

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

CHRISTIANE WAHAST ÁVILA

**ADESÃO FARMACOLÓGICA AO ANTICOAGULANTE ORAL E OS FATORES QUE
INFLUENCIAM NA ESTABILIDADE DO ÍNDICE DE NORMATIZAÇÃO
INTERNACIONAL**

Porto Alegre

2007

CHRISTIANE WAHAST ÁVILA

**ADESÃO FARMACOLÓGICA AO ANTICOAGULANTE ORAL E OS FATORES QUE
INFLUENCIAM NA ESTABILIDADE DO ÍNDICE DE NORMATIZAÇÃO
INTERNACIONAL**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Enfermagem da Escola de Enfermagem da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, como requisito parcial para aquisição do título de Enfermeiro.

Orientador: Profª Drª Eneida R. Rabelo da Silva

Porto Alegre

2007

RESUMO

Realizou-se um estudo transversal contemporâneo de agosto a outubro de 2007, com o objetivo de relacionar à estabilidade do índice de normatização internacional (INR) com diversos fatores como adesão, idade, escolaridade, nível sócio-econômico, interação com outras medicações, comorbidades, ingesta de vitamina K e custo das medicações. Foi realizado no ambulatório de Anticoagulação (ACO) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, RS. Incluiu-se pacientes anticoagulados cronicamente por qualquer indicação clínica e que comparecessem às consultas no ambulatório de ACO; excluiu-se pacientes com déficit cognitivo ou seqüelas neurológicas que podiam comprometer o preenchimento do instrumento. Para a avaliação da adesão foi utilizada a Escala de Adesão de Morisky. Incluiu-se 156 pacientes com idade média de 57 ± 13 anos, (53,8%) do sexo masculino; 61(39,1%) dos pacientes tiveram alta adesão referida, 91(58,3%) média adesão e apenas 4(2,6%) referiram baixa adesão ao tratamento; 117 pacientes (75%) mantiveram-se com estabilidade do INR de até 50% e apenas 39 (25%) tiveram estabilidade maior ou igual a 75%. Os pacientes que tinham menos tempo de anticoagulação apresentaram maior estabilidade do que aqueles anticoagulados há mais tempo. O custo mensal foi outro fator relacionado à estabilidade do INR sendo que os pacientes que gastavam menos com a medicação permaneciam mais estáveis. Os pacientes que gastavam mais com medicação também foram os que apresentaram adesão menos satisfatória.

Descritores: Anticoagulantes, Índice de Normatização Internacional, Monitorização Ambulatorial.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Tabela 1 - Características demográficas e clínicas.	16
Tabela 2 - Escala de Adesão de Morisky.	17
Tabela 3 - Fatores relacionados à estabilidade do INR.....	17

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	6
2	REVISÃO DE LITERATURA	8
3	OBJETIVOS.....	12
3.1	Objetivo geral	12
3.2	Objetivos específicos.....	12
4	PACIENTES E MÉTODOS.....	13
4.1	Delineamento do Estudo.....	13
4.2	Local e período	13
4.3	População.....	13
4.3.1	CrITÉrios de Inclusão	13
4.3.2	CrITÉrios de Exclusão	14
4.4	CÁlculo da Amostra	14
4.5	Instrumento para Coleta de Dados	14
4.6	Análise dos Dados	15
4.7	Aspectos Éticos	15
5	RESULTADOS.....	16
6	DISCUSSÃO.....	19
7	CONSIDERAÇÕES FINAIS	22
7.1	Limitações do estudo	22
8	REFERÊNCIAS	23
	ANEXO A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	27
	ANEXO B - ESCALA DE ADESÃO DE MORISKY.....	28
	ANEXO C – CARTA DE APROVAÇÃO GPPG	29
	ANEXO D – CARTA DE APROVAÇÃO COMPESQ	30
	APÊNDICE A - FICHA DE AVALIAÇÃO CLÍNICA	31

1 INTRODUÇÃO

A adesão de pacientes com doenças crônicas ao tratamento farmacológico ou não-farmacológico é um grande desafio para equipe de saúde, principalmente porque a má adesão pode contribuir substancialmente para o aparecimento de outras comorbidades, aumento no número de internações e, conseqüentemente, custos elevados ao sistema de saúde (OIGMAN, 2006).

No contexto de tratamentos farmacológicos crônicos, por exemplo, o uso da terapia anticoagulante tem aumentado significativamente nas últimas décadas em virtude de sua eficácia e segurança comprovadas e pelo fato das inúmeras indicações. Contudo, a instabilidade da terapia anticoagulante tem sido um problema desde a descoberta das drogas cumarínicas, devido ao risco de hemorragias e trombose, configurando-se estas complicações em causas de má adesão ao tratamento farmacológico (BOOTH *et al.*, 1997).

A estabilidade da anticoagulação (ACO) está relacionada, além da adesão, com diversos fatores, como idade, uso concomitante de outras medicações, comorbidades, polimorfismos genéticos e a ingesta de vitamina K (SCONCE *et al.*, 2006).

Recentemente uma revisão sistemática através de técnica de meta-regressão documentou quais os fatores que influenciavam significativamente o controle da ACO. Foram incluídos 67 estudos (estudos de coorte e randomizados) que faziam aferição seriada do índice de normatização internacional (INR) em pacientes anticoagulados e relataram a proporção de tempo em que o INR permanecia fora do nível terapêutico. Os resultados demonstraram que os pacientes estavam dentro da faixa terapêutica 63% do tempo. Os pacientes permaneciam grande parte do tempo com o INR fora do alvo, sendo que os pacientes atendidos em clínicas de ACO demonstram controle do INR significativamente superior aos atendidos em clínicas não especializadas (WALRAVEN *et al.*, 2006).

Uma metanálise publicada este ano sobre a ocorrência de eventos hemorrágicos e tromboembólicos em pacientes anticoagulados, incluiu 35 estudos (14 que descreveram somente hemorragias, 8 que descreveram apenas eventos tromboembólicos e 23 que descreveram a ocorrência de ambos) que no momento do evento estavam com o INR fora da faixa terapêutica. Resultados desta metanálise demonstraram que 44% dos eventos hemorrágicos ocorriam quando

o INR estava acima da faixa terapêutica e 48% dos eventos tromboembólicos aconteciam quando o INR estava abaixo do alvo (OAKE *et al.*, 2007).

2 REVISÃO DE LITERATURA

A adesão é definida como a situação na qual o comportamento do paciente corresponde ao conselho médico ou de saúde, avaliada pelo comparecimento às consultas marcadas, à tomada das medicações ou pelas mudanças de estilo de vida (OMS, 2003).

A adesão de pacientes com doenças crônicas ao tratamento farmacológico ou não-farmacológico é um grande desafio para equipe de saúde, principalmente porque a má adesão pode contribuir substancialmente para o aparecimento de outras comorbidades, aumento no número de internações e, conseqüentemente, custos elevados ao sistema de saúde (OIGMAN, 2006).

No contexto de tratamentos farmacológicos crônicos, por exemplo, o uso da terapia anticoagulante tem aumentado significativamente nas últimas décadas em virtude de sua eficácia e segurança comprovadas e pelo fato de suas inúmeras indicações. Contudo, a instabilidade da terapia anticoagulante tem sido um problema desde a descoberta das drogas cumarínicas, devido ao risco de hemorragias e trombose, configurando-se estas complicações em causas de má adesão ao tratamento farmacológico (BOOTH *et al.*, 1997).

Dentro do cenário cardiovascular, são inúmeras as situações clínicas onde a anticoagulação oral crônica (ACO) é indicada. De acordo com as diretrizes *do American College of Cardiology* e *American Heart Association* a ACO é indicada para a prevenção e tratamento da trombose venosa profunda, infarto agudo do miocárdio, próteses valvulares metálicas e biológicas (nos primeiros 3 meses), fibrilação atrial, estenose mitral e miocardiopatia dilatada (com fibrilação atrial ou embolia periférica), trombos intracardíacos, entre outras (HIRSH *et al.*, 2003).

Na última década, para padronizar os exames entre laboratórios foi adotado um sistema de proporção normatizada internacional (INR). O INR é a proporção entre o tempo de protrombina (TP) do paciente e um TP para controle obtido por um método padronizado que utiliza uma tromboplastina padrão primária (humana) da Organização Mundial de Saúde. O INR típico visado é de 2,0 a 3,0, exceto para os pacientes com próteses valvulares (VAN DER MEER *et al.*, 1993).

A estabilidade da ACO está relacionada, além da adesão, com diversos fatores, como idade, uso concomitante de outras medicações, comorbidades, polimorfismos genéticos e a ingestão de vitamina K (SCONCE *et al.*, 2006).

O custo das medicações também deve ser considerado uma das causas para a não-adesão ao tratamento. Este fator é, sem dúvida, um grande entrave para a adesão e, portanto, deve ser contextualizado principalmente em países como o Brasil, onde o acesso às medicações, em muitos casos é restrito (LEITE *et al.*, 2003).

O tratamento da população de baixo nível sócio-econômico e de baixa escolaridade com ACO tem sido visto como um desafio, sendo muitas vezes contra-indicado por alguns profissionais. Isso se dá pela dificuldade de entendimento à terapia instituída e acesso aos serviços de saúde, fatores que poderiam aumentar a frequência de complicações (SANTOS *et al.*, 2006).

Diversos estudos evidenciam que um dos fatores decisivos para a adesão é a confiança depositada pelo paciente na prescrição, na equipe de saúde ou no médico pessoalmente (NEMES *et al.*, 2000).

Alguns instrumentos direcionados para avaliar a adesão são descritos na literatura, a Escala de Adesão de Morisky é a mais utilizada. Esta, constituída de quatro perguntas básicas sobre horário, esquecimento, percepção de efeitos colaterais e a ausência de sintomas com escore variando de 0 (alta adesão) a 4 (baixa adesão). Esta avaliação permite também discriminar se o comportamento de baixo grau de adesão é do tipo intencional ou não intencional, sendo também possível caracterizar pacientes portadores de ambos os tipos de comportamento de baixa adesão (SEWITCH *et al.*, 2003).

Um estudo transversal publicado em 2004 com o objetivo de avaliar e identificar a adesão referida ao uso de medicações cardiovasculares crônicas demonstrou que 49 (13%) dos 377 pacientes incluídos foram categorizados através da escala de Morisky como pouco aderentes ao tratamento medicamentoso. Entretanto, apenas 12 (3%) dos pacientes obtiveram escore maior que 3. (SHALANSKY *et al.*, 2004).

Recentemente um instrumento denominado Duke Anticoagulation Satisfaction Scale (DASS) para ser utilizado em pacientes anticoagulados, ainda em processo de validação, foi desenvolvido para mensurar os aspectos positivos e negativos da ACO e sua influência na qualidade de vida (QV). A validação inicial do DASS (n=220) demonstrou que o

descontentamento com a ACO leva à diminuição da adesão ao tratamento, controle inadequado do INR e desfechos clínicos negativos. Além disso, este instrumento mostrou-se adequado para identificar as razões desses impactos, o que auxilia o desenvolvimento de estratégias para minimizar estes eventos (SAMSA *et al.*, 2000).

Um estudo transversal que incluiu 122 pacientes atendidos em clínicas de ACO avaliou o conhecimento e a adesão à terapia com warfarin através de um questionário com escore máximo de 1.0. Resultados deste estudo demonstraram que o conhecimento sobre a terapia anticoagulante era insatisfatório, com um escore máximo de 0.48 ± 0.18 . (TANG *et al.*, 2003).

Estudos recentes que comparam pacientes tanto em acompanhamento com profissionais especializados em clínicas de anticoagulação quanto em acompanhamento sob educação sistemática da terapêutica anticoagulante têm apresentado um melhor controle do INR na faixa terapêutica. (TAYYAB, 2004). Neste contexto, um estudo transversal que incluiu 52 pacientes comparou os efeitos da educação na adesão, no conhecimento e QV em duas clínicas de ACO, identificando que o controle da ACO está associado com a adequada adesão e não está relacionado com variáveis demográficas, com o conhecimento sobre a terapêutica utilizada ou com a percepção da QV (DAVIS *et al.*, 2005).

Embora, por um lado, alterações no estilo de vida quanto à realização de exames sanguíneos frequentes, ajuste nas doses da ACO, hábitos alimentares e outras atividades possam ser considerados por alguns pacientes como barreiras que dificultam a adesão, por outro, a educação e o acompanhamento sistemático de enfermagem têm demonstrado resultados satisfatórios na diminuição de eventos trombóticos ou sangramento, o que implica na melhora da QV (SHIMABUKURO *et al.*, 2004).

Um estudo de coorte prospectivo publicado este ano com 136 pacientes comparou o efeito da adesão no controle da ACO em três clínicas dos Estados Unidos. Foram instalados nas caixas das medicações dispositivos eletrônicos para monitorar quantas vezes estas eram abertas e registrar cada vez que os pacientes retiravam a medicação da caixa, funcionando como um diário de suas doses. Além disso, os participantes preenchiam um formulário onde constavam alterações nas medicações, uso de álcool e ingestão de alimentos ricos em vitamina K. Os resultados demonstram que, pelo menos 92% dos pacientes perderam ou abriram uma caixa a mais; 36% mais do que isso; e 4% tiveram mais que 10% de caixas extras abertas. Houve uma relação

significativa entre a baixa adesão e a hipoanticoagulação. Já a alta adesão estava relacionada à hiperanticoagulação (KIMMEL *et al.*, 2007).

Devido ao grande número de pacientes que fazem uso da ACO, aliado à necessidade de um acompanhamento mais sistemático e freqüente dos mesmos, surgiu em agosto de 1999, através de uma iniciativa da Equipe de Cardiologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), a criação do grupo de ACO conduzido por enfermeiros. As consultas são realizadas em grupos de 4 pacientes. Na primeira consulta estes recebem orientações relativas ao tratamento como cuidado com as medicações concomitantes em uso, riscos e benefícios do tratamento e alimentação. Em todos os encontros são consideradas as queixas dos pacientes, esclarecidas dúvidas quanto ao tratamento e avaliados os resultados dos exames TP e pelo INR individualmente. Baseado nesses dados o enfermeiro discute com a equipe médica a conduta para cada paciente, com base no objetivo de INR estabelecido previamente para cada indicação.

O meu interesse surgiu através de envolvimento como bolsista de iniciação científica em um projeto de ACO em andamento. Este estudo trata-se de um ensaio clínico randomizado com o objetivo de avaliar o impacto de modificações dietéticas de vitamina K sobre o controle da ACO. Resultados preliminares deste estudo que encontra-se em andamento demonstram que não há correlação entre a adesão referida ao uso do anticoagulante e a estabilidade do INR, ou seja, mesmos os pacientes com adesão insatisfatória ao uso da medicação permaneceram dentro de níveis considerados terapêuticos neste estudo. Desta forma, a ausência de dados quanto à relação da adesão e nível alvo de INR publicados no Brasil, o grande número de pacientes em uso de ACO me motivou a desenvolver este estudo para avaliar os outros fatores que podem interferir com a adesão ao tratamento e estabilidade do INR.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Relacionar à estabilidade do INR com os diversos fatores como, adesão, idade, escolaridade, nível sócio-econômico, interação com outras medicações, comorbidades, ingesta de vitamina K e custo das medicações.

3.2 Objetivos específicos

- a) Relacionar à estabilidade ao tempo de uso de anticoagulação;
- b) Relacionar à adesão com a ocorrência de complicações prévias (sangramento ou eventos tromboembólicos);
- c) Relacionar o tempo de anticoagulação com a ocorrência de complicações prévias (sangramento ou eventos tromboembólicos).

4 PACIENTES E MÉTODOS

4.1 Delineamento do Estudo

Tratou-se de um estudo transversal contemporâneo, segundo Hulley *et al.*, é um estudo que todas as mensurações são realizadas em uma única ocasião, sem período de acompanhamento. Sorteia-se uma amostra da população e examinam-se as distribuições das variáveis dentro dessa amostra e com isso é possível inferir causa e efeito a partir das associações entre as variáveis definidas, com base em diversas fontes, como preditora e desfecho (HULLEY *et al*, 2003).

4.2 Local e período

Este estudo foi desenvolvido no ambulatório de Anticoagulação do HCPA, localizado na zona 16, terças-feiras, quintas-feiras e sextas-feiras à tarde. , de agosto a outubro de 2007.

4.3 População

Pacientes anticoagulados cronicamente por qualquer indicação que compareceram às consultas de enfermagem no ambulatório de Anticoagulação do HCPA.

4.3.1 Critérios de Inclusão

- a) Pacientes de ambos os sexos;
- b) Com idade \geq 18 anos;
- c) Que faziam uso de ACO e que compareçam as consultas em grupo no ambulatório de anticoagulação;

- d) Pacientes que concordaram em participar do estudo.

4.3.2 Critérios de Exclusão

- a) Pacientes com déficit cognitivo ou seqüelas neurológicas que podiam comprometer o preenchimento do instrumento.

4.4 Cálculo da Amostra

Considerando um poder de 80% e um nível de significância de 5% para detectar uma diferença de 23% de estabilidade entre os pacientes que têm boa e má adesão referida, será necessário incluir 156 pacientes.

4.5 Instrumento para Coleta de Dados

Foi aplicada uma escala de adesão ainda em processo de validação, a Escala de Adesão de Morisky, composta de 4 questões dicotômicas com escore variando de 0 (alta adesão) a 4 (baixa adesão), conforme demonstrado no ANEXO B. O paciente foi classificado no grupo de alto grau de adesão, quando as respostas para todas as perguntas eram negativas e no grupo de média adesão quando uma ou duas das respostas eram afirmativas. Porém, quando 3 ou 4 respostas eram afirmativas, o paciente era classificado no grupo de baixo grau de adesão. (MORISKY *et al.*, 1986).

A estabilidade do INR foi calculada pelo número de INRs dentro do nível terapêutico dividido pelo número de INRs coletados.

Foi elaborado para este estudo um instrumento (APÊNDICE) que contém variáveis clínicas (peso, altura, indicação primária da ACO, comorbidades, tratamento farmacológico, etc.) e demográficas (situação sócio-econômica, nível de escolaridade, etc.). Como não era possível mensurar a quantidade exata de vitamina K ingerida, este dado foi estimado de acordo com o

número de vezes que os pacientes consumiram alimentos ricos em vitamina K na semana anterior ao teste do TP/INR, conforme o que informaram na ficha de avaliação clínica.

4.6 Análise dos Dados

Os dados foram inseridos em uma tabela do Programa Excel for Windows. As análises foram realizadas com o pacote estatístico Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 14.0. As variáveis contínuas estão expressas como média \pm desvio padrão para aquelas com distribuição normal e mediana e intervalo interquartil (percentis 25 e 75) para dados não paramétricos. As variáveis categóricas estão expressas como percentuais. Os grupos foram comparados pelo teste qui-quadrado de Pearson e t de student. Para as associações de dados não paramétricos utilizou-se o teste de Mann Whitney e Wilcoxon. Um valor de P bicaudal menor que 0,05 foi considerado estatisticamente significativo.

4.7 Aspectos Éticos

O projeto de pesquisa foi elaborado em consonância com as “Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisas Envolvendo Seres Humanos”, aprovadas pelo Conselho Nacional de Saúde, resolução número 196, de 1996. Foi obtido termo de “consentimento livre e esclarecido” (ANEXO A) junto a cada paciente incluído no estudo. O projeto foi submetido à Comissão de Pesquisa da Escola de Enfermagem – UFRGS e posteriormente ao Comitê de Ética e Pesquisa do HCPA.

5 RESULTADOS

Incluiu-se neste estudo 156 pacientes anticoagulados cronicamente por qualquer indicação clínica. A média de idade foi de $57,4 \pm 13$ anos, 84 (53,8%) dos pacientes eram do sexo masculino e possuíam uma mediana de 2 (1-4) anos de estudo, sendo na sua maioria, inativos 121 (77,6%). Quanto ao estado civil, os pacientes eram predominantemente casados 120 (76,9%) e residiam com familiares 145 (92,9%). A principal indicação da necessidade do uso de anticoagulação oral na população em estudo foi de fibrilação atrial 53 (34,2%). As demais características estão demonstradas na Tabela 1.

Tabela 1 - Características demográficas e clínicas.

Características	Amostra n (156)
Idade (anos)	57,4±13
Sexo (masculino)	84 (53,8)
Anos de estudo*	2 (1-4)
Estado civil (casados)	120 (76,9)
Ocupação	
Ativos	35 (22,4)
Inativos	121 (77,6)
Renda mensal	3±2,15
Custo mensal com anticoagulante *	15 (10-20)
Indicação ACO	
Fibrilação atrial	53 (34)
Prótese mecânica mitral	45 (28,8)
Prótese mecânica aórtica	43 (27,6)
Outras	15 (9,6)
Tempo Anticoagulação*	27,5 (10-52)
Tempo Grupo*	12 (3-31)
Fármaco anticoagulante	
Warfarin	135 (86,5)
Marcoumar	21 (13,5)
Medicações que interferem	
Ácido acetil salicílico	70 (45,5)
Outras	102 (63,8)

Nota : Valores expressos como média ± desvio padrão, n (%) ou *mediana (percentil 25; percentil 75).

Fonte: Pesquisa direta: próprios autores. Porto Alegre (RS), 2007.

Quanto à adesão ao tratamento farmacológico, avaliada pela escala de Morisky, 61(39,1%) dos pacientes tiveram alta adesão referida, 91(58,3%) média adesão e apenas 4(2,6%) referiram baixa adesão ao tratamento. Dados expressos na Tabela 2.

Tabela 2 - Escala de Adesão de Morisky.

Pctes responderam “sim” para	Adesão	n (156)
0 (nenhuma questão)	Alta	61(39,1)
1 questão		42 (26,9)
2 questões	Média	49 (31,4)
3 questões		4 (2,6)
4 questões	Baixa	0

Nota 1: Variáveis categóricas n(%).

Fonte: Pesquisa direta: próprios autores. Porto Alegre (RS), 2007.

Quanto à estabilidade do INR, 117 (75%) pacientes mantiveram-se com estabilidade de até 50% e apenas 39(25%) tiveram estabilidade maior ou igual a 75. Quando se relacionou à estabilidade com os fatores como adesão, idade, escolaridade, interação com outras medicações, comorbidades e ingesta de vitamina K observou-se que não houve uma associação significativa. Já os pacientes que tinham menos tempo de anticoagulação apresentaram maior estabilidade do que aqueles anticoagulados há mais tempo. O custo mensal foi outro fator relacionado à estabilidade do INR sendo que, os pacientes que gastavam menos com a medicação permaneciam mais estáveis ($P < 0,05$). Dados expressos na tabela 3.

Tabela 3 - Fatores relacionados à estabilidade do INR.

	Estabilidade \geq 75%	Estabilidade até 50%	P
Custo mensal ^{1 2}	12 (9-19)	15 (11-20)	S ³
Tempo de ACO ¹	18 (7-36)	36 (12-60)	S

Nota 1: Valores expressos como mediana (percentil 25; percentil 75).

Nota 2: Valor expresso em reais;

Nota 3: S = P significativo ($P < 0,05$).

Nota 4: Testes utilizados: Mann-Whitney e Wilcoxon.

Fonte: Pesquisa direta: próprios autores. Porto Alegre (RS), 2007.

Dos pacientes avaliados 68 (42,5%) deixaram, pelo menos uma vez, de tomar o anticoagulante sendo que, desses 57 (83,8%) tiveram estabilidade de até 50% ($P < 0,05$).

Em relação à ocorrência de complicações prévias (eventos hemorrágicos ou tromboembólicos) observou-se que foi relativamente pequeno o número de pacientes que apresentaram eventos tromboembólicos ao longo do tratamento 4(2,6%). Os eventos hemorrágicos foram os mais prevalentes sendo que, 41(26,5%) dos pacientes apresentaram sangramento menor e 17 (11%) dos pacientes apresentaram sangramento maior. Quando se relacionou à ocorrência destes eventos com a adesão ao tratamento farmacológico, ao uso de medicações que interagem com drogas cumarínicas ou ao tempo de ACO não foi encontrada uma relação significativa.

Quanto aos fatores que influenciaram a adesão ao tratamento farmacológico encontrou-se uma associação significativa entre custo das medicações e adesão ao tratamento farmacológico. Os pacientes que apresentaram adesão satisfatória 61(38,12%) gastavam uma mediana de R\$ 14 (10-17) com a medicação. Já os pacientes que apresentaram baixa ou média adesão gastavam com o anticoagulante uma mediana de R\$ 18 (12-20) ($P < 0,05$).

6 DISCUSSÃO

Demonstrou-se neste estudo que um pouco mais da metade dos pacientes tiveram média ou baixa adesão referida. Mesmo vinculados a um ambulatório específico, com acompanhamento regular, apenas 39 (25%) tiveram estabilidade maior ou igual a 75%. Os fatores relacionados à estabilidade foram o custo das medicações e o tempo de anticoagulação. Também foi encontrada uma associação significativa entre o custo das medicações e a adesão ao tratamento. Houve um pequeno número de eventos tromboembólicos, apesar de alguns casos de subanticoagulação registrados. Os sangramentos, em sua maioria, foram de pouca relevância.

O tempo em que os pacientes permaneceram dentro do INR alvo foi inferior ao publicado na sétima conferência do *American College of Chest Physicians* sobre tratamento antitrombótico e trombolítico de 2004, que reporta estudos com INR alvo alcançado em 50 a 70% do tempo, aproximadamente (ASHELL *et al.*, 2004). No entanto, o baixo percentual de pacientes que alcançaram o INR alvo no presente estudo vai ao encontro de dados disponíveis na literatura internacional. Mesmo estudos realizados em países desenvolvidos, com uma população com nível de escolaridade mais elevado, demonstram baixas taxas de estabilidade. Portanto, não parece interessar o fato de pertencer a um país desenvolvido ou ter mais anos de estudo, uma vez que, o problema da utilização do tratamento crônico com monitorização freqüente parece ser semelhante para todos os pacientes.

Embora alguns estudos na literatura tenham demonstrado que a estabilidade da anticoagulação está relacionada com fatores como a adesão, idade, escolaridade, interação com outras medicações, comorbidades e ingestão de vitamina K (SCONCE *et al.*, 2006; KIMMEL *et al.*, 2007; SHALANSKY *et al.*, 2004), não foi encontrada associação com estes fatores neste estudo.

A adesão não estava relacionada com a estabilidade do INR no presente estudo. Podemos inferir que isso se deve às diferenças nos métodos de avaliação que, em estudos que demonstram o impacto da adesão sobre a estabilidade do INR utilizaram-se outros instrumentos de avaliação como, por exemplo, dispositivos eletrônicos.

A idade média dos pacientes incluídos foi de 57 anos, característica um pouco diferente do que se encontrou em alguns estudos que demonstram que pacientes idosos, com idade superior a 70 anos têm controle menos adequado da ACO, sendo que sangramentos são as complicações

mais freqüentes nesta população (PAUTAS *et al.*, 2006). Neste contexto, a educação e o acompanhamento sistemático de enfermagem têm demonstrado resultados satisfatórios na diminuição de eventos trombóticos ou sangramento, o que implica na melhora da qualidade de vida destes pacientes (SHIMABUKURRO *et al.*, 2004).

Um grande número de pacientes fazia uso de uma ou mais medicações que interagem com o warfarin, porém, a ocorrência de complicações ou a instabilidade do INR não foram atribuídas ao uso concomitante destas drogas. Uma vez que as medicações mais utilizadas pelos pacientes (propranolol, sinvastatina, omeprazol, amiodarona, etc.), com exceção do ácido acetil salicílico, foram classificadas como tendo pouca probabilidade de interação por uma revisão sistemática publicada em 2005. Esta revisão também demonstrou que, embora, o número de drogas que interagem com o warfarin continue aumentando, os estudos realizados até hoje tratam-se de estudos pequenos e que incluíram poucos pacientes (HOLBROOK *et al.*, 2005).

Alguns ensaios clínicos randomizados de estratégia de dieta têm demonstrado o impacto da mudança da ingesta de vitamina K no controle da ACO. Como nosso estudo trata-se de um estudo observacional e não de estratégia dietética não foi possível demonstrar de fato a influência da ingesta vitamina k na estabilidade destes pacientes.

O tempo de anticoagulação e o custo da medicação estavam relacionados com a estabilidade do INR sendo que os pacientes anticoagulados há menos tempo e os que gastavam menos com a medicação mantiveram-se mais estáveis. Entretanto, não encontramos na literatura estudos que tenham relacionado estes fatores com a estabilidade da anticoagulação. Podemos atribuir isto ao fato de que a falta de dinheiro foi a principal causa de interrupção do tratamento, tendo contribuído para maior instabilidade dos pacientes. No entanto, estes são dados referentes ao momento da entrevista e podem não refletir a verdadeira influência da falta de dinheiro ao longo de todo o tratamento. O fato de os pacientes anticoagulados há menos tempo terem apresentado maior estabilidade pode estar associado ao fato de que no período inicial de tratamento, esses são acompanhados de maneira mais intensiva pela necessidade de ajustes nas doses da medicação.

Poucos pacientes apresentaram complicações sendo na sua maior parte, sangramentos pequenos e que não resultaram em hospitalizações. As complicações hemorrágicas, principalmente intracranianas e gastrointestinais, são as mais temidas quando se prescreve anticoagulação oral. De acordo com dados apresentados por LEVINE *et al* em consenso

internacional, os principais determinantes de sangramentos são a flutuação do INR, valores de INR acima de 5 e uso de outras drogas concomitantes (especialmente antiagregante plaquetário). Apesar disso, as taxas anuais de sangramento clinicamente relevante (intracerebral e trato gastrointestinal) se encontram em torno de 1,3% quando o INR permanece na faixa terapêutica de 2 a 3, o que corresponde aproximadamente ao encontrado no presente estudo.

Os pacientes que apresentaram adesão satisfatória gastavam menos com a medicação em relação a aqueles que apresentaram média ou baixa adesão. Encontramos resultados semelhantes a outro estudo publicado na década de 70 que procurou avaliar o impacto do custo das medicações na adesão ao tratamento farmacológico. Neste estudo, o principal fator relatado para a não adesão ao tratamento por idosos foi o alto custo das medicações. Além disso, o custo das prescrições do pacientes não-aderentes era em média o dobro do custo mensal. (BRAND et al., 1977). Um estudo publicado em 1996 também encontrou como ponto importante da não-adesão à prescrição, ou seja, o acesso econômico à medicação em 39,1% dos pacientes atendidos em pronto-socorro pediátrico. Esse estudo também demonstrou que o menor número de medicamentos e o menor custo melhoram a adesão. (PESSOA et al, 1996). Esse fator é, sem dúvida, um grande entrave para a adesão e deve ser um dos aspectos contextualizados principalmente em países como o Brasil. No entanto, alguns estudos que relatam alto índice de não-adesão, não referenciam a questão da disponibilidade dos medicamentos. Portanto, só a partir do momento em que sabemos se o paciente tem acesso ou não ao medicamento podemos questionar a adesão ao tratamento. Contudo, estudos recentes que comparam pacientes tanto em acompanhamento com profissionais especializados em clínicas de anticoagulação quanto em acompanhamento sob educação sistemática de enfermagem têm apresentado resultados positivos no que diz respeito a melhora da adesão e do conhecimento do paciente sobre a terapia instituída (TAYYAB, 2004).

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com os resultados obtidos neste estudo foi possível demonstrar que fatores como, adesão, idade, escolaridade, interação com outras medicações, comorbidades e ingestão de vitamina K não tiveram influência sobre a estabilidade do INR. No entanto, demonstrou-se que as dificuldades econômicas constituíam-se em barreiras para a adesão à terapia anticoagulante e que a falta de acesso à medicação é, muitas vezes, pouco valorizada por alguns profissionais.

Considerando o grande número de pacientes com indicação precisa de anticoagulação oral e que não alcançam níveis terapêuticos de INR mesmo acompanhados em um ambulatório especializado, torna-se essencial a identificação de preditores clínicos de sub-anticoagulação e hiper-anticoagulação neste contexto. Novos estudos são necessários para identificar e corrigir os obstáculos para uma anticoagulação crônica adequada e segura. O conhecimento destes dados pode permitir o desenvolvimento de estratégias específicas dentro do cenário de atendimento ambulatorial desenvolvido por enfermeiros, tornando o acompanhamento de enfermagem ainda mais qualificado e, com isso, melhorar a adesão ao tratamento, a qualidade, a compreensão, o manejo do cuidado ao paciente submetido à anticoagulação, minimizando o risco de complicações tromboembólicas e hemorrágicas.

7.1 Limitações do estudo

A escala de adesão de Morisky é amplamente utilizada para avaliar a adesão à terapia medicamentosa, porém encontramos algumas limitações ao aplicá-la aos pacientes anticoagulados. Este teste tende a superestimar a não-adesão e não dá ao paciente a oportunidade de expressar suas dificuldades e seu entendimento a respeito do tratamento. Portanto, torna-se necessário o desenvolvimento de outros instrumentos para avaliação da adesão, principalmente em pacientes usuários de anticoagulantes orais.

Outro fator identificado com sendo uma limitação foi a forma de avaliar a ingestão de vitamina K, justamente porque sabemos que a inconstância da ingestão pode contribuir para mudanças nos níveis de INR.

8 REFERÊNCIAS

ASHELL J. *et al.* The Pharmacology and management of the vitamin K antagonist. The Seventh Conference of the American Chest Physicians on antithrombotic and thrombolytic therapy. **Chest**; v 126, p. 204-233, 2004.

BARBER, N *et al.* Patient's problems with new medication for chronic condition. **Qual Saf Health Care**, v. 13, p. 172-175, nov, 2003.

BOOTH ,S.L *et al.* Dietary intake and adequacy of vitamin K. **J Nutr**, v. 128, n. 785, p. 88, 1998.

BRAND, F.N *et al.* Effect of economic barriers to medical care on patients' noncompliance. **Public Health Rep**, v. 92, n. 1, p. 72–78, Janeiro, 1977 .

COURIS, R.R *et al.* Assessment of healthcare professionals' knowledge about Warfarin – vitamin K drug – nutrient interactions. **J Am Coll Nutr**, v. 19, n. 4, p. 439-445, 2000.

DAVIS, N. J *et al.* Impact of adherence, knowledge, and quality of life on anticoagulation control. **Ann. Pharmacother**, v. 39, p. 632-636, 2005.

FITZMAURICE, D.A *et al.* A systematic review of outcome measures reported for the therapeutic effectiveness of oral anticoagulation. **J Clin Pathol**, n. 56, p. 48-51, jul, 2002.

GINSBERG , J.A. Anticoagulation therapy. **Hematology**, p. 339-357, 2001

HIRSH, J *et al.* American Heart Association/American College of Cardiology Foundation Guide to Warfarin Therapy. **Circulation**, n. 107, p. 1692–1711, 2003.

HOLBROOK, A.M *et al.* Systematic overview of warfarin and its drug and food interactions. **Arch. Intern. Med**, v. 165, maio 2005.

HULLEY, S. B. **Delineando a pesquisa clínica: uma abordagem epidemiológica**. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, p. 127-128, 2003.

KIMMEL, S. E *et al.* The influence of patient adherence on anticoagulation control with warfarin. **Arch Intern Med**, v. 167, p. 229-235, fev, 2007.

KRIPALANI, S *et al.* Interventions to enhance medication adherence in chronic medical conditions. **Arch Intern Med**. n 167, p. 40-549, mar, 2007.

LEITE, S. N *et al.* Adesão à terapêutica medicamentosa: elementos para a discussão de conceitos e pressupostos adotados na literatura. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 8, n. 3, p. 775-782, 2003.

MORISKY, D. E *et al.* Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. **Medical Care**, v. 24, n. 1, p. 67-74, jan, 1986.

MOSCA, L *et al.* National study of physician awareness and adherence to cardiovascular disease prevention guidelines. **Circulation**, n. 111, p. 499-510, 2005.

NEMES, M. I. B *et al.* *Aderência ao tratamento por antiretrovirais em serviços públicos no estado de são paulo*. **Ministério da Saúde**, Brasília, 2000.

OIGMAN, W. Métodos de avaliação da adesão ao tratamento anti-hipertensivo. **Rev Bras Hipertens**, v.13, n. 1, p. 30-34, 2006.

OSTERBERG, L *et al.* Adherence to medication. **N Engl J Méd**, n. 453, p. 487-497, ago, 2005.

PHATAK, H. M *et al.* Relationships between beliefs about medications and nonadherence to prescribed chronic medications. **The Annals of Pharmacotherapy**, v. 40, n. 10, p. 1737-1742, set, 2006.

SAMSA, G. P *et al.* Quality of anticoagulation management among patients with atrial fibrillation. **Archives of Internal Medicine**, v. 160, n. 7, mai, 2000.

SANTOS, F. C *et al.* Complicações da terapia anticoagulante com warfarina em pacientes com doença vascular periférica: estudo coorte prospectivo. **J Vasc Bras**, v. 5, n. 3, p. 194-202, 2006.

SCONCE, E *et al.* Vitamin K supplementation can improve stability of anticoagulation for patients with unexplained variability in response to Warfarin. **Blood**, v. 109, n. 6, p. 2419-2422, mar, 2007.

SEWITCH, M.J. *et al.* Patient nonadherence to medication in inflammatory Bowel disease. **Am. J. Gastroenterol.**, v. 98, n. 7, p. 1535-1544, 2003.

SHALANSKY, S. J *et al.* Self-reported morisky score for identifying nonadherence with cardiovascular medications. **The Annals of Pharmacotherapy** v. 38, n. 9, p. 1363-1368, jul, 2004

SHIMABUKURO, T.T *et al.* Development and implementation of a nurse-managed anticoagulation program. **J Health Qual**, v. 26, n. 1, jan, 2004

TABOR, P.A *et al.* Comply with us: improving medication adherence. **Journal of pharmacy practice**, v. 17, n. 3, p. 167-181, 2004.

TANG, E. O *et al.* Relationship between patient's warfarin knowledge and anticoagulation control. **Ann. Pharmacother**, v. 37, n. 1, p. 34-39, 2003.

VAN DER MEER, F. J *et al.* Bleeding complications in oral anticoagulant therapy. An analysis of risk factors. **Archives of Internal Medicine**, v. 153, n. 13, jul, 1993

OAKE, N. *et al.* Frequency of adverse events in patients with poor anticoagulation: a meta-analysis. **CMAJ**, v 176, n 11, maio, 2007.

PAUTAS, E. *et al.* Haemorrhagic complications of vitamin K antagonists in the Elderly: risk factors and management. **Drugs Aging**, v. 23, n. 1, p. 13-25, 2006.

ROHDE, L.E *et al.* Qualidade da anticoagulação oral em ambulatório especializado de hospital terciário: um estudo piloto. **Revista HCPA**, v. 26, n. 1, 2006.

WALRAVEN, C.V *et al.* Effect of study setting on anticoagulation control. **Chest**, v 129, n 5, maio, 2006.

ANEXO A - Termo de consentimento livre e esclarecido

Adesão farmacológica e os fatores que influenciam na estabilidade do índice de normatização internacional (INR).

O Sr. (a) está sendo convidado(a) a participar de uma pesquisa que tem por objetivo avaliar os diversos fatores que podem interferir no tratamento de pessoas que usam anticoagulantes (remédios que afinam o sangue). Alguns estudos têm demonstrado que a adesão, idade, uso concomitante de outras medicações, a ingestão de alimentos ricos em vitamina K (vegetais de folhas verdes, óleo de soja entre outros) podem influenciar a estabilidade da anticoagulação (fazendo com que o sangue fique mais fino ou mais grosso).

Dentre estes fatores a adesão ao tratamento que corresponde ao conselho médico ou de saúde, comparecimento às consultas marcadas, à tomada correta das medicações ou pelas mudanças de estilo de vida, desempenha um papel fundamental.

Se o Sr(a) concordar em participar desta pesquisa será submetido a um questionário que avaliará o seu conhecimento em relação a sua doença e ao seu tratamento e a um questionário que avaliará a quantidade de vitamina K que o(a) Sr(a) ingere diariamente através de suas refeições. Também serão coletados alguns dados médicos de seu prontuário.

Asseguramos que todas as informações prestadas pelo senhor (a) são sigilosas e serão utilizadas somente para esta pesquisa, e que os dados coletados não serão identificados quando a divulgação dos resultados. Estes dados, após serem analisados, serão arquivados e ficarão à disposição por um período de 5 anos junto a pesquisadora.

Pelo presente Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, declaro que autorizo minha participação neste projeto de pesquisa, pois fui informado de forma clara e detalhada, livre de qualquer forma de constrangimento e coerção sobre os objetivos deste estudo.

A pesquisadora responsável por este projeto é a Prof^a Dr^a Eneida Rejane Rabelo da Silva, juntamente com a Acad. de Enfermagem Christiane Wahast Ávila, tendo este documento sido revisado e aprovado pelo Comitê de Ética desta Instituição.

Telefones das pesquisadoras: 81127275

Data: ____/____/____

Nome do entrevistado: _____

Nome do entrevistador: _____

Assinatura da pesquisadora

Assinatura do entrevistador

O presente documento, baseado no item IV das Diretrizes e normas Regulamentadoras para a pesquisa em saúde, do Conselho Nacional de Saúde (Resolução 196/96), será assinado em duas vias, de igual teor, ficando uma em poder do paciente e outra com o pesquisador.

ANEXO B - Escala de adesão de Morisky

Perguntas referentes ao teste de Morisky	sim	não
“Você, alguma vez, esqueceu de tomar seu remédio?”	()	()
“Você, alguma vez, é descuidado quanto ao horário de tomar seu remédio?”	()	()
“Quando você se sente bem, para de tomar seu remédio?”	()	()
“Quando você se sente mal, com o remédio, às vezes, deixa de tomá-lo?”	()	()

Fonte: (SEWITCH, 2003)

ANEXO C – CARTA DE APROVAÇÃO GPPG

ANEXO D – CARTA DE APROVAÇÃO COMPESQ

APÊNDICE A - Ficha de avaliação clínica

Dados sócio-demográficos

Nome: _____ Prontuário: _____

Sexo : Masculino Feminino

Idade: _____

Número de anos estudados: _____

Renda mensal do paciente/renda mensal da família (salários mínimos): _____

Estado civil: casado solteiro viúvo divorciado

Reside: sozinho com familiares

Endereço: _____

Telefone contato: _____

Dados clínicos

Peso corporal: _____ Kg Altura: _____ cm IMC: _____

Início da ACO: _____ Início Grupo: _____

Indicação primária da anticoagulação:

FA

Prótese valvular mecânica: mitral – aórtica

Profilaxia de TVP ou EP

Doença cerebrovascular: AITs ou AVCs

Outras:

Tempo de anticoagulação aproximado (meses): _____

INR alvo: _____

INR 1	INR 2	INR 3	INR 4

Comorbidades: _____

Tabagismo: () nunca () passado () presente: _____ cartelas por dia

Outras drogas em uso associado:

Uso crônico:

Quantas vezes na última semana o sr(a) comeu algum destes alimentos? _____

Chás verdes	Agrião
Espinafre	Alface americana
Nabo Verde	Ervilha
Brócolis	Couve-flor
Repolho	Rúcula
Couve	Pepino cru com casca
Alface crespa	Cenoura
Óleo de soja ou canola	Tomate
Bife de fígado	

