

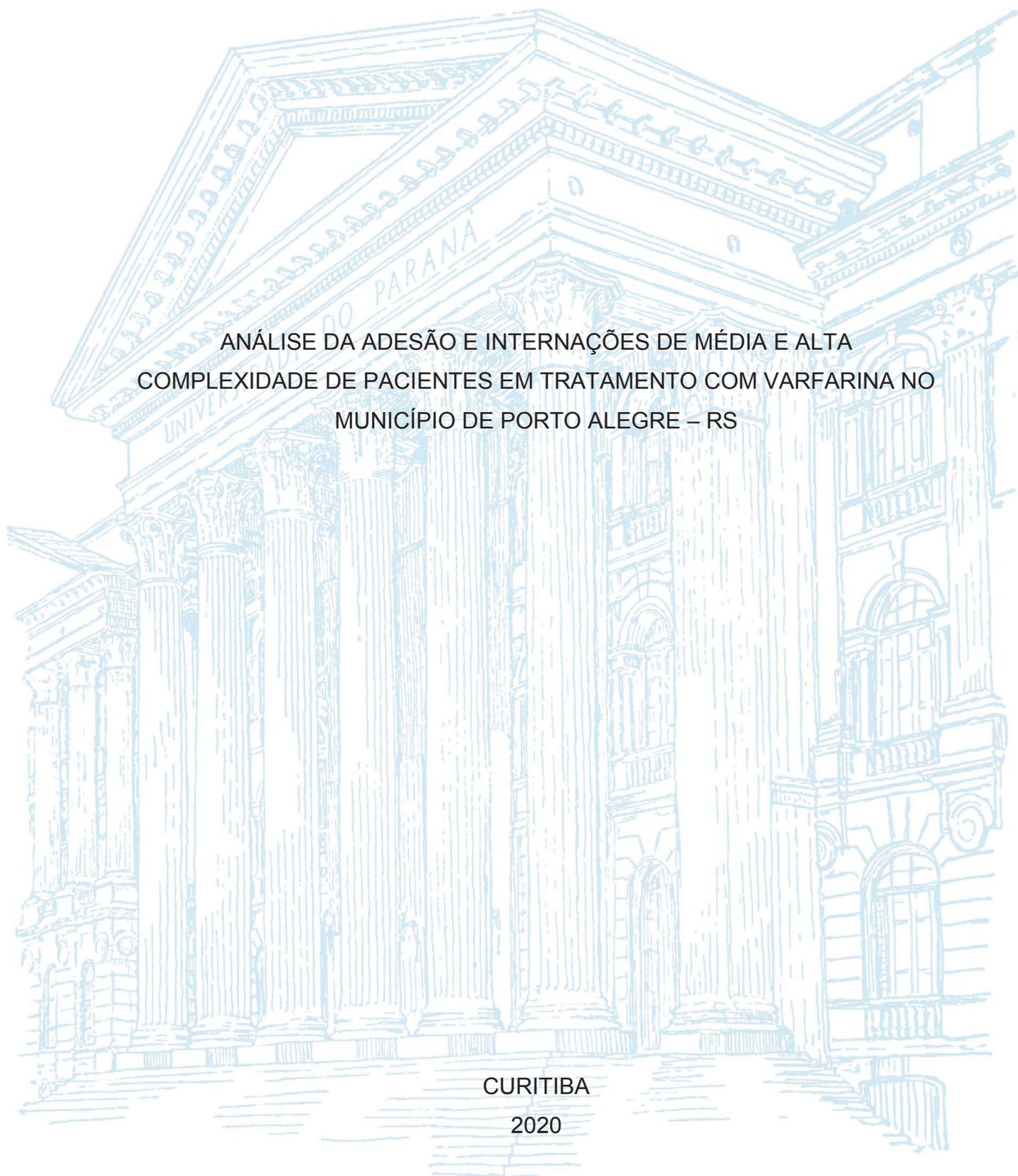
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

LEONEL AUGUSTO MORAIS ALMEIDA

ANÁLISE DA ADESÃO E INTERNAÇÕES DE MÉDIA E ALTA
COMPLEXIDADE DE PACIENTES EM TRATAMENTO COM VARFARINA NO
MUNICÍPIO DE PORTO ALEGRE – RS

CURITIBA

2020



LEONEL AUGUSTO MORAIS ALMEIDA

ANÁLISE DA ADESÃO E INTERNAÇÕES DE MÉDIA E ALTA
COMPLEXIDADE DE PACIENTES EM TRATAMENTO COM VARFARINA NO
MUNICÍPIO DE PORTO ALEGRE – RS

Dissertação apresentada ao curso de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Orientador(a): Prof. Dr. Roberto Pontarolo
Coorientador(a): Dra. Fernanda Stumpf Tonin
Coorientador(a): Prof. Dr. Fernando Fernandez-Llimos

CURITIBA

2020

Almeida, Leonel Augusto Morais

Análise da adesão e internações de média e alta complexidade de pacientes em tratamento com varfarina no município de Porto Alegre - RS [recurso eletrônico] / Leonel Augusto Morais Almeida – Curitiba, 2020.

Dissertação (mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacéuticas. Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, 2020.

Orientador: Prof. Dr. Roberto Pontarolo

Coorientadora: Dra. Fernanda Stumpf Tonin

Coorientador: Prof. Dr. Fernando Fernandez-Llimos

1. Anticoagulantes. 2. Varfarina. 3. Cooperação e adesão ao tratamento. 4. Hospitalização. 5. Dispensação. I. Pontarolo, Roberto. II. Tonin, Fernanda Stumpf. III. Fernandez-Llimos, Fernando. IV. Universidade Federal do Paraná. V. Título.

CDD 615.718

Leonardo Talone Neto CRB 9/1977



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
SETOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO CIÊNCIAS
FARMACÉUTICAS - 40031019042P8

TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em CIÊNCIAS FARMACÉUTICAS da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da Dissertação de Mestrado de **LEONEL AUGUSTO MORAIS ALMEIDA** intitulada: **ANÁLISE DA ADESAO E INTERNAÇÕES DE MÉDIA E ALTA COMPLEXIDADE DE PACIENTES EM TRATAMENTO COM VARFARINA NO MUNICÍPIO DE PORTO ALEGRE - RS**, sob orientação do Prof. Dr. **ROBERTO PONTAROLO**, que após terem inquirido o aluno e realizada a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua **APROVAÇÃO** no rito de defesa.

A outorga do título de mestre está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

CURITIBA, 14 de Fevereiro de 2023.

ROBERTO PONTAROLO

Presidente da Banca Examinadora (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ);

HELENA HIEMISCH LOBO BORSA

Avaliador Externo (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ);

LETICIA PAULA LEONART GARMATTER

Avaliador Externo (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

A todos os colegas que contribuíram para a realização deste trabalho

AGRADECIMENTOS

A Daiana Fritzen por sempre me mostrar que oportunidades devem ser aproveitadas, que a vida deve ser celebrada e por me ensinar que o melhor de nós ainda está para ser revelado, seja nos desafios, nas alegrias ou nos singelos acontecimentos da vida.

A minha Família e filha que tem sido a minha inspiração para prosseguir e dar o melhor de mim.

Aos meus colegas da Coordenação da Assistência Farmacêutica por me proporcionar a dádiva de ver que o brilho no olho no exercício da profissão pode ser multiplicado, e que ser multiplicador é muito mais forte do que apenas alguém que cumpre metas, em especial a amiga e companheira Aretusa que tem sido inspiração ao persistir na trilha da capacitação contínua.

Ao Dr. Roberto Pontarolo que sempre foi como um pai para todos, que com palavras de amizade, trouxe paz e tranquilidade e estímulos necessários para o desenvolvimento do trabalho, sempre respeitando a trajetória de vida de cada um.

A Dra. Fernanda S. Tonin por estar sempre pronta a colaborar, pela sua sinceridade e objetividade, que soube intervir nos momentos certos na coorientação deste trabalho para que o resultado fosse o melhor possível.

Ao Dr. Fernando Fernandez-Llimos por me mostrar que não se deve desistir facilmente, que as oportunidades não devem ser desperdiçadas, e que a construção de uma profissão se faz com pessoas que são persistentes.

Aos companheiros do GEATS pela parceria, respeito e ajuda em especial a Felipe Mainka por ver quão importante foi conciliar esse estudo com a minha prática profissional.

A Josélia Frade por acompanhar todo esse processo com carinho e amizade, mostrando que cada passo é fundamental nessa estrada e que nada é por acaso.

Aos nossos amigos e colegas de pós-graduação.

Agradeço também a todos que de alguma forma contribuíram para a realização deste trabalho.

“O homem que se educa é aquele que aprende a aprender.”

Carl Rogers

RESUMO

Os anticoagulantes orais (ACO) são medicamentos empregados no tratamento e prevenção de disfunções homeostáticas. Porém, estão comumente associados a erros de medicação fatais, os quais podem ser resultantes de monitorização clínica inadequada ou de interações medicamentosas clinicamente significativas que potencializam o risco de sangramento. A adesão terapêutica é essencial para garantir a efetividade e segurança clínica dos pacientes em uso de ACO, porém essa pode ser influenciada por diferentes fatores. A varfarina é representante da classe dos inibidores da vitamina K, sendo o único ACO disponível pelo Sistema Único de Saúde (SUS). No Brasil, estudos que avaliam a adesão à terapia com varfarina ainda são escassos, estando voltados, fundamentalmente, ao acompanhamento de pacientes em ambulatórios especializados. O presente estudo teve por objetivo analisar o perfil de adesão à terapia dos usuários que tiveram acesso pelo SUS a varfarina no município de Porto Alegre/RS, Brasil, e seu impacto nas internações de alta e média complexidade. Foram coletados retrospectivamente dados de 3.452 pacientes no período de abril de 2017 a dezembro de 2018. Os dados de internações foram agrupados por frequência das CIDs e classificados pela segurança e efetividade da varfarina. A influência das variáveis independentes idade e número de dispensações sobre a variável dependente 'taxa de adesão' foi avaliada por testes de correlação não paramétricos. Todas as análises foram conduzidas no SPSS (v. 24.0). A média de idade dos pacientes foi de 67,5 anos (DP 0,5). Pacientes brancos foram 66,2% da amostra; pretos e pardos representam, cumulativamente, 13,5%. Ao todo, 62,8% das prescrições provinham do nível de atenção hospitalar e, em média, foram realizadas 8,35 (DP 0,0099) dispensações/paciente no período. A taxa média de adesão foi de 51,96% (IC95% 0,5111 - 0,5281). As análises de correlação não paramétricas entre taxa de adesão e número de dispensações (Coeficiente de Correlação Rho de Spearman) foi -0,069 ($p < 0,0001$) e entre taxa de adesão e idade 0,095 ($p < 0,822$). Pacientes com prescrições provenientes da Atenção Primária tiveram maiores taxas de adesão no comparativo com os demais níveis de atenção (66,70%; IC95% 0,6426 - 0,6914). A prevalência de pacientes polimedicados foi elevada (78,1% da população). Quando classificados quanto à taxa de adesão, 79,8% dos pacientes foram considerados sub-aderentes, entretanto não houve diferenças estatisticamente significativas quanto às internações ligadas à efetividade e à segurança da varfarina. Não foram observadas associações entre a taxa de adesão e o número de internações dos pacientes, provavelmente devido à sub-aderência prevalente. Assim, considerando uma população com alto número de pacientes polimedicados em uso de terapias com potencial interação medicamentosa e baixa adesão ao tratamento, enfatiza-se a necessidade de uma transição de níveis de cuidado, com uma equipe multidisciplinar e foco no farmacêutico. A implantação de sistemas eletrônicos integrados e serviços destinados aos cuidados deste tipo de paciente são essenciais para minimizar impactos negativos em termos clínicos e econômicos tanto para os pacientes quanto para os sistemas de saúde.

Palavras-chave: Anticoagulantes orais. Varfarina. Adesão ao tratamento. Internações. Dispensação.

ABSTRACT

Oral anticoagulants (ACO) are drugs used to treat and prevent homeostatic disorders. However, they are commonly associated with fatal medication errors, which may be the result of inadequate clinical monitoring or clinically significant drug interactions that increase the risk of bleeding. Therapeutic adherence is essential to ensure the effectiveness and clinical safety of patients using OAC, but this can be influenced by different factors. Warfarin represents the class of vitamin K inhibitors, being the only ACO available through the Unified Health System (SUS). In Brazil, studies evaluating adherence to warfarin therapy are still scarce, focusing mainly on monitoring patients in specialized outpatient clinics. The present study aimed to analyze the profile of adherence to therapy for users who had access to warfarin through SUS in the city of Porto Alegre / RS, Brazil, and its impact on hospitalizations of high and medium complexity. Retrospective data were collected from 3,452 patients from April 2017 to December 2018. Hospitalization data were grouped by frequency of ICDs and classified by the safety and effectiveness of warfarin. The influence of the independent variables age and number of dispensations on the dependent variable 'adherence rate' was assessed by non-parametric correlation tests. All analyzes were conducted in SPSS (v. 24.0). The mean age of the patients was 67.5 years (SD 0.5). White patients were 66.2% of the sample; blacks and browns represent, cumulatively, 13.5%. In all, 62.8% of prescriptions come from the level of hospital care and, on average, 8.35 (SD 0.0099) dispensations / patient were performed in the period. The average adherence rate was 51.96% (95% CI 0.5111 - 0.5281). As a non-parametric correlation between correlation coefficients and number of dispensations (Spearman's Rho correlation coefficient) it was -0.069 ($p < 0.0001$) and between the adherence and age coefficients 0.095 ($p < 0.822$). Patients with prescriptions received from Primary Care had higher adherence rates without comparison with the other levels of care (66.70%; 95% CI 0.6426 - 0.6914). The prevalence of polymedicated patients was high (78.1% of the population). When classified according to the adherence rate, 79.8% of the patients were under-adherent, but there were no statistically significant differences regarding the hospitalizations activated due to the effectiveness and safety of warfarin. Adherence rates and number of hospitalizations of patients were not observed, probably due to the predominant under-adherence. Thus, considering a population with a high number of polymedicated patients using therapies with potential drugs and low adherence to treatment, emphasize the need for a transition in levels of care, with a multidisciplinary team and focus on the pharmacist. The implementation of integrated electronic systems and services helps patients of this type essential to reduce the damage caused by clinical and economic terms for both patients and health systems.

Keywords: Oral anticoagulants. Warfarin. Adherence to treatment. Hospitalizations. Dispensation

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 – FLUXOGRAMA DAS ESTAPAS DA CASCATA DE COAGULAÇÃO	7
FIGURA 2 – FLUXOGRAMA DA SELEÇÃO DE PACIENTES ELEGÍVEIS	29

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 – RELAÇÃO DAS PRINCIPAIS CATEGORIAS DAS CIDS SELECIONADAS QUANTO À EFETIVIDADE E À SEGURANÇA DO MEDICAMENTO VARFARINA	28
TABELA 2 – DADOS BASAIS DA POPULAÇÃO AVALIADA	29
TABELA 3 – FREQUÊNCIA DA RAÇA DOS PACIENTES NOS PONTOS DE DISPENSAÇÃO DO MEDICAMENTO VARFARINA EM PORTO ALEGRE	30
TABELA 4 – FREQUÊNCIA DOS PACIENTES NOS PONTOS DE DISPENSAÇÃO DO MEDICAMENTO VARFARINA EM PORTO ALEGRE	30
TABELA 5 – COMPARATIVO DO NÚMERO DE RECEITAS ATENDIDAS NAS FARMÁCIAS DISTRITAIS, 2017 – 2018	32
TABELA 6 – FREQUÊNCIA DO NÍVEL DE ATENÇÃO DE ORIGEM DA PRESCRIÇÃO DE VARFARINA EM PORTO ALEGRE	33
TABELA 7 – FREQUÊNCIA DO PERFIL FARMACOTERAPÊUTICO DOS PACIENTES EM USO DE VARFARINA.....	33
TABELA 8 – RELAÇÃO DOS 20 MEDICAMENTOS MAIS PREVALENTES E A GRAVIDADE DE SUAS INTERAÇÕES COM VARFARINA.....	33
TABELA 9 – FREQUÊNCIA DO NÚMERO DE DISPENSAÇÕES REALIZADAS E A TAXA DE ADESÃO POR PACIENTE NO PERÍODO.....	34
TABELA 10 – ÍNDICE DE CORRELAÇÃO NÃO PARAMÉTRICA DAS VARIÁVEIS IDADE E NÚMERO DE DISPENSAÇÕES NO PERÍODO ASSOCIADOS A TAXA DE ADESÃO	35
TABELA 11 – TAXA DE ADESÃO POR NÍVEL DE ATENÇÃO DA PRESCRIÇÃO E FARMÁCIA DISTRITAL DA DISPENSAÇÃO	35
TABELA 12 – FREQUÊNCIA DOS PACIENTES CLASSIFICADOS PELO GRAU DE ADESÃO AO TRATAMENTO.....	36
TABELA 13 – DADOS DAS INTERNAÇÕES DOS PACIENTES DE ACORDO COM O GRUPO DE CIDS DAS INTERNAÇÕES REGISTRADAS	37

TABELA 14 – TAXA DE ADESÃO MÉDIA DOS PACIENTES COM INTERNAÇÕES LIGADAS A EFETIVIDADE E SEGURANÇA DO MEDICAMENTO VARFARINA.....	38
TABELA 15 - FREQUÊNCIA DO NÚMERO E DIAS DE INTERNAÇÃO DOS PACIENTES COM INTERNAÇÕES LIGADAS A EFETIVIDADE DO MEDICAMENTO VARFARINA	38
TABELA 16 – DADOS DAS INTERNAÇÕES DOS PACIENTES CLASSIFICADOS PELO GRAU DE ADESÃO AO TRATAMENTO	39

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AINES	- ANTIINFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDAIIS
ACH	- AVALIAÇÃO E CONTROLE HOSPITALAR
ACO	- ANTICOAGULANTES ORAIS
AF	- ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA
APS	- ATENÇÃO PRIMÁRIA À SAÚDE
BI	- <i>BUSINESS INTELLIGENCE</i>
CID-10	- CLASSIFICAÇÃO INTERNACIONAL DE DOENÇAS
CNES	- CADASTRO NACIONAL DOS ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE
DCNT	- DOENÇAS CRÔNICAS NÃO TRANSMISSÍVEIS
DP	- DESVIO PADRÃO
DS	- DISTRITOS SANITÁRIOS
EM	- ERRO DE MEDICAÇÃO
FA	- FIBRILAÇÃO ATRIAL
FD	- FARMÁCIAS DISTRITAIS
GD	- GERÊNCIAS DISTRITAIS
GERINT	- SISTEMA DE GERENCIAMENTO DE INTERNAÇÕES
HAS	- HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA
IBP	- INIBIDORES DA BOMBA DE PRÓTONS
IDHM	- ÍNDICE DE DESENVOLVIMENTO HUMANO MUNICIPAL
INR	- ÍNDICE INTERNACIONAL NORMALIZADO
MPP	- MEDICAMENTOS POTENCIALMENTE PERIGOSOS
MPR	- <i>MEDICATION POSSESSION RATIO</i>
NHNI	- NOROESTE / HUMAITÁ / NAVEGANTES / ILHAS
NOACs	- NOVOS ANTICOAGULANTES ORAIS
OMS	- ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE
PFPB	- PROGRAMA FARMÁCIA POPULAR DO BRASIL
PNAF	- POLÍTICA NACIONAL DE ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA
PNM	- POLÍTICA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
PROCEMPA	- COMPANHIA DE PROCESSAMENTO DE DADOS DO MUNICÍPIO DE PORTO ALEGRE

REMUME - RELAÇÃO MUNICIPAL DE MEDICAMENTOS ESSENCIAIS
RENAME - RELAÇÃO NACIONAL DE MEDICAMENTOS ESSENCIAIS
SUS - SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE
TAO - TERAPIA ANTICOAGULANTE ORAL
TEV - TROMBOEMBOLISMO VENOSO

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	3
2	REVISÃO DA LITERATURA	6
2.1	TERAPIAS ANTICOAGULANTES	6
2.2	SERVIÇOS DE SAÚDE E ACESSO À VARFARINA.....	12
2.2.1	ORGANIZAÇÃO DO SISTEMA DE SAÚDE EM PORTO ALEGRE	14
2.3	ERRO DE MEDICAÇÃO	16
2.4	ADESÃO TERAPÊUTICA	18
2.5	ESTUDOS EPIDEMIOLÓGICOS E ADESÃO TERAPÊUTICA	21
3	OBJETIVO	23
3.1	OBJETIVO GERAL	23
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	23
4	MÉTODOS	24
4.1	DESENHO DO ESTUDO E COLETA DE DADOS	24
4.2	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO	24
4.3	COLETA DE DADOS E REGISTRO	25
4.4	ANÁLISES ESTATÍSTICAS	25
5	RESULTADOS	27
6	DISCUSSÃO	40
7	CONCLUSÃO	46
	REFERÊNCIAS	47
	APÊNDICE 1 - PLANILHA DE COLETA DE DADOS	58
	ANEXO 1 – TERMO DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE DE PORTO ALEGRE/SMSPA	59
	ANEXO 3 - A ANÁLISE Q-Q PLOT DA TAXA DE ADESÃO (SEM EXTREMOS)	64
	ANEXO 5 - GRÁFICO DA DISTRIBUIÇÃO DA VARIÁVEL NÚMERO DE DISPENSAÇÕES ASSOCIADA À TAXA DE ADESÃO DOS PACIENTES NO PERÍODO	66

ANEXO 6 - O BLOX PLOT DA TAXA DE ADESÃO DA POPULAÇÃO NO PERÍODO	67
ANEXO 7 - BLOX PLOT DA TAXA DE ADESÃO, POR SEXO	68
ANEXO 8 - BLOX PLOT DA TAXA DE ADESÃO, POR NÍVEL DE ATENÇÃO DA PRESCRIÇÃO	69
ANEXO 9 - BLOX PLOT DA TAXA DE ADESÃO, POR FARMÁCIA DISTRITAL DE ORIGEM DA DISPENSAÇÃO	70
ANEXO 10 - GRÁFICO DA DISTRIBUIÇÃO DA VARIÁVEL NÚMERO DE INTERNAÇÕES POR CIDS LIGADOS A EFETIVIDADE DA VARFARINA NO PERÍODO ASSOCIADOS A TAXA DE ADESÃO	71
ANEXO 11 - GRÁFICO DA DISTRIBUIÇÃO DA VARIÁVEL NÚMERO DE INTERNAÇÕES POR CIDS LIGADOS A EFETIVIDADE DA VARFARINA NO PERÍODO ASSOCIADOS A TAXA DE ADESÃO	72
ANEXO 12 - GRÁFICO DA DISTRIBUIÇÃO DO NÚMERO DE INTERNAÇÕES DOS PACIENTES PELAS CIDS LIGADAS À EFETIVIDADE DA VARFARINA	73

1 INTRODUÇÃO

Os anticoagulantes são uma classe de fármacos empregados no tratamento de disfunções da homeostasia, fundamentalmente para prevenção e tratamento de distúrbios tromboembólicos. Entretanto, esses medicamentos estão comumente associados a erros de medicação (EM) fatais - tanto na atenção primária quanto secundária - sendo, muitas vezes, resultantes de monitorização laboratorial inadequada ou de interações medicamentosas clinicamente significativas, como aquelas com anti-inflamatórios não esteroidais (AINES), que potencializam o risco de sangramento associado, principalmente, à varfarina (ISMP, 2012).

A varfarina, também designada de antivitamina K, é um dos anticoagulantes orais (ACO) mais comumente utilizados na terapia anticoagulante oral (TAO), prescrita para prevenção de eventos tromboembólicos há mais de 50 anos e cujo consumo é crescente (FERRARI, 2016). Um estudo conduzido nos Estados Unidos da América demonstrou um aumento de 45% na dispensação de varfarina, passando de 21 milhões no ano de 1998 para quase 30,5 milhões em 2004. Essa elevação no consumo pode estar relacionada ao envelhecimento populacional e ao aumento de incidência de doenças cardiovasculares (WYSOWSKI, 2007).

A varfarina apresenta ampla variabilidade de dose-resposta ao tratamento, sendo de baixo índice terapêutico (ISMP, 2012). Desse modo, é necessário monitoramento frequente e ajustes de dose adequados para cada paciente, com a finalidade de manter o efeito terapêutico desejado. Deve-se considerar, nesse contexto, a existência de fatores clínicos, demográficos e genéticos (p. ex. comorbidades, idade, peso corporal, estado nutricional) que podem influenciar as respostas farmacocinética e farmacodinâmica (FERRARI, 2016). Mesmo com o acompanhamento contínuo de pacientes em uso desse medicamento, eventos hemorrágicos são ainda frequentes. Dados do departamento de emergências norte-americano indicam que a varfarina foi responsável por 29 mil visitas anuais, durante os anos de 1999 a 2003, devido a complicações relacionadas a sangramentos. A literatura acerca do tema reporta que o risco de sangramento associado ao uso de varfarina está entre 10 a 24% (WYSOWSKI, 2007; SCHELLEMAN, 2011; LEI HONG, 2018).

Nesse contexto, a efetividade e a segurança no uso de anticoagulantes como a varfarina estão associadas, entre outros fatores, à adesão terapêutica

(MAKEHAM, 2008). A adesão ao tratamento é caracterizada como o grau de coincidência entre o comportamento do paciente e a prescrição/orientações médicas. A baixa adesão à medicação é uma questão multifatorial e frequente em todos os tipos de terapias farmacológicas. Entretanto, estudos prévios enfatizam uma maior prevalência deste problema em pacientes com condições crônicas, incluindo aqueles tratados com anticoagulantes. Para antagonistas da vitamina K (AVK) foram relatadas taxas de sub-adesão na faixa de 22 a 58%, valor significativo se considerarmos que entre 34% e 43% dos pacientes que recebem varfarina permanecem fora de sua faixa terapêutica (RODRIGUEZ, CARRIER e WELLS, 2013).

Na fibrilação arterial, por exemplo, a persistência e adesão à tromboprolifaxia com ACO são inferiores a 50% após dois anos de tratamento, apresentando ainda grande variação entre países e cenários de prática (NICOLE LOWRES, 2019; SCHWANDA, 2019). Alguns dos principais fatores associados à baixa adesão aos ACO são, em geral, impacto emocional (ou seja, sentimentos dos pacientes como raiva, ansiedade e depressão), idade dos pacientes, ausência de tratamento prévio com varfarina e maior exposição aos novos anticoagulantes orais (NOAC) (MIYAZAKI M., 2018). Os NOACs têm demonstrado perfil de segurança superior comparados à varfarina, porém as taxas de não-adesão entre essas terapias podem ser iguais ou mais elevadas. Essa situação se observa uma vez que a terapia de longo prazo é diretamente dependente do autogerenciamento do paciente, sendo que novas intervenções podem influenciar na adesão terapêutica (RODRIGUEZ, CARRIER e WELLS, 2013). Entretanto, recente metanálise avaliando pacientes com fibrilação arterial e doenças cardíacas valvares (n=72.000 pacientes), sugeriu uma redução no risco de AVC, embolismo e hemorragia intracraniana com uso de NOAC, porém não foram demonstradas diferenças significativas em relação à varfarina (DE SOUZA LIMA BITAR, NETO, *et al.*, 2019).

Publicações científicas sobre ACO investigam, principalmente, a ocorrência de eventos adversos, como hemorragia e eventos tromboembólicos. No Brasil, estudos que avaliam o nível de informação ou a adesão à terapia com varfarina ainda são escassos, estando voltados, fundamentalmente, ao acompanhamento de pacientes em ambulatórios especializados (ESMERIO, 2009; HENN, RABELO, *et al.*, 2008; ÁVILA, ALITI, *et al.*, 2011; SOUZA, COLET e HEINECK, 2018).

Assim faz-se importante avaliar os padrões atuais de tratamento com varfarina – incluindo perfil sociodemográfico e clínico – dos usuários do Sistema Único de Saúde (SUS) e seu impacto na adesão terapêutica e em desfechos duros como internações.

2 REVISÃO DA LITERATURA

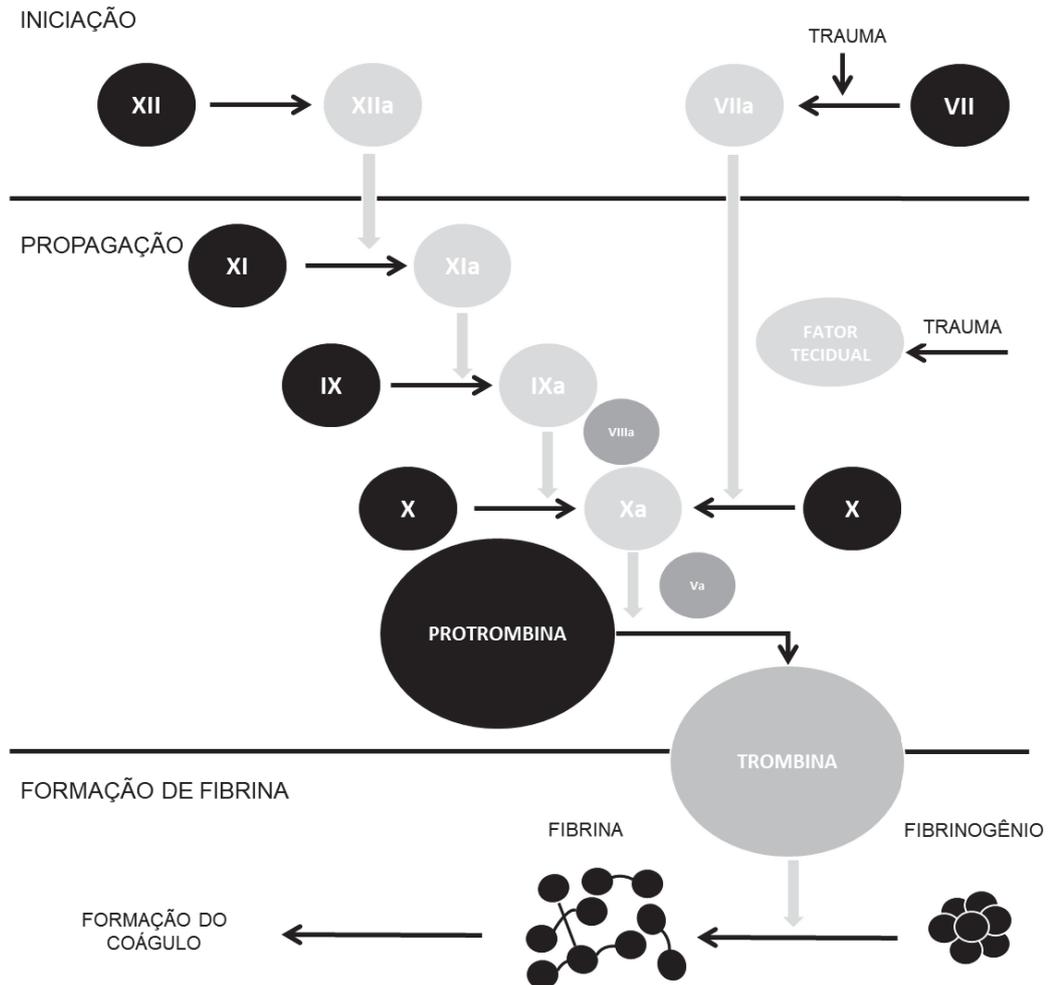
2.1 TERAPIAS ANTICOAGULANTES

O funcionamento adequado do sistema circulatório depende de uma série de mecanismos responsáveis por manter o sangue em um estado fluido dentro do compartimento vascular, o que garante dessa forma, uma perfusão adequada para todo o organismo. Assim, a ação conjunta dos diversos componentes sanguíneos para manter a fluidez necessária do sangue sem que haja extravasamento ou obstrução de fluxo pela presença de trombos, compreende o que se conhece por hemostasia (SOUZA, 2017).

A coagulação fundamenta-se desde 1964 na hipótese da cascata, na qual a coagulação ocorre por meio da ativação proteolítica sequencial de pró-enzimas e proteases do plasma, resultando na formação de trombina que quebra a molécula do fibrinogênio em monômeros de fibrina (HOFFMAN, 2003).

O sistema de coagulação é composto por duas vias (extrínseca e intrínseca) separadas que se reúnem em uma única via. Potenciais lesões no sistema endotelial expõem o fator tecidual na corrente sanguínea. A via extrínseca inicia-se com o fator VII. O fator VII circulante na corrente sanguínea será ativado para o fator VIIa quando entrarem em contato com o fator tecidual. O fator VIIa converte os fatores X e IX nos fatores Xa e IXa, respectivamente. A presença do fator IXa, juntamente com o fator VIIIa, trabalha para produzir mais fator Xa. O fator Xa e o fator Va ativam o fator II (protrombina) no fator IIa (trombina). O fator IIa, então, converte fibrinogênio em fibrina, como demonstra a figura1 (TSAI, 2019).

FIGURA 1 – FLUXOGRAMA DAS ESTAPAS DA CASCATA DE COAGULAÇÃO



ADAPTADO E TRADUZIDO DE MATALQAH, 2019.

De maneira geral, todos os ACO têm sido amplamente utilizados na prática clínica para o tratamento das mais diversas situações, tais como trombose venosa profunda, valvulopatias, fibrilação atrial, cardiopatia isquêmica (doença arterial coronariana, infarto agudo do miocárdio, tromboembolismo venoso crônico, síndrome anti-fosfolípide) (HIAE, HOSPITAL ISRAELISTA ALBERT EINSTEIN, 2009; ACCP, AMERICAN COLLEGE OF CHEST PHYSICIANS, 2012), com objetivo de manter a hemostasia mantendo a fluidez sanguínea sem extravasamento ou obstrução do fluxo pela presença de trombos.

A varfarina é um medicamento derivado do grupo 4-hidroxicumarina e atua inibindo epóxido redutase da vitamina K, uma enzima que recicla a vitamina K na sua forma reduzida. A redução de vitamina K é responsável pela carboxilação dos fatores específicos de coagulação do sangue II (protrombina), VII, IX e X, bem como

o fator anticoagulante proteína C e proteína S (HOLBROOK, SCHULMAN, *et al.*, 2012). Portanto, a varfarina não é um antagonista direto de vitamina K, mas atua pela depleção de vitamina K reduzida nos tecidos que resulta em uma diminuição na conversão de fibrinogênio em fibrina, que por sua vez reduz a formação de coágulos (MATALQAH, 2019).

Os inibidores da vitamina K são altamente suscetíveis a interações medicamentosas. Para a varfarina, por exemplo, as informações do produto fornecidas pelo fabricante listam mais de 200 agentes específicos que podem interferir com esse ativo (AGENO, GALLUS, *et al.*, 2012). O metabolismo hepático da varfarina e a ligação às proteínas são os mecanismos mais comuns para a ocorrência de interações medicamentosas. A varfarina é metabolizada pelo sistema do citocromo P450 pelo CYP 2C9, 1A2 e 3A4, de modo que as interações medicamentosas que afetam esta via podem ser mais significativas. A varfarina, cujo tempo de meia-vida é de aproximadamente 30 horas, é uma mistura racêmica de dois isômeros opticamente ativos, R e S, sendo o enantiômero S 2,7 a 3,8 vezes mais potente que o enantiômero R (AGENO, GALLUS, *et al.*, 2012; MOLINA e ZANUSSO, 2014).

Além da varfarina, os ACO existentes e aprovados no Brasil são os inibidores diretos da trombina (dabigatrana) e os inibidores do fator XA (rivaroxabana, apixabana) (KATZUNG, MASTERS e TREVOR, 2014; SERRANO JUNIOR, FENELON, *et al.*, 2013). Estes possuem vantagens significativas à varfarina apresentando uma farmacocinética e biodisponibilidade com início de ação mais rápido e mais curto, permitindo estabelecer doses fixas com ação anticoagulante previsível (SERRANO JUNIOR, FENELON, *et al.*, 2013).

Os novos anticoagulantes orais atuam em apenas um fator da cascata da coagulação, fator Xa ou trombina, o que torna a resposta anticoagulante mais previsível. Estes novos fármacos têm início de ação relativamente rápido, não necessitam de constante monitorização e, por apresentarem um tempo de meia vida mais curto, reduzem a necessidade de antídotos em caso de hemorragia iatrogênica (SILVA, 2012). Os NOAC são divididos em duas classes: inibidores diretos da trombina e inibidores do fator Xa (NUTESCU, BURNETT, *et al.*, 2016).

Os inibidores diretos da trombina têm como principal representante o dabigatrana etexilato, que é um pró-fármaco sem atividade farmacológica. A forma ativa, resultante da hidrólise por esterases, é o dabigatrana, um inibidor direto,

reversível e competitivo da trombina, que inibe também a trombina livre, a trombina ligada à fibrina e a agregação plaquetária induzida pela trombina (SILVA, 2012).

Os inibidores do fator Xa (rivaroxabana, apixabana, edoxabana e outros) atuam no fator de convergência das vias intrínseca e extrínseca da coagulação. O fator Xa (FXa) catalisa a clivagem da protrombina e é um ponto crítico de amplificação e de geração da trombina (cada molécula de FXa pode levar à geração de mais de 1.000 moléculas de trombina) (SILVA, 2012).

A rivaroxabana foi o primeiro representante da classe dos inibidores diretos do fator Xa (NUTESCU, BURNETT, *et al.*, 2016). Este é um inibidor direto, oral, potente e competitivo do fator Xa, pertencendo a uma nova classe derivada da oxazolidinona. O fármaco não apresenta um grupo básico no seu local de ligação ao centro ativo da serina protease, o que contribui para a sua elevada biodisponibilidade e perfil de absorção oral (SAMAMA, 2011). Ao contrário dos inibidores indiretos da trombina, por exemplo, a heparina com administração parenteral, a rivaroxabana não precisa da antitrombina para exercer a sua atividade farmacológica e inativa tanto o FXa livre como o FXa ligado ao complexo de protrombinase ou associado a um trombo (SILVA, 2012).

A apixabana, semelhante à rivaroxabana, é um inibidor oral direto, reversível, competitivo do FXa, que inibe o fator Xa livre e ligado ao coágulo e inibe a atividade protrombinase. Este medicamento não tem efeito direto na agregação plaquetária, porém apresenta efeitos indiretos via trombina (SILVA, 2012; NUTESCU, BURNETT, *et al.*, 2016; TSAI, 2019). A edoxabana é um outro inibidor direto, oral, competitivo do FXa, com elevada seletividade e sem efeitos inibitórios sobre o FVIIa, plasmina, tripsina ou quimotripsina (SILVA, 2012; TSAI, 2019).

Devido ao baixo índice terapêutico, às diferenças na farmacocinética interindividual e variabilidade farmacodinâmica causada por influências genéticas e ambientais, o tratamento com ACO deve ser monitorado pelo Índice Internacional Normalizado (INR) (ANPS, AGENCY NATIONAL PATIENT SAFETY, 2006). A faixa alvo do INR para pacientes em uso de ACO depende da indicação de uso, duração do tratamento e, em alguns casos, da presença de comorbidades (WIGLE, HEIN e BERNHEISEL, 2019). Na maioria das indicações de uso a meta terapêutica para a manutenção de dose está na faixa de INR entre 2,0 e 3,0. (WIGLE, HEIN, *et al.*, 2013). Entretanto, as recomendações atuais colocam que pacientes de baixo risco, com apoio domiciliar adequado, podem manter cuidados domiciliares e terem alta

precoce com o monitoramento do INR uma vez a cada 12 semanas, nos casos estáveis, sem necessidade de ajuste da dose de antagonista da vitamina K (WIGLE, HEIN e BERNHEISEL, 2019).

Os principais riscos associados ao uso de ACO estão relacionados aos sangramentos e formação de coágulos. Estima-se anualmente uma taxa de 2 a 8% de hemorragias associadas a essas terapias. A incidência anual de hemorragia intracraniana está entre 0,5 e 4,2%, enquanto episódios menores de sangramento ocorrem com taxas de dois a 24 episódios a cada 100 pacientes. Sabe-se que o risco de hemorragia está diretamente relacionado com a intensidade da anticoagulação e pelo aumento abrupto do INR acima de 5,0 (ACCP, 2012). Outros preditores de hemorragia incluem: pouco controle laboratorial e falta de monitoramento, doença vascular periférica e doença cerebrovascular (GUIMARÃES e ZAGO, 2007). Deve-se considerar, ainda, a presença de lesão oculta no aparecimento de um sangramento, especialmente originado no trato gastrointestinal e urinário, o que pode ser responsável por hemorragias em cerca de 10% dos pacientes (ACCP, 2012).

Os principais efeitos adversos dos ACO estão relacionados a internações e hospitalizações, com destaque para sangramentos do trato gastrointestinal superior. Estudo americano de coorte retrospectiva (n= 92.816) quantificou o risco total de hemorragia gastrointestinal associada ao uso de ACO. Em pacientes com fibrilação atrial, a incidência de sangramento gastrointestinal associado à varfarina foi de 2,87 eventos por 100 pacientes/ano; nos demais pacientes, a incidência foi de 3,71 eventos por 100 pacientes/ano. Nos modelos de escore de propensão, o risco de hemorragia gastrointestinal dos NOACs em comparação à varfarina foi semelhante (ABRAHAM, S., *et al.*, 2015).

Nesse contexto, uma das alternativas para aumentar segurança do uso destes fármacos é a utilização de inibidores da bomba de prótons (IBP). Em uma coorte retrospectiva comparando as hospitalizações causadas por sangramento do trato gastrointestinal alto em pacientes em uso de ACO e com coterapia com IBP (n= 1.643.123), observou-se que no grupo sem coterapia com IBP a incidência ajustada de hospitalizações por sangramento foi superior: 115 (IC 95%, 112 a 118) por 10.000 pessoa/ano. Dentro do grupo de ACO, a rivaroxabana foi significativamente mais associada a desfechos de sangramento: 144 (136–152) por 10.000 pessoas/ano (RAY, CHUNG, *et al.*, 2018).

Em pacientes com tromboembolismo venoso, um estudo de coorte retrospectivo avaliou os dados de internações de 83.945 pacientes após 180 dias do início da terapia com ACO (2011 a 2016). A incidência cumulativa de hospitalizações por sangramento foi de 1,1% entre os usuários de apixabana, 2,0% entre os usuários de rivaroxabana e 2,7% entre os usuários de varfarina. Nos modelos de regressão, a taxa de hospitalizações por sangramento mantiveram o comportamento de menor ocorrências para pacientes em uso de apixabana quando comparados a rivaroxabana ou varfarina (LUTSEY, ZAKAI, *et al.*, 2019).

Quanto ao sangramento gastrointestinal como efeito adverso dos ACO, estudo de coorte retrospectivo avaliou os dados de internações de 1.338 pacientes em uso de NOACs. Após 90 dias, 3,7% dos pacientes tiveram internações por sangramento recorrentes, com tempo médio de 29 dias após a alta. Entretanto, a retomada da terapia com NOACs não foi associada a esses eventos (SENGUPTA, 2018).

Com relação a evidência comparativa do perfil terapêutico dos ACO, uma revisão sistemática com meta-análise comparando a eficácia e a segurança dos NOACs demonstrou que esses apresentam-se como alternativas potencialmente superiores à monoterapia com varfarina para prevenção de acidente vascular cerebral (AVC) isquêmico em pacientes com fibrilação atrial. Além disso, os NOACs apresentaram vantagem adicional ao reduzir pela metade o número de derrames hemorrágicos (HICKS, STEWART e EISINGA, 2016). Entretanto, outra meta-análise recente avaliando pacientes com fibrilação atrial e doenças cardíacas valvares (n = 72.000 pacientes), sugeriu uma redução no risco de AVC, embolismo e hemorragia intracraniana com uso de NOACs, porém não foram demonstradas diferenças significativas em relação à varfarina (DE SOUZA LIMA BITAR, NETO, *et al.*, 2019). Já estudos de mundo real evidenciam um perfil de efetividade e segurança levemente superior, porém sem diferenças significativas, de dabigatrana comparado aos demais NOACs e varfarina (XUE e ZHANG, 2019).

A Sociedade Brasileira de Cardiologia recomenda os NOAC em substituição à varfarina como terapia antitrombótica para pacientes submetidos à intervenção coronária percutânea. Isso ocorre devido à menor previsibilidade de efeito da varfarina, sendo essa de escolha apenas na prevenção primária e secundária de acidente vascular encefálico criptogênico em pacientes com forame oval patente (SERRANO JUNIOR, SOEIRO, *et al.*, 2019).

No Brasil, o Sistema Único de Saúde (SUS), em sua Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME 2020), não disponibiliza nenhum dos NOACs, tendo apenas a varfarina como medicamento de escolha - medicamento pertencente ao componente básico da Assistência Farmacêutica, sob a responsabilidade de financiamento dos municípios (BRASIL, 2020). Além disso, a Portaria nº 11, de 4 de fevereiro de 2016 tornou pública a decisão de não incorporação dos medicamentos apixabana, rivaroxabana e dabigatrana para prevenção de AVC em pacientes com fibrilação atrial crônica não valvar, no âmbito do SUS (BRASIL, 2016). Para tromboembolismo venoso (TEV), uma revisão sistemática recente sugeriu que há evidências robustas acerca da capacidade dos NOACs em substituir os medicamentos convencionais. Contudo, ainda são necessários estudos de longo prazo que confirmem sua não inferioridade (BRANDÃO, CÂNDIDO, *et al.*, 2018). O Ministério da Saúde, em Nota Técnica Nº 2719/2018, menciona que:

Cumprir informar que, uma revisão sistemática concluiu que a rivaroxabana e outros antagonistas do Fator Xa não demonstraram eficácia superior à varfarina (disponível no SUS), nos desfechos de tromboembolismo venoso e morte por tromboembolismo venoso. Vale salientar que o uso de novos anticoagulantes orais (dabigatrana, a rivaroxabana, e apixabana) é clinicamente preocupante em pacientes com insuficiência renal ou hepática (BRASIL, 2018).

Tal situação relacionada à existência de uma alternativa terapêutica no SUS e as recomendações de uso dos NOAC convergem para a abertura de processos judiciais quanto ao acesso a esses medicamentos pelo SUS. Estudos descritivos sobre ações judiciais na saúde pública em diferentes municípios demonstram que o medicamento rivaroxabana é um dos três medicamentos mais prevalentes nesses pedidos (NUNES, 2016; CAETANO, 2018; SILVA, 2019).

2.2 SERVIÇOS DE SAÚDE E ACESSO À VARFARINA

O SUS é considerado uma das maiores conquistas consagradas na Constituição de 1988. Seus princípios constitucionais estão alicerçados na 8ª Conferência Nacional de Saúde, realizada em 1986, na qual estiveram presentes profissionais de saúde, representantes de partidos políticos e sociedade civil. A partir da publicação das Leis Orgânicas da Saúde (Lei 8.080/90 - dispõe sobre as condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização e o

funcionamento dos serviços de saúde; e Lei 8.142/90 - trata da participação da comunidade e as transferências de recursos financeiros – eixos estratégicos para gestores e usuários do sistema de saúde), iniciou-se um processo de implementação do SUS. A inclusão da Assistência Farmacêutica (AF) no campo das Políticas Públicas deu-se, em seguida, por meio da publicação da Política Nacional de Medicamentos (BRASIL, 1998), tendo como finalidades principais: (I) a garantia da necessária segurança, da eficácia e da qualidade dos medicamentos; (II) a promoção do uso racional dos medicamentos e (III) o acesso da população aos medicamentos considerados essenciais.

O SUS define sua Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME 2020) periodicamente como instrumento norteador do elenco de medicamentos a serem disponibilizados gratuitamente, assim como a responsabilidade dos três entes públicos, Município, Estado e União em seu financiamento, aquisição e distribuição através dos diferentes componentes da assistência farmacêutica (BRASIL, 2020).

A Portaria nº 1.555, de 30 de julho de 2013 (BRASIL, 2013) que dispõe sobre as normas de financiamento e de execução do Componente Básico da Assistência Farmacêutica no âmbito do SUS, definiu os repasses obrigatórios para o financiamento desse componente, o qual contempla os medicamentos constantes dos Anexos I e IV da RENAME vigente. Os municípios são responsáveis pela aquisição e distribuição destes medicamentos através de repasses financeiros a partir de valores fixos por habitante/ano das três esferas de governo.

Os valores obrigatórios são atualizados periodicamente, tendo em vista as necessidades de ampliação do rol de medicamentos e alterações populacionais. A última atualização desses valores e métrica populacional ocorreu através da PORTARIA Nº 3.193, DE 9 DE DEZEMBRO DE 2019 (BRASIL, 2019), a qual, além de atualizar os repasses da união aos municípios, acrescentou o Índice de Desenvolvimento Humano Municipal (IDHM) como base para o repasse de financiamento dos medicamentos constantes dos Anexos I e IV da RENAME vigente.

Tais regras de financiamento definiram que cada município deve gastar obrigatoriamente R\$ 2,36 por habitante/ano para financiar a aquisição dos medicamentos e insumos constantes dos Anexos I e IV da RENAME vigente no SUS, e receber igual valor do Estado da Federação a qual pertence acrescido do valor de repasse da Federação. No caso de Porto Alegre, classificado com IDHM

muito alto, este valor representa R\$ 5,85 por habitante/ano, tendo-se assim uma verba anual obrigatória para esse componente de R\$10,57 por habitante. A RENAME 2020 classifica a varfarina no componente básico da AF, sob a responsabilidade de aquisição e distribuição pelos municípios (BRASIL, 2020).

Salienta-se, entretanto, que o acesso à medicação no Brasil não é universal na prática. Um estudo transversal estimou a prevalência e fatores associados ao acesso a medicamentos prescritos para a população adulta brasileira, e descreveu as distribuições de dispêndio monetário para acesso aos fármacos, fonte de obtenção e motivos para o não acesso. Embora a prevalência de acesso total a medicamentos prescritos para adultos no Brasil tenha sido elevada (83,0%; IC95% 81,3 - 84,6), verificou-se que a maioria (63,9%) dos indivíduos pagou algum valor pelo fármaco. Além disso, apenas 15,3% tiveram acesso total a medicamentos prescritos pelo SUS. Com relação aos motivos para a não obtenção de todos os medicamentos, o principal fator reportado pelos participantes foi a ausência dos medicamentos no serviço de saúde (57,9%), seguido pela falta de dinheiro para a compra (11,9%) (DRUMMOND, SIMÕES e ANDRADE, 2018).

2.2.1 ORGANIZAÇÃO DO SISTEMA DE SAÚDE EM PORTO ALEGRE

Porto Alegre tem uma população de 1.409.351 habitantes (IBGE - INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA, 2017) distribuídas em 17 Distritos Sanitários (DS). Os DS têm limites geográficos e população definidos com vistas ao estabelecimento dos serviços a serem ofertados; ou seja, os serviços de saúde são regionalizados (PMPA, PREFEITURA DE PORTO ALEGRE SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE, 2017).

As Gerências Distritais (GD) gerenciam dois ou mais DS, descentralizando e operacionalizando as estratégias de planejamento, atenção e vigilância em saúde. São oito GD, com população entre 95 e 200 mil habitantes: 1) Norte / Eixo Baltazar, 2) Centro, 3) Noroeste / Humaitá / Navegantes / Ilhas, 4) Leste / Nordeste, 5) Glória / Cruzeiro / Cristal, 6) Sul / Centro Sul, 7) Partenon / Lomba do Pinheiro e 8) Restinga / Extremo Sul (PMPA, PREFEITURA DE PORTO ALEGRE SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE, 2017).

Os serviços de AF se distribuem em 10 Farmácias Distritais (FD), organizadas em cada Gerência Distrital, exceto em duas delas em que há duas FD

em seu território - GD Centro e GD Noroeste / Humaitá / Navegantes / Ilhas (NHNI). Nessas FD há assistência farmacêutica integral e a dispensação de toda a Relação Municipal de Medicamentos Essenciais (REMUME). Nas demais 147 Unidades de Saúde de Porto Alegre estão distribuídos os serviços de assistência farmacêutica de menor complexidade, que não contam com assistência farmacêutica integral e estão organizados em dispensários que entregam os medicamentos da REMUME, com exceção de medicamentos antimicrobianos, controlados, regidos pela Portaria nº 344, de 12 de maio de 1998 e Medicamentos Potencialmente Perigosos (MPP).

Assim, a dispensação da varfarina é exclusiva das Farmácias Distritais que contam com a presença do farmacêutico, exceto no caso da Unidade de Saúde Santa Cecília, que conta com assistência farmacêutica integral, mas atende apenas a população inscrita ao seu território (PMPA, PREFEITURA DE PORTO ALEGRE SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE, 2017).

Importante salientar que Porto Alegre foi uma das primeiras capitais no Brasil a ter um Sistema de Gerenciamento de Internações (GERINT), desenvolvido pela Companhia de Processamento de Dados do Município de Porto Alegre (PROCEMPA). A ferramenta permite a identificação do paciente por meio do Cartão Nacional de Saúde, das unidades de Saúde e dos profissionais solicitantes e executantes pelo Cadastro Nacional dos Estabelecimentos de Saúde (CNES), além do compartilhamento de informações com os prontuários eletrônicos dos serviços de saúde e de dispensação. O sistema de regulação do município permite o gerenciamento prévio da autorização das internações, em que os dados de internação e o prontuário eletrônico são alimentados em tempo real até que haja a alta do paciente, mantendo um mapa de ocupação atualizado. O sistema de registro das altas hospitalares é monitorado após a alta pelo sistema de Avaliação e Controle Hospitalar (ACH), que exige um controle pós alta para o pagamento efetivo do serviço prestado. Tal sistema permite maior segurança dos dados utilizados pois são verificados nos períodos pré e pós internação. A integração de dados tendo o número do Cartão Nacional de Saúde como unificador entre os diversos sistemas permite a captação do histórico dos pacientes ao longo do sistema de saúde, sendo assim possível a realização de análises comparativas confiáveis, como as taxas de adesão e internações de pacientes, objetivo do presente estudo.

2.3 ERRO DE MEDICAÇÃO

A Organização Mundial da Saúde (OMS) anunciou o terceiro Desafio Global de Segurança do Paciente como 'medicamento sem danos', em 2017, com a meta de "reduzir o nível de danos graves e evitáveis relacionados a medicamentos em 50% ao longo de 5 anos, globalmente" (DONALDSON, KELLEY, *et al.*, 2017).

Eventos adversos são a 14ª causa de morbidade e mortalidade no mundo. A mais importante mudança no campo da segurança do paciente é como prevenir danos, particularmente danos evitáveis, aos paciente durante seu cuidado (WHO, WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2019).

O *United States National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention* define um erro de medicação (EM) como:

Qualquer evento evitável que possa causar ou levar ao uso inadequado de medicamentos ou danos ao paciente enquanto o medicamento está sob o controle do profissional de saúde, do paciente ou do consumidor. Tais eventos podem estar relacionados à prática profissional, aos produtos para o cuidado de saúde, aos procedimentos e aos sistemas, incluindo prescrição, comunicação, rótulo dos produtos, embalagem, nomenclatura, composição, dispensação, distribuição, administração, educação, monitoramento e uso (LISBY, NIELSEN, *et al.*, 2010,p.513).

Os EM também podem ser classificados de acordo com o nível de gravidade. Essas abordagens não são mutuamente exclusivas e não há fortes evidências para apoiar métodos para definir ou classificar erros especificamente na atenção primária (WHO, WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2016).

Os EM contribuem com 9% do total do custo mundial evitável devido ao uso de medicamentos de maneira incorreta, o qual totaliza 0,7% do gasto global em saúde - US\$ 42 bilhões (AITKEN e GOROKHOVICH, 2012). Entretanto, é difícil estimar a real prevalência de EM devido às diferentes definições e sistemas de classificação empregados (por exemplo, paciente, prescrição ou medicamento específico). O desafio é agravado por variações na organização do sistema de saúde e na disponibilidade e uso de sistemas de comunicação de incidentes (INCH, WATSON e ANAKWE-UMEH, 2012). Uma revisão sistemática com meta-análise envolvendo 337.025 pacientes verificou uma prevalência de danos evitáveis em pacientes sob cuidados médicos de 6%, dos quais 12% foram erros graves ou

levaram à morte. Os incidentes relacionados a medicamentos foram responsáveis por 25% do total de casos (PANAGIOTI, KHAN, *et al.*, 2019).

Com relação aos erros de administração de medicamentos, um estudo retrospectivo analisou EM que resultaram em mortes, classificando-os em grupos de medicamentos mais prevalentes. Os erros associados ao sistema cardiovascular foram os mais prevalentes (20,10%), dos quais os anticoagulantes foram responsáveis por 69,56% dos casos, sendo quase um terço relacionado a omissões de doses (MARJAHÄRKÄNEN, KATRIVEHVILÄINEN-JULKUNEN, *et al.*, 2019). O sangramento associado ao uso de anticoagulantes orais também é uma das causas mais frequentes de internação, particularmente em idosos (BUDNITZ, LOVEGROVE, *et al.*, 2011).

Na Atenção Primária à Saúde (APS), um estudo de coorte sueco avaliou a relação entre os medicamentos prescritos e os efetivamente em uso pelos pacientes, após consulta médica. Os resultados demonstram que 84% das listas de medicamentos utilizados pelos médicos na avaliação e acompanhamento dos pacientes não estão atualizadas, sendo que em apenas 16% dos casos os medicamentos prescritos eram consistentes com os medicamentos em uso. O número médio de EM no prontuário foi de 3,8, sendo a dose incorreta o problema mais comum, seguido por medicamentos adicionais sem indicação (SÄFHOLM, BONDESSON e MODIG, 2019).

Considerando EM relacionado a ACO, um estudo retrospectivo revelou que os problemas de monitoramento da varfarina são responsáveis por nove dos onze EM severos. O erro mais comum é, em geral, a ausência de monitoramento ou registro do INR por um período considerável (às vezes mais de dois anos) em pacientes em tratamento de longo período com anticoagulantes orais (AVERY, BARBER, *et al.*, 2012).

Diante do impacto dos EM nos sistemas de saúde, englobando aqui problemas com ACO, estratégias que visem a sua redução se fazem necessárias. Dentre essas estratégias está a cultura de segurança, com implantação de sistemas eficientes de transferência de informações dos pacientes entre centros de saúde, cuidados secundários e hospitais, integração de dados (p. ex. um único número de identificação do paciente) e reporte completo dos cuidados pela equipe multiprofissional (LAWATI, DENNIS, *et al.*, 2018). Uma revisão sistemática analisou quatro opções de implementação nos serviços de saúde a fim de reduzir EM:

- (1) Promoção de ações educativas sobre prescrição prudente direcionadas aos prescritores;
- (2) Incorporar sistemas de alerta computadorizados na prática clínica;
- (3) Implementar o uso de ferramentas para orientar a prescrição de medicamentos; e
- (4) Incentivar o atendimento ao paciente por uma equipe multidisciplinar, com a participação de um farmacêutico.

A decisão de implementar uma ou mais opções depende do contexto em que os tomadores de decisão estão inseridos, de modo que as opções não são exclusivas e podem ser usadas juntas, de acordo com a realidade local da implementação (DE ARAÚJO, DE MELO, *et al.*, 2019).

2.4 ADESÃO TERAPÊUTICA

A OMS conceitua a adesão como “o grau em que o comportamento de uma pessoa em relação ao uso de medicamentos, seguimento de dieta ou mudanças de estilo de vida corresponde às recomendações de um profissional da saúde” (OMS, ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2003).

Portanto, a adesão ao tratamento poderia ser caracterizada também como o grau de coincidência entre a prescrição médica e o comportamento do paciente. É necessário fazer a distinção entre descontinuar e não aderir ao tratamento. Descontinuar é cessar a administração do medicamento, enquanto a não adesão pode permitir a continuação do tratamento, uma vez que o esquecimento de um determinado medicamento pode ser permanente ou temporário. Tanto a descontinuação do tratamento quanto a não adesão têm grande impacto na saúde do paciente (ROCHA, 2008).

Dados sobre tratamentos de diferentes enfermidades apontam taxas de 25 a 50% de não adesão, com prevalências maiores em doenças de longa duração como hipertensão arterial sistêmica (HAS) e diabetes mellitus. Países desenvolvidos também apresentam altas taxas de não adesão (próximas a 50%), enquanto, por exemplo, na China, na Gâmbia e nas ilhas Seychelles, esses valores são de 43%, 27% e 26% para pacientes com hipertensão em relação ao uso de anti-hipertensivos prescritos (OMS, ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2003).

A não adesão contribui com 57% do total do custo evitável devido ao uso de medicamentos no mundo. Em 2012, 4,43% do gasto total global em saúde foi devido

a não adesão, representando cerca de US\$ 266 bilhões (AITKEN e GOROKHOVICH, 2012).

A não adesão pode ser classificada em primária ou secundária. A não adesão primária é a frequência com que os pacientes deixam de cumprir as prescrições quando novos medicamentos são iniciados, por isso está relacionada ao acesso inicial da terapia medicamentosa. A não adesão secundária é definida como um medicamento que não está sendo tomado conforme prescrito quando as prescrições já foram aviadas, ou seja, determinam o comportamento de uso do medicamento, uma vez que as barreiras de acesso já foram ultrapassadas (LAM e FRESCO, 2015; OLIBONI e CASTRO, 2018).

Os métodos para avaliação da adesão são divididos em métodos diretos (detecção do fármaco ou metabólito em fluidos biológicos, adição de um marcador e observação direta do paciente) e indiretos (entrevista do paciente, diário do paciente, questionários estruturados, contagem manual de comprimidos, registro de retirada de medicamento em farmácias, *Medication Event Monitoring System*). Os métodos diretos eliminam a interferência do relato do paciente na avaliação da adesão à farmacoterapia, porém apresentam custo elevado. Os métodos indiretos são baratos e de fácil aplicação, porém o resultado pode ser influenciado pelo paciente (OBRELI-NETO, BALDONI, *et al.*, 2012).

O método MPR (*medication possession ratio*) é um método indireto para a determinação do grau de adesão ao tratamento para estudos populacionais. Nesse método, o comportamento de adesão é avaliado pela periodicidade com que os pacientes retiram seus medicamentos em farmácias. O registro de retirada de medicamentos em farmácias é um método de fácil aplicação e barato, útil para serviços de saúde que atendem muitos pacientes e que possuem recursos financeiros reduzidos. Neste sentido, vários estudos realizados no SUS têm utilizado este método para avaliar o comportamento de adesão dos pacientes (OBRELI-NETO, BALDONI, *et al.*, 2012).

Uma revisão sistemática investigou os limiares das taxas de adesão aos medicamentos em relação a desfechos clínicos (n=7 estudos avaliando doenças crônicas). A adesão à medicação foi medida pelo método MPR (MPR, n=3 estudos), proporção de dias cobertos (PDC, n=1 estudo), ambos (n=1 estudo), ou Sistema de Monitoramento de Eventos de Medicação (MEMS) (n=2 estudos). Entretanto, os estudos analisados foram altamente heterogêneos no que se refere aos métodos de

cálculo da adesão e às taxas de adesão, não podendo ser comparados estatisticamente em relação à acurácia (BAUMGARTNER, HAYNES, *et al.*, 2018).

Uma revisão narrativa identificou os métodos utilizados para medir a adesão terapêutica no Brasil. Foram analisados 67 trabalhos, nos quais foram encontrados 16 diferentes métodos de medida, sendo os mais frequentes os instrumentos de medida de adesão e os inquéritos sobre a administração de medicamento em um determinado período. Os autores concluíram que a pesquisa em adesão terapêutica no Brasil ainda é recente, sendo verificadas avaliações principalmente em doenças infecciosas e através de técnicas indiretas de medida (TRAUTHMAN, BIUDES, *et al.*, 2014).

A adesão é um comportamento multifatorial complexo influenciado por diversos fatores classificados em cinco dimensões pela OMS, que representam o Modelo Multidimensional de Adesão. Os fatores são: (i) socioeconômicos; (ii) relacionados à terapia; (iii) relacionados à pessoa; (iv) relacionados à condição de saúde/doença; e (v) relacionados ao profissional, ao serviço de saúde e/ou à equipe de saúde (OLIBONI e CASTRO, 2018).

Uma revisão sistemática avaliou os fatores que influenciam a adesão ao tratamento e identificou que o status socioeconômico e o apoio social podem ter um impacto positivo na adesão. Por outro lado, pertencer a uma minoria étnica pode ter um impacto negativo na adesão. Os fatores relacionados à terapia (por exemplo, regime de ingestão) e os fatores relacionados à doença (por exemplo, duração) não apresentaram impacto de forma isolada na adesão. A idade pode ter uma relação direta com a adesão, sendo mais baixa em pessoas muito jovens ou muito velhas. A depressão e a necessidade de co-pagamentos (qualquer ou mais altos) têm impacto negativo na adesão, o que sugere a existência de um gradiente social na adesão (GAST e MATHES, 2019).

Dentre esses fatores está a polimedicação. Uma revisão sistemática recente avaliou a prevalência de não-adesão em pacientes polimedicados e os resultados apontam que 6 a 55% dos pacientes têm baixa adesão e há uma associação negativa entre um maior número de medicamentos e a adesão ao tratamento (ZELKO, KLEMENC-KETIS e TUSEK-BUNC, 2016).

Uma das definições mais aceitas atualmente para polifarmácia provém do valor de corte para o número de medicamentos concomitantes que devem ser usados para identificar indivíduos com possível risco de dano, sendo esse número

de cinco ou mais medicamentos (DANIJELA, HILMERA, *et al.*, 2012). Diante dessa definição, estudos têm demonstrado um aumento significativo na prevalência de pacientes polimedicados de 9%, em 2006, para 52%, em 2017 (AMY, MICHAEL, *et al.*, 2019). Em pacientes com mais de 65 anos, a taxa de polimedicados com cinco a dez medicamentos é de cerca de 44% e em uso de onze ou mais medicamentos, 11,70% (MORIN, JOHNELL, *et al.*, 2018).

2.5 ESTUDOS EPIDEMIOLÓGICOS E ADESÃO TERAPÊUTICA

Estudos epidemiológicos têm como objetivo avaliar a distribuição e determinantes das doenças, condições/efeitos relacionadas à saúde ou tratamentos em populações especificadas a partir de fatores e suas variações. A escolha do delineamento epidemiológico mais apropriado vai depender do objetivo do estudo e das variáveis que estão sendo equacionadas. Os estudos experimentais do tipo ensaios clínicos randomizados controlados, por exemplo, são ideais para avaliar o perfil de eficácia de um determinado medicamento em relação a outro ou ao placebo. Já os estudos de coorte (observacionais longitudinais) podem ser úteis para avaliar a segurança em longo prazo de determinada terapia. Isso porque esse delineamento pode ser realizado durante o período de consumo do medicamento por amplos contingentes populacionais em um contexto de 'mundo real'. Os estudos relacionados a utilização de medicamentos também são de destaque em epidemiologia, pois incorporam aspectos relevantes no contexto de saúde pública, nascendo de preocupações sanitárias com objetivo de gerar informações que possam transformar a realidade do sistema de saúde (MANJA e LAKSHMINRUSIMHA, 2014).

Considerando o contexto da adesão terapêutica, é possível encontrar, na literatura científica, diversos estudos utilizando bases populacionais para estimar fatores que influenciam ou estão associados com esse desfecho, ou ainda estudos validando ferramentas para avaliação do mesmo os quais são apresentados a seguir.

Um estudo transversal realizado em município da região Noroeste do Rio Grande do Sul, por exemplo, utilizando o *Brief Medication Questionnaire*, identificou uma prevalência de não adesão ao tratamento de 33,8%, tendo como fatores relacionados: baixa renda, uso de dois ou mais medicamentos e dificuldade dos

pacientes em ler a embalagem (GEWEHR, BANDEIRA, *et al.*, 2018). Outro estudo de coorte, conduzido na China, verificou o impacto do conhecimento e crenças de pacientes em uso da varfarina na adesão através do método *Morisky Medication Adherence Scale-8 score (MMAS-8)*. A prevalência de pacientes não aderentes foi de 32,8% e os principais fatores que prediziam esse desfecho foram idade avançada e presença de distúrbios cardiovasculares. Além disso, pacientes com maiores preocupações sobre reações adversas e visões mais negativas de dano geral apresentaram maior probabilidade de não adesão (ZHAO, ZHAO, *et al.*, 2017). Em um estudo de coorte retrospectivo com mais de 36.000 pacientes avaliando a adesão e persistência ao tratamento com ACO em adultos com fibrilação atrial, demonstrou-se uma proporção de indivíduos aderentes muito baixa (em torno de 40%), sendo a não adesão primária incomum (somente 3,5% dos casos). Observou-se também um aumento de pacientes não aderentes e não persistentes com o passar do tempo (avaliação por um ano), provavelmente devido às comorbidades associadas, crenças do paciente e polimedicação (BANERJEE, BENEDETTO, *et al.*, 2020). De maneira similar, uma coorte conduzida no Japão com 71.340 indivíduos demonstrou fatores como polimedicação como preditores de não-adesão (16,3% dos pacientes), sendo frequentemente encontrada co-dispensação de varfarina com outros medicamentos com alto perfil de risco de sangramento (TAKEUCHI, NAKANO, *et al.*, 2019).

A não adesão é também prevalente entre pacientes que usam NOACs, apesar da iminente capacidade destes em substituir os medicamentos convencionais e dada a sua menor necessidade de monitoramento constante. Um estudo norte-americano analisou os dados de 34.898 pacientes com fibrilação atrial em uso de anticoagulantes, incluindo NOAC, acompanhados por um período de 360 dias após o diagnóstico da doença. Os autores identificaram quatro trajetórias principais de adesão terapêutica: pacientes que nunca usaram ACO (43,8%); iniciadores tardios do ACO (7,6%); descontinuadores precoces de ACO (8,9%); e pacientes continuamente aderentes (40,1%). Preditores como sexo masculino, raça negra, e residentes na região sul do país foram associados a uma maior probabilidade de não usar a terapia. Não foram encontradas diferenças entre as taxas de adesão de medicamentos convencionais e NOACs (HERNANDEZ, HE, *et al.*, 2019). De maneira similar, um estudo retrospectivo publicado na Espanha (n=18.715 pacientes com fibrilação atrial) identificou que a não adesão primária aos

ACO foi em geral relativamente baixa (5%). Porém, foram encontradas diferenças importantes entre os inibidores da vitamina K e os NOACs (4,3% vs. 10,8%, $p < 0,001$), sendo que estes últimos apresentaram três vezes mais chance de não adesão (RODRIGUEZ-BERNAL, PEIRÓ, *et al.*, 2018).

Estudos brasileiros que utilizem dados de dispensação e o MPR ainda são escassos e poucos deles focados no uso de ACO. No Rio Grande do Sul, um estudo conduzido na cidade de Ijuí verificou o nível de informação e a adesão ao tratamento com varfarina em pacientes acompanhados em ambulatório de atenção primária à saúde. Os dados apontam que 83,3% dos participantes tiveram nível de informação insuficiente prestada pela equipe de saúde, 50,0% não souberam informar sobre o uso correto do medicamento, 86,7% foram não aderentes ao tratamento segundo a MMAS-8, e 63,3% estavam fora do intervalo terapêutico adequado (SOUZA, COLET e HEINECK, 2018).

3 OBJETIVO

3.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar o perfil de adesão ao tratamento dos usuários do anticoagulante oral varfarina do Sistema Único de Saúde do município de Porto Alegre - Rio Grande do Sul, e o seu impacto nas internações de média e alta complexidade.

3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Estabelecer o perfil sociodemográfico e clínico do anticoagulante oral varfarina do Sistema Único de Saúde do município de Porto Alegre- Rio Grande do Sul;
- Avaliar a adesão ao tratamento da população em uso de varfarina;
- Avaliar o tempo médio de internação da população em uso de varfarina;
- Correlacionar adesão ao tratamento de varfarina, perfil farmacoterapêutico e taxa de internação dos pacientes

4 MÉTODOS

4.1 DESENHO DO ESTUDO E COLETA DE DADOS

O presente estudo tem característica observacional, sendo uma coorte retrospectiva, com objetivo de analisar a adesão ao tratamento com varfarina e sua correlação com o desfecho secundário de internações dos pacientes.

Este estudo foi conduzido de acordo com os princípios da Declaração de Helsinki, dos Manuais de Boas Práticas Clínicas internacionais, regulamentações locais referentes a estudos observacionais, Documento das Américas. O protocolo do estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Secretaria Municipal de Saúde de Porto Alegre/SMSPA, sob o nº 13190719.3.0000.5338, e foi conduzido de acordo com o protocolo aprovado pelo CEP/SMSPA.

Foram coletados os dados de todos os pacientes do SUS que utilizaram a terapia de anticoagulantes orais disponíveis na Relação Municipal de Medicamentos Essenciais (REMUME) de Porto Alegre (RS) no período de 01/04/2017 a 31/12/2018, período de informatização plena do registro das dispensações no município.

A terapia unicamente disponível e avaliada foi a varfarina. Como mencionado previamente, Porto Alegre tem uma população de 1.409.351 habitantes (IBGE - INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA, 2017), distribuída em 17 Distritos Sanitários com oito Gerências Distritais, dos quais fazem parte os serviços da rede de AF responsáveis pela dispensação da varfarina.

A coleta de dados foi feita a partir de prontuários do sistema informatizado PENTAHO através do *Business Intelligence* (BI) da saúde de Porto Alegre, com acesso restrito aos cubos específicos dos sistemas, DIS-PROCEMPA, Prontuário E-SUS e ao sistema de Autorização de Contas Hospitalares (ACH). A integração de dados foi realizada através da utilização do número do Cartão Nacional de Saúde como unificador entre os diversos sistemas.

4.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Foram incluídos para avaliação pacientes de qualquer sexo e etnia em tratamento com varfarina (qualquer dose/regime). Os pacientes deveriam ter pelo

menos duas dispensações de varfarina registradas em sistema informatizado próprio DIS-PROCEMPA no período do estudo.

Pacientes em uso de varfarina com apenas uma dispensação registrada; pacientes sem cadastro nacional no SUS ou sem dados registrados; e pacientes com menos de 2 anos de idade foram excluídos do estudo.

4.3 COLETA DE DADOS E REGISTRO

Todos os dados coletados para o estudo foram registrados, armazenados e recuperados por meio de uma ficha clínica desenhada especificamente para o estudo, constante no apêndice 1. Antes do início da investigação, o protocolo e a ficha clínica foram revisados pela equipe de pesquisa. Para o propósito do estudo, os documentos-fonte foram os registros dos pacientes existentes nos relatórios de internações e dispensações. Os dados coletados foram:

- Informações demográficas (idade, sexo, etnia);
- Código da Classificação Internacional de Doenças (CID-10) da alta de internação;
- Número de internações no período coletado;
- Dias de Internação;
- Medicamentos em uso pelo paciente no período coletado;
- Dias de tratamento prescritos;
- Dias de tratamento dispensados;
- Serviço de Saúde responsável pela prescrição;
- Nível de atenção do serviço de saúde responsável pela prescrição;
- Serviço de saúde responsável pela dispensação;
- Gerência Distrital do Serviço de saúde responsável pela dispensação.

4.4. ANÁLISES ESTATÍSTICAS

As análises foram realizadas utilizando o programa *Statistical Package for Social Sciences*®. (SPSS Inc., versão 24.0), fixando o nível de significância em $\alpha = 0,05$.

Análises descritivas foram conduzidas com todas as variáveis. A normalidade das variáveis foi avaliada através do teste de *Kolmogorov-Smirnov* e confirmada pela visualização de gráficos Q-Q. Variáveis categóricas foram expressas como frequências absolutas e relativas; variáveis contínuas foram expressas como média e desvio padrão (variáveis normais) ou como mediana e intervalo interquartil (não-normais).

Para avaliar a associação entre as variáveis independentes contínuas com a variável dependente “taxa de adesão” foi utilizado o coeficiente de correlação ρ de *Spearman*, que mede a intensidade da relação entre variáveis ordinais. Este coeficiente não é sensível a assimetrias na distribuição, nem à presença de *outliers*, não exigindo que os dados provenham de duas populações normais. O coeficiente ρ de *Spearman* varia entre -1 e 1. Quanto mais próximo estiver destes extremos, maior será a associação entre as variáveis. O sinal negativo da correlação significa que as variáveis variam em sentido contrário, isto é, as categorias mais elevadas de uma variável estão associadas a categorias mais baixas da outra variável (SIEGEL e CASTELLAN JR, 2006). Foi realizado o Teste de *Mann-Whitney* para análise de duas amostras independentes e o Teste de *Wilcoxon* para amostras relacionadas.

A taxa de adesão dos pacientes foi calculada utilizando-se método indireto, *Medication Possession Ratio* (MPR), que correlaciona o comportamento de adesão do paciente com informações fornecidas pelo registro de retirada de medicamento em farmácias pelo próprio paciente. Neste método, o comportamento de adesão é avaliado pela periodicidade com que os pacientes retiram seus medicamentos em farmácias. Os pacientes que retiram seus medicamentos com regularidade, seguindo o regime terapêutico prescrito, são classificados como aderentes. Para realizar esta avaliação, é verificado o grau de concordância entre o intervalo real (número de dias entre a retirada anterior e a retirada atual de medicamentos) e o intervalo ideal (número de dias estimado entre a retirada anterior e a retirada atual de medicamentos, segundo o regime terapêutico prescrito para o paciente). O cálculo utilizado para avaliar a adesão foi:

$$\text{TAXA DE ADESÃO} = \frac{\text{IRRM} \times 100}{\text{IERM}}$$

Em que:

IRRM = intervalo real da retirada de medicamentos (dias).

IERM = intervalo estimado, segundo prescrição, da retirada de medicamentos (dias).

Para pacientes que utilizam mais de um medicamento, o cálculo deve ser feito separadamente para cada medicamento. Pacientes com grau de concordância entre o intervalo real e o intervalo estimado de retirada de medicamentos de 80 – 115% são classificados como aderentes, e os demais casos são classificados como não-aderentes (OBRELI-NETO, GUIDONI, *et al.*, 2011).

Pacientes não-aderentes e sobre-aderentes são frequentemente definidos a priori com grau de concordância menor que 80% e maior que 120%, respectivamente. Entretanto, esses graus podem variar dependendo do contexto. Para pacientes em uso de varfarina, por exemplo, graus de concordância menores ou maiores que 10%, podem estar relacionados a controle de anticoagulação desfavorável (KIMMEL, CHEN, *et al.*, 2007). No presente estudo, devido à alta prevalência de pacientes não aderentes previamente detectados e considerando análises de sensibilidade realizadas, definiu-se que pacientes não-aderentes e sobre-aderentes teriam grau de concordância menor que 70% e maior que 120%, respectivamente, conforme as recomendações para estudos populacionais encontradas na literatura (PETERSON, NAU, *et al.*, 2007).

5 RESULTADOS

Inicialmente, foram reunidos dados de 3.453 pacientes que utilizaram o medicamento varfarina em Porto Alegre (RS) no período de 01/04/2017 a 31/12/2018. Após aplicação dos critérios de elegibilidade, 752 pacientes foram excluídos, pois apresentaram apenas uma dispensação no período. Portanto, 2.701 pacientes foram incluídos nas análises.

Os pacientes foram analisados quanto às suas internações, sendo agrupados por frequência das CIDs específicos e pelo número de dias de internação constantes no registro de alta. Foram extraídos os dados de 308.132 internações do

sistema de internações hospitalares ACIH. Do total de pacientes elegíveis foram registradas 712 CIDs diferentes no momento da alta hospitalar. Destas, foram selecionadas somente aquelas relacionadas à segurança e à efetividade da varfarina, totalizando 14 e 37 CIDs respectivamente conforme a Tabela 1. O Fluxograma da extração e a seleção dos pacientes e seus respectivos dados de dispensação e internação são apresentados na Figura 2.

TABELA 1 – RELAÇÃO DAS PRINCIPAIS CATEGORIAS DAS CIDS SELECIONADAS QUANTO À EFETIVIDADE E À SEGURANÇA DO MEDICAMENTO VARFARINA.

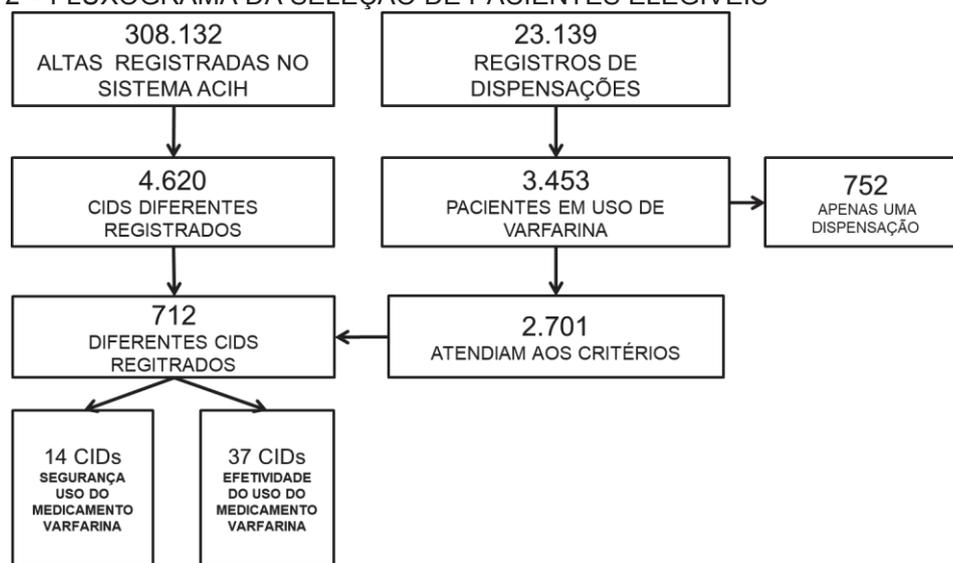
(continua)

EFETIVIDADE		SEGURANÇA
I05 - doenças reumáticas da valva mitral	I48 - <i>flutter</i> e fibrilação atrial	D62 - anemia aguda pós-hemorrágica
I20 - angina pectoris	I63 - outras hemorragias intracranianas não traumáticas	D68 - outros defeitos da coagulação
I21 - infarto agudo do miocárdio	I65 - oclusão e estenose de artérias pré-cerebrais que não resultam em infarto cerebral	I60 - hemorragia subaracnóide
I22 - infarto do miocárdio recorrente	I66 - oclusão e estenose de artérias cerebrais que não resultam em infarto cerebral	I61 - hemorragia intracerebral
I24 - outras doenças isquêmicas agudas do coração	I82 - outra embolia e trombose venosas	I62 - outras hemorragias intracranianas não traumáticas
I34 - transtornos não reumáticos da valva mitral	Q21 - malformações congênitas dos septos cardíacos	K25 - úlcera gástrica
I35 - transtornos não reumáticos da valva aórtica	Q22 - malformações congênitas das valvas pulmonares e tricúspide	N93 - outros sangramentos anormais do útero e da vagina
I39 - endocardite e transtornos valvulares cardíacos em doenças classificadas em outra parte	Q23 - malformações congênitas das valvas aórtica e mitral	N95 - transtornos da menopausa e da Peri menopausa

(conclusão)

EFETIVIDADE	SEGURANÇA
Q25 - malformações congênitas das grandes artérias	R04 - hemorragia das vias respiratórias
	R31 - hematúria não especificada

FIGURA 2 – FLUXOGRAMA DA SELEÇÃO DE PACIENTES ELEGÍVEIS



A Tabela 2 traz as principais características basais da população avaliada. A média de idade dos pacientes foi de 67,5 anos (Desvio Padrão (DP) 0,5), sendo 67,6 anos (DP 0,6) para homens e 67,4 anos (DP 0,8) para mulheres. A prevalência de homens na amostra foi de 52,4% sem diferenças significativas entre as etnias.

TABELA 2 – DADOS BASAIS DA POPULAÇÃO AVALIADA

Variável	N	Média	IC95% ^c	Mediana	Máximo e Mínimo	Teste de Normalidade ^d	U de MannWhitney	p-valor ^e
Idade	2685 ^a	67,5	(67 - 68)	69	(2 - 104)	0,084	-	0,731
Masculino	1416	67,5	(66,8 - 68,1)	69	(2 - 97)	-	892170.000	-
Feminino	1285	67,4	(66,6 - 68,2)	69	(11 - 104)	-	892170.000	-
Raça/idade	2168 ^b	-	-	-	-	-	-	0,001
Branca	1787	68,2	(67,6 - 68,8)	70	(14 - 104)	-	-	-
Preta	247	63,3	(61,5 - 65,1)	66	(21 - 100)	-	-	-
Parda	118	63,2	(60,6 - 65,8)	65,5	(23 - 95)	-	-	-
Amarela	16	59,7	(51,8 - 67,6)	58	(32 - 84)	-	-	-

a) Dados disponíveis para n=2685 pacientes. b) Dados disponíveis para n=2168 pacientes. c) Intervalo de confiança da amostra. d) Kolmogorov-Smirnov e) Teste Qui-quadrado.

A Tabela 3 traz a prevalência das etnias da população avaliada. A etnia branca foi a mais prevalente da amostra (66,2%), cumulativamente pretos e pardos somaram 13,5%.

TABELA 3 - FREQUÊNCIA DA RAÇA DOS PACIENTES NOS PONTOS DE DISPENSAÇÃO DO MEDICAMENTO VARFARINA EM PORTO ALEGRE

Etnia	Frequência	%	Percentual Cumulativo
Branca	1787	66,2	82,4
Preta	247	9,1	93,8
Parda	118	4,4	99,3
Amarela	16	0,6	100
Total com registro	2168	80,3	-
Sem Registro	533	19,7	-
Total	2701	100	-

Na Tabela 4 é mostrada a análise da frequência dos pacientes nos pontos de dispensação do medicamento varfarina em Porto Alegre por estabelecimento e por Gerências Distritais, enquanto a Tabela 5 apresenta o comparativo do número de receitas atendidas nas farmácias distritais (2017 – 2018), conforme Relatório Anual de Gestão da Secretaria Municipal de Saúde de Porto Alegre.

Observa-se que as duas Farmácias Distritais com maior número de dispensações no período (Modelo 22,7% e Iapi 18,2%) são também aquelas responsáveis pelo maior número de pacientes da amostra. A Gerência Centro foi aquela com maior número de atendimentos (aproximadamente 33%).

No geral, o número médio de receitas ao ano atendidas foi de 1.070.114 em 2017 e de 1.065.152 em 2018. O tempo médio por atendimento (dispensação) nas farmácias foi de 6,74 minutos em 2017, com redução para 5,09 minutos em 2018.

TABELA 4 - FREQUÊNCIA DOS PACIENTES NOS PONTOS DE DISPENSAÇÃO DO MEDICAMENTO VARFARINA EM PORTO ALEGRE POR LOCAL E POR GERÊNCIAS DISTRITAIS (continua)

Local da Dispensação	Frequência	%	Percentual Cumulativo
Farmácia Distrital Modelo	613	22,7	22,7
Farmácia Distrital Iapi	492	18,2	40,9
Farmácia Distrital Camaquã	302	11,2	52,1
Farmácia Bom Jesus	298	11,0	63,1
Farmácia Distrital Murialdo	189	7	70,1
Farmácia Distrital Santa Marta	187	6,9	77

(conclusão)

Local da Dispensação	Frequência	%	Percentual Cumulativo
Farmácia Distrital Sarandi	163	6	83
Farmácia Distrital Restinga	152	5,6	88,6
Farmácia Distrital Navegantes	130	4,8	93,4
Farmácia Distrital Vila dos Comerciários	95	3,5	96,9
HCPA Santa Cecília-UBS	79	2,9	99,8
Equipe de Saude Prisional Vila Nova Madre Pelletier	1	0,0	100
Total	2701	100	
Gerência Distrital	Frequência	%	Percentual Cumulativo
Gerência Centro	879	32,5	32,5
Gerência Norte Humaitá Ilhas	622	23	55,5
Gerência Sul Centro Sul	302	11,2	66,7
Gerência Leste Nordeste	298	11	77,7
Gerência Partenon Lomba do Pinheiro	189	7	84,7
Gerência Norte Eixo Baltazar	163	6	90,7
Gerência Restinga Extremo Sul	152	5,6	96,3
Gerência Glória Cruzeiro Cristal	96	3,6	100
Total	2701	100	

TABELA 5 - COMPARATIVO DO NÚMERO DE RECEITAS ATENDIDAS NAS FARMÁCIAS DISTRITAIS, 2017 - 2018

Farmácias Distritais	Nº Guichês	Ano											
		2018					2017					Variação %	
		Básicas	Controlados	Total	Básicas	Total	Básicas	Controlados	Total	Básicas	Controlados	Total	
Farroupilha	6	118.343	53.601	171.944	112.861	53.139	166.000	+4,86	+0,87	+3,58			
Vila dos Comerciantes	5	68.041	33.333	101.374	70.387	34.612	104.999	-3,33	-3,70	-3,45			
Restinga	4	59.848	22.507	82.355	59.344	20.275	79.619	+0,85	+11,01	+3,44			
Bom Jesus	6	73.829	34.497	108.326	71.730	34.639	106.369	+2,93	-0,41	+1,84			
Sarandi	4	48.105	50.261	98.366	51.031	49.908	100.939	-5,73	+0,71	-2,55			
IAPI	8	89.749	37.852	127.601	96.275	37.273	133.548	-6,78	+1,55	-4,45			
Navegantes	3	49.523	16.198	65.721	58.272	16.807	75.079	-15,01	-3,62	-12,46			
Murialdo	6	62.877	33.443	96.320	50.257	31.720	87.977	+25,11	+5,43	+9,48			
Camaquã	4	63.191	30.006	93.197	64.268	29.073	93.341	-1,68	+3,21	-0,15			
Santa Marta	6	84.004	40.906	124.910	83.006	40.275	123.281	1,20	+1,57	+1,32			
Total de receitas atendidas nas FD e guichês	53	717.510	352.604	1.070.114	717.431	347.721	1.065.152	+0,01	+1,40	+0,47			
Receitas/ano				1.070.114		1.065.152				+0,47			
Receitas/guichê/hora				8,90		11,79				-24,51			
Tempo médio de atendimento por receita (min)				6,74		5,09				+27,11			

Fonte: (PMPA, PREFEITURA MUNICIPAL DE PORTO ALEGRE SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE, 2018)

A frequência do nível de atenção da prescrição está apresentada na Tabela 6, na qual é possível observar que o nível hospitalar foi responsável por 1.696 do total de dispensações (62,8%) o que indica o nível de complexidade hospitalar como o principal nível de atenção dessa linha de cuidado, seguido pelas APS (16,8%).

TABELA 6 - FREQUÊNCIA DO NÍVEL DE ATENÇÃO DE ORIGEM DA PRESCRIÇÃO DE VARFARINA EM PORTO ALEGRE

Nível de Atenção*	Frequência	%	Percentual Cumulativo
Nível Hospitalar	1696	62.8	62.8
APS	454	16.8	79.6
Nível Secundário	377	14.0	93.6
Sistema Complementar	172	6.4	100.0
Total	2699	99.9	-

*Atenção primária à saúde (APS)

Quanto ao perfil farmacoterapêutico desses pacientes, observa-se uma elevada prevalência de polimedicados, em uso de cinco ou mais medicamentos (78,1%) (Tabela 7). A relação dos 20 medicamentos mais prevalentes e a gravidade de suas interações com varfarina são apresentadas na Tabela 8.

TABELA 7 - FREQUÊNCIA DO PERFIL FARMACOTERAPÊUTICO DOS PACIENTES EM USO DE VARFARINA

Perfil Farmacoterapêutico	Frequência	%	Percentual Cumulativo
10 ou mais Medicamentos	763	28.2	28.2
5 a 9 medicamentos	1347	49.8	78.1
1 a 5 medicamentos	551	20.4	98.5
Apenas em Uso de Varfarina	40	1.5	100

TABELA 8 - RELAÇÃO DOS 20 MEDICAMENTOS MAIS PREVALENTES E A GRAVIDADE DE SUAS INTERAÇÕES COM VARFARINA.

(continua)

Ordem	Medicamento	N	INTERAÇÃO	PREVALÊNCIA
			MEDICAMENTOSA*	(n=2701)
1	Sinvastatina 20mg, oral,	1630	MENOR	60,35%
2	Omeprazol 20mg, oral	1313	MODERADA	48,61%
3	Enalapril 10 mg, oral,	1220	AUSENTE	45,17%
4	Furosemida 40mg, oral	1198	MENOR	44,35%
5	Metoprolol (tartarato de) 100mg, oral	1055	AUSENTE	39,06%
6	Ácido acetilsalicílico 100mg, oral	875	MAIOR	32,40%
7	Paracetamol 500mg, oral	861	MENOR	31,88%

(conclusão)

Ordem	Medicamento	N	INTERAÇÃO	PREVALÊNCIA
			MEDICAMENTOSA*	(n=2701)
8	Hidroclorotiazida 25mg, oral	728	MENOR	26,95%
9	Anlodipina (besilato) 5mg, oral	725	AUSENTE	26,84%
10	Dipirona 500mg, oral	653	AUSENTE	24,18%
11	Espironolactona 25mg, oral	506	MENOR	18,73%
12	Fluoxetina 20mg, oral	487	MODERADA	18,03%
13	Metformina 850mg, oral	457	MODERADA	16,92%
14	Digoxina 0,25mg, oral	447	MODERADA	16,55%
15	Ibuprofeno 600mg, oral	331	MAIOR	12,25%
16	Amitriptilina 25mg, oral	317	MODERADA	11,74%
17	Salbutamol 100 mcg/dose, spray	270	AUSENTE	10,00%
18	Amoxicilina 500mg, oral	269	MODERADA	9,96%
19	Prednisona 20mg, oral	266	MODERADA	9,85%
20	Levotiroxina 25mcg, oral	265	MODERADA	9,81%

*Classificação segundo a severidade da interação entre os medicamentos e varfarina (ROBLEK, VAUPOTIC, *et al.*, 2014).

Destaca-se que o número médio de dispensações de varfarina por paciente no período avaliado foi de 8,35 (IC 95% 8,16 - 8,54), tendo em vista que as principais indicações de duração do tratamento com varfarina são para período de 12 meses (SERRANO JUNIOR, SOEIRO, *et al.*, 2019), e o período de extração de dados do estudo de 20 meses (Tabela 9).

A média de adesão dos pacientes foi de aproximadamente 52%, sendo observada uma taxa levemente maior em pacientes do sexo masculino ($p=0,016$). Não foi observada associação entre a idade dos pacientes e taxa de adesão ($p=0,822$), porém, observa-se baixa e positiva correlação entre o número médio de dispensações e a adesão (Spearman $\rho = 0,095$; $p<0,0001$) (Tabela 10).

TABELA 9- FREQUÊNCIA DO NÚMERO DE DISPENSAÇÕES REALIZADAS E A TAXA DE ADESÃO POR PACIENTE NO PERÍODO

Variável	N	Média	IC95%	Mediana	Teste de Normalidade ^a	p-valor ^b
Número de Dispensações	2701	8,35	(8,2 - 8,5)	7.00	0,127	
Taxa de Adesão	2699	0,5196	(0,5111 - 0,5281)	0,4687	0,105	0,016
M	1414	0,5282	(0,5165 - 0,5399)	0,4822	-	-
F	1284	0,5101	(0,4979 - 0,5223)	0,4545	-	-

a) Estatisticamente significativo, b) Teste Qui-quadrado.

TABELA 10 – ÍNDICE DE CORRELAÇÃO NÃO PARAMÉTRICA DAS VARIÁVEIS IDADE E NÚMERO DE DISPENSAÇÕES NO PERÍODO ASSOCIADOS À TAXA DE ADESÃO

Variável	N	Coeficiente de Correlação ρ de	
		<i>Spearman</i>	p-valor
Taxa de Adesão	2699	-0.069	0.001*
Idade	2683	-	-
Taxa de Adesão	2699	+0.095	0.001*
Número de Dispensações	2699	-	-

* Estatisticamente significativo pelo teste Qui-quadrado.

A análise estatística da taxa de adesão por nível de atenção da prescrição e das Farmácias Distritais de origem da dispensação segue descrita na Tabela 11.

A APS apresentou taxas de adesão de 66,70% (IC95% 0,6426 - 0,6914) valor significativamente maior que os demais níveis de atenção da amostra. Entretanto, as prescrições do nível secundário, caracterizado em Porto Alegre pelos serviços de Pronto Atendimento, apresentaram taxas de adesão significativamente menores que os demais níveis de atenção, 45,5% (IC 95% 0,4369 - 0,4731).

Quanto ao local da dispensação, há no município dois modelos de dispensação vigentes. Nas 10 FD, a dispensação e a prescrição ocorrem em locais distintos exigindo deslocamento adicional dos usuários para o acesso aos medicamentos. Exclusivamente na Unidade de Saúde Santa Cecília, a prescrição e a dispensação ocorrem no mesmo serviço. Importante salientar que nos dois modelos há a garantia da Assistência Farmacêutica Integral. As análises demonstram que não houve diferenças significativas entre os dois modelos de dispensação.

TABELA 11 – TAXA DE ADESÃO POR NÍVEL DE ATENÇÃO DA PRESCRIÇÃO E FARMÁCIA DISTRITAL DA DISPENSAÇÃO.

(continua)

Descritivo	N	Taxa de adesão Média	IC95%	Mediana
Nível Hospitalar	1695	0,4946	(0,4848 - 0,5044)	0,4545
APS	454	0,6670	(0,6426 - 0,6914)	0,6666
Nível Secundário	377	0,4550	(0,4369 - 0,4731)	0,4444
Sistema Complementar	171	0,5172	(0,4821 - 0,5523)	0,4365

(conclusão)

Descritivo	N	Taxa de adesão Média	IC95%	Mediana
Farmácia Distrital Modelo	613	0,5097	(0,4924 - 0,527)	0,4541
Farmácia Distrital Iapi	492	0,5032	(0,4857 - 0,5207)	0,4615
Farmácia Distrital Camaqua	302	0,5228	(0,4969 - 0,5487)	0,4670
Farmácia Bom Jesus	298	0,5004	(0,4753 - 0,5255)	0,4518
Farmácia Distrital Murialdo	189	0,5549	(0,5215 - 0,5883)	0,5050
Farmácia Distrital Santa Marta	187	0,5575	(0,5236 - 0,5914)	0,5043
Farmácia Distrital Sarandi	163	0,5336	(0,4971 - 0,5701)	0,5000
Farmácia Distrital Restinga	152	0,5107	(0,4693 - 0,5521)	0,4436
Farmácia Distrital Navegantes	130	0,5321	(0,493 - 0,5712)	0,4892
Farmácia Distrital Vila dos Comerciantes	95	0,4855	(0,4366 - 0,5344)	0,4285
HCPA Santa Cecilia-UBS	79	0,5956	(0,5368 - 0,6544)	0,5504
Equipe de Saude Prisional Vila Nova Madre Pelletier	1	-	-	-

Quanto ao grau de adesão ao tratamento, os pacientes foram divididos em três grupos, sub aderentes, aderentes e sobre aderentes, tendo-se como intervalo de corte de 70% a 120%. Os dados demonstraram uma alta prevalência de pacientes não aderentes na população em estudo (79,8%) (Tabela 12). Pacientes com prescrições provindas da APS apresentaram menor prevalências de sub adesão dentre os demais na população de .

TABELA 12 - FREQUÊNCIA DOS PACIENTES CLASSIFICADOS PELO GRAU DE ADESÃO AO TRATAMENTO.

(continua)

GRAU DE ADESÃO	Frequência	%	Percentual Cumulativo
SUB-ADERENTE	2155	79,8	79,8
ADERENTE	540	20,0	99,8
SOBRE-ADERENTE	6	0,2	100
TOTAL	2701	99,9	
VARIÁVEL	Frequência	Frequência sub aderentes	%
SEXO			
M	1407	1108	78,50
F	1277	1020	79,87

VARIÁVEL	Frequência	Frequência sub aderentes	(conclusão)
			%
RAÇA			
Branca	1787	1409	78,80
Preta	247	201	81,38
Parda	118	94	79,66
Amarela	16	11	68,75
PERFIL FARMACOTERAPÊUTICO			
10 ou mais Medicamentos	763	608	79,79
5 a 10 medicamentos	1347	1074	79,58
1 a 5 medicamentos	551	461	78,00
Apenas em Uso de Varfarina	40	29	72,50
NÍVEL DE ATENÇÃO			
Nível Hospitalar	1695	1413	83,31
APS	454	254	55,95
Nível Secundário	377	346	91,78
Sistema Complementar	171	129	75,00

Foram registradas 417 internações relacionadas às CIDs selecionadas no período, sendo que 257 pacientes tiveram internações pelas CIDs ligadas à efetividade da Varfarina, 20 pacientes à segurança e 7 pacientes tiveram internações por ambos os grupos. O tempo de internação médio foi de 13,6 dias (IC95% 12,1 - 15) e foram registradas, em média, 1,3 internações (IC95% 1,2 - 1,4) por paciente internado pelas CIDs relacionadas à efetividade e de 9,11 dias (IC95% 5,7 - 12,5) e 1,15 internações (IC95% 1 - 1,3) por paciente internado pelas CIDs relacionados à segurança conforme Tabela 13.

TABELA 13 – DADOS DAS INTERNAÇÕES DOS PACIENTES DE ACORDO COM O GRUPO DE CIDS DAS INTERNAÇÕES REGISTRADAS

Descritivo	Dias	Número	Dias	Número
	EFETIVIDADE	EFETIVIDADE	SEGURANÇA	SEGURANÇA
N	264	264	27	27
Média	13,6	1,3	9,1	1,1
IC 95%	12,1 – 15	1,2 - 1,4	5,7 - 12,5	1 - 1,3
Máximo e Mínimo	(0 – 80)	(0 – 5)	(0 – 34)	(0 – 2)

Não foram encontradas diferenças significativas entre a média das taxas de adesão a Varfarina entre os indivíduos com internações de média e alta complexidade e os indivíduos sem internação no período de estudo (Tabela 14).

TABELA 14 – TAXA DE ADESÃO MÉDIA DOS PACIENTES COM INTERNAÇÕES LIGADAS A EFETIVIDADE E SEGURANÇA DO MEDICAMENTO VARFARINA

Internações pelas CIDs ligadas à efetividade da Varfarina	N	Taxa de Adesão Média	IC95%	P
Sim	264	0,5305	(0,5009 - 0,5601)	0,858
Não	2437	0,5184	(0,5096 - 0,5272)	

Internações pelas CIDs ligadas à segurança da Varfarina	N	Taxa de Adesão Média	IC95%	P
Não	2672	-	-	0,097
Sim	27	-	-	

A prevalência de internações na amostra foi de 9,78% dos pacientes internados pelas CIDs do grupo efetividade e 0,99% pelas CIDs ligadas à segurança. Do total de pacientes internados, 36% tiveram no período de estudo duas ou mais internações e metade deles permaneceu 10 dias ou mais internada conforme Tabela 15.

TABELA 15 – FREQUÊNCIA DO NÚMERO E DIAS DE INTERNAÇÃO DOS PACIENTES COM INTERNAÇÕES LIGADAS À EFETIVIDADE DO MEDICAMENTO VARFARINA

INTERNAÇÕES	Frequência	%	% Cumulativo dos pacientes internados
0	2437	90,2	-
1	169	6,3	64,02
2	77	2,9	93,18
3	12	0,4	97,73
4	3	0,1	98,86
5	3	0,1	100
TOTAL	2701	100	-

DIAS DE INTERNAÇÃO	Frequência	%	% Cumulativo dos pacientes internados
0	2438	90,3	-
1 a 10	127	4,6	50,80
11 a 20	66	2,8	77,20
21 a 30	38	1,4	92,40
31 ou mais	19	0,1	100
TOTAL	2701	100	-

Tendo em vista que não foram encontradas diferenças significativas entre a média das taxas de adesão a Varfarina entre os indivíduos com e sem internações esses foram classificados quanto ao grau de adesão, entretanto não foram encontradas diferenças significativas entre o grau de adesão dos pacientes e suas internações pelos grupos de CIDs ligados à varfarina (efetividade e segurança) (Tabela 16). Ver Anexos 1 a 11 para análises complementares.

TABELA 16 – DADOS DAS INTERNAÇÕES DOS PACIENTES CLASSIFICADOS PELO GRAU DE ADESÃO AO TRATAMENTO

Dias de Internação do paciente pelas CIDs ligadas à EFETIVIDADE	SUB-ADERENTE	ADERENTE	SOBRE-ADERENTE
N	2155	540	6
Média	1,4	1,7	-
IC 95%	(1,1384 - 1,644)	(1,1538 - 2,2722)	-
Máximo e Mínimo	(0 – 80)	(0 – 56)	-
Número de Internações do paciente pelas CIDs ligadas à EFETIVIDADE	SUB-ADERENTE	ADERENTE	SOBRE-ADERENTE
N	2155	540	6
Média	0,14	0,16	-
IC 95%	(0,12 - 0,16)	(0,12 - 0,2)	-
Máximo e Mínimo	(0 – 5)	(0 – 2)	-
Dias de Internação do paciente pelas CIDs ligadas à SEGURANÇA	SUB-ADERENTE	ADERENTE	SOBRE-ADERENTE
N	2155	540	6
Média	0,08	0,12	-
IC 95%	(0,04 - 0,13)	(-0,03 - 0,27)	-
Máximo e Mínimo	(0 – 23)	(0 – 34)	-
Número de Internações do paciente pelas CIDs ligadas à SEGURANÇA	SUB-ADERENTE	ADERENTE	SOBRE-ADERENTE
N	2155	540	6
Média	0,012	0,009	-
IC 95%	(0,007 - 0,017)	(-0,0003 - 0,019)	-
Máximo e Mínimo	(0 – 2)	(0 – 2)	-

6 DISCUSSÃO

O presente estudo avaliou mais de 2.500 pacientes, que representam parte da população sul brasileira em uso de varfarina, por um período superior a 20 meses. Foi encontrada uma população com alta prevalência de polimedicados, sujeita a diferentes interações medicamentosas de moderado a alto risco, e com baixa adesão a varfarina. Entretanto, não foram encontradas associações entre adesão a essa terapia e as interações de média e alta complexidade.

A baixa adesão e persistência terapêuticas com uso de anticoagulantes, em especial a varfarina, já têm sido mencionadas na literatura em alguns estudos nacionais e internacionais de curta e longa duração. Uma coorte de pacientes na Alemanha (n=7.265), atendidos na atenção primária, encontrou uma não-persistência no uso de varfarina após 180 dias de 41,9% (BEYER-WESTENDORF, EHLKEN e EVERS, 2016). Valores similares de baixa adesão também foram reportados em um estudo transversal de seis semanas conduzido na Arábia Saudita (53,6%) e outro realizado no Jordão (46,0%) pelo período de 12 meses (AHMED, 2016; ABABNEH, 2016). Uma avaliação retrospectiva de registros em saúde realizada na Suécia (n= 163.785 pacientes com fibrilação atrial; média de tratamento de 3,9 anos) também demonstrou que 45% dos pacientes não tinham adesão suficiente em 80% do tempo recomendado. Além disso, entre 16 a 21% dos pacientes interromperam o tratamento com varfarina no primeiro ano, seguido por 8 a 9% nos anos subsequentes (SKEPPHOLM, 2014).

No Brasil, um estudo avaliando a adesão ao tratamento farmacológico de doenças crônicas demonstrou que 30,8% (IC95% 28,8–33,0) dos pacientes tiveram baixa adesão (TAVARES, BERTOLDI, *et al.*, 2016). Os resultados do presente estudo demonstram que a prevalência de pacientes sub-aderentes foi de 79,8%, número 2,60 maior do que a estimativa nacional. Outro estudo realizado no Rio Grande do Sul apontou que 86,7% dos pacientes foram não-aderentes ao tratamento segundo a escala MMAS-8, e que 63,3% estavam fora do intervalo terapêutico adequado (SOUZA, COLET e HEINECK, 2018). Esses dados semelhantes são aos encontrados na população em estudo.

Em contrapartida, outros estudos populacionais disponíveis na literatura reportam taxas de adesão aos ACO muito superiores ao encontrado em nosso estudo. Uma avaliação conduzida na Espanha (n=18.715) reportou valores de não-

adesão primária inferiores a 6% (RODRIGUEZ-BERNAL, PEIRÓ, *et al.*, 2018), enquanto outro estudo recente publicado no Japão, avaliando a adesão ao tratamento pelo MPR, encontrou taxas de adesão de 81,80% (TAKEUCHI, NAKANO, *et al.*, 2019).

Neste contexto, diferentes são os fatores que podem influenciar a adesão terapêutica à varfarina. Para além das próprias características geográficas-populacionais e funcionamento dos sistemas de saúde de cada país, sabe-se que as características basais dos pacientes (p. ex. sexo, idade, raça), condição de saúde, estado nutricional, presença de comorbidades, polimedicação e as co-dispensações com potencial interação medicamentosa afetam diretamente a eficácia e a segurança da varfarina (OMS, ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2003; OLIBONI e CASTRO, 2018; GAST e MATHES, 2019). Observou-se uma alta prevalência de interações significativas (moderadas-maiores) que exigem cuidado especial quanto aos ajustes de doses da varfarina. O uso de ácido acetilsalicílico é reportado em um terço dos pacientes e de ibuprofeno em aproximadamente 13%, sendo esses considerados de interação grave com a varfarina por estarem associados ao aparecimento de sangramento. Outras potenciais e importantes interações podem ocorrer, por exemplo, a exemplo com omeprazol (reportado uso em 48,61% dos pacientes), fluoxetina (18,03%), metformina (16,92%) e digoxina (16,55%). Somado a isso, tem-se as características do serviço de dispensação prestado à população em estudo. Resultados apontam, provavelmente, para a baixa possibilidade orientação aos pacientes (inferior a 10 minutos), caracterizando-se por um processo muito restrito ao ato de entrega de medicamentos sem a possibilidade efetiva de contato entre o farmacêutico e o paciente.

A população avaliada é sumariamente idosa (>60 anos), o que já caracteriza um preditor de baixa adesão, como evidenciado em meta-análise avaliando pacientes com mais de 60 anos em uso de ACO em domicílio, em que foi obtida uma prevalência de sub-aderentes de 43,2% (MONGKHON e KONGKAEW, 2017). Isso se deve, provavelmente, a uma combinação de fatores como polifarmácia, doença crônica e declínio das funções cognitivas. Estudos recentes apontam que a polimedicação também é preditora significativa do baixo controle terapêutico e que, apesar de ser uma condição comum em doenças crônicas, esta não está relacionada apenas à idade do paciente. Observou-se que pacientes em uso de 10 ou mais medicamentos representam entre 30 a 50% dos casos, sendo comuns

mesmos entre os mais jovens (TAKEUCHI, NAKANO, *et al.*, 2019; AMY, MICHAEL, *et al.*, 2019; DANIJELA, HILMERA, *et al.*, 2012; MARTÍN-PÉREZ, GAIST e RODRÍGUEZ, 2019). Para além disso, estudos demonstram que o uso concomitante de terapias com alto risco de sangramento e varfarina é frequente (em torno de 40% das dispensações), como encontrado em nosso estudo (TAKEUCHI, NAKANO, *et al.*, 2019). Por outro lado, a literatura aponta que há pouco impacto dessas interações no grau de controle avaliado pelo INR na população de usuários de varfarina (MARTÍN-PÉREZ, GAIST, *et al.*, 2018).

Outro potencial fator influente na adesão terapêutica pode ser o local de atendimento do paciente, a atenção e orientações recebidas no momento da dispensação e no acompanhamento. A dispensação de medicamentos envolve a análise dos aspectos técnicos e legais do receituário, a realização de intervenções, a entrega de medicamentos e de outros produtos para a saúde ao paciente ou ao cuidador, a orientação sobre seu uso adequado e seguro, seus benefícios, sua conservação e descarte, com o objetivo de garantir a segurança do paciente, o acesso e a utilização adequados (CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA, 2016). Entretanto, o tempo médio por atendimento (dispensação) nas farmácias foi de 6,74 minutos em 2017, com redução para 5,09 minutos em 2018. Isso prevê limitações na realização de processos envolvidos no serviço farmacêutico de dispensação. As atividades passam a ser restritas somente ao ato de entrega e registro do medicamento no momento da dispensação.

A FD localizada em território de maior vulnerabilidade do município, FD Vila dos Comerciários (PMPA, PREFEITURA DE PORTO ALEGRE SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE, 2017), apresentou a menor taxa de adesão da amostra com diferenças significativas às demais FD. Tais dados corroboram com os resultados encontrados na literatura que demonstram que o baixo poder aquisitivo (WOOLDRIDGE, SCHNIPPER, *et al.*, 2016; GEWEHR, BANDEIRA, *et al.*, 2018) e custos adicionais têm um impacto negativo na adesão, o que sugere a existência de um gradiente social (GAST e MATHES, 2019). As taxas de adesão apresentadas não evidenciam impacto quanto ao modelo de dispensação centralizado no comparativo ao modelo descentralizado em que o local da prescrição é diverso ao da dispensação. Em contrapartida, resultados encontrados na literatura demonstram que limitações de transporte poderiam dificultar o acesso à farmácia e

consequentemente aos medicamentos, impactando na adesão ao tratamento (WOOLDRIDGE, SCHNIPPER, *et al.*, 2016).

Em nosso estudo, a maior prevalência encontrada para a origem da prescrição de varfarina foi de prescrições geradas no nível hospitalar (62,8%), o que indica este nível de atenção como o principal dessa linha de cuidado. Esses dados corroboram a indicação do Ministério da Saúde da necessidade de cuidados especiais em pacientes que foram internados uma ou mais vezes em um período de até seis meses (quanto maior o número de admissões, maior o risco). Apesar disso, foi observado que pacientes com prescrições provenientes da APS apresentaram maiores taxas de adesão. Nesse contexto, é possível que a baixa adesão na amostra seja devida às diversas transições nos níveis de cuidado dos pacientes, os quais apresentam em geral mais de um médico responsável. O estudo publicado por Tavares (2016) reportou que os indivíduos que eram atendidos por mais de um médico apresentaram maiores probabilidades de ter baixa adesão em relação àqueles que eram acompanhados por um único médico. Além disso, pacientes que receberam atendimentos de emergência no último ano ou aqueles que tiveram que pagar por parte do tratamento também foram menos aderentes.

Quanto às internações causadas pelo medicamento varfarina, o grupo de CIDs ligadas à efetividade teve maior prevalência em relação ao grupo relacionado à segurança do uso. Entretanto, não foram encontradas diferenças significativas entre a média das taxas de adesão a varfarina entre os indivíduos com e sem internações de média e alta complexidade no período de estudo, bem como diferenças significativas entre seu grau de adesão e suas taxas de internações pelos grupos de CIDs ligados à varfarina. Do total de pacientes internados, em torno de um terço apresentou duas ou mais internações, com uma média de dez dias de internação. Esses resultados corroboram a literatura nacional, que não aponta, em geral, diferenças significativas na adesão terapêutica em relação ao número de internações em até 12 meses (TAVARES, BERTOLDI, *et al.*, 2016). Em contrapartida, estudos internacionais demonstram que taxas de hospitalização são significativamente menores para os pacientes com alta adesão ao tratamento medicamentoso em doenças crônicas (SOKOL, MCGUIGAN, *et al.*, 2005), e que a não adesão em adultos com idade superior a 55 anos apresenta associação significativa com hospitalização por todas as causas (WALSH, CAHIR, *et al.*, 2019). Além disso, pacientes em tratamento domiciliar são mais vulneráveis à não adesão à

medicação por estarem em ambiente não controlado quando comparado com pacientes hospitalares (MONGKHON e KONGKAEW, 2017).

Nesse contexto, destaca-se a importância da presença de uma equipe multidisciplinar, com potencial enfoque para o profissional farmacêutico, para executar atividades de orientação e acompanhamento. Profissionais de saúde desempenham papel essencial na educação e aumento do conhecimento dos pacientes em uso de varfarina sobre os fatores que afetam seus resultados terapêuticos (CHOUMANE, MALAEB, *et al.*, 2018). Adicionalmente, estudos recentes demonstram uma alta porcentagem de aceitação por parte dos pacientes das recomendações feitas pelo farmacêutico (84%), com melhora significativa no controle do INR e conseqüentemente na terapia com varfarina ($p=0,01$), em serviços prestados em farmácias comunitárias (MIFSUD, WIRTH, *et al.*, 2019). De maneira similar, a presença do farmacêutico em serviços hospitalares para o monitoramento de terapias com varfarina mostrou resultados positivos e significativos, com taxas de pacientes com bom e moderado controle anticoagulante de 45% e 24%, respectivamente, após seis meses (MCKENZIE, WILSON-CLARKE, *et al.*, 2018).

Em relação aos custos da adição ou aperfeiçoamento de serviços farmacêuticos voltados ao manejo de ACO, estudos de custo-efetividade demonstram um benefício incremental com custos reduzidos comparados aos cuidados usuais (CHANG, WANG, *et al.*, 2017; SAOKAEW, PERMSUWAN, *et al.*, 2013; GALLAGHER, MC CARTHY, *et al.*, 2015 ; LEE, HORNER, *et al.*, 2018). Não foram encontrados estudos brasileiros avaliando o impacto financeiro da implementação de serviços liderados pelo farmacêutico para monitoramento da terapia com varfarina. Entretanto, dada a baixa adesão terapêutica encontrada na população, é possível que atividades mais voltadas à educação e aconselhamento dos pacientes sejam significativamente efetivas em aumentar a adesão, evitando, conseqüentemente, desfechos clínicos negativos (p. ex. eventos adversos, internações), que também apresentam custo elevado ao sistema de saúde.

Por fim, outro fator importante que pode ter influenciado as taxas de adesão encontradas em nosso estudo foi a escolha do método ou ferramenta para mensurar essa variável. A retirada do medicamento com regularidade de acordo com o regime terapêutico prescrito não configura, necessariamente, o uso adequado do medicamento por parte do paciente (BEN, NEUMANN e MENGUE, 2012). Outra limitação deste método é que ele não identifica quando o paciente adquire os

medicamentos por outras vias que não compartilham esses dados de dispensação (p. ex. farmácias não-interligadas ou amostras grátis de medicamentos recebidas em consultórios médicos) (OBRELI-NETO, BALDONI, *et al.*, 2012).

Enquanto já se tem conhecimento das consequências da não adesão secundária, pouco se sabe sobre a não adesão primária. Os estudos de não adesão primária são limitados pela dificuldade de rastreamento das prescrições médicas, que na maioria das vezes são escritas à mão (OLIBONI e CASTRO, 2018). Na população em estudo, apesar da existência de um prontuário eletrônico, as prescrições não estão interligadas aos sistemas de dispensação, não permitindo estimar a não adesão primária. Entretanto, a adesão secundária também apresenta mensuração heterogênea entre estudos, sendo utilizados diferentes métodos de cálculo de adesão e limites para classificação dos pacientes (BAUMGARTNER, HAYNES, *et al.*, 2018). Em avaliação de ACO, os métodos mais reportados até o presente momento são MMAS-8 (ZHAO, ZHAO, *et al.*, 2017) e MPR (BANERJEE, BENEDETTO, *et al.*, 2020; TAKEUCHI, NAKANO, *et al.*, 2019; HERNANDEZ, HE, *et al.*, 2019; RODRIGUEZ-BERNAL, PEIRÓ, *et al.*, 2018).

Outra limitação do nosso estudo refere-se a um potencial viés nos dados devido à falta de acesso integral às informações dos pacientes. Além disso, problemas relacionados à gestão logística no município de Porto Alegre, com falta de acesso aos medicamentos pelos pacientes em alguns períodos do estudo, podem ter comprometido algumas análises. A centralização completa da gestão do medicamento através da informatização com controle de estoque e menores períodos de indisponibilidade só foi alcançada em abril de 2018.

Soma-se ao já exposto o fato de os dados avaliados serem restritos aos usuários que retiram seus medicamentos pelo SUS. Contudo, o município em questão não restringe a dispensação de prescrições do sistema suplementar. A população estimada de usuários do SUS para Porto Alegre é de 51,20% contra 48,80% da população com plano de saúde suplementar. Porém, 38,21% da população avaliada apresenta plano de saúde com cobertura hospitalar (PMPA, PREFEITURA DE PORTO ALEGRE SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE, 2017), nível de atenção responsável por boa parte das prescrições dispensadas no período do estudo.

7 CONCLUSÃO

O presente estudo evidenciou uma adesão muito baixa ao tratamento com varfarina, em uma população com alta prevalência de pacientes polimedicados e que fazem uso de medicamentos com potenciais interações medicamentosas de risco significativo de sangramento.

Não foram encontradas associações entre adesão a varfarina e internações de média e alta complexidade. Os modelos de dispensação, centralizado e descentralizado, não apresentaram diferenças significativas quanto a taxa de adesão. A elaboração e implementação ou aperfeiçoamento de serviços de educação e acompanhamento liderados pelo farmacêutico em contato com uma equipe multidisciplinar nos diferentes níveis de cuidado são uma alternativa para melhorar esses resultados.

Considerando a prevalência de pacientes sub-aderentes nos diferentes níveis de atenção de acordo com a origem das prescrições, reforça-se o papel norteador da APS no cuidado em saúde. Estudos adicionais com maior população e dados homogêneos e mais completos sobre os pacientes são necessários para comprovar essa evidência inicial. Nesse contexto, faz-se essencial também uma comunicação efetiva entre os níveis de atenção, com sistemas eletrônicos interligados, padronizados e com registros contínuos dos dados sociodemográficos e clínicos dos pacientes, acesso ao medicamento e dispensações realizadas.

Os resultados deste estudo podem orientar o desenvolvimento de novas estratégias e diretrizes de manejo de pacientes em uso de anticoagulantes orais tratados em instituições públicas com critérios claros e explícitos que utilizem seu grau de adesão à terapia como indicador para detecção de pacientes sub aderentes e com maior risco. Faz-se necessário a realização de outros estudos avaliando outras variáveis como preditores de adesão e das internações.

REFERÊNCIAS

ABABNEH, M. A. Adherence in outpatients taking warfarin and its effect on anticoagulation control in Jordan. **Int J Clin Pharm**, v. 38, n. 4, p. 816-821, 2016.

ABRAHAM et al. Comparative risk of gastrointestinal bleeding with dabigatran, rivaroxaban, and warfarin: population based cohort study. **BMJ**, v. 350, p. 1 - 9, 2015.

ACCP, AMERICAN COLLEGE OF CHEST PHYSICIANS. Review of oral anticoagulant therapy from American College of Chest Physicians (ACCP) Evidence-Based Clinical Practice Guidelines for Antithrombotic and Thrombolytic Therapy, *Chest*, v. 141 (2º suplemento), n. 9, p. 44, fevereiro 2012.

AGENO, W. et al. Oral anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis. **American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines**, *Chest.*, n. 9, p. 141, Feb 2012.

AHMED, Y. M. Patient adherence to warfarin therapy and its impact on anticoagulation control. **Saudi Pharmaceutical Journal**, v. 24, n. 1, p. 29-34, 2016.

AITKEN, M.; GOROKHOVICH, L. Advancing the responsible use of medicines. Applying levers for change. **IMS Institute for Healthcare Informatics**, p. 216, 2012. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.2222541>>. Acesso em: 01 março 2020.

AMBWANI, S.; MISRA, A. K.; KUMAR, R. Medication Errors: Is it the Hidden Part of the Submerged Iceberg in Our Health-care System? **Int J Appl Basic Med Res**, v. 9, n. 3, p. 135–142, 2019.

AMY, T. P. et al. Polypharmacy among older Australians, 2006–2017: a population-based study. **Med J Aust**, Austrália, v. 211 (2), p. 71-75, 2019.

ANPS, AGENCY NATIONAL PATIENT SAFETY. Risk assessment of anticoagulant therapy., London, 2006.

AVERY, A. et al. Investigating the prevalence and causes of prescribing errors in general practice: the PRACTICE study. **General Medical Council**, London, May 2012.

ÁVILA, C. W. et al. Adesão farmacológica ao anticoagulante oral e os fatores que influenciam na estabilidade do índice de normatização internacional. **Rev Latino-Am Enfer**, v. 19, n. 1, p. 18-25, 2011.

BANERJEE, A. et al. Adherence and persistence to direct oral anticoagulants in atrial fibrillation: a population-based study. **Heart Published**, v. 106, n. 2, p. 119-126, Janeiro 2020.

BAUMGARTNER, P. C. et al. A Systematic Review of Medication Adherence Thresholds Dependent of Clinical Outcomes. **Frontiers in Pharmacology**, v. 9, p. 1290, 2018.

BECKETT, R. D.; SHEEHAN, A. H.; REDDAN, J. G. Factors associated with reported preventable adverse drug events: a retrospective, case-control study. **Ann Pharmacother**, v. 46, p. 634-641, 2012.

BEN, A. J.; NEUMANN, C. R.; MENGUE, S. S. Teste de MoriskyGreen e Brief Medication Questionnaire para avaliar adesão a medicamentos. **Rev. Saúde Pública.**, v. 46(2), p. 279-289, 2012.

BEYER-WESTENDORF, J.; EHLKEN, B.; EVERS, T. Real-world persistence and adherence to oral anticoagulation for stroke risk reduction in patients with atrial fibrillation. **Europace**, v. 18, p. 421, 2016.

BRANDÃO, G. M. S. et al. Anticoagulantes orais diretos para o tratamento da trombose venosa profunda: revisão de revisões sistemáticas. **J Vasc Bras.**, v. 17(4), p. 310-317, 2018.

BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE. PORTARIA Nº 1.555, DE 30 DE JULHO DE 2013 Dispõe sobre as normas de financiamento e de execução do Componente Básico da Assistência Farmacêutica no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS)., Brasília, 2013. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2013/prt1555_30_07_2013.html>. Acesso em: 24 dezembro 2019.

BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE. **NOTA TÉCNICA Nº 2719/2018-CGJUD/SE/GAB/SE/MS**. Brasília, p. 4. 2018.

BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE. PORTARIA Nº 3.193, DE 9 DE DEZEMBRO DE 2019 Altera a Portaria de Consolidação nº 6/GM/MS, de 28 de setembro de 2017, para dispor sobre o financiamento do Componente Básico da Assistência Farmacêutica no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS)., 2019. Disponível em: <<http://www.in.gov.br/web/dou/-/portaria-n-3.193-de-9-de-dezembro-de-2019-232399751>>. Acesso em: 24 dezembro 2019.

BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE, SECRETÁRIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS DO MINISTÉRIO DA. PORTARIA Nº 11, DE 4 DE FEVEREIRO DE 2016, 4 Fevereiro 2016. Disponível em: <http://www.in.gov.br/materia/-/asset_publisher/Kujrw0TZC2Mb/content/id/22304314/do1-2016-02-10-portaria-n-11-de-4-de-fevereiro-de-2016-22304207>. Acesso em: 24 Dezembro 2019.

BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE, SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE. DEPARTAMENTO DE ASSISTÊNCIA. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: Rename 2020**. Brasília: [s.n.], 2020. 217 p.

BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS. DEPARTAMENTO DE ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA E INSUMOS ESTRATÉGICOS. Formulário terapêutico nacional 2010: Rename 2010. **Ministério da Saúde**, Brasília, n. 2, 2010.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS. **Serviços farmacêuticos na atenção básica à saúde**. Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2014.

BUDNITZ, D. S. et al. Emergency hospitalizations for adverse drug Events in Older Americans. **N Engl J Med.**, v. 365, p. 2002-2012, 2011.

CAETANO, L. M. L. S. DEMANDAS JUDICIAIS POR MEDICAMENTO: Análise da judicialização da saúde no município de Uberaba/MG (2016-2018), UBERABA, 2018.

CHANG, J. Y. et al. Cost-effectiveness of the pharmacist-assisted warfarin monitoring program at a Medical Center in Taiwan. **Int J Qual Health Care.**, v. 29, n. 6, p. 817-825, Oct 2017.

CHOUMANE, N. S. et al. A multicenter, prospective study evaluating the impact of the clinical pharmacist-physician counselling on warfarin therapy management in Lebanon. **BMC Health Serv Res.**, v. 18, n. 1, p. 80, Fev. 2018.

CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA. Serviços farmacêuticos diretamente destinados ao paciente, à família e à comunidade: contextualização e arcabouço conceitual. 1. ed. **Brasília: Conselho Federal de Farmácia**, v. 1, 2016.

DA SILVA DAL PIZZOL, T. et al. Analgesic use among the Brazilian population: Results from the National Survey on Access, Use and Promotion of Rational Use of Medicines (PNAUM). **PLoS One.**, v. 14(3), p. e0214329, Mar 2019.

DAMEN, N. L. et al. Preoperative Anticoagulation Management in Everyday Clinical Practice: An International Comparative Analysis of Work-as-Done Using the Functional Resonance Analysis Method. **J Patient Saf.**, p. 1-9, 2018.

DANIJELA, G. et al. Polypharmacy cutoff and outcomes: five or more medicines were used to identify community-dwelling older men at risk of different adverse outcomes. **Journal of Clinical Epidemiology**, v. 65, p. 989e995, 2012.

DE ARAÚJO, B. C. et al. How to Prevent or Reduce Prescribing Errors: An Evidence Brief for Policy. **Front Pharmacol.**, v. 10, p. 439, Jun 2019.

DE SOUZA LIMA BITAR, Y. et al. Comparison of the New Oral Anticoagulants and Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation and Valvular Heart Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. **Drugs R D**, v. 19, p. 117-126, Jun 2019.

DONALDSON, L. J. et al. Medication without harm: WHO's Third Global Patient Safety Challenge. **Lancet**, p. 389(10080):1680–1, 2017.

DRUMMOND, E. D.; SIMÕES, T. C.; ANDRADE, F. B. D. Acesso da população brasileira adulta a medicamentos prescritos. **Rev. bras. epidemiol.**, v. 21, ago 2018. ISSN e180007.

ESMERIO, F. G. et al. Anticoagulante oral: implicações para controle adequado. **Arquiv. Brasileiros Cardiol**, Porto Alegre, v. 93, p. 549-554, maio 2009.

ESMERIO, F. G. et al. Uso crônico de anticoagulante oral: implicações para o controle de níveis adequados. **Arq. Bras. Cardiol.**, São Paulo, v. 93, n. 5, p. 549-554, Nov. 2009.

FERRARI, M. et al. A pharmacokinetic-pharmacodynamic model for individualisation of an oral anticoagulation therapy. **Computer Aided Chemical Engineering**, v. 38, p. 2313-2318, 2016.

GALLAGHER, J. et al. Economic evaluation of a randomized controlled trial of pharmacist-supervised patient self-testing of warfarin therapy. **J Clin Pharm Ther.**, v. 40, n. 1, p. 14-19, Feb 2015.

GAST, A.; MATHES, T. Medication adherence influencing factors—an (updated) overview of systematic reviews. **Syst Rev**, v. 8, p. 112, 2019.

GEWEHR, D. M. et al. Adesão ao tratamento farmacológico da hipertensão arterial na Atenção Primária à Saúde. **Saúde debate**, v. 42, n. 116, p. 179-190, Jan-Mar 2018. ISSN 0103-1104.

GNJIDIC, D. et al. Polypharmacy cutoff and outcomes: five or more medicines were used to identify community-dwelling older men at risk of different adverse outcomes. **J Clin Epidemiol.**, v. 65(9), p. 989–995, Sep 2012.

GRAHAM, S. et al. Implementation of a High-Alert Medication Program. **The Permanente Journal.**, v. 12(2), p. 15-22, 2008.

GUIMARÃES, J.; ZAGO, A. J. ANTICOAGULAÇÃO AMBULATORIAL. **Rev.HCPA**, Porto Alegre, v. 27, n. 1, p. 30-38, 2007.

HENN, C. B. et al. Conhecimento dos pacientes sobre anticoagulação oral crônica acompanhados em ambulatório especializado. **Rev Gaúcha Enferm.**, v. 29, n. 2, p. 207-213, 2008.

HERNANDEZ, I. et al. Trajectories of Oral Anticoagulation Adherence Among Medicare Beneficiaries Newly Diagnosed With Atrial Fibrillation. **Journal of the American Heart Association**, v. 8, n. 12, p. e011427, Jun 2019.

HIAE, HOSPITAL ISRAELISTA ALBERT EINSTEIN. Diretrizes Assistenciais – Protocolo de Antiacoagulação oral., n. Versão eletrônica atualizada em fevereiro de 2012, Março 2009.

HICKS, T.; STEWART, F.; EISINGA, A. NOACs versus warfarin for stroke prevention in patients with AF: a systematic review and meta-analysis. **Open Heart**, v. 3, p. 279, 2016.

HOFFMAN, Martin. Remodeling the blood coagulation cascade. **Journal of Thrombolysis**, v. 1-2, n. 16, p. 17-20, 2003.

HOLBROOK, A. et al. Evidence-based management of anticoagulant therapy: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis. **American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines.**, n. 9, p. 141, 2012.

IBGE - INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. CENSO DEMOGRÁFICO 2014. Características da população e dos domicílios: resultados do universo., Rio de Janeiro, 2017. Disponível em: <<https://cidades.ibge.gov.br/brasil/rs/porto-alegre/panorama>>. Acesso em: 31 Janeiro 2020.

INCH, J.; WATSON, M. C.; ANAKWE-UMEH, S. Patient versus healthcare professional spontaneous adverse drug reaction reporting: a systematic review. **Drug Saf.**, v. 35, p. 807-18, 2012.

ISMP, INSTITUTE FOR SAFE MEDICATION PRACTICES. ISMP's list of high-alert medications, Huntingdon Valley (PA), 2014. Disponível em: <<https://www.ismp.org/tools/highalertmedications.pdf>>.

ISMP, INSTITUTO PARA PRÁTICAS SEGURAS NO USO DOS MEDICAMENTOS. Varfarina sódica, Novembro 2012. Disponível em: <http://www.boletimismpbrasil.org/boletins/pdfs/boletim_ISMP_19.pdf>.

KATZUNG, B. G.; MASTERS, S. B.; TREVOR, A. J. **Farmacologia Básica e Clínica – LANGE**. 12. ed. [S.l.]: AMGH, 2014.

KIMMEL, S. E. et al. The Influence of Patient Adherence on Anticoagulation Control With Warfarin: Results From the International Normalized Ratio Adherence and Genetics (IN-RANGE) Study. **Arch Intern Med.**, v. 167, p. 229–235, 2007.

KOHN, L. T.; CORRIGAN, J. M.; DONALDSON, M. S. To err is human: building a safer health system. **Committee on Quality of Health Care in America, Institute of Medicine.**, Washington, v. 6, n. NationalAcademy Press, 2000.

LAM, W. Y.; FRESCO, P. Medication Adherence Measures: An Overview. **BioMed research international**, v. 2015, p. 12, 2015. ISSN 217047.

LAWATI, M. H. A. et al. Patient safety and safety culture in primary health care: A systematic review. **BMC Family Practice**, v. 19, n. 1, p. 104, Jun 2018.

LEE, J. C. et al. Clinical and Financial Outcomes Evaluation of Multimodal Pharmacist Warfarin Management of a Statewide Urban and Rural Population. **J Pharm Pract.**, v. 31, n. 2, p. 150-156, Abr 2018.

LEI, H. et al. Warfarin and the Risk of Death, Stroke, and Major Bleeding in Patients With Atrial Fibrillation Receiving Hemodialysis: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Frontiers in Pharmacology**, v. 9, p. 1218, 2018.

LEMENEN, A.; PYYKÖNEN, M.; TYNKKYNNEN, J. E. A. Modeling patients' time, travel, and monitoring costs in anticoagulation management: societal savings achievable with the shift from warfarin to direct oral anticoagulants. **BMC Health Serv Res**, v. 19, p. 901, 2019.

LISBY, M. et al. How are medication errors defined? A systematic literature review of definitions and characteristics. **Int J Qual Health Care**, v. 22, p. 507-18, 2010.

LOWRES, N. et al. Reducing Stroke Risk in Atrial Fibrillation: Adherence to Guidelines Has Improved, but Patient Persistence with Anticoagulant Therapy Remains Suboptimal. **Korean Circ J.**, v. 40, n. 10, p. 883-907, Oct 2019.

LUTSEY, P. L. et al. Risk of hospitalised bleeding in comparisons of oral anticoagulant options for the primary treatment of venous thromboembolism. **Br J Haematol.**, v. 185, n. 5, p. 903-911, 2019.

MAKEHAM, M. A.; SALTMAN, D. C.; KIDD, M. R. Lessons from the TAPS study. Warfarin: a major cause of threats to patient safety. **Aust Fam Physician**, v. 37, p. 817–818, 2008.

MANJA, V.; LAKSHMINRUSIMHA, S. Epidemiology and Clinical Research Design, Part 1: Study Types. **Neoreviews**, v. 15, n. 12, p. e558-e569, 2014.

MARJAHÄRKÄNEN et al. Medication administration errors and mortality: Incidents reported in England and Wales between 2007–2016. **Research in Social and Administrative Pharmacy**, v. 15, n. 17, p. 858-863, July 2019.

MARTÍN-PÉREZ, M. et al. Population Impact of Drug Interactions with Warfarin: A Real-World Data Approach. **Thromb Haemost**, v. 118(3), p. 461-470, Mar 2018.

MARTÍN-PÉREZ, M.; GAIST, D.; RODRÍGUEZ, F. J. D. A. A. L. A. G. Predictors of Over-Anticoagulation in Warfarin Users in the UK General Population: A Nested Case–Control Study in a Primary Health Care Database. **Thrombosis and Haemostasis**, v. 119, p. 66-76, 2019.

MATALQAH, L. M. A. Knowledge, Adherence, and Quality of Life among Warfarin Therapy Users. In: TSAI, H. O. N. **Anticoagulation Drugs - The Current State of the Art**. [S.l.]: [s.n.], 2019. p. 19.

MBERTI, D.; BECATTINI, C.; BERNARDI, E. E. A. Multidisciplinary approach to the management of patients with pulmonary embolism and deep vein thrombosis: a consensus on diagnosis, traditional therapy and therapy with rivaroxaban. **Intern Emerg Med**, v. 13, p. 1037–1049, 2018.

- MCKENZIE, J. A. et al. Improving warfarin therapy through implementation of a hospital-based pharmacist managed clinic in Jamaica. **Pharmacy practice**, v. 16, n. 2, p. 1214, 2018.
- MEDEIROS, G. C. R. et al. Pictogramas na orientação farmacêutica: um estudo de revisão. **Rev. Bras. Farm.**, v. 92(3), p. 96-103, 2011.
- MENGUE, S. S. et al. Pesquisa Nacional sobre Acesso, Utilização e Promoção do Uso Racional de Medicamentos (PNAUM): métodos do inquérito domiciliar. **Rev Saude Publica.**, v. 50(supl 2), p. 4s, 2016.
- MIFSUD, E. M. et al. Pharmacist-led medicine use review in community pharmacy for patients on warfarin. **Int J Clin Pharm**, v. 41, n. 3, p. 741-750, Jun 2019.
- MIYAZAK, I. M. et al. Association between medication adherence and illness perceptions in atrial fibrillation patients treated with direct oral anticoagulants: An observational cross-sectional pilot study. **PLoS ONE**, v. 13, n. 9, p. 1-13, September 2018. ISSN e0204814.
- MOLINA, F. T.; ZANUSSO, J. G. Anticoagulantes cumarínicos: ações, riscos e monitoramento da terapêutica. **SaBios: Rev. Saúde Biol**, v. 9(2):, p. 75-82, 2014.
- MONGKHON, P.; KONGKAEW, C. Medication Non-Adherence Identified at Home: A Systematic Review and Meta-analysis. **Quality in Primary Care**, v. 25 (2), p. 73-80, 2017.
- MONTEIRO, C. N. et al. Use of antihypertensive and antidiabetic medications in Brazil: an analysis of socioeconomic differences. National Health Survey, 2013. **Rev. bras. epidemiol.**, Rio de Janeiro, v. 22, 2019. ISSN E190014.SUPL.2.
- MORIN, L. et al. The epidemiology of polypharmacy in older adults: register-based prospective cohort study. **Clinical Epidemiology**, v. 10, p. 289–298, 2018.
- MOTTA, P. G. et al. Adesão medicamentosa ao tratamento da hipertensão de pacientes do hiperdia em Ipatinga e Timóteo, Minas Gerais. **Rev Uningá**, v. 40, p. 91-103, abr./jun 2014.
- NHS, NATIONAL PATIENT SAFETY AGENCY. Risk assessment of anticoagulant therapy., p. 55, Janeiro 2006.
<http://www.nrls.npsa.nhs.uk/EasySiteWeb/getresource.axd?AssetID=60022&>
 Acessado em 15 de dezembro de 2015.
- NUNES, R. P. **JUDICIALIZAÇÃO NO ÂMBITO DO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE:** um estudo descritivo sobre o custo das ações judiciais na saúde pública do município de Juiz de Fora. Juiz de Fora: [s.n.], 2016.
- NUTESCU, E. A. et al. Erratum to: Pharmacology of anticoagulants used in the treatment of venous thromboembolism. **Journal of Thrombosis and Thrombolysis.**, v. 42, n. 2, p. 296-311, 2016.

OBRELI-NETO, P. R. et al. Effect of a 36-month pharmaceutical care program on pharmacotherapy adherence in elderly diabetic and hypertensive patients. **Int J Clin Pharm.**, v. 33(4), p. 642-649, 2011.

OBRELI-NETO, P. R. et al. Métodos de avaliação de adesão à farmacoterapia. **Rev. Bras. Farm.**, v. 93, n. 4, p. 403-410, 2012.

OLIBONI, L. S.; CASTRO, M. S. D. Adesão à farmacoterapia, que universo é esse? Uma revisão narrativa. **Clin Biomed Res**, v. 38, n. 2, p. 178 - 195, 2018.

OMS, ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **CID-10 Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde**. São Paulo: Universidade de São Paulo, v. 10a rev., 1997.

OMS, ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Cuidados inovadores para condições crônicas: componentes estruturais de ação**. Brasília: [s.n.], 2003.

PANAGIOTI, M. et al. Prevalence, severity, and nature of preventable patient harm across medical care settings: systematic review and meta-analysis. **BMJ**, v. 366:, p. l4185, 2019.

PETERSON, A. et al. A Checklist for Medication Compliance and Persistence Studies Using Retrospective Databases. **Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research.**, v. 10, p. 3-12, 2007.

PMPA, PREFEITURA DE PORTO ALEGRE SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE. **PLANO MUNICIPAL DE SAÚDE 2018-2021**. SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE. Porto Alegre, p. 290. 2017.

PMPA, PREFEITURA MUNICIPAL DE PORTO ALEGRE SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE. RELATÓRIO ANUAL DE GESTÃO - 2018, 2018. Disponível em: <http://lproweb.procempa.com.br/pmpa/prefpoa/sms/usu_doc/rag18.pdf>. Acesso em: 31 jan. 2020.

RAY, W. A. et al. Association of oral anticoagulants and proton pump inhibitor cotherapy with hospitalization for upper gastrointestinal tract bleeding. **JAMA**, v. 320, n. 21, p. 2221-2230, 2018.

ROBLEK, T. et al. Drug-drug interaction software in clinical practice: A systematic review. **European journal of clinical pharmacology.**, v. 71. 10.1007/s00228-014-1786-7., 2014.

ROCHA, C. H. E. A. Adesão à prescrição médica em idosos de Porto Alegre, RS. **Ciênc Saúde Coletiva**, v. 13, n. 1, p. 703-10, 2008.

RODRIGUEZ, R. A.; CARRIER, M.; WELLS, P. S. Non-adherence to new oral anticoagulants: a reason for concern during long-term anticoagulation? **Journal of thrombosis and haemostasis**, v. 11, n. 2, p. 390-394, February 2013.

- RODRIGUEZ-BERNAL, C. L. et al. Primary Nonadherence to Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation: Real-World Data from a Population-Based Cohort. **Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy**, v. 24, n. 5, p. 440-448, May 2018.
- SÄFHOLM, S.; BONDESSON, Å.; MODIG, S. Medication errors in primary health care records; a cross-sectional study in Southern Sweden. **BMC Fam Pract**, v. 20, p. 110, 2019.
- SAMAMA, M. M. The mechanism of action of rivaroxaban — an oral, direct Factor Xa inhibitor— compared with other anticoagulants. **Thrombosis Research**, v. 127, p. 497-504, 2011.
- SAOKAEW, S. et al. Cost-effectiveness of pharmacist-participated warfarin therapy management in Thailand. **Thromb Res.**, v. 132, n. 4, p. 437-443, Oct 2013.
- SCHELLEMAN, H. et al. Antidepressant-warfarin interaction and associated gastrointestinal bleeding risk in a case-control study. **PLoS One**, v. 6, n. 6, p. e21447, 2011.
- SCHWANDA, M.; GRUBER, R. Increased knowledge of oral anticoagulants and treatment satisfaction leads to better adherence to oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. **Evidence Based Nursing**, v. 0, n. 0, 2019. ISSN ebnurs–2018–103013.
- SENGUPTA, NEIL ET AL. Rebleeding vs Thromboembolism After Hospitalization for Gastrointestinal Bleeding in Patients on Direct Oral Anticoagulants. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, v. 16, n. 12, p. 1893 - 1900, 2018.
- SERRANO JUNIOR, C. V. et al. **Sociedade Brasileira de Cardiologia. Diretrizes Brasileiras de Antiagregantes Plaquetários e Anticoagulantes em Cardiologia**. 3. ed. [S.l.]: Arq Brasileiros de Cardiol, v. 101, 2013.
- SERRANO JUNIOR, C. V. et al. Posicionamento sobre Antiagregantes Plaquetários e Anticoagulantes em Cardiologia - 2019. **Arq Bras Cardiol.**, n. 113(1), p. 111-134, 2019.
- SIEGEL, S.; CASTELLAN JR, N. J. **Estatística não paramétrica para ciências do comportamento**. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2006.
- SILVA, A. H. JUDICIALIZAÇÃO DA SAÚDE NA CIDADE DE IGARAPAVA – SP., Uberaba, 2019. Disponível em:
<[https://repositorio.uniube.br/bitstream/123456789/846/1/JUDICIALIZA%
c3%87%c3%83O%20DA%20SA%c3%9aDE%20NA%20CIDADE%20DE%20IGARAPAVA%20%
e2%80%93%20SP.pdf](https://repositorio.uniube.br/bitstream/123456789/846/1/JUDICIALIZA%c3%87%c3%83O%20DA%20SA%c3%9aDE%20NA%20CIDADE%20DE%20IGARAPAVA%20%e2%80%93%20SP.pdf)>.
- SILVA, M. D. G. Concomitant prescribing and dispensing errors at a Brazilian hospital: a descriptive study. **Clinics [online]**, v. 66, n. 10, p. 1691-1697, mar. 2011.

SILVA, P. M. D. Velhos e novos anticoagulantes orais. Perspetiva farmacológica. **Revista Portuguesa de Cardiologia**, v. 31, p. Supl I- 6-16, 2012.

SIMONETTI, S. H.; FARO, A. C. M. E.; BIANCHI, E. R. F. Adesão à terapia com Anticoagulantes orais: revisão integrativa. **Rev enferm UFPE**, Recife, v. 8, p. 2854--2863, ago. 2014.

SKEPPHOLM, M. Adherence to warfarin treatment among patients with atrial fibrillation. **Clin Res Cardiol**, v. 103, n. 12, p. 998-1005, 2014.

SOKOL, M. C. et al. Impact of Medication Adherence on Hospitalization Risk and Healthcare Cost. **Medical Care**, v. 43, June 2005. ISSN 6.

SOUZA, T. F. D.; COLET, C. F.; HEINECK, I. Nível de informação e adesão à terapia de anticoagulação oral com varfarina em pacientes acompanhados em ambulatório de atenção primária à saúde. **J Vasc Bras.**, v. 17, n. 2, p. 109-116, 2018. ISSN 1677-5449.

SOUZA, N. M. V. A influência das diferentes gerações de contraceptivos orais sobre a hemostasia e o risco de trombose venosa profunda. **Universidade Federal de Minas Gerais**, Belo Horizonte, p. 78, Dezembro 2017.

T. F. D.; COLET, C. F.; HEINECK, I. Nível de informação e adesão à terapia de anticoagulação oral com varfarina em pacientes acompanhados em ambulatório de atenção primária à saúde. **J Vasc Bras.**, v. 17, n. 2, p. 109-116, 2018. ISSN 1677-5449.

TAKEUCHI, M. et al. Adherence and Concomitant Medication Use among Patients on Warfarin Therapy: Insight from a Large Pharmacy Dispensing Database in Japan. **Biological and Pharmaceutical Bulletin**, v. 42, n. 3, p. 389-393, 2019.

TAVARES, N. U. L. et al. Fatores associados à baixa adesão ao tratamento farmacológico de doenças crônicas no Brasil. **Rev Saude Publica.**, São Paulo, v. 50(supl 2), p. 10s, 2016.

TORRES-ROBLES, A. et al. Using Dispensing Data to Evaluate Adherence Implementation Rates in Community Pharmacy. **Front Pharmacol**, Switzerland, v. 10, p. 130, Fev 2019.

TRAUTHMAN, S. C. et al. Métodos de avaliação da adesão farmacoterapêutica adotados no Brasil. **Infarma - Ciências Farmacêuticas**, v. 26, n. 1, p. 11-26, 2014.

TSAI, H. O. N. Pharmacological Review of Anticoagulants. In: KELLENI, M. T. **Anticoagulation drugs - the Current State of the Art**. [S.l.]: [s.n.], 2019.

WALSH, C. A. et al. The association between medication non-adherence and adverse health outcomes in ageing populations: A systematic review and meta-analysis. **Br J Clin Pharmacol**, v. 85, p. 2464–2478, 2019.

WHO, WORLD HEALTH ORGANIZATION. Adherence to long-term therapies: evidence for action., 2003.

WHO, WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Medication Errors:** Technical Series on Safer Primary Care. Geneva: [s.n.], 2016.

WHO, WORLD HEALTH ORGANIZATION. Situations, Medication Safety in High-risk, Geneva, 2019.

WIGLE, P. et al. Updated Guidelines on Outpatient Anticoagulation. **American Family Physician**, Cincinnati, Ohio, v. 87, p. 556-566, April 2013. ISSN 8.

WIGLE, P.; HEIN, B.; BERNHEISEL, C. R. Anticoagulation: Updated Guidelines for Outpatient Management. **American Family Physician**, Cincinnati, Ohio, v. 100, n. 7, p. 426-434, October 2019.

WOOLDRIDGE, K. et al. Refractory primary medication nonadherence: Prevalence and predictors after pharmacist counseling at hospital discharge. **J Hosp Med.**, v. 11, n. 1, p. 48-51, 2016.

WYSOWSKI, D. K.; NOURJAH, P.; SWARTZ, L. Bleeding Complications With Warfarin Use: A Prevalent Adverse Effect Resulting in Regulatory Action. **Arch Intern Med.**, n. 167, p. 1414-1419, 2007. ISSN 3.

XUE, Z.; ZHANG, H. Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants Versus Warfarin in Asians With Atrial Fibrillation Meta-Analysis of Randomized Trials and Real-World Studies. **Stroke**, v. 50, p. 2819-2828, 2019.

ZELKO, E.; KLEMENC-KETIS, Z.; TUSEK-BUNC, K. Medication Adherence in Elderly with Polypharmacy Living at Home: a Systematic Review of Existing Studies. **Materia Socio Medica**, v. 28, n. 129, p. 129-132, 2016.

ZHAO, S. et al. Factors influencing medication knowledge and beliefs on warfarin adherence among patients with atrial fibrillation in China. **Patient Prefer Adherence.**, v. 11, p. 213-220, Feb 2017.

APÊNDICE 1 - PLANILHA DE COLETA DE DADOS

O instrumento de coleta de dados consiste em uma ficha clínica em planilha no Excel a qual contempla os seguintes dados referentes ao paciente e à sua evolução clínica mediante o tratamento:

1. IDENTIFICAÇÃO DO PACIENTE

- 1.1 IDENTIFICAÇÃO NUMÉRICA
- 1.2 NOME DO PACIENTE
- 1.3 CARTÃO SUS
- 1.4 DATA DE NASCIMENTO
- 1.5 RAÇA/COR
- 1.6 MEDICAMENTOS EM USO NO PERÍODO DA PESQUISA
- 1.7 NÚMERO DE INTERNAÇÕES NO PERÍODO
- 1.8 DIAS DE INTERNAÇÃO NO PERÍODO
- 1.9 CIDS DAS ALTAS DE INTERNAÇÃO DO PERÍODO

2. DADOS SOCIODEMOGRÁFICOS

- 2.1 DATA DE NASCIMENTO
- 2.2 SEXO
- 2.3 RAÇA/COR

ANEXO 1 – TERMO DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE DE PORTO ALEGRE/SMSPA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: ESTUDO DE AVALIAÇÃO DO IMPACTO DA ADESÃO AO TRATAMENTO NAS INTERNAÇÕES DE MÉDIA E ALTA COMPLEXIDADE NAS INTERNAÇÕES EM PACIENTES EM USO DE VARFARINA DO MUNICÍPIO DE PORTO ALEGRE
Estudo observacional baseado em registro clínico de pacientes em uso de terapia anticoagulante oral.

Pesquisador: LEONEL AUGUSTO MORAIS ALMEIDA

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 13190719.3.0000.5338

Instituição Proponente: SMSPA

Patrocinador Principal: MUNICÍPIO DE PORTO ALEGRE

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.398.739

Apresentação do Projeto:

TRATA-SE DE UM RETORNO DE PENDÊNCIA

Os medicamentos são fundamentais para os cuidados em saúde. Entretanto, os riscos da farmacoterapia e a prevalência de eventos adversos aos medicamentos aumentaram, muito em função dos erros de medicação (SILVA, 2011). Erros de medicação (EM) são frequentes e geralmente causam problemas de saúde que poderiam ser evitados (GRAHAM S, 2008). Medicamentos potencialmente perigosos (MPP) são aqueles que "possuem um elevado risco de causar dano significativo ao paciente quando existe falha no processo de utilização". Embora os erros no processo de uso possam ou não acontecer, quando ocorrem, com os medicamentos desta lista, as consequências são devastadoras para os pacientes, como lesões permanentes ou morte (ISMP, 2014). Os anticoagulantes são comumente associados a erros de medicação fatais, que são, muitas vezes, resultantes de monitorização laboratorial inadequada e interações medicamentosas clinicamente significativas, como aquelas com antiinflamatórios não esteroidais, que potencializam o risco de sangramento associado à varfarina (ISMP, 2012). O presente estudo tem por objetivo avaliar o impacto da adesão ao tratamento nas internações de média e alta complexidade dessa população com base em registros clínicos de pacientes em uso destas terapias por meio de estudo

Endereço: Rua Capitão Montanha, 27 - 6º andar
Bairro: Centro Histórico **CEP:** 90.010-040
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3289-5517 **Fax:** (51)3289-2453 **E-mail:** cep_sms@hotmail.com



Continuação do Parecer: 3.398.739

observacional, de coorte, cujos dados gerados serão ainda utilizados para caracterização da população em uso desse medicamento e seu perfil farmacoterapêutico. Os dados serão coletados por meio de avaliação retrospectiva de prontuários e sistema informatizado próprio da dispensação de medicamentos e internações no período de 01/04/2017 a 31/12/2018, em seguida registrados em ficha clínica a qual será desenvolvida conforme os objetivos do estudo. O centro coordenador do estudo será a UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ. A população do estudo serão elegíveis os pacientes em uso de varfarina que tiveram acesso a esse através da rede pública no município de Porto Alegre. Dessa forma, o presente estudo de coorte visa descrever a adesão ao tratamento e os desfechos de toda a população tratada com varfarina com pelo menos duas dispensações registradas em sistema informatizado próprio DIS Procempa. Os dados a serem coletados incluem: 1. Características do paciente e da doença. Informações demográficas (idade, sexo, raça); b. CID da alta de internação; c. Dias de Internação; d. Medicamentos em uso pelo paciente no período coletado; e. Dias de tratamento prescrito; f. Dias de tratamento dispensados; g. Serviço de Saúde responsável pela prescrição; h. Nível de atenção do serviço de saúde responsável pela prescrição; i. Serviço de saúde responsável pela dispensação; j. Gerência Distrital do Serviço de saúde responsável pela dispensação. Também serão analisadas as informações e características de tratamento utilizado (linhas de tratamento, frequência, tempo de tratamento, regime e duração); Informações e características associadas a alta do paciente. A realização de estudo observacional com a finalidade de avaliar a adesão ao tratamento de pacientes em uso de anticoagulantes orais pode colaborar para o desenvolvimento de novas estratégias e diretrizes de manejo de pacientes tratados em instituições públicas no Brasil com critérios claros e explícitos para o uso destas intervenções com base na efetividade real. Será possível compreender os padrões atuais de tratamento e avaliar a introdução de ações que visem a melhoria do cuidado desses pacientes.

Objetivo da Pesquisa:

OBJETIVO GERAL

Estabelecer o perfil dos usuários de terapia de anticoagulantes orais (varfarina) e avaliar o impacto da adesão terapêutica nas internações de média e alta complexidade.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Estabelecer o perfil sociodemográfico e clínico dos usuários de terapia de anticoagulantes orais (varfarina) no município de Porto Alegre (RS);
- Avaliar a adesão ao tratamento da população em uso do medicamento;

Endereço: Rua Capitão Montanha, 27 - 6º andar
Bairro: Centro Histórico **CEP:** 90.010-040
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3289-5517 **Fax:** (51)3289-2453 **E-mail:** cep_sms@hotmail.com



Continuação do Parecer: 3.398.739

- Avaliar o impacto do perfil farmacoterapêutico desses pacientes na adesão ao tratamento, os perfis de risco na população quanto a redução da adesão ao tratamento e a prevalência da terapia farmacológica;
- Avaliar o tempo médio de internação da população e seu custo ao sistema de saúde;
- Correlacionar adesão ao tratamento, perfil farmacoterapêutico e taxa de internação dos pacientes.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Segundo os pesquisadores o presente estudo é observacional, de modo que serão realizadas coletas de dados de prontuários de pacientes, podendo haver, ainda que mínimo, um risco de quebra de confidencialidade. Os mesmos destacam que como benefícios, os resultados do presente estudo permitirão uma melhor compreensão dos desfechos clínicos e o grau de adesão relacionado ao uso do medicamento varfarina atendidos no município de Porto Alegre (RS), contribuindo para o melhor manejo do paciente. Desta forma, geram-se benefícios para o paciente, o qual terá acesso qualificado à terapia disponível gerada pela presente pesquisa, bem como para a sociedade e para o sistema público de saúde, o qual será subsidiado com dados que forneçam o real impacto da adesão ao tratamento na população.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Nível de pesquisa: Mestrado

Curso: Programa de Pós-graduação em ciências farmacêuticas - Universidade Federal do Paraná(UFPR).

Local da realização: Farmácias da SMS/PMPA.

TCLE: Não

Duração do estudo: 10 meses.

Número de sujeitos de pesquisa: 3.500

Data da conclusão: 28/03/2020

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os termos de apresentação obrigatória foram apresentados de forma satisfatória.

Recomendações:

Não se aplica.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não se aplica.

Endereço: Rua Capitão Montanha, 27 - 6º andar
Bairro: Centro Histórico **CEP:** 90.010-040
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3289-5517 **Fax:** (51)3289-2453 **E-mail:** cep_sms@hotmail.com



Continuação do Parecer: 3.398.739

Considerações Finais a critério do CEP:

O parecer de aprovação do CEP SMSPA deverá ser apresentado à Coordenação responsável, a fim de organizar a inserção da pesquisa no serviço, antes do início da mesma. Os relatórios semestrais devem ser apresentados ao CEP SMSPA, através de submissão na Plataforma Brasil, como "Notificação".

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1344054.pdf	31/05/2019 17:18:41		Aceito
Outros	FORMULARIO_RESPOSTA_CEP_POA.PDF	31/05/2019 17:17:36	LEONEL AUGUSTO MORAIS ALMEIDA	Aceito
Outros	FORMULARIO_DE_SUBMISSAO.PDF	29/04/2019 10:48:13	LEONEL AUGUSTO MORAIS ALMEIDA	Aceito
Outros	COMPROMISSO_UTILIZACAO.PDF	29/04/2019 10:28:15	LEONEL AUGUSTO MORAIS ALMEIDA	Aceito
Outros	termo_APROVACAO_coordenacao_aceite.PDF	29/04/2019 10:25:57	LEONEL AUGUSTO MORAIS ALMEIDA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_DETALHADO_VARFARINA_abril_2019.pdf	29/04/2019 10:24:03	LEONEL AUGUSTO MORAIS ALMEIDA	Aceito
Folha de Rosto	Untitled_20190429_084029.PDF	29/04/2019 10:02:12	LEONEL AUGUSTO MORAIS ALMEIDA	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

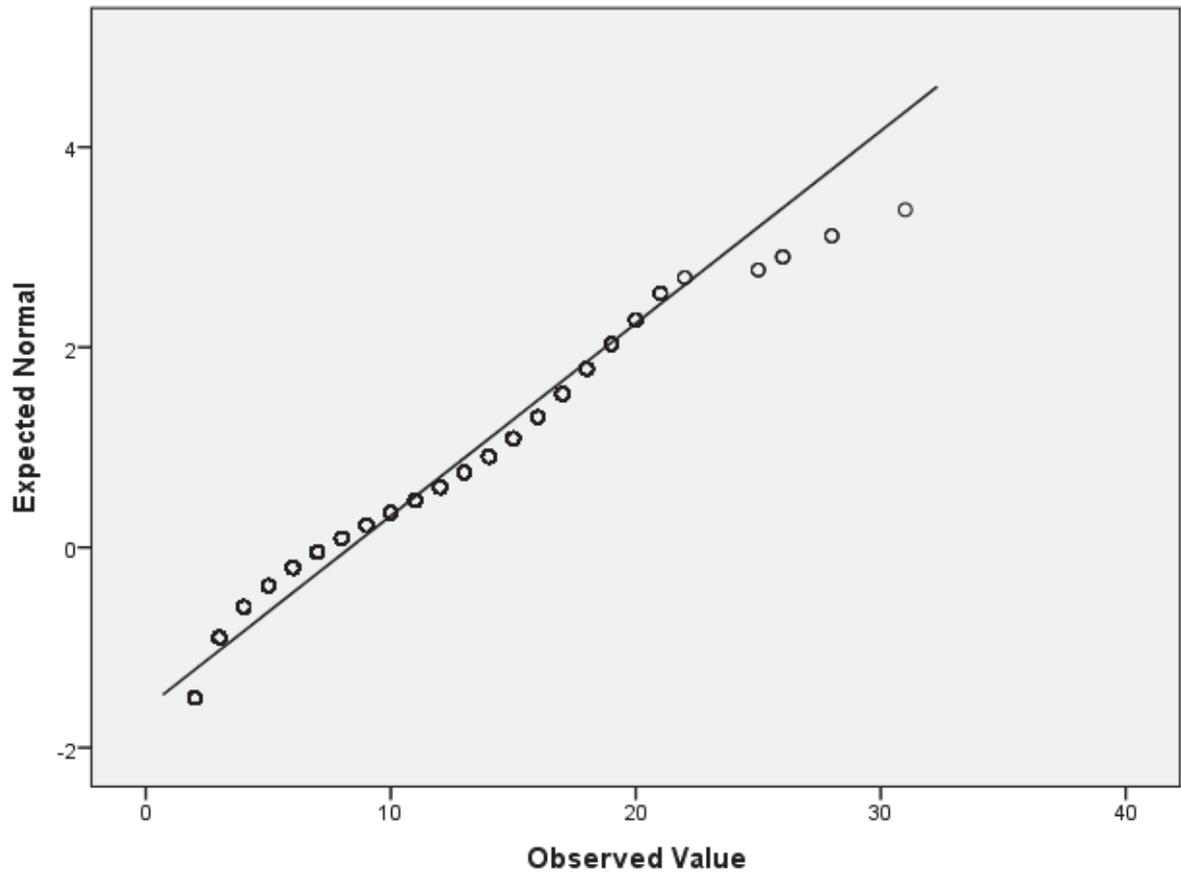
Não

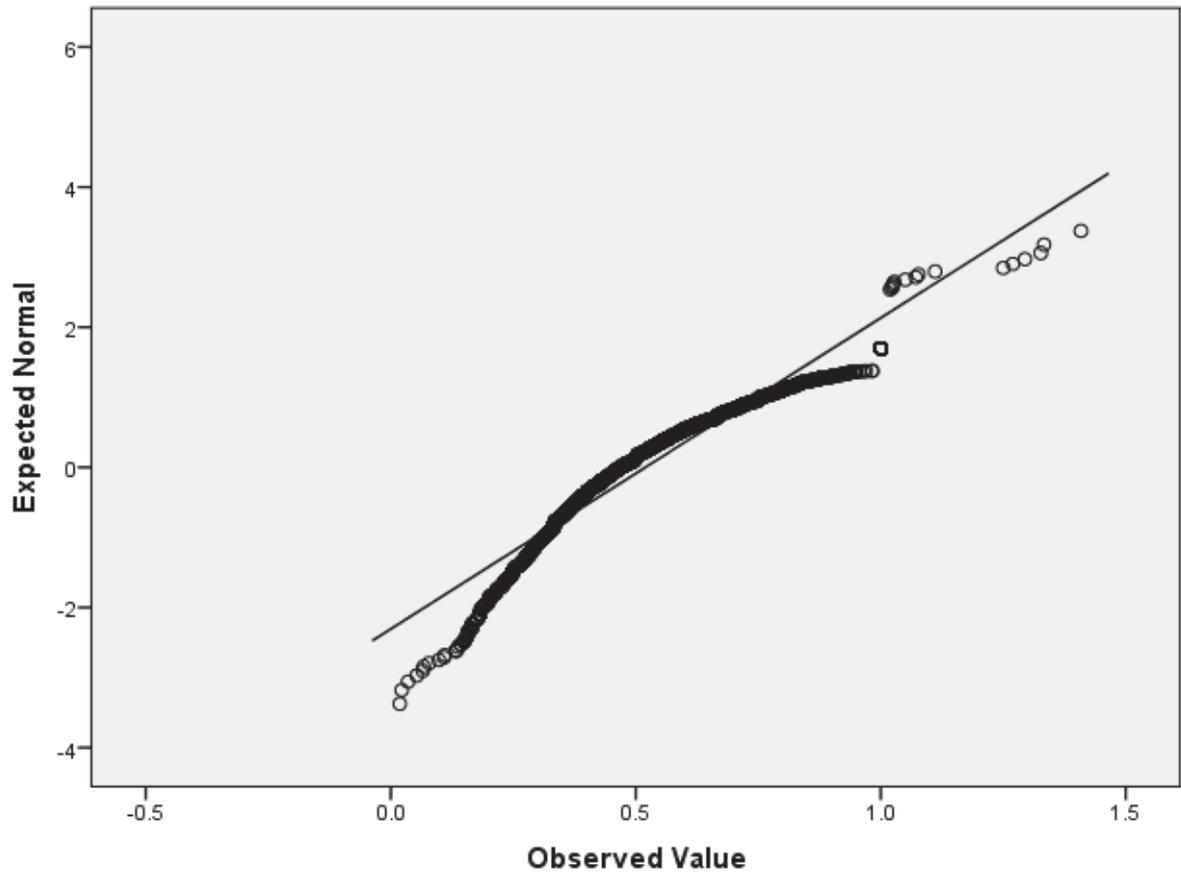
PORTO ALEGRE, 18 de Junho de 2019

Assinado por:
Alexandre Luis da Silva Ritter
(Coordenador(a))

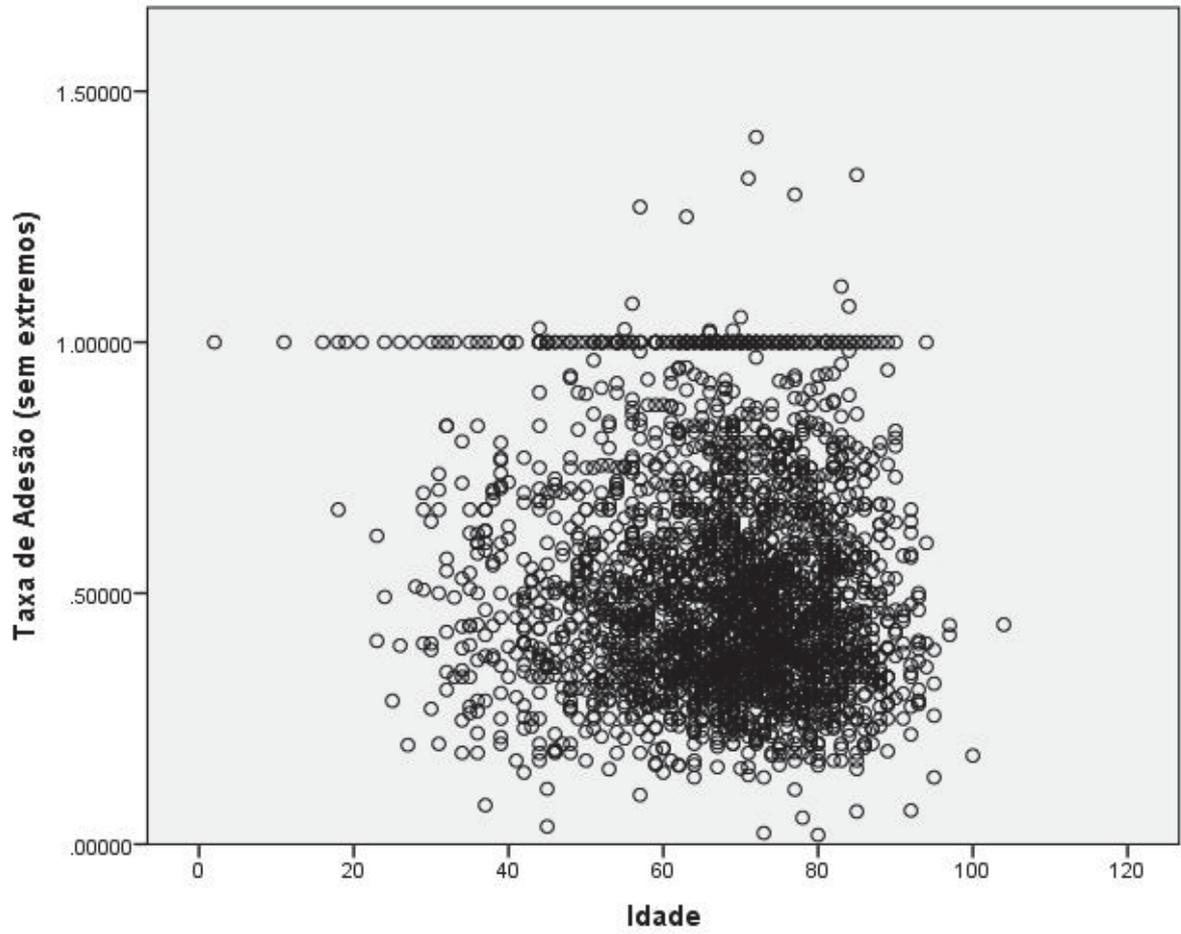
Endereço: Rua Capitão Montanha, 27 - 6º andar
Bairro: Centro Histórico **CEP:** 90.010-040
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3289-5517 **Fax:** (51)3289-2453 **E-mail:** cep_sms@hotmail.com

ANEXO 2 - A análise Q-Q Plot do número de dispensações realizadas no período.

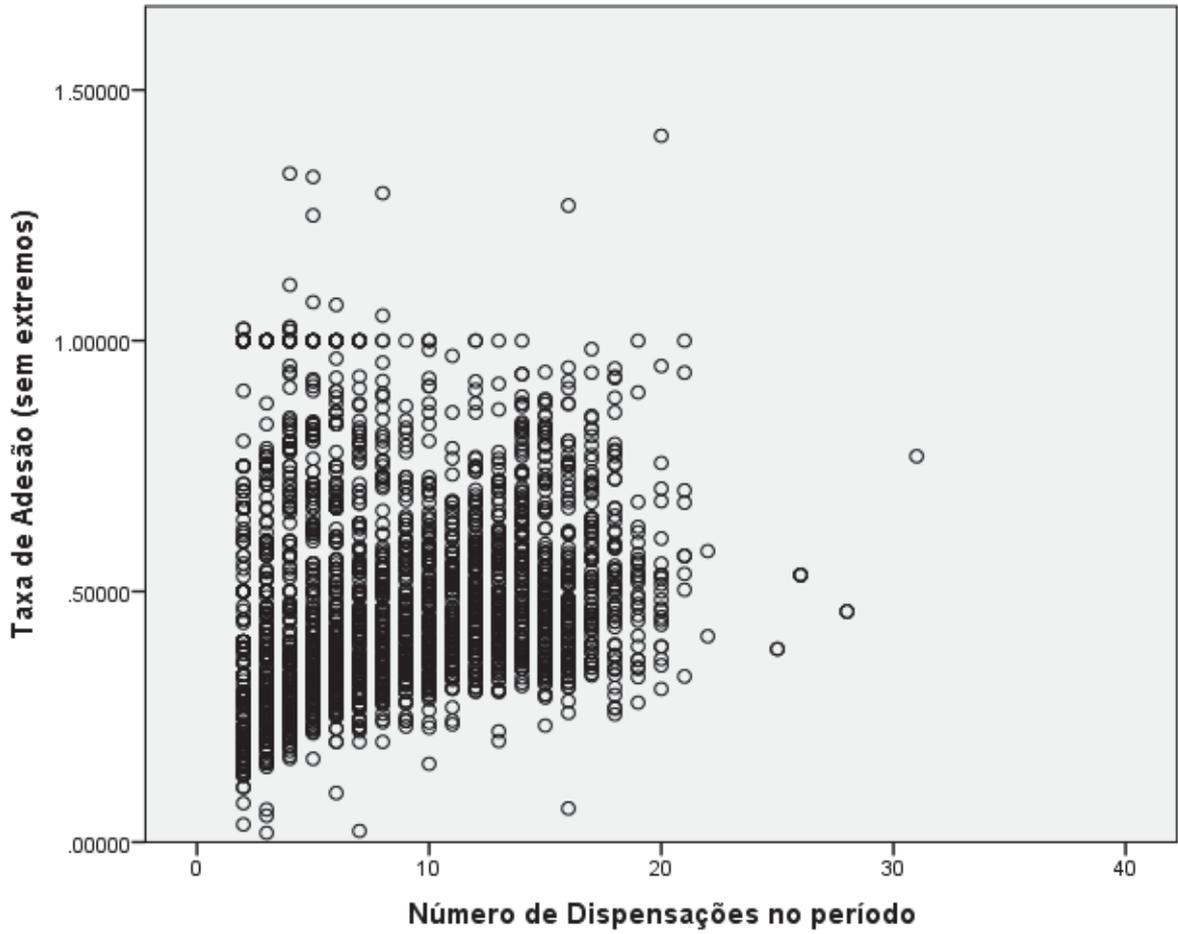


ANEXO 3 - A ANÁLISE Q-Q PLOT DA TAXA DE ADESÃO (SEM EXTREMOS).

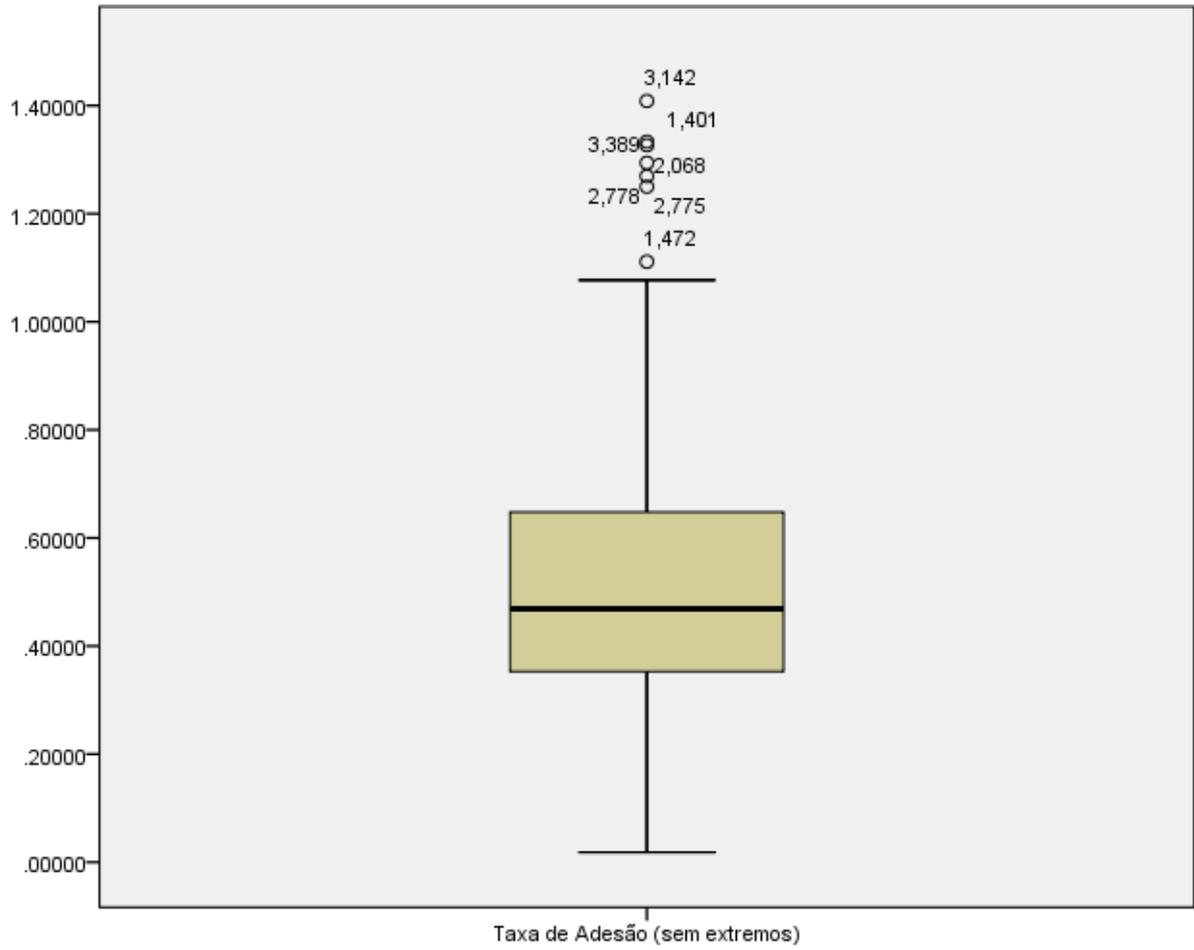
ANEXO 4 - Gráfico da Distribuição da variável idade associada à taxa de adesão dos pacientes no período



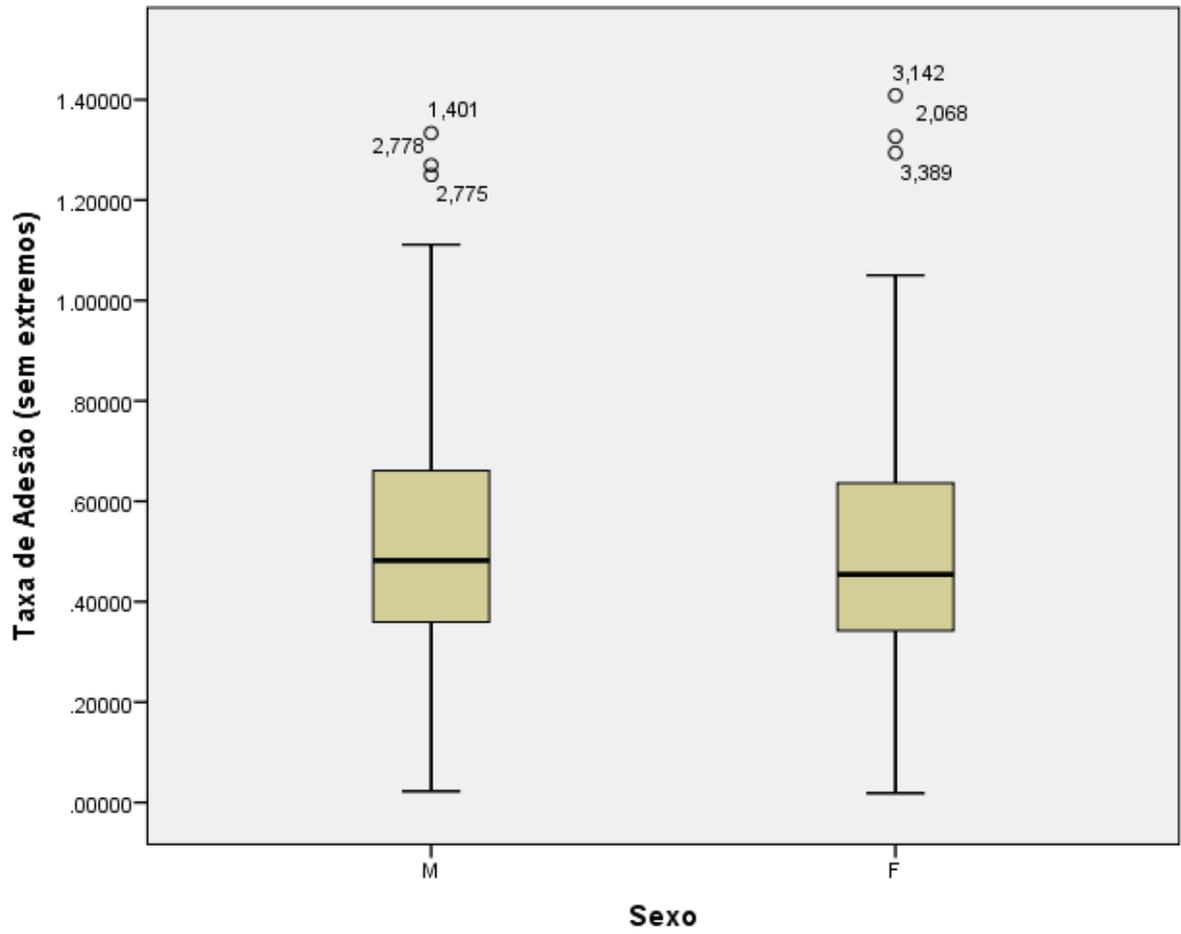
ANEXO 5 - GRÁFICO DA DISTRIBUIÇÃO DA VARIÁVEL NÚMERO DE DISPENSAÇÕES ASSOCIADA À TAXA DE ADESÃO DOS PACIENTES NO PERÍODO.



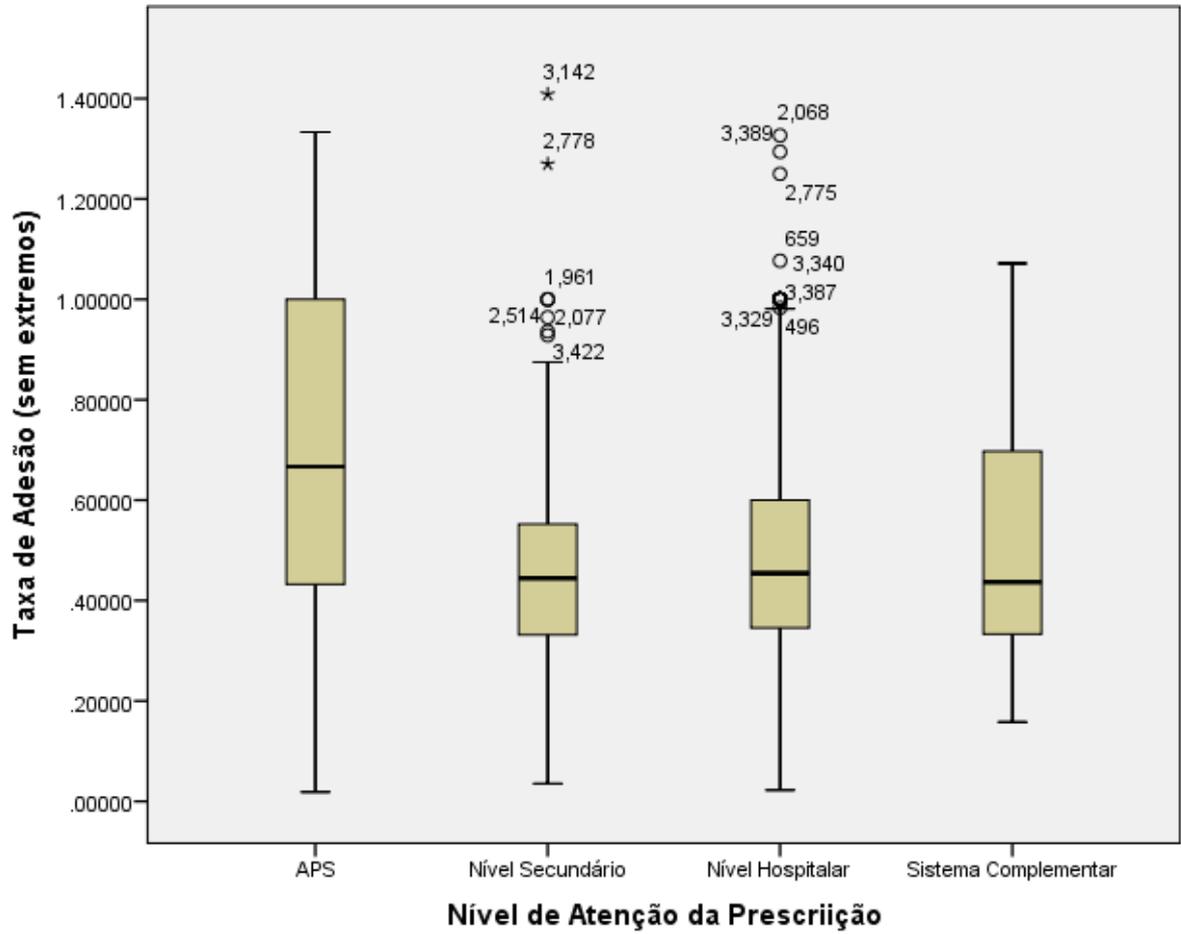
ANEXO 6 - O *BLOX PLOT* DA TAXA DE ADESÃO DA POPULAÇÃO NO PERÍODO



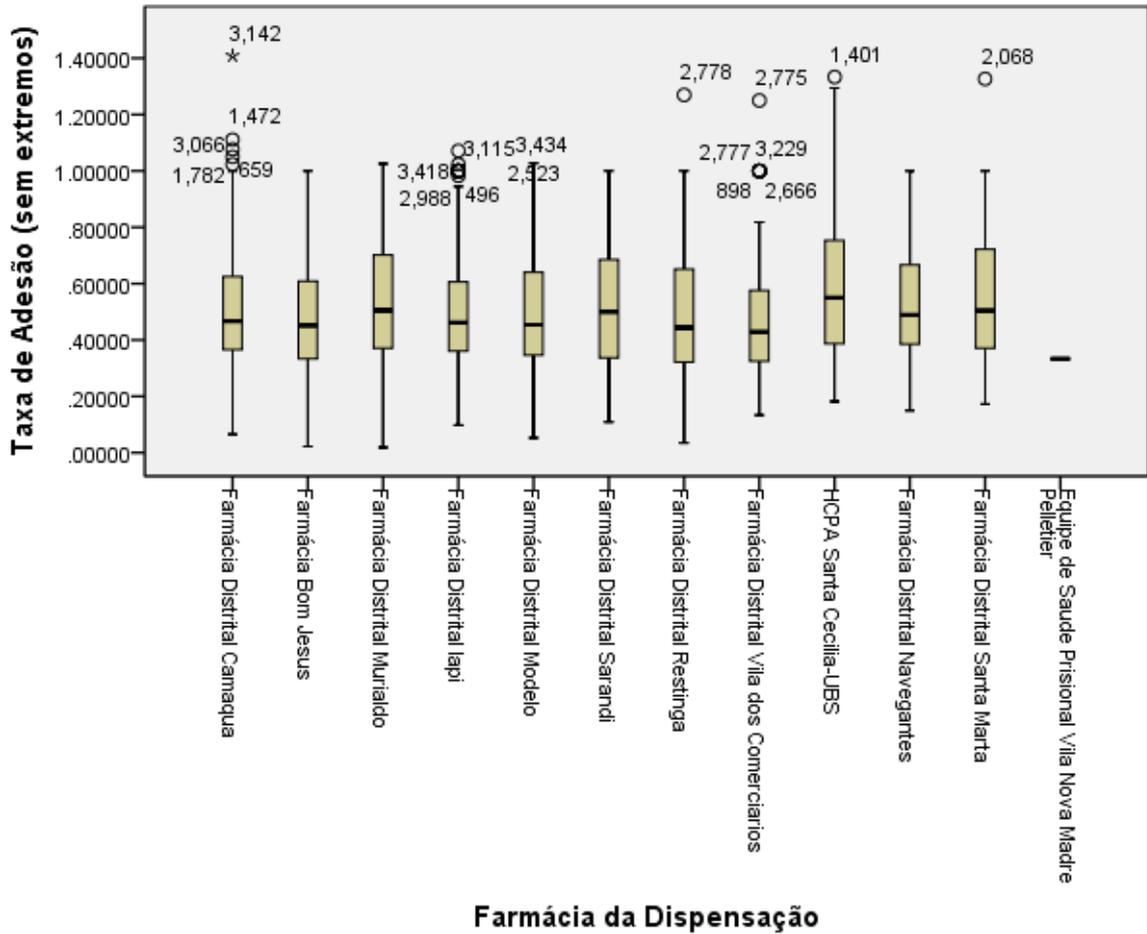
ANEXO 7 - BLOX PLOT DA TAXA DE ADESÃO, POR SEXO



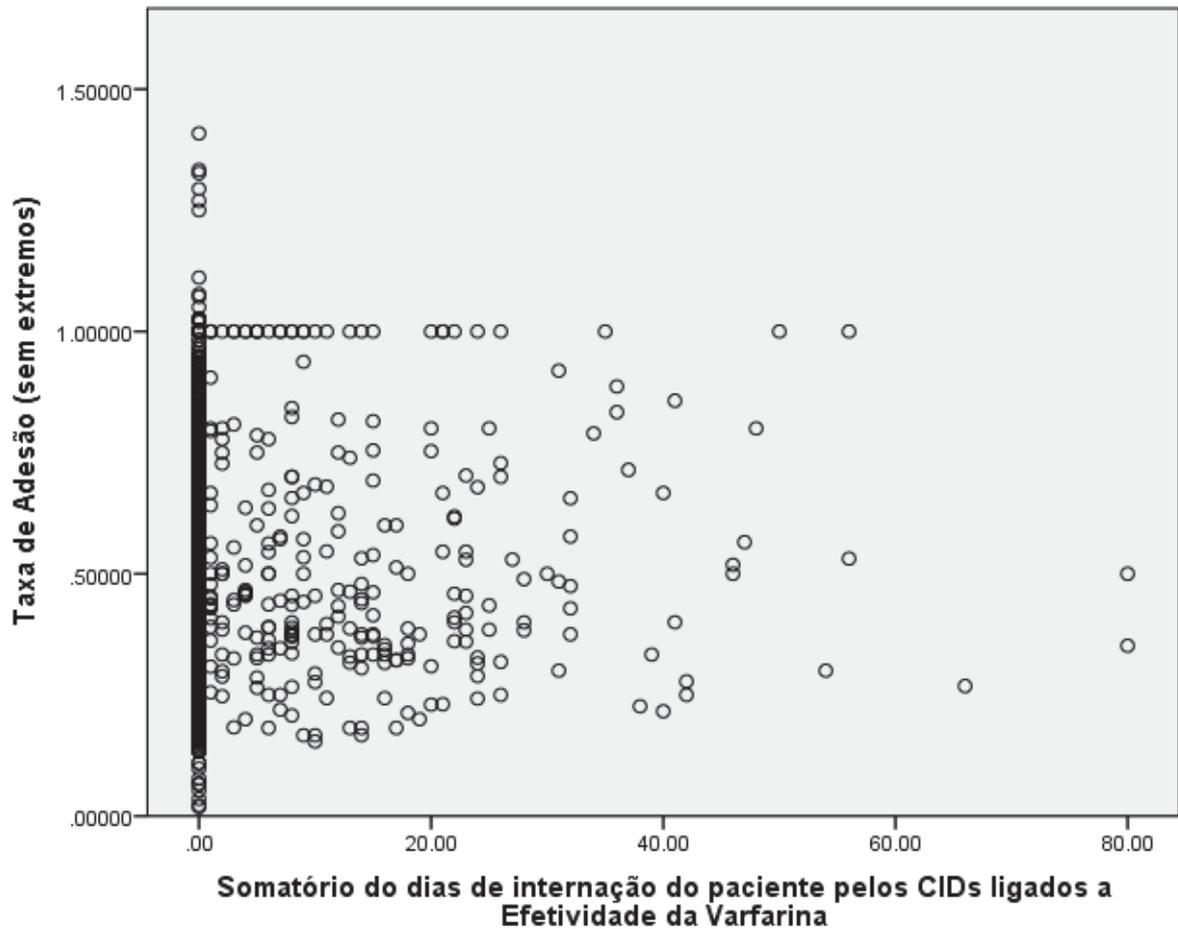
ANEXO 8 - BLOX PLOT DA TAXA DE ADESÃO, POR NÍVEL DE ATENÇÃO DA PRESCRIÇÃO.



ANEXO 9 - BLOX PLOT DA TAXA DE ADESÃO, POR FARMÁCIA DISTRIITAL DE ORIGEM DA DISPENSAÇÃO.



ANEXO 11 - GRÁFICO DA DISTRIBUIÇÃO DA VARIÁVEL NÚMERO DE INTERNAÇÕES POR CIDS LIGADOS A EFETIVIDADE DA VARFARINA NO PERÍODO ASSOCIADOS A TAXA DE ADESÃO



ANEXO 12 - GRÁFICO DA DISTRIBUIÇÃO DO NÚMERO DE INTERNAÇÕES DOS PACIENTES PELAS CIDS LIGADAS À EFETIVIDADE DA VARFARINA

