



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Bruna Dinis Rodrigues

**INFLUÊNCIA DA COMPLEXIDADE TERAPÊUTICA NA
ADESÃO À TERAPÊUTICA COM ANTICOAGULANTES
ORAIS DIRETOS**

**Dissertação no âmbito do Mestrado em Farmacologia Aplicada orientada pela
Professora Doutora Ana Cristina Bairrada Fortuna e pela Doutora Marília João
Rocha e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra**

Outubro de 2020



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Bruna Dinis Rodrigues

Influência da complexidade terapêutica na adesão à terapêutica com Anticoagulantes Orais Diretos

Dissertação para obtenção do grau de Mestre em Farmacologia Aplicada sob orientação da
Professora Doutora Ana Cristina Bairrada Fortuna e da Doutora Marília João Rocha e
apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Outubro de 2020

Agradecimentos

Durante todo o meu percurso académico estiveram presentes algumas pessoas sem as quais o culminar desta etapa não seria possível e às quais expresso o meu sincero agradecimento por todas as palavras de coragem, incentivo e motivação, mas também por toda a disponibilidade e apoio que sempre demonstraram.

Aos meus pais, por me proporcionarem esta e outras oportunidades de crescimento pessoal e curricular e pelo acompanhamento, carinho e motivação constantes que me permitiram dar o melhor de mim.

Ao meu namorado, Mário, que esteve presente durante estes 5 anos e que foi incansável pelo carinho, compreensão e todo o apoio que sempre demonstrou.

Às amigas que Coimbra me deu, Adriana, Daniela e Diana, pela amizade, apoio, companheirismo e por todas as experiências únicas vividas e que tornaram este percurso inesquecível.

À Professora Doutora Ana Fortuna, na qualidade de orientadora, pelo acompanhamento, disponibilidade e simpatia constantes desde o início, e pelos conhecimentos transmitidos que foram cruciais à elaboração da presente dissertação.

À Doutora Marília Rocha, na qualidade de orientadora, pela simpatia demonstrada, conhecimentos transmitidos e palavras de força.

À Joana Margarida Santos, pelo carinho que sempre demonstrou e pela ajuda na elaboração desta dissertação.

Índice

Lista de Figuras	VII
Lista de Tabelas	VIII
Lista de Abreviaturas	IX
Resumo	XI
Abstract	XIII
I. Introdução	15
1. Fibrilhação Auricular.....	17
1.1 Definição Clínica.....	18
1.2 Terapêutica Anticoagulante	19
2. Anticoagulantes Orais.....	21
2.1 Anticoagulantes Orais Diretos.....	24
2.1.1 Dabigatranó.....	25
2.1.2 Rivaroxabano	26
2.1.3 Apixabano.....	28
2.1.4 Edoxabano	29
2.2 Mecanismo de Ação	31
2.3 Agentes reversíveis do efeito anticoagulante.....	32
2.4 Segurança e eficácia dos DOACs.....	32
3. Adesão à terapêutica Anticoagulante	35
3.1 Influência na segurança e eficácia	36
3.2 Barreiras na adesão à terapêutica	38
3.3 Avaliação da adesão à terapêutica	40
3.3.1 <i>Brief Medication Questionnaire</i>	46
4. Complexidade do regime terapêutico	48
4.1 Índice de Complexidade do Regime Terapêutico	49
II. Objetivos	51
1. Objetivos Gerais.....	53
2. Objetivos Específicos	53
III. Material e Métodos.....	55
1. Desenho do Estudo	57
2. População em estudo.....	58
3. Recolha de Dados.....	60

4. Análise Estatística	61
IV. Resultados e Discussão	63
1. Caracterização da População em Estudo e dos Eventos Clínicos ocorridos	65
2. Análise da Complexidade Terapêutica	77
2.1 Análise das subsecções do MRCI	79
3. Análise da Adesão à Terapêutica	84
V. Conclusão.....	91
VI. Referências Bibliográficas.....	95

Lista de Figuras

Figura 1.1 – Elegibilidade de doentes para tratamento com DOACs.

Figura 1.2 – Alvos terapêuticos dos anticoagulantes orais.

Figura 1.3 – Fatores que afetam a adesão à terapêutica em tratamento de doenças crónicas.

Figura 3.1 – Fluxograma da seleção da população em estudo.

Figura 4.1 – Distribuição relativa dos doentes em estudo de acordo com a faixa etária.

Figura 4.2 – Distribuição absoluta da população em estudo de acordo com o IMC.

Figura 4.3 – Distribuição absoluta dos diagnósticos mais prevalentes na população em estudo.

Figura 4.4 – Frequência relativa dos diferentes tipos de DOACs prescritos à população em estudo.

Figura 4.5 – Distribuição absoluta dos grupos de fármacos mais prescritos na população em estudo.

Figura 4.6 – Distribuição absoluta dos eventos ocorridos na população em estudo.

Figura 4.7 – Distribuição absoluta dos tipos de hemorragia ocorridos na população em estudo.

Figura 4.8 – Distribuição absoluta dos doentes em estudo de acordo com a terapêutica efetuada.

Figura 4.9 – Frequência absoluta dos eventos ocorridos nas subpopulações de doentes em estudo.

Figura 4.10 – Relação entre o número de fármacos prescritos e o MRCl.

Figura 4.11 – Distribuição absoluta dos resultados obtidos na secção A do MRCl.

Figura 4.12 – Distribuição relativa dos resultados obtidos na secção B do MRCl.

Figura 4.13 – Distribuição relativa dos resultados obtidos na secção C do MRCl.

Figura 4.14 – Distribuição absoluta da terapêutica anticoagulante dos doentes aderentes e não aderentes.

Figura 4.15 – Distribuição absoluta dos eventos ocorridos na população de doentes aderentes e não aderentes.

Figura 4.16 – Problemas reportados pelo *Brief Medication Questionnaire*.

Figura 4.17 – Relação entre os valores de MRCl e pontuação obtida no *Brief Medication Questionnaire*.

Lista de Tabelas

Tabela 1.1 – Classificação clínica da Fibrilhação Auricular.

Tabela 1.2 – Resumo das características farmacocinéticas e clínicas do dabigatrano.

Tabela 1.3 – Resumo das características farmacocinéticas e clínicas do rivaroxabano.

Tabela 1.4 – Resumo das características farmacocinéticas e clínicas do apixabano.

Tabela 1.5 – Resumo das características farmacocinéticas e clínicas do edoxabano.

Tabela 1.6 – Agentes reversíveis do efeito anticoagulante dos DOACs.

Tabela 1.7 – Questionários para avaliação da adesão à terapêutica.

Tabela 1.8 – Métodos de avaliação da adesão à terapêutica.

Tabela 3.1 – Caracterização demográfica dos doentes em estudo.

Tabela 4.1 – Comparação da caracterização demográfica e clínica da população em estudo de acordo com as faixas etárias.

Tabela 4.2 – Comparação da caracterização demográfica e clínica dos subgrupos de doentes que faleceram e não faleceram.

Tabela 4.3 – Comparação dos valores de MRCI obtidos de acordo com o regime posológico instituído, idade e eventos ocorridos.

Tabela 4.4 – Resultados obtidos no *Brief Medication Questionnaire*.

Tabela 4.5 – Comparação da caracterização demográfica e clínica dos doentes submetidos ao *Brief Medication Questionnaire*.

Tabela 4.6 – Proposta de estratégias a adotar para promover a adesão à terapêutica.

Lista de Abreviaturas

- AINEs** – Anti-inflamatórios não esteróides
- AIT** – Acidente Isquémico Transitório
- AUC** – Área sob a curva
- AVC** – Acidente Vascular Cerebral
- AVKs** – Antagonistas da vitamina K
- CHUC** – Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, EPE
- CKD-EPI** – *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*
- CICr** – Clearance da creatinina
- CYP** – Citocromo P450
- DCI** – Dispositivo Cardíaco Implantável
- DOACs** – Anticoagulantes orais diretos (*Direct Oral Anticoagulants*)
- DPOC** – Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica
- EHRA** – *European Heart Rhythm Association*
- EMA** – Agência Europeia de Medicamentos (*European Medicines Agency*)
- ESC** – *European Society of Cardiology*
- Gp-P** – Glicoproteína-P
- ID** – Uma toma diária
- IMC** – Índice de massa corporal
- INR** – Índice Normalizado Internacionalmente (*International Normalized Ratio*)
- MEMS** – Sistema de monitorização de eventos de medicamentos (*Medication Events Monitoring System*)
- MRCI** – Índice de Complexidade do Regime Terapêutico (*Medication Regimen Complexity Index*)
- OMS** – Organização Mundial da Saúde
- TEP** – Tromboembolismo pulmonar
- TEV** – Tromboembolismo venoso
- TFG** – Taxa de Filtração Glomerular
- TVP** – Trombose venosa profunda
- VIH** – Vírus da imunodeficiência humana

Resumo

A fibrilhação auricular é uma arritmia cardíaca crónica cuja prevalência aumenta com a idade e com a presença de comorbilidades. Estima-se que esta patologia seja responsável por cerca de 15% dos Acidentes Vasculares Cerebrais (AVCs) observados mundialmente. O tratamento de doentes com fibrilhação auricular tem como principal objetivo diminuir o risco de desenvolvimento de AVCs e tromboembolismo, assim como a taxa de mortalidade e morbilidade. Atualmente, os anticoagulantes orais diretos (DOACs) representam a primeira linha de tratamento na prevenção de AVC em doentes com fibrilhação auricular não valvular, dadas as suas vantagens face aos antagonistas da vitamina K (AVKs), nomeadamente o facto de não necessitarem de monitorização terapêutica.

Uma taxa de adesão sub-ótima (<80%) por parte dos doentes sob terapêutica com DOACs continua a ser uma preocupação no que diz respeito à segurança e eficácia destes fármacos, na medida em que o efeito farmacológico é afetado negativamente com a falha de apenas uma toma. Um dos fatores que pode influenciar a adesão à terapêutica diz respeito à complexidade do regime terapêutico, perspetivando-se que quanto maior é a complexidade desse regime, menor será a adesão por parte do doente ao tratamento instituído. Por sua vez, vários fatores contribuem para a complexidade terapêutica, como o número de fármacos prescritos, o regime posológico e instruções de administração, contudo deve ter-se também em conta os fatores individuais dos doentes.

Assim, o presente trabalho teve como principal objetivo avaliar a influência da complexidade terapêutica na adesão à terapêutica com DOACs em doentes diagnosticados com fibrilhação auricular não valvular e que tivessem sofrido eventos clinicamente significativos durante esse tratamento, como AVCs e hemorragias. A análise da complexidade terapêutica foi feita a 88 doentes, seguidos no Serviço de Cardiologia do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, EPE (CHUC), com base no cálculo do Índice de Complexidade do Regime Terapêutico (do inglês, *Medication Regimen Complexity Index*, MRCI). Por sua vez, a adesão à terapêutica foi avaliada através da aplicação do *Brief Medication Questionnaire* aos doentes atualmente ainda em condições para responderem ao questionário (n=32).

Os resultados obtidos revelaram uma população em estudo envelhecida ($84,97 \pm 6,79$ anos), polimedicada ($9,60 \pm 3,08$ fármacos) e com múltiplas comorbilidades ($4,95 \pm 2,31$

comorbilidades). A taxa de adesão obtida pelos doentes em estudo foi de 34%, o que representa uma adesão sub-ótima. Para além disso, o valor de MRCI obtido no grupo de doentes não aderentes ($30,53 \pm 8,63$) é superior face ao valor obtido no grupo de doentes aderentes ($26,04 \pm 10,54$), sugerindo uma associação entre um regime terapêutico mais complexo e a não adesão à terapêutica. O número de fármacos presentes no regime terapêutico demonstrou estar fortemente associado ao aumento do MRCI ($r=0,93$) e a idade avançada influenciou negativamente a complexidade terapêutica ($MRCI_{>85 \text{ anos}} = 29,88 \pm 11,51$).

O regime terapêutico bidiário demonstrou ter maior complexidade e menor adesão à terapêutica face ao regime unidiário, sendo o dabigatrano o DOAC com menor taxa de adesão (14,29%) e o apixabano o DOAC associado a maior valor de MRCI ($32,51 \pm 10,62$).

Assim, de forma a potenciar a adesão à terapêutica, é importante ter em conta e adequar o regime terapêutico às características individuais dos doentes, diminuindo a complexidade terapêutica, tal como proposto na presente dissertação.

Abstract

Atrial fibrillation is a chronic cardiac arrhythmia. It's prevalence increases with age and with the presence of comorbidities. It is estimated that atrial fibrillation is responsible for about 15% of the strokes observed worldwide. The main objective of treating patients with atrial fibrillation is to decrease the risk of developing strokes and thromboembolism, as well as the mortality and morbidity rates. Currently, direct oral anticoagulants (DOACs) represent the first-line of treatment in stroke prevention in patients with non-valvular atrial fibrillation given their advantages over vitamin K antagonists (VKAs), namely the fact that they do not need monitoring.

A sub-optimal adherence rate (<80%) by patients taking DOACs remains a concern regarding the safety and efficacy of these drugs, as the pharmacological effect is negatively affected by the failure of just one administration. One of the factors that can influence adherence is medication regimen complexity. A higher regimen complexity is expected to decrease patient's adherence to the treatment. Furthermore, several factors contribute to medication regimen complexity, such as the number of drugs prescribed, the dosage regimen and administration instructions, however the individual factors of the patients must also be taken into account.

Thereby, the present study aimed to evaluate the influence of medication regimen complexity on adherence to DOAC therapy in patients diagnosed with non-valvular atrial fibrillation and who had suffered clinically significant events during this treatment (e.g. strokes or bleedings). The analysis of the medication regimen complexity was performed on 88 patients, followed at the Cardiology Service of the University's Coimbra Hospital (CHUC), based on the calculation of the Medication Regimen Complexity Index (MRCI). In turn, adherence to therapy was assessed by applying the Brief Medication Questionnaire to patients currently available to answer the questionnaire (n=32).

The results revealed an aging population (84.97 ± 6.79 years), polymedicated (9.60 ± 3.08 drugs) and with multiple comorbidities (4.95 ± 2.31 comorbidities). In the study, patient's adherence was 34%, representing a sub-optimal adherence. In addition, the MRCI value obtained in the group of non-adherent patients (30.53 ± 8.63) was higher than the value obtained in the group of adherent patients (26.04 ± 10.54), suggesting an association between

a more complex therapeutic regimen and non-adherence. The number of drugs present in the therapeutic regimen was strongly associated with the increase of MRCI ($r=0.93$) and advanced age negatively influenced the therapeutic complexity ($MRCI_{>85\text{ years}} = 29.88 \pm 11.51$).

The twice daily regimen was shown to have greater complexity and less adherence to therapy compared to the once daily regimen. Dabigatran was the DOAC with the lowest adherence rate (14.29%) and the therapeutic regimen with apixaban the highest associated MRCI value (32.51 ± 10.62).

Therefore, in order to enhance adherence it is important to take into account and adapt the medication regimen to the individual characteristics of patients, as proposed in this dissertation.

I. Introdução

I. Fibrilhação Auricular

A fibrilhação auricular é a arritmia cardíaca crónica mais comum, desenvolvendo-se de forma progressiva ao longo do tempo. Ocorre quando uma anormal atividade elétrica nas aurículas afeta o mecanismo sinusal normal, podendo dividir-se em arritmia cardíaca valvular, quando está associada a valvulopatias, próteses valvulares e estenose mitral, e não valvular na ausência de qualquer uma dessas condições (Margulescu e Mont, 2017). A fibrilhação auricular afeta cerca de 33,5 milhões de pessoas em todo o mundo e espera-se que este valor aumente para o dobro em 2030 (Ozaki *et al.*, 2020). Para além disso, é mais prevalente em doentes com idade superior a 65 anos, aumentando a prevalência com a idade, bem como com a presença de comorbilidades subjacentes, sendo o risco tanto maior quanto maior for a gravidade das patologias subjacentes (Zimetbaum, 2017).

De acordo com um estudo epidemiológico realizado para determinar a incidência e a prevalência da fibrilhação auricular em Portugal, aproximadamente 9% dos portugueses é portador da doença, porém 35,9% não foram diagnosticados, o que demonstra que esta é uma doença ainda sub-diagnosticada. Isto deve-se ao facto de a fibrilhação auricular ser frequentemente assintomática, tornando difícil o seu diagnóstico, o qual é, muitas das vezes, executado em consultas de monitorização do *pacemaker* em doentes sem historial de fibrilhação auricular (Zimetbaum, 2017).

Estima-se que a fibrilhação auricular é responsável por aproximadamente 15% de todos os AVCs observados a nível mundial (Zimetbaum, 2017), sendo que este número aumenta para 36% quando considerando doentes com idade superior a 80 anos (Fernández *et al.*, 2015). A fibrilhação auricular aumenta cinco vezes o risco de ocorrência de AVC face a uma pessoa saudável (Zimetbaum, 2017). Doenças crónicas como obesidade e apneia do sono, episódios agudos como enfartes e embolias pulmonares, assim como doentes pós-cirurgia estão relacionadas com o aumento da incidência da fibrilhação auricular. Doentes diagnosticados com fibrilhação auricular não valvular apresentam um risco anual de sofrerem AVC de 5%, sendo este risco tanto maior quanto maior for a idade e história prévia de eventos tromboembólicos relacionados (Fernández *et al.*, 2015; Zimetbaum, 2017).

I.1 Definição Clínica

A fibrilhação auricular caracteriza-se por batimentos cardíacos irregulares e acelerados, comprometendo a eficiência do bombeamento do sangue para as diversas partes do corpo. Com isto, a probabilidade de formação de coágulos encontra-se aumentada e, uma vez alcançando a corrente sanguínea, os coágulos podem atingir a região cerebral, provocando AVCs, mas também embolismo sistêmico e/ou insuficiência cardíaca. Numa primeira fase, esta patologia apresenta-se como assintomática, pelo que quando se deteta já se encontra num estado irreversível, sendo os sintomas mais comuns e, frequentemente incapacitantes, as palpitações, falta de ar e diminuição da resistência ao exercício, dor torácica e mal-estar geral (Zimetbaum, 2017). Esta arritmia caracteriza-se, genericamente, em valvular e não-valvular, mas pode ser subdividida em 4 subtipos, consoante a duração dos episódios e a capacidade de restabelecer o ritmo sinusal de forma espontânea, com recurso a medidas de cardioversão ou através de terapêutica adequada (**Tabela I.1**) (Margulescu, Mont e Zimetbaum, 2017). Esta patologia inicia-se, frequentemente, com episódios pontuais que podem terminar, de forma espontânea, em 7 dias (fibrilhação auricular paroxística). No entanto, devido à apoptose e fibrose do miocárdio induzidas por alterações elétricas, esta doença tende a evoluir progressivamente para um tipo de fibrilhação auricular permanente, que é caracterizada por episódios contínuos, onde já não é possível o controlo espontâneo do ritmo sinusal, dando-se início a uma atitude terapêutica de controlo (Margulescu e Mont, 2017).

Tabela I.1 – Classificação clínica da Fibrilhação Auricular (Margulescu, Mont e Zimetbaum, 2017).

<i>Tipo de Fibrilhação Auricular</i>	<i>Definição</i>
<i>Paroxística</i>	Episódios que não ultrapassam e terminam, espontaneamente ou através de cardioversão, em 7 dias.
<i>Persistente</i>	Episódios com uma duração superior a 7 dias, que necessitam de cardioversão para retomar o ritmo sinusal.
<i>Persistente a longo-prazo</i>	Episódios contínuos com uma duração superior a 12 meses, que requerem cardioversão para controlar o ritmo cardíaco.
<i>Permanente</i>	Episódios contínuos com incapacidade de manter o ritmo sinusal e início de atitude terapêutica de controlo.

1.2 Terapêutica Anticoagulante

O tratamento de doentes com fibrilhação auricular tem como objetivo diminuir o risco de AVC e tromboembolismo, a mortalidade e morbidade, assim como estabilizar a frequência cardíaca e restabelecer ou manter o ritmo sinusal (Borne *et al.*, Margulescu e Mont, 2017). Sendo a taquicardia umas das principais consequências da fibrilhação auricular, é importante prevenir a progressão da doença para patologias, como a cardiomiopatia, que agravam o prognóstico dos doentes (Zimetbaum, 2017). Para além do tratamento farmacológico, é importante ter em atenção determinados fatores de risco associados ao avanço da idade tais como a hipertensão, dislipidemia, insuficiência cardíaca e diabetes *mellitus* (Margulescu e Mont, 2017), bem como a administração de anti-inflamatórios não esteróides (AINEs) (Fernández *et al.*, 2015). Também os comportamentos de risco tais como hábitos tabágicos e alcoólicos, que constituem fatores modificáveis, devem ser evitados (Margulescu e Mont, 2017).

O início de uma terapêutica anticoagulante deve envolver a participação de uma equipa multidisciplinar, na medida em que devem ser tidos em conta as características individuais de cada doente, por forma a que a terapêutica seja personalizada, tendo sempre por base a determinação do risco de AVC e hemorragia (Fernández *et al.*, 2015). Segundo as guidelines, todos os doentes diagnosticados com fibrilhação auricular cujo risco de ocorrência de tromboembolismo exceda o risco de hemorragia e que apresentem simultaneamente dois ou mais fatores de risco devem iniciar um tratamento anticoagulante (Zimetbaum, 2017). Sendo a fibrilhação auricular maioritariamente observada em idosos com várias comorbilidades, e polimedicados, a gestão de uma terapêutica anticoagulante mostra-se um desafio, pelo que se verifica que mais de metade da população diagnosticada com fibrilhação auricular (56,3%) não está medicada com nenhum anticoagulante (Bonhorst, 2018; Fernández *et al.*, 2015).

A correta prescrição de uma terapêutica anticoagulante em doentes com fibrilhação auricular reduz o risco de AVC em cerca de 60% e a taxa de mortalidade em 10% (Chen, Brooks e Hernandez, 2020; Miyazaki *et al.*, 2018). Segundo as guidelines, é recomendado o uso de anticoagulantes orais em doentes com um risco moderado ou alto de AVC, o que se classifica como **CHA₂DS₂-VASc** (Insuficiência cardíaca congestiva, Hipertensão, Idade ≥75 anos, Diabetes *mellitus*, AVC/AIT/Evento tromboembólico, Doença vascular, Idade 65 a 74 anos, Sexo) superior ou igual a 2 pontos. O CHA₂DS₂-VASc corresponde a um sistema completo capaz de prever o desenvolvimento de AVC e que, em conjunto com o sistema **HAS-BLED** (Hipertensão, Função renal/hepática anormal, AVC, História ou predisposição

de hemorragia, INR instável, Idoso, Fármacos/álcool concomitantes), responsável pela determinação do risco de hemorragia, permite determinar o rácio entre o risco da ocorrência de AVC e o risco de hemorragia, o que auxilia na decisão de implementação ou não de uma terapêutica anticoagulante (Chen, Brooks e Hernandez, 2020).

A hemorragia constitui um dos principais eventos adversos que pode ocorrer, aquando da administração de anticoagulantes orais. De acordo com os critérios da *International Society on Thrombosis and Haemostasis*, as hemorragias podem ser divididas em hemorragias *major* ou hemorragias *não-major* (Bahit et al., 2017). As hemorragias *major* podem ser definidas como hemorragias clinicamente evidentes, onde ocorre pelo menos um dos seguintes fenómenos: um decréscimo da hemoglobina (de pelo menos 2 g/dL); a necessidade de transfusão de pelo menos 2 unidades de sangue; ou morte. A hemorragia *não-major*, por sua vez, subdivide-se em hemorragia *não-major* clinicamente relevante e hemorragia *minor*. A primeira é definida como uma hemorragia aguda clinicamente evidente, que não satisfaz os critérios de hemorragia *major* e que leva a admissão hospitalar para observação/intervenção médica. Todas as hemorragias que não satisfazem os critérios de hemorragia *major*, nem de hemorragia *não-major* clinicamente relevante, são classificadas como hemorragias *minor* (Bahit et al., 2017).

2. Anticoagulantes Orais

Desde a sua aprovação, em 1954, que a varfarina tem sido o anticoagulante oral padrão para o tratamento e profilaxia do tromboembolismo venoso (TEV) e para a prevenção de eventos tromboembólicos em doentes com fibrilhação auricular (Conway *et al.*, 2017). A varfarina é um AVK, cujo mecanismo de ação consiste na inibição competitiva da vitamina K epóxido reductase, a enzima responsável pela ativação da vitamina K disponível no organismo. Esta vitamina é essencial para a síntese dos fatores de coagulação II, VII, IX e X. A inibição da ativação da vitamina K por parte da varfarina reduz a síntese destes fatores de coagulação, diminuindo o estado de coagulação do doente.

A varfarina apresenta como vantagens a sua efetividade comprovada e o seu baixo custo, porém a sua estreita margem terapêutica, as interações farmacológicas com vários fármacos, alimentos e xenobióticos, bem como a variabilidade inter e intraindividual e a necessidade da constante monitorização terapêutica através do Índice Normalizado Internacionalmente (INR) apresentam-se como desvantagens (Conway *et al.*, 2017). A varfarina apresenta uma elevada biodisponibilidade oral (aproximadamente 80%), não sendo a absorção intestinal afetada pela ingestão de alimentos, à exceção de alimentos ricos em fibra que podem diminuir a sua absorção. O volume de distribuição da varfarina é reduzido (0,14 L/kg), o que se traduz numa distribuição maioritariamente pelo plasma e uma extensa ligação às proteínas plasmáticas, como a albumina (aproximadamente 99%). A varfarina é eliminada na sua maioria por via hepática, através de enzimas do citocromo P450 (CYP), nomeadamente pelas isoformas CYP3A4, CYP1A2, CYP2C9 e CYP2C19, pelo que o comprometimento desta via, como em casos de insuficiência hepática, pode aumentar a concentração de fármaco no plasma, aumentando o risco de hemorragia (Holford, 1986; Qamar *et al.*, 2018). A varfarina apresenta um alargado tempo de semivida que pode variar entre 20 e 60h, sendo a média de 40h (Wang e Bajorek, 2014).

A monitorização dos doentes com hipoalbuminemia, definida como a concentração de albumina sérica inferior a $42,0 \pm 3,5$ g/L, que ocorre em casos de insuficiência hepática e renal, é importante dada a extensa ligação da varfarina a esta proteína. A albumina sérica é uma proteína transportadora de compostos endógenos, como os ácidos gordos, hormonas e metabolitos, mas também de compostos exógenos como vários fármacos e nutrientes (Yamasaki *et al.*, 2013). No entanto, esta proteína apresenta uma capacidade de ligação finita, pelo que constitui uma fonte para interações medicamentosas (Fender e Dobrev, 2019). A co-

administração de fármacos como os AINEs, podem aumentar a fração livre de varfarina no plasma, uma vez que são fármacos com alta afinidade para a albumina (Yamasaki *et al.*, 2013). A hipoalbuminemia está associada a níveis supratherapêuticos de INR, bem como a um elevado risco de hemorragia *major*. Contrariamente, em casos de hiperalbuminemia derivada de por exemplo dietas ricas em proteína, será necessária uma dose mais elevada de varfarina. Dado este facto, sugere-se a monitorização dos valores de albumina e um controlo apertado da fração livre de varfarina no plasma, por forma a serem prevenidos eventos hemorrágicos (Qamar *et al.*, 2018; Wang e Bajorek, 2014).

De forma a contornar as desvantagens dos AVKs e proporcionar aos doentes uma terapêutica mais cómoda e segura, surgiu uma nova classe de fármacos, os DOACs. O benefício mais descrito para estes fármacos face aos AVKs é o de, à partida, não necessitarem de monitorização terapêutica. Para além disso, apresentam uma farmacocinética linear, um rápido início de ação, o que se torna benéfico aquando da suspensão temporária do fármaco, menor potencial para desenvolver interações farmacológicas e um bom perfil de segurança, estando descritas nas guidelines as diversas doses disponíveis de acordo com a indicação clínica, bem como de acordo com as características do doente, nomeadamente a função renal (Conway *et al.*, 2017; Zimetbaum, 2017). Ao contrário da varfarina, que necessita de um aumento gradual da dose para se alcançar o efeito terapêutico de forma segura, os DOACs atingem a concentração mínima efetiva ao fim de poucas horas, podendo ser iniciados de uma forma não tão restrita (Borne *et al.*, 2017; Zimetbaum, 2017).

Apesar de, durante anos, os AVKs terem sido o tratamento de primeira linha em doentes com fibrilhação auricular na prevenção de AVC, os DOACs mostram-se agora como preferência e são, na maioria dos casos, os fármacos prescritos para quem está a iniciar uma terapêutica anticoagulante (Chen, Brooks e Hernandez, 2020; Steffel *et al.*, 2018). Os DOACs representam, na prática clínica, a primeira linha de tratamento na prevenção de AVC em doentes com fibrilhação auricular não valvular. Esta doença difere da fibrilhação auricular valvular pela ausência total de próteses cardíacas e condições como estenose mitral, estando apresentadas na **Figura 1.1** as condições de elegibilidade de doentes com fibrilhação auricular para tratamento com DOACs, segundo as guidelines da *European Heart Rhythm Association* (EHRA) (Steffel *et al.*, 2018).

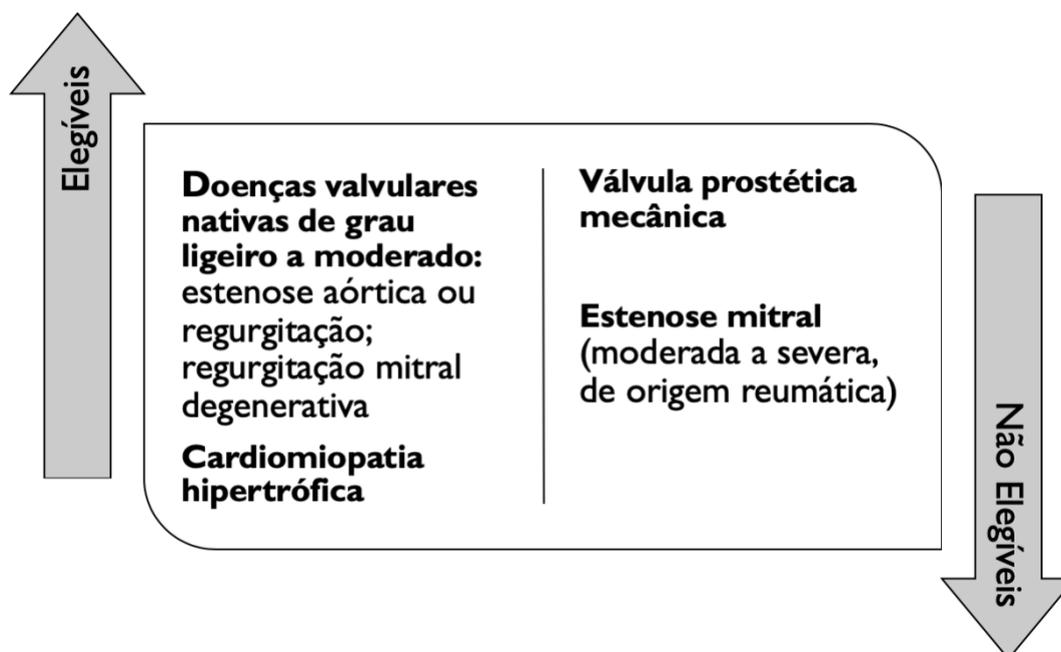


Figura 1.1 – Elegibilidade de doentes para tratamento com DOACs (Steffel *et al.*, 2018).

Associada à fibrilhação auricular e ao avanço da idade está também um risco elevado de desenvolver eventos tromboembólicos, como os AVCs, os quais frequentemente, deixam sequelas. Demência e défice cognitivo estão entre as patologias mais comuns em doentes com fibrilhação auricular sendo o seu risco cerca de 2 e 3 vezes maior, respetivamente, quando comparado com pessoas saudáveis (Fernández *et al.*, 2015). Uma vez que há estudos que demonstram associação entre o aumento do défice cognitivo e INR descontrolado, torna-se vantajosa a terapêutica anticoagulante com DOACs, ao revés de varfarina, face à simplificação do regime terapêutico (Fernández *et al.*, 2015). Diferentes comorbilidades como diabetes, hipertensão e obesidade estão ainda relacionadas com o aumento do risco de ocorrência de fenómenos tromboembólicos, sendo de especial interesse o controlo destes fatores. É mandatório para estes doentes manterem uma pressão arterial estabilizada, dada a sua elevada propensão para provocar AVCs, nomeadamente hemorrágicos, devendo ser feito o seu controlo em regime ambulatorio e de forma regular (Fernández *et al.*, 2015).

2.1 Anticoagulantes Orais Diretos

Até à data, estão aprovados pela Agência Europeia de Medicamentos (*European Medicines Agency - EMA*) quatro DOACs, os quais se subdividem consoante o seu mecanismo de ação em duas categorias: os inibidores diretos da trombina, que inclui o dabigatrano etexilato e os inibidores do fator Xa (edoxabano, apixabano e rivaroxabano) (Ageno, Beyer-Westendorf e Rubboli, 2017). Encontra-se também autorizado pela *Food and Drug Administration (FDA)* o betrixaban, um inibidor do fator Xa que está indicado na profilaxia do TEV em doentes adultos hospitalizados (FDA, 2017). Os DOACs atuam em alvos específicos da cascata de coagulação, apresentam um rápido início de ação e, por sua vez, um início rápido do efeito anticoagulante, atingindo o pico da concentração plasmática entre 0,5 a 4 horas (Ageno, Beyer-Westendorf e Rubboli, 2017).

A escolha do anticoagulante que melhor se adequa ao doente constitui um desafio na prática clínica e na individualização do tratamento. Segundo a dose que é prescrita, os DOACs estão indicados na prevenção de AVC e embolismo sistémico em doentes com fibrilhação auricular, no tratamento e prevenção da trombose venosa profunda (TVP) e embolismo pulmonar, na prevenção do TEV após cirurgia ortopédica e na prevenção secundária de eventos aterotrombóticos (Steffel *et al.*, 2018). Ainda assim, apesar das indicações presentes nas guidelines no que diz respeito às doses que devem ser administradas (Steffel *et al.*, 2018), têm sido verificadas divergências quando comparadas com a prática clínica. Entre 25 e 50% dos doentes prescritos com DOACs recebem doses *off-label*, sendo uma dose acima da recomendada associada a eventos hemorrágicos graves e aumento da taxa de mortalidade e uma dose abaixo da recomendada relacionada com o aumento do risco de AVC e hospitalização (Santos *et al.*, 2020). As alterações às doses indicadas nas diversas guidelines podem, no entanto, ser justificadas quando têm em conta os parâmetros individuais dos doentes, nomeadamente o risco aumentado de hemorragia, a função renal, a idade, o peso corporal e a co-administração de alguns fármacos, desde que seja assegurado que a dose administrada pelo doente exerce o efeito terapêutico esperado, de forma segura e eficaz (Santos *et al.*, 2020).

Os doentes que iniciam uma terapêutica crónica com DOACs devem ser acompanhados de forma periódica, inicialmente após 1 mês do início da terapêutica, seguindo-se a cada 3 meses ou com um intervalo mais longo de acordo com as características e necessidades dos doentes. Doentes com comprometimento da função renal devem fazer a sua avaliação e

seguimento em períodos mais constantes (Steffel *et al.*, 2018). Foi verificada, contudo, variabilidade associada às características individuais dos doentes, que pode afetar as características farmacocinéticas destes fármacos e, conseqüentemente, os efeitos farmacológicos conforme vão ser descritos abaixo (Gelosa *et al.*, 2018).

2.1.1 Dabigatran

Em 2008 foi aprovado pela EMA o primeiro DOAC, o dabigatran (inibidor direto da trombina). É o DOAC com menor biodisponibilidade (apenas 6,5%), mas com maior volume de distribuição (70L). Este valor reflete uma distribuição moderada nos tecidos e a sua baixa ligação às proteínas plasmáticas (35%), sendo o único DOAC com capacidade para ser removido por hemodiálise aquando de complicações hemorrágicas (Gelosa *et al.*, 2018; Santos *et al.*, 2020). De entre os 5 DOACs disponíveis, o dabigatran constitui o único pró-fármaco, sendo administrado sob a forma de dabigatran etexilato, que é rapidamente convertido, após hidrólise, na sua forma ativa no plasma e no fígado (Wang e Bajorek, 2014). A baixa biodisponibilidade pode ser explicada pelo facto de o dabigatran etexilato ser um substrato da glicoproteína-P (gp-P) que é expressa na membrana apical dos enterócitos (entre outras células), pelo que polimorfismos genéticos no gene *ABCB1* que codifica a gp-P estão associados a alterações na biodisponibilidade oral do dabigatran (Gelosa *et al.*, 2018). A administração deste fármaco com alimentos não afeta a extensão da sua biodisponibilidade, contudo atrasa em 2 horas o tempo necessário para atingir a concentração máxima no plasma. Cerca de 85% deste fármaco é eliminado na sua forma ativa por via renal, pelo que é contra-indicado em doentes com insuficiência renal severa e que apresentem uma clearance da creatinina (ClCr) de 30 mL/min (Gelosa *et al.*, 2018; Wang e Bajorek, 2014). O dabigatran é o único DOAC a não ser metabolizado pelas enzimas hepáticas do citocromo P450 e apresenta um tempo de semivida entre 12 e 17 horas (**Tabela 1.2**) (Gelosa *et al.*, 2018).

Segundo o estudo RE-LY, levado a cabo para avaliar a segurança e eficácia do dabigatran *versus* varfarina em doentes com fibrilhação auricular, o dabigatran demonstrou-se superior na redução de AVC e embolismo sistémico, no entanto apresentou uma taxa semelhante de hemorragias *major*, na dose de 150 mg em regime bidiário. O tratamento com dabigatran 110 mg bidiário resultou em não inferioridade em termos de segurança e eficácia, quando comparado com a varfarina, verificando-se uma redução na ocorrência de hemorragias *major*, nomeadamente a hemorragia intracraniana (Connolly *et al.*, 2009).

Tabela 1.2 – Resumo das características farmacocinéticas e clínicas do dabigatrano (Gelosa et al., 2018; Santos et al., 2020; Wang e Bajorek, 2014).

Dabigatrano							
Tempo de semivida	Volume de distribuição	Ligação às proteínas plasmáticas	Biodisponibilidade	Tempo Máximo	Metabolismo Hepático (CYP3A4)	Eliminação Renal	Ajuste de dose
12-17h	60-70 L	35%	3-7%	2h	Não	80%	Função renal, idade, risco hemorrágico
			European Medicines Agency (EMA)		Food and Drug Administration (FDA)		
Dose recomendada na prevenção de AVC e ES			150 mg BID		150 mg BID		
Redução de dose			110 mg BID		75 mg BID		
Recomendações para redução de dose			<ul style="list-style-type: none"> ▪ ≥ 80 anos ▪ Uso concomitante de inibidores da gp-P (verapamil) Em doentes entre 75 e 80 anos: <ul style="list-style-type: none"> ▪ CICr 30-50 mL/min ▪ Risco aumentado de hemorragia 		<ul style="list-style-type: none"> ▪ CICr 15-30 mL/min Com inibidores da gp-P: <ul style="list-style-type: none"> ▪ CICr 30-50 mL/min – redução de dose ▪ CICr < 30 mL/min – não recomendado 		
Contraindicado			<ul style="list-style-type: none"> ▪ CICr < 30 mL/min 		<ul style="list-style-type: none"> ▪ CICr < 15 mL/min 		

AVC, Acidente Vascular Cerebral; BID, duas tomas diárias; CICr, clearance da creatinina; ES, Embolismo Sistémico; gp-P, glicoproteína-P.

2.1.2 Rivaroxabano

Também em 2008, o rivaroxabano foi autorizado em doentes com fibrilhação auricular não valvular. O rivaroxabano é um inibidor seletivo e potente do fator Xa e é o DOAC com maior biodisponibilidade a qual varia entre 80% e 100%, valor que só é atingido com a ingestão de alimentos. O rivaroxabano atinge a sua concentração máxima 2 a 4 horas após a administração, justificando o seu rápido início de ação (Santos et al., 2020; Wang e Bajorek, 2014). O tempo de semivida deste fármaco varia com a idade, sendo de 5 a 9 horas nos jovens e 11 a 13 horas nos idosos, provavelmente pela função hepática comprometida que se observa no segundo grupo (Wang e Bajorek, 2014). De facto, 60% do rivaroxabano é biotransformado em metabolitos inativos, sendo 50% destes eliminados via renal e os restantes via hepática. Cerca de 30% da dose administrada é eliminada por via renal, de forma inalterada, exigindo, por isso, uma elevada precaução aquando da sua prescrição a doentes com insuficiência renal. As enzimas CYP3A4, CYP3A5 e CYP2J2 intervêm no metabolismo hepático e, apesar de ser

um substrato da gp-P, não exerce efeito de indução ou inibição sobre este transportador. A sua ligação às proteínas plasmáticas, particularmente à albumina, é muito elevada, rondando os 92-95% (**Tabela 1.3**) (Gelosa *et al.*, 2018; Wang e Bajorek, 2014).

De acordo com o ensaio clínico ROCKET-AF, que englobou doentes com fibrilhação auricular não valvular em risco de ocorrência de AVC, o rivaroxabano em dose diária fixa demonstrou-se como não inferior, quando comparado com a varfarina na prevenção de AVC e embolismo sistémico. Verificou-se uma menor ocorrência de hemorragia intracraniana e fatal, no entanto não se observaram diferenças estatisticamente significativas entre os grupo no que diz respeito às hemorragias *major* e hemorragias *não-major* clinicamente relevantes (Patel *et al.*, 2011).

Tabela 1.3 – Resumo das características farmacocinéticas e clínicas do rivaroxabano (Gelosa *et al.*, 2018; Santos *et al.*, 2020; Wang e Bajorek, 2014).

Rivaroxabano							
Tempo de semivida	Volume de distribuição	Ligação às proteínas plasmáticas	Biodisponibilidade	Tempo Máximo	Metabolismo Hepático (CYP3A4)	Eliminação Renal	Ajuste de dose
5-13h (dependente da idade)	50 L	92-95%	66% (Com ingestão de alimentos: 80-100%)	2-4h	Sim (eliminação de 18%)	33%	Função renal
			European Medicines Agency (EMA)		Food and Drug Administration (FDA)		
Dose recomendada na prevenção de AVC e ES			20 mg ID		20 mg ID		
Redução de dose			15 mg ID		15 mg ID		
Recomendações para redução de dose			<ul style="list-style-type: none"> ▪ CICr 15-50 mL/min 		<ul style="list-style-type: none"> ▪ CICr 15-50 mL/min 		
Contraindicado			<ul style="list-style-type: none"> ▪ CICr < 15 mL/min 		<ul style="list-style-type: none"> ▪ CICr < 15 mL/min 		

AVC, Acidente Vascular Cerebral; CICr, clearance da creatinina; ES, Embolismo Sistémico; ID, uma toma diária.

2.1.3 Apixabano

O apixabano corresponde a um inibidor seletivo do fator Xa, aprovado em 2011. Apresenta uma exposição sistémica proporcional à dose administrada, o que significa que a concentração plasmática máxima e a área sob a curva (AUC) *versus* tempo aumentam proporcionalmente com a dose administrada. Este fármaco apresenta uma biodisponibilidade de cerca de 50% e atinge a concentração máxima entre 1,5 a 3,3 horas após a sua administração (Wang e Bajorek, 2014). O apixabano liga-se numa extensão de 87% às proteínas plasmáticas, apresentando um volume de distribuição de aproximadamente 21 L. A ingestão concomitante de alimentos não parece afetar a absorção deste fármaco (Gelosa *et al.*, 2018; Santos *et al.*, 2020). Quanto à eliminação, esta é feita por diversas vias incluindo a eliminação metabólica, mas também através de excreção biliar e intestinal. Para além destas vias, a excreção renal é responsável por cerca de 27% da clearance deste fármaco. A nível hepático, o apixabano é metabolizado maioritariamente por duas enzimas, a CYP3A4 e CYP3A5. Dependendo da forma farmacêutica administrada (solução oral ou comprimido), o tempo de semivida do apixabano pode variar entre 8 a 15 horas (**Tabela I.4**) (Gelosa *et al.*, 2018; Wang e Bajorek, 2014).

Os resultados do estudo ARISTOTLE demonstraram superioridade do apixabano em relação à varfarina em doentes com fibrilhação auricular, na prevenção de AVC e embolismo sistémico, observando-se ainda uma redução dos eventos hemorrágicos o que resultou numa mortalidade mais baixa no grupo do apixabano (Granger *et al.*, 2011).

Tabela 1.4 – Resumo das características farmacocinéticas e clínicas do apixabano (Gelosa et al., 2018; Santos et al., 2020; Wang e Bajorek, 2014).

Apixabano							
Tempo de semivida	Volume de distribuição	Ligação às proteínas plasmáticas	Biodisponibilidade	Tempo Máximo	Metabolismo Hepático (CYP3A4)	Eliminação Renal	Ajuste de dose
8-15h	21 L	87%	50%	1-4h	Sim (eliminação de 25%)	27%	Função renal, peso e idade
			European Medicines Agency (EMA)		Food and Drug Administration (FDA)		
Dose recomendada na prevenção de AVC e ES			5 mg BID		5 mg BID		
Redução de dose			2,5 mg BID		2,5 mg BID		
Recomendações para redução de dose			<ul style="list-style-type: none"> ▪ ClCr 15-29 mL/min Pelo menos 2 dos seguintes: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Creatinina sérica ≥ 1,5 mg/dL ▪ ≥ 80 anos ▪ ≤ 60 kg 		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Diálise ▪ Uso concomitante de inibidores da gp-P e inibidores da CYP3A4 Pelo menos 2 dos seguintes: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Creatinina sérica ≥ 1,5 mg/dL ▪ ≥ 80 anos ▪ ≤ 60 kg 		
Contraindicado			<ul style="list-style-type: none"> ▪ ClCr < 15 mL/min ou diálise (sem experiência clínica) 		-		

AVC, Acidente Vascular Cerebral; BID, duas tomas diárias; ClCr, clearance da creatinina; ES, Embolismo Sistêmico; gp-P, glicoproteína-P.

2.1.4 Edoxabano

O edoxabano, aprovado em 2015, é um inibidor direto e seletivo do fator Xa e apresenta uma biodisponibilidade de 62%. O tempo de semivida deste fármaco varia entre 6 a 11 horas e tem a capacidade de atingir a sua concentração máxima entre 1 a 2 horas após a ingestão, sendo rapidamente absorvido. Apresenta o maior volume de distribuição, que pode ultrapassar os 300 L, representando uma elevada distribuição pelos tecidos, mas não demonstra acumulação nos mesmos após administração em dose múltipla. O edoxabano é eliminado maioritariamente por via renal (cerca de 50%) e via biliar (Gelosa et al., 2018; Santos et al., 2020). É ainda metabolizado, em menor extensão, por via hepática, mediada pela carboxilesterase-I e pelas isoenzimas CYP3A4 e CYP3A5. Este fármaco liga-se às proteínas plasmáticas numa extensão de aproximadamente 55%, sendo mínima a sua eliminação por hemodiálise. Apesar de não ser, até à data, reconhecido como necessário fazer o ajuste da

dose de acordo com a função hepática, a função renal tem de ser tida em conta aquando da prescrição deste fármaco face à sua eliminação extensa por esta via (**Tabela 1.5**). Para além disso, trata-se de um substrato da gp-P, apresentando alterações farmacocinéticas, e consequentemente farmacodinâmicas, quando administrado com outros fármacos que inibem/induzem a gp-P (Gelosa *et al.*, 2018).

Os resultados obtidos no estudo ENGAGE AF TIMI 48 permitiram concluir que o edoxabano não é inferior, em comparação com a varfarina, na prevenção de AVC e embolismo sistémico em doentes com fibrilhação auricular. Verificou-se ainda, no grupo do edoxabano, uma diminuição significativa das taxas de hemorragia e mortalidade por causas cardiovasculares (Giugliano *et al.*, 2013).

Tabela 1.5 – Resumo das características farmacocinéticas e clínicas do edoxabano (Gelosa *et al.*, 2018; Santos *et al.*, 2020).

Edoxabano							
Tempo de semivida	Volume de distribuição	Ligação às proteínas plasmáticas	Biodisponibilidade	Tempo Máximo	Metabolismo Hepático (CYP3A4)	Eliminação Renal	Ajuste de dose
6-11h	>300 L	55%	62%	1-2h	Mínima eliminação (<4%)	50%	Função renal, peso e uso de inibidores gp-P
			European Medicines Agency (EMA)		Food and Drug Administration (FDA)		
Dose recomendada na prevenção de AVC e ES			60 mg ID		60 mg ID		
Redução de dose			30 mg ID		30 mg ID		
Recomendações para redução de dose			<ul style="list-style-type: none"> ▪ CICr 15-50 mL/min ▪ ≤ 60 kg ▪ Uso concomitante de inibidores da gp-P (ciclosporina, eritromicina, cetoconazol) 		<ul style="list-style-type: none"> ▪ CICr 15-50 mL/min 		
Contraindicado			<ul style="list-style-type: none"> ▪ CICr < 15 mL/min ou diálise 		<ul style="list-style-type: none"> ▪ CICr > 95 mL/min 		

AVC, Acidente Vascular Cerebral; CICr, clearance da creatinina; ES, Embolismo Sistémico; gp-P, glicoproteína-P; ID, uma toma diária.

2.2 Mecanismo de Ação

A cascata de coagulação é desencadeada através da ativação de duas vias, a via intrínseca e a via extrínseca. Estas vias atuam em função da resposta a uma lesão, tendo como produto final a conversão de protrombina em trombina e, posteriormente, em fibrina, responsável pela formação de coágulos no organismo (**Figura I.2**). A via extrínseca é ativada através de fatores externos, que por sua vez ativam o fator tecidual (Fator III). Este fator desempenha o papel na cascata de coagulação de ativar o Fator VII que contribui para a ativação do Fator X e, conseqüentemente, do Fator Xa, responsável pela conversão de protrombina (Fator II) em trombina (Fator IIa). Por outro lado, a via intrínseca é ativada através de fatores fisiológicos que, por sua vez, desencadeiam proteínas como o cininogénio, proteases e o fator de coagulação ativado XII a acionar os Fatores XI, IX, e X. Após a ativação do Fator X e formação do Fator Xa, os inibidores do Fator Xa, como são o rivaroxabano, apixabano e edoxabano, atuam nesta vias através da inibição direta do Fator Xa, impedindo a formação de trombina. O dabigatrano atua diretamente na inibição da trombina que é responsável pela conversão de fibrinogénio em fibrina e esta, por sua vez, responsável pela formação de coágulos. Dado o seu papel fundamental na cascata de coagulação, o Fator Xa representa um alvo terapêutico importante para a prevenção de fenómenos que resultam da formação de coágulos, como AVCs e embolias (Schwarb e Tsakiris, 2016; Wang e Bajorek, 2014).

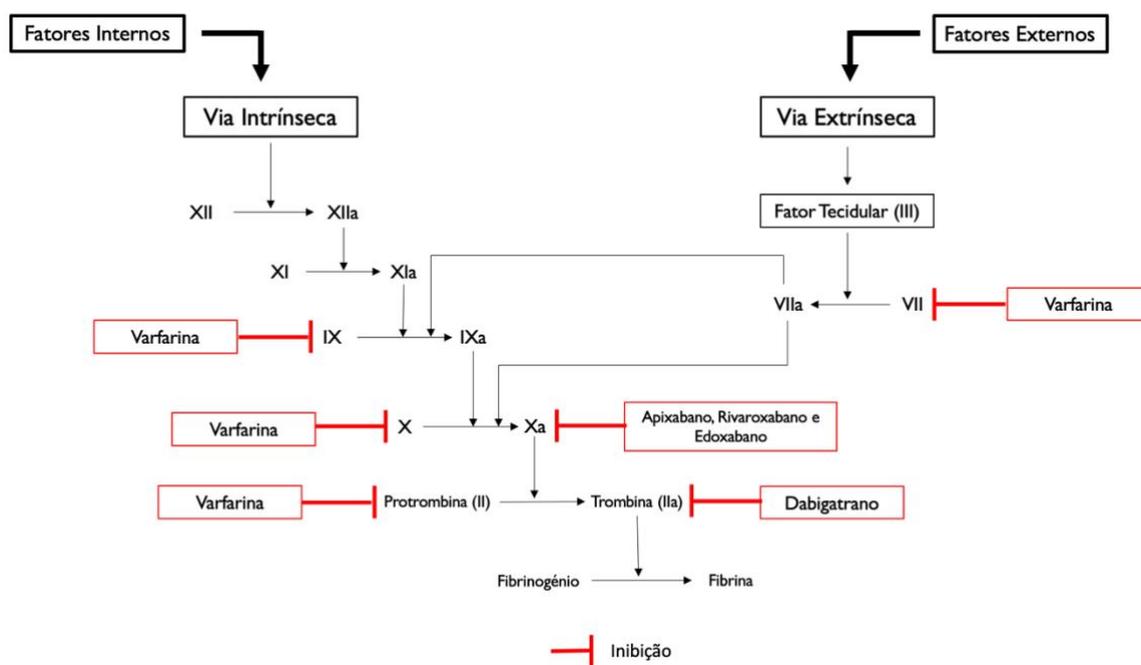


Figura I.2 – Alvos terapêuticos dos anticoagulantes orais (adaptado de Schwarb e Tsakiris, 2016 e Wang e Bajorek, 2014).

2.3 Agentes reversíveis do efeito anticoagulante

No que diz respeito à reversão do efeito anticoagulante se, por um lado, a varfarina apresenta agentes reversíveis eficazes e largamente utilizados, como o complexo de protrombina e plasma congelado, no que toca aos DOACs, apenas recentemente se tornaram disponíveis alguns agentes reversíveis (**Tabela 1.6**) ainda que em número limitado. Neste contexto, foi desenvolvido um anticorpo monoclonal (idarucizumab), capaz de reverter o efeito anticoagulante do dabigatran e, mais recentemente, foi aprovado e comercializado o andexanet, uma variante recombinante do Fator humano X, para o rivaroxabano e apixabano. Está presentemente em desenvolvimento uma molécula capaz de reverter o efeito anticoagulante de ambos os anticoagulantes orais diretos e indiretos, o ciraparantag (aripazine) (Padrini, 2019; Zimetbaum, 2017).

Tabela 1.6 – Agentes reversíveis do efeito anticoagulante dos DOACs (Padrini, 2019).

Agente Reversível (ano de entrada no mercado)	Propriedades	DOAC
<i>Idarucizumab (2015)</i>	Fragmento de anticorpo humanizado	Dabigatran
<i>Andexanet (2019)</i>	Variante recombinante do fator humano X, com capacidade de ligação aos agentes anti-fator Xa	Rivaroxabano e Apixabano
<i>Ciraparantag</i>	Molécula catiónica	Em desenvolvimento para antídoto universal para os anticoagulantes diretos e indiretos

DOAC, Anticoagulante Oral Direto.

2.4 Segurança e eficácia dos DOACs

A fibrilhação auricular e a doença renal crónica são condições que coexistem na grande maioria dos doentes, estando diretamente relacionadas, na medida em que a fibrilhação auricular cria condições favoráveis à evolução da doença renal. Por sua vez, quanto mais afetada estiver a função renal, maior a prevalência da fibrilhação auricular. A coexistência destas patologias aumenta o risco de fenómenos tromboembólicos e de hemorragias, pelo que os doentes nesta situação apresentam uma elevada taxa de morbilidade e mortalidade. Para além disso, a gestão destas doenças em simultâneo bem como o seu tratamento também simultâneo é um processo complexo o qual requer ajustes constantes (Steffel *et al.*, 2018).

Assim, antes de iniciar uma terapêutica com DOACs, deve ser feita uma avaliação da função renal, para ser atribuído o fármaco e dose correspondente que melhor se adequam ao seu perfil renal. Esta avaliação deve ser feita periodicamente, pelo menos anualmente ou a cada 6 meses, caso se justifique. Contrariamente, independentemente da função renal, não é necessário um ajuste de dose no que toca a doentes que têm um regime terapêutico com varfarina (Fernández et al., 2015).

Segundo o estudo ESPARTA, levado a cabo para analisar o uso de anticoagulantes orais na população espanhola acima dos 75 anos com fibrilhação auricular conclui-se que, devido à sua facilidade em ajustar a dose apenas tendo em conta a função renal, o rivaroxabano era o fármaco que melhor era prescrito tendo em conta o perfil do doente. Neste estudo, demonstrou-se ainda que a prescrição de uma dose de DOAC abaixo da recomendada diminui a eficácia na prevenção de eventos cardiovasculares como o AVC ou embolismo sistémico em doentes com fibrilhação auricular não valvular (Mostaza et al., 2018). Também o comprometimento hepático em dentes com fibrilhação auricular está relacionado com o aumento do risco de hemorragias, podendo afetar o metabolismo dos fármacos eliminados por esta via, como o apixabano e o rivaroxabano (Steffel et al., 2018).

A avaliação da função renal pode ser determinada através de várias equações, sendo uma das mais recomendadas, principalmente em doentes com função renal diminuída, a fórmula CKD-EPI (*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*). Esta baseia-se nos valores da creatinina sérica, na idade, raça e género e a partir dos quais é possível estimar a taxa de filtração glomerular. Porém, em tratamento com DOACs, o método *Cockcroft-Gault* tem sido considerado como o mais adequado para avaliar a função renal através do cálculo da CICr, particularmente por ser a metodologia mais frequentemente utilizada em ensaios clínicos (Steffel et al., 2018). Esta equação tem em conta parâmetros como a idade, o sexo e a creatinina sérica, bem como o peso e altura, de forma a ser possível o cálculo do Índice de Massa Corporal (IMC). Existem várias fases da doença renal crónica, tendo em conta o valor da taxa de filtração glomerular (TFG), sendo o estadio 1 ($TFG \geq 90 \text{ mL/min/1,73m}^2$) considerada uma função renal normal, o estadio 3 considerada uma função renal ligeira a moderadamente diminuída ($TFG 45-59 \text{ mL/min/1,73m}^2$) e moderada a severamente diminuída ($TFG 30-44 \text{ mL/min/1,73m}^2$) e o estadio 5 ($TFG < 15 \text{ mL/min/1,73m}^2$) os casos em que é necessário um transplante renal. Os estadios 2 ($TFG 60-89 \text{ mL/min/1,73m}^2$) e 4 ($TFG 15-29 \text{ mL/min/1,73m}^2$) são considerados como casos intermédios (Steffel et al., 2018).

A hemorragia constitui o principal e mais frequente evento adverso que advém da toma de anticoagulantes orais. A hemorragia intracraniana, apesar de ser a menos incidente, é a de maior severidade e uma das mais fatais. Em comparação com a varfarina, os DOACs causam menos hemorragias intracranianas, sendo por isso uma melhor opção para doentes com hemorragias prévias ou em elevado risco. Por outro lado, a hemorragia mais frequente dos DOACs é a hemorragia gastrointestinal, a qual é mais comumente observada em doentes a tomar dabigatrano, seguindo-se do rivaroxabano (Wang e Bajorek, 2014). De entre os DOACs disponíveis na clínica, o apixabano apresenta o menor risco de hemorragia gastrointestinal. Por forma a que este risco seja reduzido, a dose administrada pelo doente deve ser ajustada tendo em conta a sua condição clínica, idade, peso e função renal. Doentes com idade igual ou superior a 85 anos apresentam a maior taxa de eventos hemorrágicos, bem como o maior risco de hemorragia, nomeadamente um risco 5 vezes superior de desenvolver hemorragias intracranianas e 2 vezes superior de desenvolver hemorragias gastrointestinais *major*, quando comparado com doentes entre os 65 e 74 anos (Šinigoj *et al.*, 2020). Estes riscos aumentam significativamente em doentes com história prévia de hemorragia. Ainda assim, o uso de DOACs nesta população não está contraindicado, contudo deve ser feita uma cuidadosa avaliação entre o risco de eventos tromboembólicos e o risco de hemorragia (Šinigoj *et al.*, 2020).

A informação sobre eficácia dos DOACs nesta faixa etária é limitada, não tendo sido encontradas diferenças quando comparado o apixabano e rivaroxabano face à varfarina. Contudo, o dabigatrano demonstrou um aumento na taxa de hemorragia extracraniana quando comparado com a varfarina em doentes com idade superior a 75 anos (Šinigoj *et al.*, 2020). O risco de hemorragia gastrointestinal aumenta, assim, devido a fatores como a idade, patologias concomitantes e a toma de vários fármacos em simultâneo, nomeadamente AINEs e antiagregantes plaquetares, os quais devem ser evitados nestas circunstâncias, de forma a reduzir o risco de hemorragia (Fernández *et al.*, 2015).

3. Adesão à terapêutica Anticoagulante

A definição de adesão à terapêutica tem sofrido, ao longo dos últimos anos, algumas alterações. A adesão à terapêutica pode ser definida como a toma de medicamentos de acordo com o regime posológico e indicações dos prescritores, e a taxa de adesão corresponde à percentagem da medicação prescrita que foi tomada pelos doentes, durante um período temporal (Osterberg, 2005; Raparelli *et al.*, 2017). Atualmente, um doente é considerado aderente se a taxa de adesão for igual ou superior a 80%, na maioria dos casos. Porém, podem existir oscilações, como é o caso de ensaios clínicos cujos participantes apresentam doenças graves e que necessitam de um controlo apertado, nomeadamente infeção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH), podendo ser imposto um limite superior a 95% (Osterberg, 2005). Está ainda demonstrado que a taxa de adesão varia de forma inversamente proporcional com a duração do tratamento, sendo a partir dos 6 meses que se verifica um decréscimo mais acentuado, o que constitui uma preocupação em tratamentos de patologias crónicas como é o caso da fibrilhação auricular (Ageno, Beyer-Westendorf e Rubboli, 2017).

Num estudo que visou caracterizar a adesão, a nível mundial, dos doentes com fibrilhação auricular a tomar DOACs, verificou-se que 1 em cada 3 doentes apresentavam uma taxa de adesão inferior a 80%, representando uma adesão sub-ótima e que pode comprometer o efeito terapêutico (Ozaki *et al.*, 2020). Num estudo retrospectivo levado a cabo para perceber os padrões de adesão a uma terapêutica anticoagulante após o diagnóstico de fibrilhação auricular, verificou-se que após o início da terapêutica, 40% dos doentes a tomar varfarina e 47% dos doentes que tomavam DOACs, descontinuaram o tratamento durante o primeiro ano após o diagnóstico (Chen, Brooks e Hernandez, 2020).

Contrariamente, a taxa de adesão à terapêutica revela-se mais elevada em tratamentos de doenças agudas e também durante os ensaios clínicos, o que é provavelmente justificado pelo contínuo acompanhamento dos participantes (Osterberg, 2005). Por outro lado, alguns estudos demonstraram uma associação entre a baixa adesão aos DOACs e alterações emocionais como estados de ansiedade e depressão (fatores modificáveis). Outros fatores não modificáveis como a idade jovem, justificada por um estilo de vida mais agitado, e a ausência de uma terapêutica anticoagulante prévia, estão relacionados com uma taxa de adesão mais baixa, em doentes com fibrilhação auricular (Miyazaki *et al.*, 2018). Para além disso, os doentes a tomar DOACs em regime bidário de administração (dabigatrano e apixabano) exibem um

risco três vezes superior de fraca adesão face aos doentes com formulações de toma única diária como o edoxabano e rivaroxabano (Rossi *et al.*, 2018).

Segundo a classificação taxonómica proposta em 2012 pela Sociedade Europeia para a Adesão dos Doentes (ESPACOMP) (Vrijens *et al.*, 2012), a adesão à terapêutica pode ser subdividida em 3 domínios - a iniciação, a implementação e a descontinuação. O processo de iniciação diz respeito ao momento em que o doente procede à primeira toma do medicamento, de acordo com o prescrito. O processo de implementação constitui o período entre a iniciação até à última toma do medicamento, de acordo com o que foi proposto aquando do início da terapêutica. Por fim, a descontinuação corresponde ao fim da terapêutica prescrita, de forma intencional ou não, não sendo efetuadas mais tomas do medicamento. A persistência corresponde ao período temporal desde a iniciação até à última toma do medicamento, que precede a descontinuação. A não-adesão pode ocorrer em qualquer uma destas etapas, sendo que o doente pode não chegar a efetuar qualquer toma do medicamento, não entrando na fase de iniciação; durante a fase de implementação pode apresentar um comportamento sub-ótimo o que leva, conseqüentemente, a uma interrupção precoce do tratamento, entrando na fase de descontinuação. Durante todo este processo, é importante a gestão da adesão por parte dos doentes, dos prescritores e dos familiares ou cuidadores de saúde, de forma a que seja prevenida a descontinuação do tratamento, aumentando a persistência do mesmo (Vrijens *et al.*, 2012).

É importante uma intervenção multidisciplinar composta pelas diversas áreas clínicas que permita um correto acompanhamento do doente em risco de não adesão, nas diversas fases descritas, possibilitando a adoção de estratégias que melhor se adequem ao seu perfil e que possam resultar numa maior taxa de adesão à terapêutica (Miyazaki *et al.*, 2018).

3.1 Influência na segurança e eficácia

Uma adesão sub-ótima por parte dos doentes tratados com DOACs continua a ser uma preocupação no que diz respeito à segurança e eficácia destes fármacos (Ageno, Beyer-Westendorf e Rubboli, 2017), na medida em que o efeito farmacológico apenas é atingido caso haja um comprometimento dos doentes em seguir a terapêutica instituída. Os DOACs disponíveis na prática clínica para os doentes com fibrilhação auricular podem ser divididos de acordo com o seu regime posológico, sendo para o edoxabano e rivaroxabano de uma toma diária e, para o dabigatrano e apixabano, de duas tomas diárias. Vários estudos demonstraram

que o regime unidiário traz benefícios para o doente na medida em que promove a sua adesão à terapêutica contudo, a falha de apenas uma toma pode ser suficiente para não se atingir o efeito terapêutico desejado, comprometendo mais facilmente a eficácia e segurança (Ageno, Beyer-Westendorf e Rubboli, 2017; Ozaki *et al.*, 2020; Yao *et al.*, 2016). Contrariamente, num regime bidiário, pode verificar-se uma menor taxa de adesão porém, a falha de uma toma neste regime não se revela tão significativa, comparando com o anterior. Não obstante, é ainda necessária uma avaliação mais aprofundada da adesão a estes regimes, de forma a que se possa deduzir quais os benefícios de um regime face ao outro (Ageno, Beyer-Westendorf e Rubboli, 2017).

Na presença de doenças cardiovasculares, uma taxa de adesão baixa não só aumenta a taxa de mortalidade e hospitalização, como também reduz significativamente a eficácia do tratamento (Zimetbaum, 2017). Diversos estudos têm sugerido que a taxa de adesão é variável consoante o tipo de DOAC, demonstrando-se uma adesão superior em doentes com fibrilhação auricular não valvular sob terapêutica com rivaroxabano, em comparação com doentes tratados com dabigatrano (Prentice, Ruiz e Weeda, 2019). Subjacente a esta observação pode estar a toma única diária do rivaroxabano *versus* a toma bidiária do dabigatrano, mas também o facto de o dabigatrano apresentar eventos adversos gastrointestinais significativos como refluxo gastroesofágico, dor abdominal, dispepsia e dismotilidade intestinal (Luger *et al.*, 2015; Prentice, Ruiz e Weeda, 2019). Quando avaliada a relação entre a baixa adesão ao dabigatrano e as suas consequências, verificou-se um risco significativo de mortalidade e ocorrência de AVC. Quando praticada uma adesão irregular com DOACs, o efeito anticoagulante sofre um decréscimo abrupto, aumentando o risco de formação de coágulos (Prentice, Ruiz e Weeda, 2019).

Pelo facto de os DOACs não requererem rotinas de monitorização, observa-se uma menor interação entre médico e doente, trazendo algumas preocupações em termos de adesão à terapêutica. Assim, torna-se importante implementar uma abordagem multidisciplinar que permita reconhecer os doentes que estão em maior risco de não adesão e manter um acompanhamento regular e dinâmico (Raparelli *et al.*, 2017). Os doentes que apresentam fibrilhação auricular persistente são, frequentemente, assintomáticos e estão associados a um maior risco de AVC quando comparados com doentes que apresentam fibrilhação auricular paroxística. Isto porque, uma vez assintomáticos, é de mais difícil compreensão o funcionamento e eficácia da terapêutica, pelo que são doentes mais propícios à insatisfação e consequente não adesão à terapêutica anticoagulante (Hori *et al.*, 2020).

3.2 Barreiras na adesão à terapêutica

De forma geral, a grande maioria dos fatores que contribui para uma fraca adesão podem ser modificados pelos doentes, uma vez que a maioria das razões identificadas como a causa da incorreta toma da medicação são o esquecimento, outras prioridades, decisão de falhar uma toma, fatores emocionais e falta de informação sobre o medicamento ou instruções de toma (Osterberg, 2005).

Assim, os fatores que afetam a adesão à terapêutica em tratamentos de longa duração em doenças crónicas como a fibrilhação auricular, podem ser divididos em fatores relacionados com os doentes, com os prescritores e com os sistemas de saúde (**Figura 1.3**) (Neiman *et al.*, 2018; Raparelli *et al.*, 2017). Os fatores relacionados com os doentes podem ser de carácter intencional se a decisão de não tomar o medicamento for ponderada como, por exemplo, em casos de eventos adversos ou a crença de que perante uma doença controlada a toma da medicação é desnecessária; ou não intencional, se houver um esquecimento de tomar um medicamento ou de obter novas prescrições ou até de não ter capacidade de compreender o regime terapêutico. As caixas de organização da medicação constituem uma boa estratégia para combater a não adesão não intencional. Os fatores relacionados com os prescritores prendem-se com a falta de comunicação com o doente, e a não adaptação do regime terapêutico às limitações apresentadas pelo doente, quer sejam económicas ou cognitivas. No que diz respeito aos sistemas de saúde, por vezes não existe uma adaptação dos rótulos das embalagens ou das instruções de utilização para a população idosa. Para além disso, os custos financeiros associados à terapêutica podem ser insustentáveis para o doente (Neiman *et al.*, 2018). É importante conhecer a causa da não adesão, de forma a se poder adotar a melhor estratégia adaptada ao doente e causa em questão, melhorando os resultados da terapêutica.

Para além das causas referidas anteriormente, uma outra razão que pode levar um doente a não aderir à terapêutica com DOACs prende-se com o facto de, sendo uma terapia preventiva, os seus benefícios não serem visíveis/sentidos ao longo do tempo, o que muitas vezes leva o doente a assumir que não necessita de tomar a medicação (Yao *et al.*, 2016). Também as várias patologias subjacentes, nomeadamente patologias que agravam a função cognitiva e que impedem o doente de seguir um regime terapêutico, estão associadas a baixas taxas de adesão.

Efetivamente, associado às diversas comorbilidades, está a polimedicação do doente. Este termo não apresenta uma definição consensual na literatura, sendo que o número mínimo para que um doente possa ser considerado polimedicado varia entre 3 e 6 medicamentos. No entanto, o número mais frequentemente utilizado está estabelecido nos 5 medicamentos administrados em simultâneo (Gómez Aguirre *et al.*, 2017; Raparelli *et al.*, 2017).

Adicionalmente, após uma hospitalização do doente, a sua medicação é frequentemente alterada, quer para novas doses e/ou para novos fármacos, o que sugere uma dificuldade acrescida em aderir à terapêutica após este acontecimento. É fundamental nestas circunstâncias monitorizar e acompanhar estes doentes através de apoio familiar ou de instituições de saúde (Gray, Mahoney e Blough, 2001).

Fatores relacionados com os doentes	Fatores relacionados com os prescritores	Fatores relacionados com os sistemas de saúde
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Eventos adversos ➤ Esquecimento ➤ Dificuldades cognitivas ➤ Terapia preventiva/benefícios não visíveis ➤ Regime terapêutico complexo e polimedicação 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Falta de comunicação com o doente ➤ Informação fornecida não adaptada à compreensão dos doentes ➤ Regimes terapêuticos complexos e não adaptados às características 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Rótulos das embalagens não adaptadas ➤ Instruções de utilização complexas ➤ Preços elevados ➤ Falta de iniciativas educacionais para a população idosa

Figura 1.3 – Fatores que afetam a adesão à terapêutica em tratamento de doenças crónicas (Neiman *et al.*, 2018; Raparelli *et al.*, 2017).

3.3 Avaliação da adesão à terapêutica

A avaliação da adesão representa uma ferramenta bastante útil, na medida em que os testes de coagulação podem não refletir na realidade os diferentes padrões de adesão observados na população de doentes com fibrilhação auricular a tomar DOACs. A avaliação da adesão deve ser feita em cada visita de seguimento, estando para isso disponíveis algumas ferramentas (Conway *et al.*, 2017). De entre os vários métodos disponíveis capazes de efetuar a avaliação da adesão (**Tabela 1.8**), as medidas de autorrelato, da qual fazem parte as entrevistas presenciais ou por telefone, os questionários e os diários, são uma medida fácil e prática de avaliar os diferentes tipos de adesão e identificar as preocupações dos doentes relativamente à sua terapêutica. Porém, a precisão e sensibilidade destes métodos ainda não está totalmente estabelecida, tendo sido verificada uma sensibilidade inferior a 60% aquando da validação destes métodos. Esta baixa sensibilidade pode ser explicada pelo facto de nenhum método sozinho conseguir detetar os diversos tipos de não adesão, sendo necessária a conjugação de vários métodos. Para além disso, os doentes falham a responder a perguntas relativas a comportamentos constrangedores, como falhas regulares na toma da medicação ou devido a problemas cognitivos que os impossibilitam (Svarstad *et al.*, 1999).

Os métodos disponíveis capazes de avaliar a adesão à terapêutica podem ser divididos em dois tipos: os métodos diretos e os métodos indiretos, sendo que nenhum é considerado como um modelo padrão, e cada um deles apresenta vantagens e desvantagens. Dentro dos métodos diretos estão incluídas a quantificação da concentração do fármaco no plasma ou na urina e a quantificação no plasma de um marcador biológico adicionado a uma formulação de fármaco. Apesar de ser um método que permite avaliar a adesão de forma objetiva, constitui um encargo acrescido. Os métodos indiretos incluem uma maior interação com o doente, que pode ser obtida através de questionários, contagem de comprimidos e recurso a ferramentas eletrónicas. Estes métodos, ao contrário dos anteriores, são de fácil uso e sem custos diretos para o doente, porém podem ser suscetíveis de viés por parte, por exemplo, dos entrevistadores (Osterberg, 2005).

Métodos Diretos

Concentração de fármaco e/ou metabolito no plasma ou urina / Avaliação da presença de marcadores biológicos

Estes métodos, apesar de serem os mais precisos, são dispendiosos, invasivos e requerem profissionais de formação especializada, sendo por isso frequentemente realizados em doentes hospitalizados. Estes métodos podem estar sujeitos a viés, uma vez que o doente pode tomar o medicamento apenas antes de executar o teste, havendo a possibilidade de falhar as outras tomas. Adicionalmente, estes testes apenas fornecem resultados positivos ou negativos para a presença do fármaco, não sendo representativos dos diferentes tipos de não adesão. Os resultados podem ainda variar consoante o metabolismo do fármaco, mas também devido a interações a que este possa estar sujeito, nomeadamente com outros fármacos e alimentos (Anghel, Farcas e Oprean, 2019; Lam e Fresco, 2015).

Métodos Indiretos

Medidas de autorrelato

Este tipo de método constitui uma medida subjetiva e definida por vários autores como pouco fiável. No entanto, é de fácil implementação na prática clínica dada a sua facilidade de execução, flexibilidade e baixo custo. Neste tipo de métodos, pode ser comum os doentes omitirem partes da informação, intencionalmente ou não, de forma a não fazerem transparecer comportamentos inadequados, o que se pode traduzir em baixa sensibilidade e especificidade. Também o estado psicológico do doente pode ter influência na resposta às questões, contudo este tipo de método é capaz de reconhecer as preocupações e possíveis constrangimentos dos doentes perante uma terapêutica, possibilitando a adaptação da mesma (Lam e Fresco, 2015).

Estão incluídos neste método as entrevistas, os questionários e os diários. Os diários apresentam-se como um documento executado pelos doentes, onde são descritas as sequências de toma dos diversos medicamentos. Sendo um documento inteiramente realizado pelo doente, facilmente pode ser adulterado sendo verificado, em muitos dos casos, uma

sobrevalorização da adesão. As entrevistas executadas pelos profissionais de saúde que acompanham o doente são uma medida subjetiva, mas de fácil uso para a avaliação da adesão. Este método implica uma elevada interação profissional de saúde-doente onde este é questionado sobre o seu “comportamento terapêutico” e sobre eventuais falhas ou descontinuação da medicação. Este constitui um método pouco fiável e facilmente adúlterável pelos doentes, porém é o método preferencial a aplicar em doentes com baixa literacia. Os questionários são um método subjetivo que pode ser implementado pelos profissionais de saúde e, por isso, está sujeito a viés por parte do entrevistador, mas tem a capacidade de poder ser autoaplicado pelos doentes. Vários exemplares têm sido validados ao longo dos anos, com diferentes capacidades de avaliar diferentes tipos e características de adesão tendo a grande maioria estabelecido uma taxa de adesão de 80% como o limite entre adesão (igual ou superior a 80%) e não adesão (inferior a 80%) (**Tabela I.7**) (Lam e Fresco, 2015).

Tabela I.7 – Questionários para avaliação da adesão à terapêutica (Anghel, Farcas e Oprean, 2019; Lam e Fresco e Pérez-Escamilla *et al.*, 2015).

<i>Brief Medication Questionnaire</i>	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Avalia comportamentos relacionados com a toma da medicação e barreiras à adesão. ❖ Capacidade de autoaplicação. ❖ Avaliação de regimes terapêuticos com múltiplos fármacos. ❖ Validado em doentes com: diabetes, depressão e hipertensão.
<i>Hill-Bone Compliance Scale (Hill-Bone)</i>	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Avalia comportamentos relacionados com a toma da medicação e barreiras à adesão. ❖ Elevada consistência interna. ❖ População alvo: hipertensão.
<i>Medication Adherence Questionnaire (MAQ)</i>	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Avalia barreiras à adesão. ❖ Rápido de administrar. ❖ Validado e aplicável a um elevado espetro de doenças e em doentes com baixa literacia. ❖ Amplamente utilizado para pesquisa.
<i>Eight-Item Morisky Medication Adherence Scale (MMAS-8)</i>	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Avalia comportamentos relacionados com a toma da medicação e barreiras à adesão. ❖ Baseado no MAQ. ❖ Elevada sensibilidade, validade e confiabilidade.

	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Medida de autorrelato mais aceite para a avaliação da adesão à terapêutica. ❖ Aplicável a todas as doenças previamente validadas.
<i>The Self-Efficacy for Appropriate Medication Use Scale (SEAMS)</i>	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Avalia barreiras à adesão. ❖ Elevada consistência interna. ❖ Difícil de aplicar na prática clínica devido à sua extensão. ❖ Escala bastante útil para medir a adesão à terapêutica em doentes com doenças crónicas.
<i>Medication Adherence Report Scale (MARS)</i>	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Avalia crenças e barreiras à adesão. ❖ Capaz de avaliar comportamentos e atitudes relativos à toma dos medicamentos. ❖ Aplicável apenas a doentes com doenças mentais crónicas, nomeadamente esquizofrenia.
<i>The Beliefs about Medicines Questionnaire</i>	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Avalia as especificidades do comportamento de adesão. ❖ Deve ser utilizado em conjunto com outro método de medição da adesão. ❖ Fornece informação acerca de crenças e preocupações sobre a medicação. ❖ Aplicável a doentes sob tratamento de doenças crónicas. ❖ Possibilidade de aplicação na prática clínica diária.

Contagem de comprimidos

Nesta metodologia, procede-se à contagem manual dos comprimidos que foram tomados no intervalo entre duas consultas de seguimento. Feita a comparação com o número de comprimidos prescritos, facilmente se determina a taxa de adesão, sendo este um método amplamente utilizado nos ensaios clínicos. A contagem de comprimidos constitui um método objetivo, altamente preciso, barato e simples de executar, podendo ser utilizado nas diversas formas farmacêuticas existentes. No entanto, não constitui um método capaz de determinar padrões de adesão e, para além disso, não existem evidências concretas de que o medicamento foi realmente administrado (Anghel, Farcas e Oprean, 2019; Lam e Fresco, 2015).

Bases de dados eletrónicas / Registos de prescrição da farmácia

O recurso a bases de dados eletrónicas representa um método bastante fácil de utilizar, não invasivo e sem qualquer custo associado. No entanto, não existem garantias, a par com o método anterior, de que o medicamento foi ingerido. Este método tem a capacidade de medir a adesão à terapêutica de grandes populações durante longos períodos de tempo não fornecendo, no entanto, informação sobre barreiras e fatores associados à não adesão (Anghel, Farcas e Oprean, 2019).

Monitorização eletrónica

A monitorização que envolve dispositivos eletrónicos tem a capacidade de armazenamento da informação da toma da medicação, podendo ser extrapolados diversos padrões de adesão e a possibilidade de recordar o doente da próxima toma da medicação, em data e hora específica (Lam e Fresco, 2015). Um dos dispositivos mais conhecidos e frequentemente utilizado, nomeadamente em ensaios clínicos, é o Sistema de Monitorização de Eventos de Medicamentos (do inglês, *Medication Events Monitoring System*, MEMS). Este sistema é composto por uma tampa eletrónica sendo que, cada vez que o doente abre o frasco, é registada a data e hora da abertura através de um microprocessador, assumindo-se que a cada abertura o doente efetua a toma da medicação. Este método é objetivo e preciso e tem a possibilidade de detetar diversos padrões de não adesão, como a não adesão esporádica ou persistente. Apesar de não haver garantias que o doente realmente procede à toma da medicação, de forma a manter o padrão de adesão constante, este teria que abrir o frasco sempre à mesma hora, de forma a ficar registado. Este sistema é considerado um método padrão e é utilizado na validação de outros métodos de adesão subjetivos, como os questionários. Apesar das vantagens deste método, o seu elevado custo e necessidade de manutenção, impossibilitam a implementação na prática clínica (Anghel, Farcas e Oprean, 2019; Lam e Fresco, 2015).

Tabela 1.8 – Métodos de avaliação da adesão à terapêutica (Lam e Fresco, 2015; Osterberg, 2005; Svarstad et al., 1999).

Métodos Diretos	Vantagens	Desvantagens
<i>Quantificação da concentração de fármaco ou metabolito no plasma / Quantificação de marcador biológico no plasma</i>	Exato e preciso Medida quantitativa	Dispendioso Variações no metabolismo podem alterar a adesão. Difíceis de executar. Refletem a adesão apenas dos dias que antecedem o teste ou do próprio dia.
Métodos Indiretos		
<i>Questionários/Entrevistas/ Diários</i>	Simple, prático e flexível Acessível Facilidade de uso na prática clínica	Sujeito a viés por parte dos entrevistadores. Doente pode omitir ou distorcer informações.
<i>Contagem de comprimidos tradicional</i>	Objetivo Quantitativo Fácil de executar	Facilmente adulterável pelos doentes.
<i>Sistema de Monitorização de Eventos de Medicamentos (MEMS)</i>	Inovador e sofisticado Método padrão Preciso	Não há garantia que o doente realmente toma a medicação. Dispendioso
<i>Registos de prescrição da farmácia</i>	Objetivos Discretos Aplicável a grandes populações em largos períodos de tempo.	Não aplicáveis a regimes terapêuticos de curta duração. Medida pouco sensível.

A escolha da ferramenta ideal para a avaliação da adesão deve basear-se em características como baixo custo, facilidade de administração, praticidade e flexibilidade e elevada fiabilidade. No entanto, não existe ainda nenhuma medida capaz de englobar todos os aspetos descritos, pelo que é normalmente recomendada uma abordagem multifatorial, que engloba várias medidas de avaliação da adesão. As medidas objetivas, como a quantificação da concentração de fármaco no plasma e a contagem de comprimido manual ou eletrónica, devem ser usadas na validação das medidas subjetivas, como os questionários (Lam e Fresco, 2015).

3.3.1 *Brief Medication Questionnaire*

Apesar de apresentarem algumas limitações, os questionários constituem um dos métodos mais simples para avaliar a adesão à terapêutica, sendo as suas principais vantagens o baixo custo e a possibilidade de ser aplicado em grande escala. O *Brief Medication Questionnaire*, validado em português, é um questionário de avaliação da adesão que se divide em três domínios e que permite reconhecer diferentes tipos de barreiras à adesão. A versão original deste questionário apresenta uma sensibilidade de 80%, uma especificidade de 100% e uma precisão de 95% pelo que, quando comparado com um dos questionários mais utilizados, o Teste de *Morisky-Green*, parece ser superior. O Teste de *Morisky-Green* foi validado em hipertensos e apresenta baixo desempenho com uma sensibilidade de apenas 43,6% e especificidade de 81% (Ben, Neumann e Mengue, 2012; Svarstad *et al.*, 1999).

O *Brief Medication Questionnaire* é considerado um questionário breve e conciso, de fácil utilização, podendo ser autoaplicado pelos doentes. Tendo sido validado em português numa população de hipertensos, apresenta uma elevada sensibilidade e tem capacidade de diferenciar diversos tipos de não adesão, como a não adesão esporádica e repetitiva (Ben, Neumann e Mengue, 2012).

O seu primeiro domínio (*Domínio Regime*), é constituído por um regime de 5 perguntas, onde os doentes são questionados sobre a forma como tomaram a sua medicação na semana anterior. A utilização de um curto período de tempo possibilita a redução de possíveis erros de reporte e esquecimento por parte dos doentes. Para todos os medicamentos que constituem o regime terapêutico, o doente é questionado sobre quantos dias tomou o medicamento, quantas vezes por dia tomou o medicamento, quantos comprimidos tomou de cada vez, quantas vezes se esqueceu de tomar algum comprimido e uma pergunta final sobre como sente que a medicação funciona, havendo três opções de resposta (1=Funciona bem, 2=Funciona de forma regular, 3=Não funciona bem). No final desta primeira parte, é atribuído 1 ponto caso haja indícios de não adesão, como a descontinuação de um medicamento ou a falha de uma dose, ou caso o doente falhe em relatar espontaneamente o seu regime terapêutico, bem como se não conseguir responder ou não se lembrar. É atribuída uma pontuação de 0 caso não se verifiquem falhas na adesão (Ben, Neumann e Mengue, 2012).

Na segunda parte do questionário (*Domínio Crenças*), o doente é interrogado se considera que a medicação funciona e se, de alguma forma, o incomoda a toma de algum dos seus medicamentos. Caso a resposta seja afirmativa, é atribuído 1 ponto, e o doente deve avaliar de que forma a medicação o incomoda, havendo um campo final onde o doente deve descrever de que forma a medicação referida o incomodou. É atribuída uma pontuação de 0 pontos em caso de resposta negativa (Ben, Neumann e Mengue, 2012).

Na última parte (*Domínio Recordação*), é apresentada uma lista de problemas com as quais os doentes se podem deparar aquando da toma da medicação, sendo exemplos “abrir ou fechar as embalagens”, “ler o que está escrito nas embalagens”, “lembrar-se de tomar toda a medicação” e “tomar tantos comprimidos ao mesmo tempo”. A escala de resposta varia entre “muito difícil” e “não muito difícil”, havendo um último campo onde o doente deve especificar qual ou quais os medicamentos em que sente essas dificuldades. Finalmente, é atribuído 1 ponto em casos de regimes de múltiplas doses, com duas ou mais tomas por dia e se o doente referir que apresenta muita dificuldade ou alguma dificuldade em lembrar-se de tomar toda a medicação (Ben, Neumann e Mengue, 2012).

4. Complexidade do regime terapêutico

Um dos fatores que pode influenciar a adesão à terapêutica diz respeito ao número de medicamentos co-administrados, bem como o nível de complexidade do regime terapêutico (Alves-Conceição *et al.*, 2020). É previsível que este fator afete negativamente a adesão à terapêutica, perspetivando-se que quanto maior é a complexidade terapêutica, menor será a adesão por parte do doente. No entanto, nem sempre se tem verificado esta relação negativa, o que leva a considerar que um regime terapêutico adequado às características individuais do doente, como características socioeconómicas, físicas e cognitivas, potenciará a adesão à terapêutica (Walid F, Jerry L. e Zachary A., 2011). Um regime terapêutico é considerado complexo não só pela quantidade de medicamentos administrados, mas pelas características e instruções de toma desses medicamentos. A complexidade pode variar de acordo com o tipo de formas farmacêuticas e as diferentes formas de as manusear, a necessidade de tomar o mesmo medicamento várias vezes ao dia ou de ter que o administrar em conjunto com alimentos e líquidos específicos (Alves-Conceição *et al.*, 2020).

Na população idosa, a prescrição de medicamentos visa não só tratar as doenças associadas ao envelhecimento, como também melhorar a qualidade de vida e aumentar a esperança média de vida (Walid F, Jerry L. e Zachary A., 2011). Contudo, esta população apresenta no seu regime terapêutico, em média, entre 2 a 9 medicamentos prescritos e entre 2 a 4 medicamentos não sujeitos a receita médica. Concretamente, na população de doentes diagnosticada com fibrilhação auricular, o seu regime terapêutico é composto, em média, por 7 medicamentos concomitantes (Brysch *et al.*, 2018; Fernández *et al.*, 2015).

A complexidade do regime terapêutico constitui uma das variáveis que afeta a adesão à terapêutica mas que atualmente pode ser modificável através da revisão da terapêutica. Um regime terapêutico complexo está associado a uma diminuição da qualidade de vida, dado que aumenta a probabilidade de ocorrência de eventos adversos e hospitalização, e também envolve um elevado custo para os doentes. Está ainda relacionado com um maior risco de interação entre fármacos, podendo traduzir-se em falhas nos resultados esperados da terapêutica (Brysch *et al.*, 2018; Libby *et al.*, 2013). Neste trabalho, pretende-se avaliar se a complexidade terapêutica pode ser um dos fatores da fraca adesão à terapêutica por parte do doente com fibrilhação auricular. Para determinar a complexidade do regime terapêutico, recorreu-se ao Índice de Complexidade do Regime Terapêutico (do inglês, *Medication Regimen Complexity Index*, MRCI).

4.1 Índice de Complexidade do Regime Terapêutico

O MRCI, desenvolvido por George *et al.* é uma ferramenta validada em português, composta por 65 itens, que tem como objetivo avaliar a complexidade de um regime terapêutico. Neste índice é incluída quer a medicação prescrita pelos profissionais de saúde, quer os medicamentos não sujeitos a receita médica. Este índice pode ser preenchido e calculado através de dados obtidos nos processos eletrónicos dos doentes (Libby *et al.*, 2013; Wilkening *et al.*, 2020).

Esta ferramenta de cálculo da complexidade terapêutica divide-se em 3 secções, o que é benéfico na medida em que permite isolar diferentes fatores que podem contribuir para a complexidade de um regime terapêutico (George *et al.*, 2004). Na secção A (32 itens) são registadas as diferentes formas farmacêuticas dos medicamentos prescritos ao doente, desde comprimidos a soluções orais, inaladores e injeções. Na secção B (23 itens) é registado o regime posológico de cada medicamento, enquanto a secção C (10 itens) apresenta várias instruções adicionais sobre a utilização dos diversos medicamentos, como por exemplo “partir ou esmagar um comprimido”, “tomar um medicamento em conjunto com alimentos ou líquidos específicos”, “tomar várias unidades ao mesmo tempo” (Brysch *et al.*, 2018; Wilkening *et al.*, 2020). A cada item de cada secção é atribuída uma pontuação que varia de 0,5 e 12,5, consoante os diferentes tipos de complexidade propostos.

O MRCI é obtido através da soma das três secções sendo que, quanto maior a soma, maior a complexidade do regime (Brysch *et al.*, 2018; Hirsch *et al.*, 2014). Um elevado MRCI está associado a uma maior complexidade do regime terapêutico, maior taxa de hospitalização e mortalidade em doenças crónicas (Alves-Conceição *et al.*, 2020; Wilkening *et al.*, 2020). Apesar do MRCI ser uma ferramenta padrão e largamente utilizada na avaliação da complexidade do regime terapêutico, não existem valores de referência definidos a partir dos quais se pode inferir que um regime terapêutico é complexo (Alves-Conceição *et al.*, 2020). Assim, quando se comparam dois regimes terapêuticos os quais resultam da toma de um número similar de medicamentos, a complexidade do regime terapêutico pode variar em função da frequência de toma, do tipo de forma farmacêutica e de instruções adicionais dadas para certos medicamentos (Libby *et al.*, 2013).

Associado a um elevado número de comorbilidades na população idosa, está a toma de vários medicamentos em simultâneo, conhecido como polimedicação. Este fenómeno afeta cerca de 85% desta população e aumenta a probabilidade de eventos adversos como quedas,

degradação do estado funcional e cognitivo e aumento da taxa de hospitalização (Gómez Aguirre *et al.*, 2017).

II. Objetivos

1. Objetivos Gerais

A presente tese teve como principal objetivo avaliar a influência da complexidade de um regime terapêutico na adesão à terapêutica aos DOACs por doentes diagnosticados com fibrilhação auricular não valvular e portadores de dispositivos cardíacos implantáveis (DCI), como *pacemaker*, que sofreram eventos adversos desde a sua implementação. Para isso, foi selecionada a população com estes critérios e que era simultaneamente acompanhada em consulta no Serviço de Cardiologia do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, EPE (CHUC).

2. Objetivos Específicos

De forma a atingir o objetivo geral supramencionado, criaram-se os seguintes objetivos específicos:

- Análise de dados demográficos, clínicos e farmacológicos da população de doentes com fibrilhação auricular não valvular, portadores de DCI introduzido no Serviço de Cardiologia do CHUC entre 2011 e 2014, sob terapêutica com DOACs e que sofreram eventos clinicamente significativos;
- Avaliação da adesão do doente à terapêutica com DOACs através de métodos indiretos, nomeadamente através do questionário *Brief Medication Questionnaire*;
- Avaliação da complexidade da terapêutica instituída aos doentes através da medição do índice de complexidade do regime terapêutico;
- Caracterização da população e análise dos resultados dos questionários;
- Avaliação da correlação entre a complexidade terapêutica e a adesão à terapêutica com DOACs;
- Sugestão de medidas a ter em conta para a redução da complexidade terapêutica e aumento da adesão à terapêutica com DOACs.

III. Material e Métodos

I. Desenho do Estudo

Para o presente trabalho foi levado a cabo um estudo observacional retrospectivo na avaliação da complexidade terapêutica, dado que não houve intervenção ativa, mas apenas a observação e avaliação de variáveis. Posteriormente, foi concretizado um estudo da vida real para a análise da adesão à terapêutica, tendo o investigador contactado com o doente via telefone para realização do *Brief Medication Questionnaire*. A obtenção do Consentimento Informado decorreu de forma oral. De forma a ser possível a consulta dos respetivos dados e processos clínicos dos doentes, através do Sistema de Gestão Integrada do Circuito do Medicamento (SGICM), bem como a realização das entrevistas aos doentes, o estudo foi submetido e aprovado pela Comissão de Ética da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra.

Tendo sido um projeto aprovado pela Comissão de Ética da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, e de acordo com os regulamentos e leis aplicáveis, foi garantida, ao longo de todo o processo, a confidencialidade e anonimização dos registos dos doentes. Neste sentido, os dados demográficos, clínicos e farmacológicos consultados e organizados em *Excel* foram associados a um número de estudo, possibilitando o tratamento dos dados de forma ética e sigilosa.

2. População em estudo

A seleção de doentes para este estudo foi feita a partir de uma lista de doentes que colocaram um DCI entre 2011 e 2014 e que são seguidos nas Consultas de Cardiologia do CHUC. Dessa lista, foram incluídos no estudo doentes adultos (maiores de 18 anos) com diagnóstico de fibrilhação auricular não valvular e que estivessem no momento ou que tivessem sido sujeitos, desde a implementação do DCI, a uma terapêutica crónica com DOACs. Destes, foram excluídos do estudo os doentes que apresentavam diagnóstico ou sugestão clínica de fibrilhação auricular valvular, como a presença de valvulopatias e próteses valvulares e estenose mitral severa a moderada. Para além disso, foram excluídos os doentes que não apresentavam no seu historial clínico qualquer evento clinicamente significativo, que foi definido para este estudo como sendo qualquer evento que, de acordo com a literatura, possa ser relacionado com a administração dos diferentes DOACs, como é o caso dos AVCs, hemorrágicos ou isquémicos, TEV, TVP, embolismo sistémico e os diversos tipos de hemorragia ou que não apresentavam *follow-up* que permitisse a sua inclusão no estudo.

Assim, de uma população total de 399 doentes diagnosticados com fibrilhação auricular não valvular, portadores de DCI introduzido entre 2011 e 2014 e a fazer ou que tenham feito terapêutica crónica com DOACs, foram selecionados 88 doentes para este estudo, após terem sido excluídos os doentes que não apresentavam eventos clinicamente significativos.

Posteriormente, dos 88 doentes elegíveis para aplicação do *Brief Medication Questionnaire*, foram excluídos os doentes residentes em lares (n=13), não contactáveis (n=5), que não aceitaram responder (n=4) e os doentes que faleceram (n=34), perfazendo um total de 32 doentes inquiridos (**Figura 3.1**).

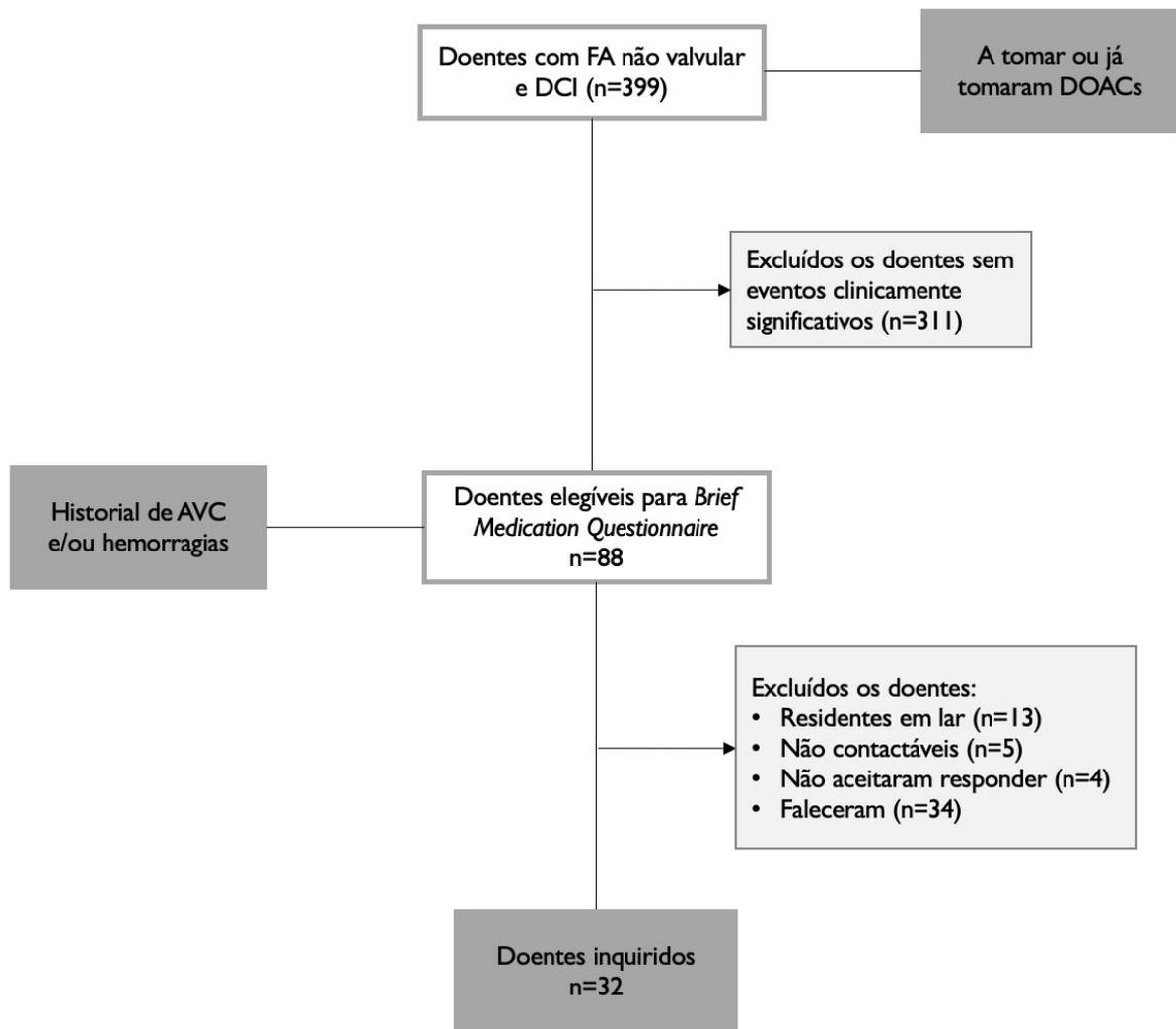


Figura 3.1 – Fluxograma da seleção da população em estudo.

3. Recolha de Dados

Os dados recolhidos referentes à população em estudo previamente selecionada, foram posteriormente inseridos num ficheiro *Excel* e foram divididos nos seguintes grupos:

- **Dados demográficos** – idade e género;
- **Dados clínicos** – historial de eventos clinicamente significativos e patologias concomitantes;
- **Dados posológicos** – tipo de DOAC prescrito e respetivo regime posológico;
- **Dados farmacológicos** – medicamentos tomados em concomitância com os DOACs, respetivas doses e regime posológico, subdivididos de acordo com as suas classes farmacoterapêuticas;

Selecionados os 88 doentes que integram este estudo, foi criada uma nova base de dados de *Excel*, com os dados correspondentes às diferentes secções, para posterior análise estatística. A partir deste novo ficheiro também foi calculado o Índice de Complexidade do Regime Terapêutico de cada um deles, através da soma das três secções que foram preenchidas de acordo com os dados recolhidos (Secção A + Secção B + Secção C).

A caracterização demográfica dos 88 doentes incluídos neste estudo, bem como as características recolhidas e citadas acima, apresentam-se resumidas na **Tabela 3.1**.

Tabela 3.1 – Caracterização demográfica dos doentes em estudo.

Género, n (%)	Masculino	57 (64,77%)
	Feminino	31 (35,23%)
Idade (anos)	Média ± DP	84,97 ± 6,79
	Mín-Máx	63 - 100
Peso (kg)	Média ± DP	74,78 ± 12,22
	Mín-Máx	51 - 101
IMC (kg/m ²)	Média ± DP	28,45 ± 4,26
	Mín-Máx	21,30 - 40,38
Nº comorbilidades	Média ± DP	4,95 ± 2,31
	Mín-Máx	1 - 12
Nº fármacos concomitantes	Média ± DP	9,60 ± 3,08
	Mín-Máx	3 - 17
DOAC, n (%)	Apixabano	30 (36,15%)
	Dabigatrano	34 (40,96%)
	Rivaroxabano	16 (19,28%)
	Edoxabano	3 (3,61%)

DOAC, Anticoagulante Oral Direto; DP, Desvio Padrão; IMC, Índice de massa corporal; Máx, Máximo; Mín, Mínimo.

4. Análise Estatística

Dado o tamanho reduzido da amostra, a análise estatística dos resultados obtidos para o presente trabalho foi executada recorrendo às funcionalidade do *Microsoft Office Excel*, calculando-se a média e o desvio padrão, bem como os valores máximos e mínimos. Foi também possível a elaboração de gráficos de dispersão para avaliar a correlação entre duas variáveis, assim como gráficos representativos das frequências relativas ou absolutas dos resultados obtidos.

Por forma a analisar e comparar estatisticamente os valores médios de três ou mais sub-populações, recorreu-se ao teste estatístico ANOVA, também disponível no *Excel*, assumindo $p < 0,05$ para as diferenças estatisticamente significativas. Já para as comparações de valores médios de apenas duas amostras, recorreu-se ao teste *t-student*, tendo por referência também um Intervalo de Confiança de 95%.

IV. Resultados e Discussão

I. Caracterização da População em Estudo e dos Eventos Clínicos ocorridos

A amostra selecionada para a presente tese englobou 88 doentes. Todos estes doentes apresentam um diagnóstico de fibrilhação auricular não valvular e são portadores de um DCI, como o *pacemaker*, tendo ocorrido desde a sua implementação eventos clinicamente significativos, como AVCs e hemorragias significativas.

Fazendo uma avaliação demográfica da população em estudo (**Tabela 3.1**), 64,77% da população total são doentes do sexo masculino (n=57) e 35,23% do sexo feminino (n=31). Tendo em conta a elevada prevalência da fibrilhação auricular não valvular em doentes com idade superior a 65 anos, a média das idades da população em estudo vem corroborar esse facto, tendo sido obtido um valor médio de $84,97 \pm 6,79$ anos de idade, variando entre os 63 e os 100 anos. De acordo com estes resultados e segundo os critérios da Organização Mundial da Saúde (OMS), verifica-se que 97,73% da população em estudo é idosa (idade igual ou superior a 65 anos) e apenas 2,27% apresenta idade inferior a 65 anos (WHO, 2008). Tendo em conta estes critérios, a população idosa pode ainda subdividir-se em 3 grupos: dos 65 aos 74 anos, dos 75 aos 84 anos e acima dos 85 anos.

A **Figura 4.1** demonstra que mais de metade da população em estudo (54,55%) tem idade igual ou superior a 85 anos, seguindo-se a faixa etária dos 75 aos 84 anos, que totaliza 38,64% dos doentes e, por fim, a faixa etária dos 65 aos 74 anos com apenas 4,55% dos doentes, constatando-se assim que não só estamos perante uma população maioritariamente idosa, como mais de metade são considerados pela OMS como idosos sénior (WHO, 2008). Estes resultados sugerem que a prevalência de fibrilhação auricular está a aumentar paralelamente ao envelhecimento da população. Quando comparado com outros estudos, não só a média desta população se revela significativamente superior, como também difere no que diz respeito à prevalência da fibrilhação auricular, a qual foi maior acima de 85 anos em vez de ser entre os 65 e 85 anos (Díez-Villanueva e Alfonso, 2019; Han *et al.*, 2019; Karamichalakis *et al.*, 2015; Wang, Singh e Bajorek, 2016).

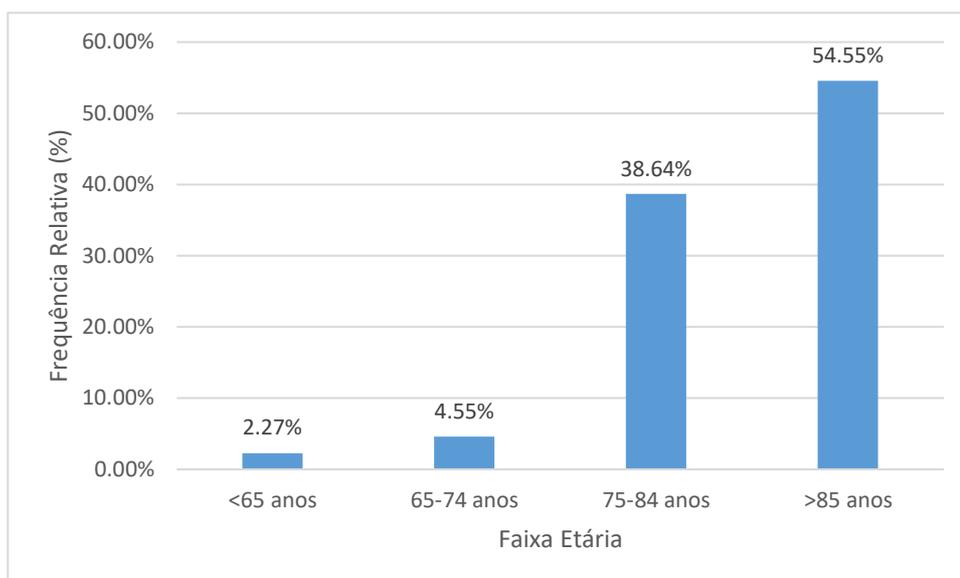


Figura 4.1 – Distribuição relativa dos doentes em estudo de acordo com a faixa etária.

Relativamente ao peso, este variou entre 51 e 101 kg, observando-se uma média de $74,78 \pm 12,22$ kg. Segundo dados da Direção Geral da Saúde, a prevalência de pré-obesidade e obesidade na população portuguesa acima dos 55 anos é, respetivamente, 1,9 e 7,2 vezes superior face às restantes faixas etárias (Miguel, 2010). A obesidade afeta negativamente a saúde cardiovascular, estando associada a eventos como enfarte agudo do miocárdio e AVC, bem como a uma elevada mortalidade e morbilidade, sendo tanto maior o risco de desenvolver eventos, quanto maior o IMC (Akil e Ahmad, 2011). Na população em estudo, observou-se um IMC médio de $28,45 \pm 4,26$ kg/m², o qual variou entre 21,30 kg/m² e 40,38 kg/m². Foi apenas possível calcular este valor para 37 doentes, devido à falta de dados (peso e altura) dos doentes remanescentes. Segundo a OMS, o valor médio de IMC obtido corresponde a um perfil de pré-obesidade (IMC entre 25 e 29,9 kg/m²) (OMS) e neste perfil incluem-se 16 doentes da população em estudo (**Figura 4.2**). Com um IMC entre 18,5 e 24,9 kg/m², que corresponde a um peso normal, incluem-se 9 doentes. Por fim, inseridos na classe de obesidade encontram-se um total de 12 doentes, sendo que 9 doentes correspondem a um perfil de obesidade I (IMC entre 30 e 34,9 kg/m²), 2 doentes a um perfil de obesidade II (IMC entre 35 e 39,9 kg/m²) e 1 doente a um perfil de obesidade III (IMC igual ou superior a 40 kg/m²).

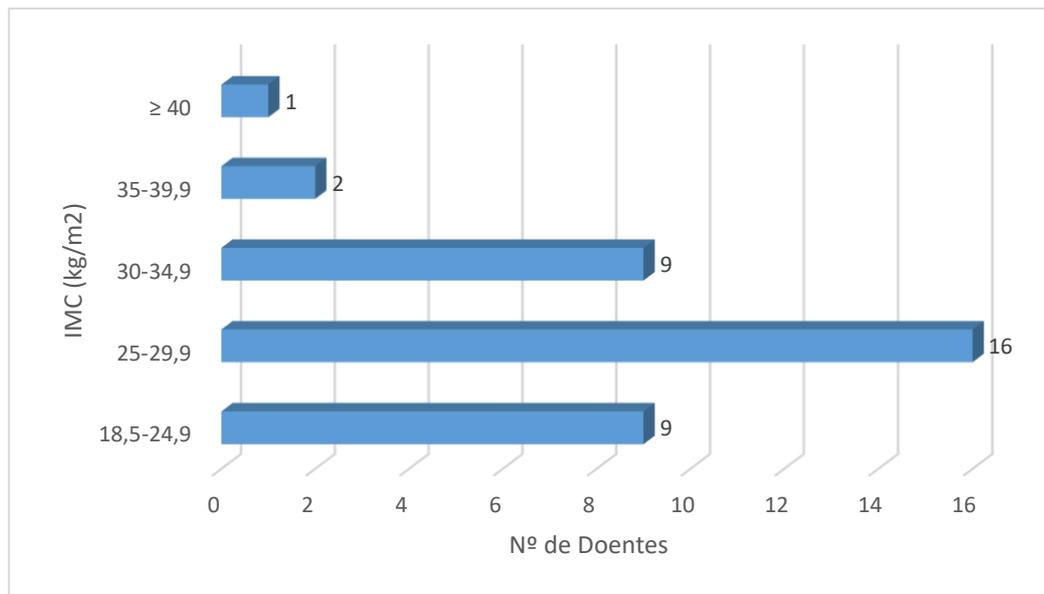


Figura 4.2 – Distribuição absoluta da população em estudo de acordo com o IMC.

Para além do diagnóstico de fibrilhação auricular não valvular, a população em estudo apresenta uma média de $4,95 \pm 2,31$ comorbidades, sendo que o número variou entre 1 e 12 comorbidades. De acordo com a **Figura 4.3**, o diagnóstico mais prevalente é a hipertensão, afetando um total de 78 doentes, o que também é observado noutros estudos (Chamberlain *et al.*, 2017; Koziel *et al.*, 2020; Witassek *et al.*, 2019). De seguida, destacou-se a dislipidemia, diagnosticada em 47 doentes e a insuficiência cardíaca, diagnosticada em 42 doentes. Estes três diagnósticos mais prevalentes, que se incluem nas doenças cardiovasculares, constituem os principais fatores de risco que contribuem para a progressão da fibrilhação auricular sendo, por isso, mandatário o seu correto acompanhamento e tratamento. Seguidamente destacaram-se as neoplasias, que afetaram um total de 29 doentes, a diabetes *mellitus* (em 28 doentes) e a hiperplasia benigna da próstata (em 25 doentes). Os diagnósticos menos prevalentes foram a ansiedade (n=8), a doença vascular cerebral (n=7), e a doença de Parkinson (n=6). A doença renal crónica, uma condição que frequentemente coexiste com a fibrilhação auricular, afetou 15 doentes da população em estudo.

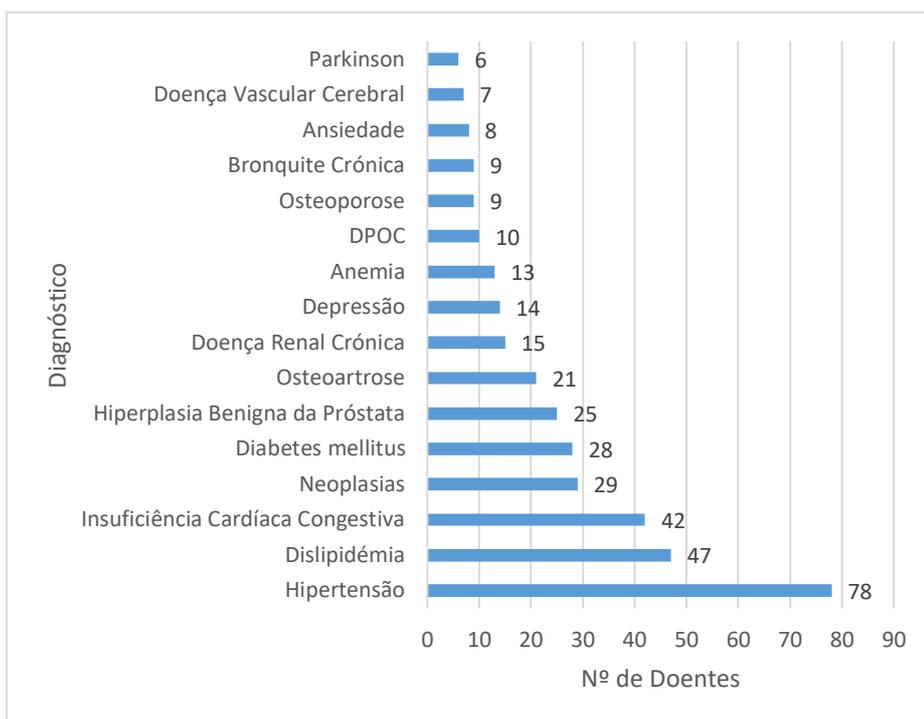


Figura 4.3 – Distribuição absoluta dos diagnósticos mais prevalentes na população em estudo.

No momento da aplicação do questionário MRCI, 94,32% (n=83) encontravam-se sob anticoagulação crónica com DOACs. Dentro destes, mais de metade (77,11%) estava a ser medicado com dabigatrano (n=34) ou apixabano (n=30), enquanto 19,28% (n=16) estava prescrito com rivaroxabano e uma minoria (n=3) encontrava-se a fazer edoxabano (**Figura 4.4**). Relativamente aos restantes 5 doentes, 3 estavam sob terapêutica com varfarina, 1 doente sob clopidogrel e aspirina e 1 doente não apresentava qualquer tipo de anticoagulação ou antiagregação no seu regime terapêutico, aquando da aplicação dos questionários.

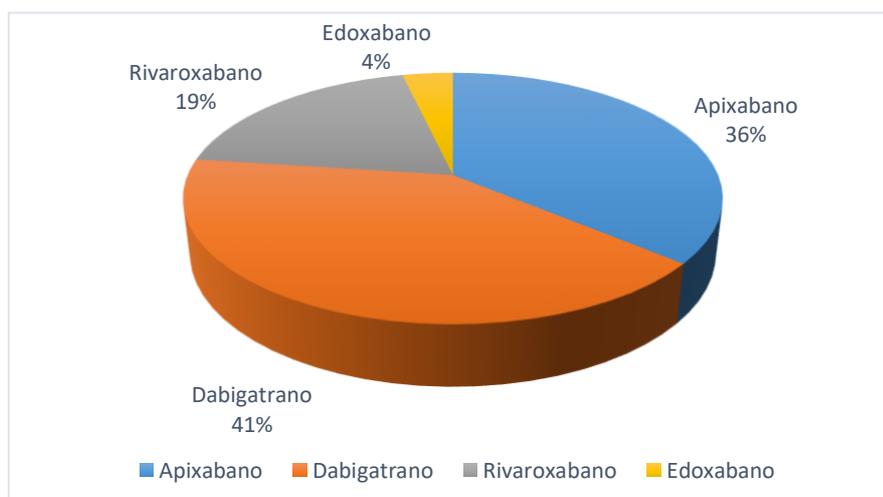


Figura 4.4 – Frequência relativa dos diferentes tipos de DOACs prescritos à população em estudo.

Para além da anticoagulação crónica, a população em estudo apresenta no seu regime terapêutico em média $9,60 \pm 3,08$ fármacos prescritos simultaneamente. Apenas 3,41% dos doentes em estudo estava medicado com menos de 5 fármacos, não sendo por isso considerados como polimedicados, de acordo com o valor que é mais frequentemente utilizado, de 5 medicamentos concomitantes (Gallagher *et al.*, 2020; Gómez Aguirre *et al.*, 2017; Masnoon *et al.*, 2017). Os restantes 96,59% estava medicado com um número de fármacos que variou de 5 a 9 (46,59%) ou com mais de 10 fármacos (50%). Estes resultados encontram-se ligeiramente acima, quando comparados com a prevalência de polimedição obtida para os doentes com fibrilhação auricular, que varia entre 40 e 95%, de acordo estudos epidemiológicos levados a cabo nesta população (Brysch *et al.*, 2018; Chen *et al.*, 2020; Fernández *et al.*, 2015; Gallagher *et al.*, 2020; Wang, Singh e Bajorek, 2016). Contudo, é de notar que para o presente estudo foram considerados fármacos não sujeitos a receita médica, fármacos cuja administração estava indicada em regime SOS ou fármacos para tratamento de condições agudas, como infeções, o que pode ter sobrevalorizado este valor.

O grupo farmacoterapêutico que se destacou como o mais prescrito a esta população, em concordância com os dados apresentados anteriormente, é o grupo dos anti-hipertensores, que totalizam 26,78% das prescrições (196 fármacos prescritos) (**Figura 4.5**). Sendo a hipertensão um fator de risco para a fibrilhação auricular não valvular, é importante o seu controlo, através da prática regular de exercício físico e da toma correta de anti-hipertensores, de forma a prevenir a ocorrência de eventos como AVCs (Fernández *et al.*, 2015). De seguida, o grupo mais prevalente foi o dos antiácidos e antiulcerosos com 61 prescrições (8,33%), que constitui também um grupo importante quer na atenuação de eventos adversos gastrointestinais que podem decorrer da toma de alguns DOACs, quer no tratamento de condições pré-existentes como a gastrite, esofagite e refluxo gastroesofágico, que podem influenciar a escolha do DOAC (Fernández *et al.*, 2015; Staerk *et al.*, 2015). De acordo com o ensaio clínico RE-LY, os doentes prescritos com dabigatrano apresentaram uma prevalência duas vezes superior de desenvolver dispepsia, face aos doentes prescritos com varfarina. Para além disso, a dispepsia foi associada a 30% das descontinuações verificadas entre os doentes sob terapêutica com dabigatrano (Chan *et al.*, 2016). Seguiu-se o grupo de antilipídicos, com 56 prescrições, sendo 54 delas de estatinas e apenas 2 de fibratos. Os ansiolíticos, os medicamentos para o aparelho urinário e os antidiabéticos apresentam números semelhantes em termos de número de prescrições, sendo de 44, 43 e 40 prescrições, respetivamente. No que diz respeito aos grupos menos prevalentes, estão incluídos os vasodilatadores (n=13), os analgésicos e antipiréticos (n=11) e os antiarrítmicos (n=11).

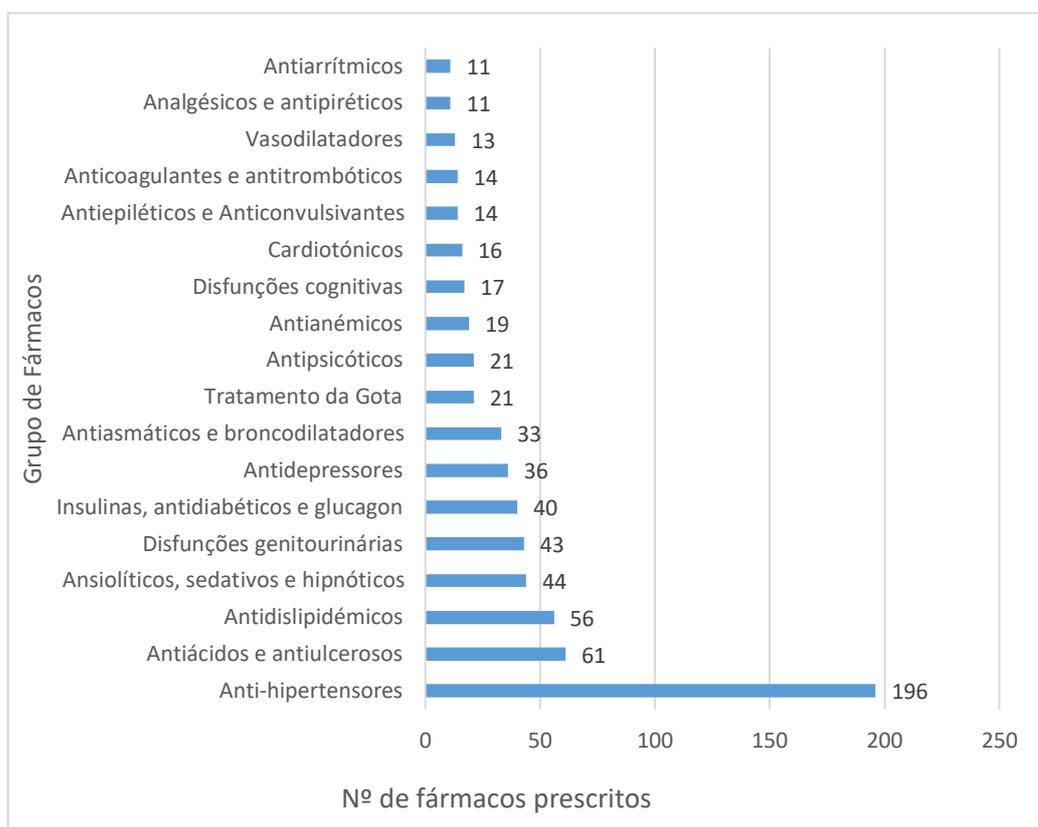


Figura 4.5 – Distribuição absoluta dos grupos de fármacos mais prescritos na população em estudo.

Durante a anticoagulação crónica com DOACs os doentes em estudo sofreram, em média, $2,30 \pm 1,25$ eventos clinicamente significativos, tendo este número variado entre 1 e 6 eventos. O tempo médio a que os doentes em estudo estão sujeitos ao tratamento com DOACs foi de $3,50 \pm 1,80$ anos. Interessante de salientar que, durante os dois primeiros anos, se verificou uma tendência crescente na ocorrência de eventos adversos. A partir do terceiro ano esta tendência diminuiu, sendo os valores mais baixos observados ao fim de oito anos. Este facto pode ser explicado quer pela adequação do regime terapêutico face às características do doente, quer pela experiência adquirida pelo doente na administração destes fármacos, o que potencia a adesão à terapêutica (Polymeris et al., 2016). Apesar de positivos, estes resultados não vão de encontro com o que está descrito na literatura, segundo a qual a taxa de adesão terapêutica varia de forma inversa à duração do tratamento, sendo a partir dos 6 meses que se verifica um decréscimo mais acentuado (Ageno, Beyer-Westendorf e Rubboli, 2017).

Através da **Figura 4.6** verifica-se que as hemorragias constituíram o evento adverso mais prevalente ($n=68$), o que corrobora o facto de as hemorragias constituírem o principal efeito adverso que decorre da toma de anticoagulantes orais. Para além disso, doentes com

idade igual ou superior a 85 anos apresentaram a maior taxa de eventos hemorrágicos, bem como o maior risco de hemorragia (Šinigoj *et al.*, 2020; Wang e Bajorek, 2014). De seguida, identificaram-se os AVCs, com um total de 45 eventos, sendo que 44 destes corresponderam a AVCs isquémicos e apenas 1 a AVC hemorrágico. Apesar dos doentes se encontrarem a fazer terapêutica com DOACs, o que à partida reduziria o risco de ocorrência de AVCs isquémicos e embolismo sistémico, verifica-se uma elevada prevalência de AVCs isquémicos face a AVCs hemorrágicos. Estes resultados podem indicar uma falha no tratamento, derivada de fatores como não adesão à terapêutica, redução da eficácia farmacológica do anticoagulante face às características individuais do doente ou mecanismos fisiopatológicos alternativos do próprio AVC, como a oclusão de pequenos vasos, e idade dos doentes (Seiffge *et al.*, 2020). Com valores semelhantes entre si, destacaram-se de seguida o enfarte agudo do miocárdio (n=23) e o Acidente Isquémico Transitório (AIT) (n=22). Nos eventos menos prevalentes identificaram-se o tromboembolismo pulmonar (TEP), com 4 eventos, a flebite/tromboflebite e a TVP, ambas com um total de 3 eventos. Para além destes eventos, 34 doentes já tinham falecido aquando da aplicação dos questionários, não tendo por isso sido possível realizar o teste de adesão à terapêutica.

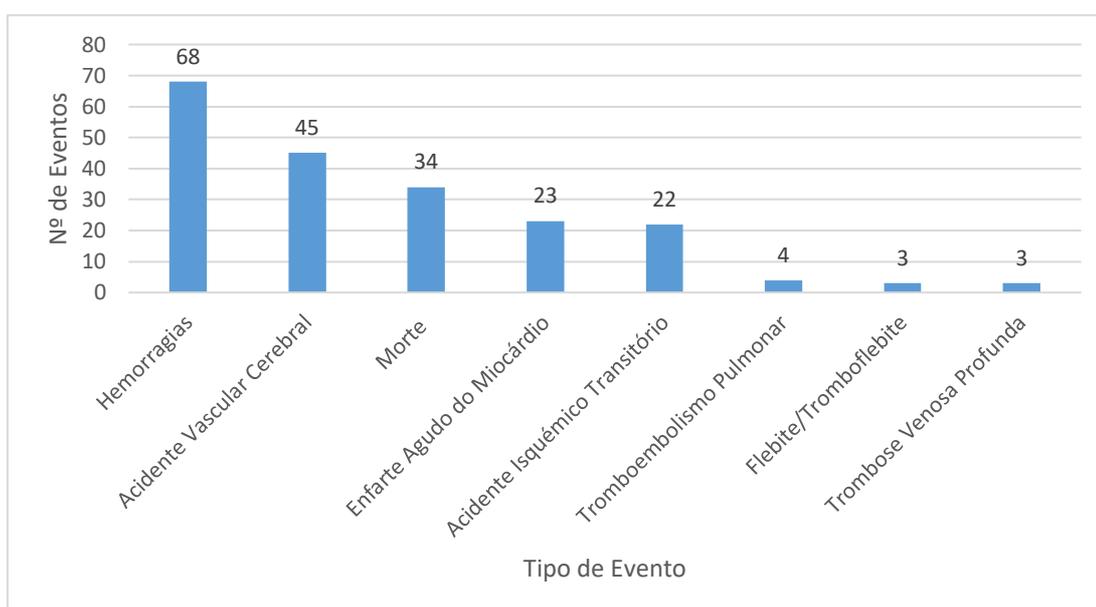


Figura 4.6 – Distribuição absoluta dos eventos ocorridos na população em estudo.

Na **Figura 4.7** estão detalhados os diversos tipos de hemorragias que ocorreram na população em estudo, verificando-se uma maior predominância para a hemorragia gastrointestinal que representa 36,76% do número total de hemorragias, sendo a rectorragia a mais prevalente (12 dos 25 eventos). Os doentes que sofreram este tipo de hemorragia

tinham prescrito, na maioria, apixabano ou dabigatrano no seu regime terapêutico. Este é um resultado esperado, dado que a hemorragia gastrointestinal é mais comumente observada em doentes a tomar dabigatrano (Wang e Bajorek, 2014). Seguidamente, com 18 eventos, destacaram-se a hemorragia urinária, tendo a hematúria ocorrido em 16 dos casos, seguida da hemorragia intracraniana (n=6) em doentes maioritariamente anticoagulados com dabigatrano. Nas hemorragias menos prevalentes incluem-se a expectoração hemoptoica (n=4), a epistaxis (n=3) e a hemorragia vaginal (n=2).

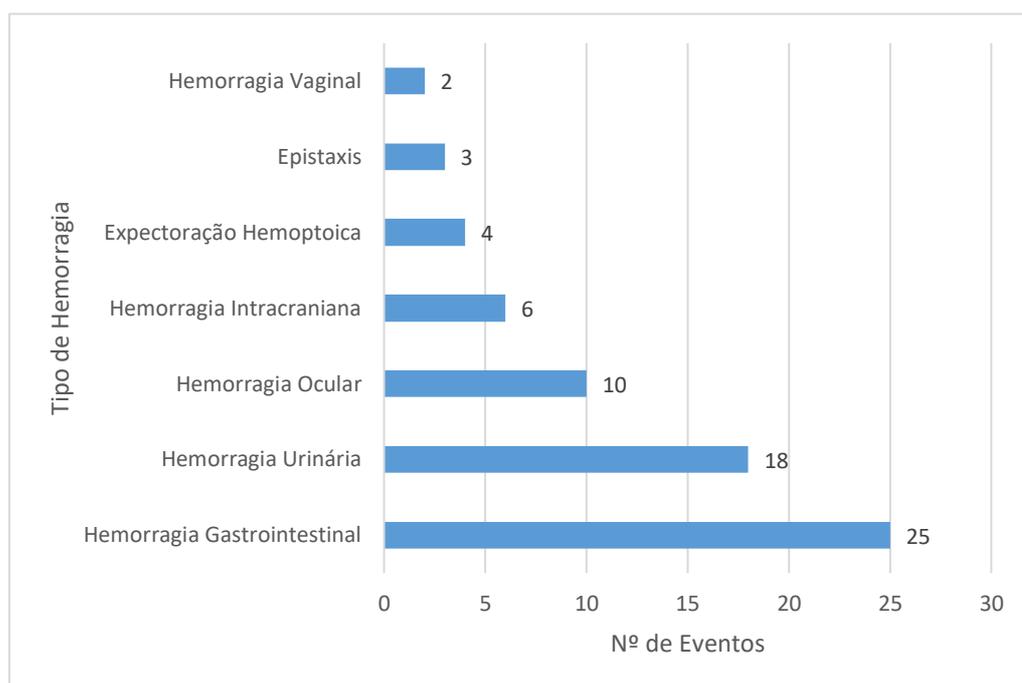


Figura 4.7 – Distribuição absoluta dos tipos de hemorragia ocorridos na população em estudo.

Tendo em conta a elevada prevalência da fibrilhação auricular em doentes acima dos 65 anos, bem como o elevado número de comorbilidades associadas ao avanço da idade e a consequente toma de vários medicamentos, é importante dividir a população em subgrupos, por forma a obter uma avaliação mais aprofundada da complexidade terapêutica e da adesão à terapêutica. Na **Tabela 4.1** encontram-se descritas as características da população em estudo dividida pelas diferentes faixas etárias.

Tabela 4.1 – Comparação da caracterização demográfica e clínica da população em estudo de acordo com as faixas etárias.

		<65 anos (n=2)	65-74 anos (n=4)	75-84 anos (n=33)	>85 anos (n=49)	P
Idade (anos)	Média ± DP	63,50 ± 0,71	72,50 ± 1,29	80,67 ± 2,19	89,76 ± 3,48	p>0,05
	Mín-Máx	63-64	71-74	76-84	85-100	
Género, n (%)	Masculino	2 (100%)	2 (50%)	20 (61%)	33 (67%)	-
	Feminino	0 (0%)	2 (50%)	13 (39%)	16 (33%)	
Nº comorbilidades	Média ± DP	3,50 ± 3,54	4,75 ± 1,26	5,39 ± 2,40	4,73 ± 2,28	p>0,05
	Mín-Máx	1-6	3-6	2-11	1-12	
Nº fármacos concomitantes	Média ± DP	11,50 ± 0,71	9,00 ± 2,16	9,15 ± 2,96	9,88 ± 3,27	p>0,05
	Mín-Máx	11-12	6-11	4-15	3-17	
Nº de Eventos	Média ± DP	3,50 ± 2,12	1,75 ± 0,96	2,06 ± 1,03	2,45 ± 1,35	p>0,05
	Mín-Máx	2-5	1-3	1-4	1-6	

DP, Desvio Padrão; Máx, Máximo; Mín, Mínimo.

De acordo com os resultados obtidos, a subpopulação dos 75 aos 84 anos apresentou a média de comorbilidades mais elevada ($5,39 \pm 2,40$ comorbilidades), em contraste com a subpopulação com idade inferior a 65 anos, que obteve a média mais baixa ($3,50 \pm 3,54$ comorbilidades). No entanto, é nesta subpopulação que se verifica a média mais elevada de fármacos prescritos ($11,50 \pm 3,27$ fármacos), embora sem significado estatístico uma vez que se tratam apenas de 2 doentes. A média de fármacos prescritos nas restantes subpopulações não diferem significativamente entre si, observando-se o valor máximo de fármacos prescritos na subpopulação acima dos 85 anos ($n=17$), a par com o valor máximo do número de comorbilidades ($n=12$), o que se encontra de acordo com o esperado tendo em conta a idade avançada, apesar de serem valores bastante elevados. Estes resultados estão em concordância com estudos onde se avaliou o impacto da polimedicação e presença de múltiplas comorbilidades em doentes com fibrilhação auricular, onde se verifica que os doentes que se apresentam simultaneamente polimedicados e com múltiplas comorbilidades pertencem às faixas etárias de maior idade, demonstrando ainda risco mais elevado de AVC e hemorragia (Chen *et al.*, 2020; Koziel *et al.*, 2020; Wang, Singh e Bajorek, 2016).

No que diz respeito aos eventos clínicos ocorridos, os 2 doentes com idade inferior a 65 anos sofreram mais eventos adversos, seguindo-se os dois subgrupos de doentes com idade mais avançada, que apresentam valores médios semelhantes.

Nas diferentes correlações efetuadas e referidas anteriormente, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas ($p>0,05$). De notar, que nos dois primeiros subgrupos o número de doentes é muito reduzido e apresenta homogeneidade nos dados apresentados,

e apesar de um maior número de doentes nos outros dois subgrupos analisados, o valor de p obtido também foi superior a 0,05, pelo que não se demonstraram diferenças estatisticamente significativas.

Sendo a complexidade do regime terapêutico uma das variáveis que pode afetar negativamente a adesão à terapêutica, levando a um aumento da taxa de mortalidade e hospitalização (Luger *et al.*, 2015), a população em estudo foi subdividida em dois grupos: um grupo que inclui os doentes que faleceram ($n=34$) e outro grupo que inclui os doentes que não faleceram ($n=54$), por forma a ser comparada, posteriormente, a complexidade do regime terapêutico nos dois subgrupos. Na **Tabela 4.2** estão apresentadas as características demográficas de ambos os subgrupos de doentes. A média de idades foi mais elevada no grupo de doentes que faleceram ($87,71 \pm 7,21$ anos). Contrariamente, a média do número de comorbilidades foi superior no grupo de doentes que não faleceram ($5,50 \pm 2,34$ comorbilidades), tendo sido verificadas diferenças estatisticamente significativas entre os dois subgrupos no que diz respeito a estes parâmetros ($p=0,002$ e $p=0,005$, respetivamente). A média do número de fármacos prescritos apresenta-se semelhante em ambos os grupos ($9,97 \pm 3,19$ fármacos *versus* $9,37 \pm 3,02$ fármacos). Relativamente aos eventos clínicos ocorridos, a média obtida para o subgrupo de doentes que faleceram ($3,26 \pm 1,16$ eventos) é significativamente mais elevada face ao subgrupo de doentes que não faleceram ($1,70 \pm 0,88$ eventos), observando-se diferenças estatisticamente significativas entre os grupos, dado o valor de p obtido ser muito inferior a 0,05.

Tabela 4.2 – Comparação da caracterização demográfica e clínica dos subgrupos de doentes que faleceram e não faleceram.

		Doentes que faleceram (n=34)	Doentes que não faleceram (n=54)	p
Idade (anos)	Média \pm DP	87,71 \pm 7,21	83,24 \pm 5,96	$p=0,002$
	Mín-Máx	63-100	64-93	
Género, n (%)	Masculino	22 (65%)	35 (65%)	-
	Feminino	12 (35%)	19 (35%)	
Nº comorbilidades	Média \pm DP	4,09 \pm 2,01	5,50 \pm 2,34	$p=0,005$
	Mín-Máx	1-9	2-12	
Nº fármacos concomitantes	Média \pm DP	9,97 \pm 3,19	9,37 \pm 3,02	$p>0,05$
	Mín-Máx	3-17	3-16	
Nº de Eventos	Média \pm DP	3,26 \pm 1,16	1,70 \pm 0,88	$p<0,001$
	Mín-Máx	2-6	1-4	

DP, Desvio Padrão; Máx, Máximo; Mín, Mínimo.

A **Figura 4.8** esquematiza a distribuição dos doentes, de acordo com a terapêutica efetuada, observando-se a maior taxa de mortalidade (58,82%) nos doentes sob tratamento com dabigatrano, face aos outros DOACs. No entanto, é de notar que o dabigatrano representa o fármaco mais prescrito na subpopulação de doentes que faleceram. Dos doentes que se encontravam a fazer apixabano, 6 faleceram (20%), e dos doentes que se encontravam a fazer rivaroxabano, 5 faleceram (31,25%). No que diz respeito ao edoxabano, 1 doente faleceu (33,33%), contudo é importante realçar que constitui o DOAC menos prescrito em ambas as subpopulações.

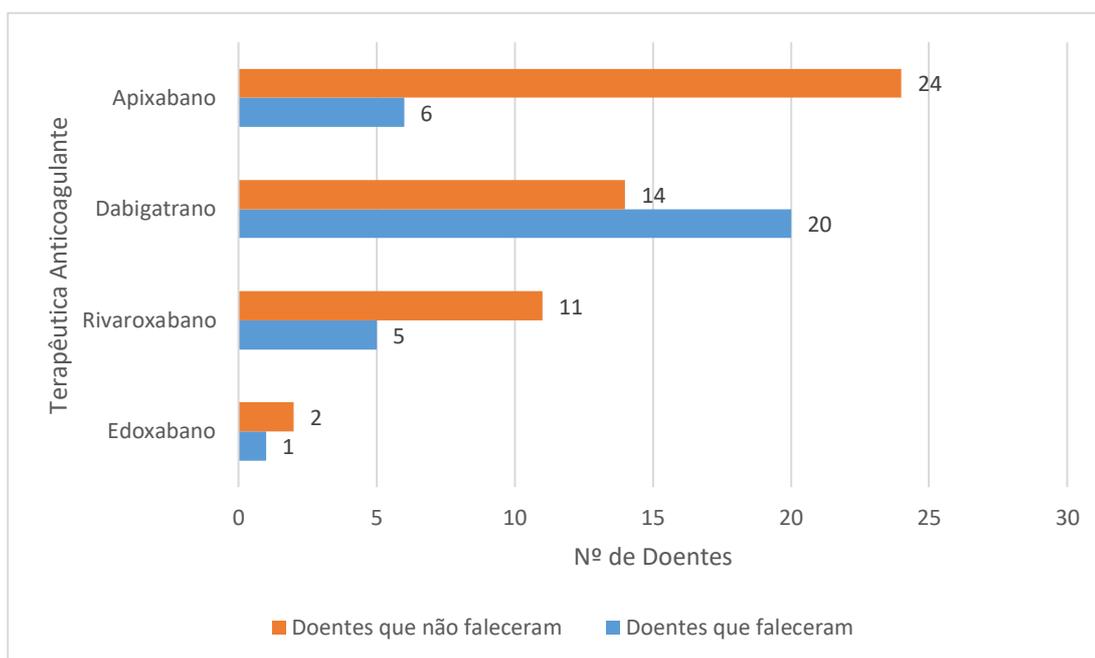


Figura 4.8 – Distribuição absoluta dos doentes em estudo de acordo com a terapêutica efetuada.

A distribuição dos eventos adversos clinicamente significativos que ocorreram nas subpopulações de doentes que faleceram e na subpopulação de doentes que não faleceram está sumarizada na **Figura 4.9**. No que diz respeito às hemorragias, a prevalência de eventos nas duas subpopulações é semelhante, tendo ocorrido 32 eventos na subpopulação de doentes que faleceram e 36 eventos na subpopulação de doentes que não faleceram. Seguem-se os AVCs, também com valores semelhantes entre si, sendo que o AVC hemorrágico se verificou no subgrupo de doentes que faleceram. Por oposição, verificou-se uma maior predominância de eventos no subgrupo de doentes que não faleceram no que diz respeito ao enfarte agudo do miocárdio, AIT, TEP e flebite/tromboflebite, sendo exceção a TVP cujo maior número de eventos se verifica no subgrupo de doentes que faleceram.

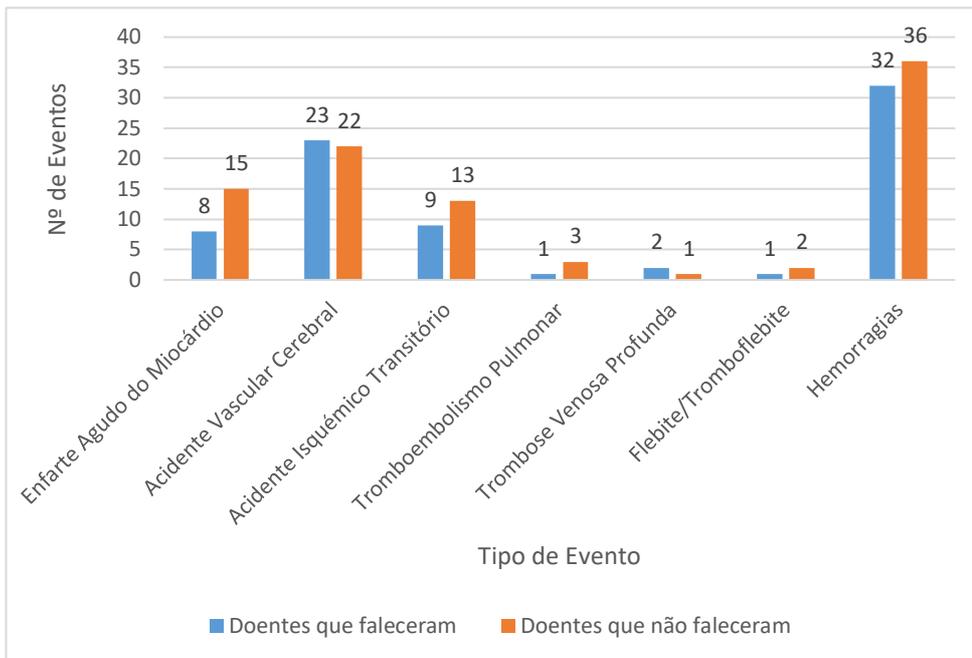


Figura 4.9 – Frequência absoluta dos eventos ocorridos nas subpopulações de doentes em estudo.

2. Análise da Complexidade Terapêutica

Sendo o principal objetivo do presente trabalho avaliar a influência da complexidade terapêutica na adesão à terapêutica com DOACs, é importante uma análise cuidada desta variável. De forma a ser possível o cálculo do MRCI, o questionário foi implementado aos 88 doentes presentes no estudo, através dos dados obtidos nas bases de dados. Foi obtido um valor mínimo de MRCI de 9 e um valor máximo de 64, sendo o valor médio de $29,38 \pm 10,71$. O MRCI constitui uma ferramenta padrão largamente utilizada na avaliação da complexidade do regime terapêutico, sendo pressuposto que quanto maior é o valor obtido, mais complexo é o regime terapêutico instituído ao doente (Alves-Conceição *et al.*, 2020; Pantuzza *et al.*, 2017; Wilkening *et al.*, 2020).

Um dos fatores que pode influenciar a complexidade do regime terapêutico prende-se com o número de medicamentos tomados diariamente pelos doentes. Como já observado anteriormente, a população em estudo apresenta no seu regime terapêutico em média $9,60 \pm 3,08$ fármacos, o que se insere na categoria de polimedicação. A **Figura 4.10** demonstra a correlação entre as variáveis MRCI e o número de fármacos prescritos. Ao calcular o coeficiente de correlação, obteve-se um valor muito próximo de 1 ($r=0,93$), concluindo-se que existe uma associação positiva forte entre as duas variáveis, sendo que quanto maior o número de fármacos tomados diariamente pelos doentes, maior o MRCI e, conseqüentemente, maior a complexidade do regime terapêutico.

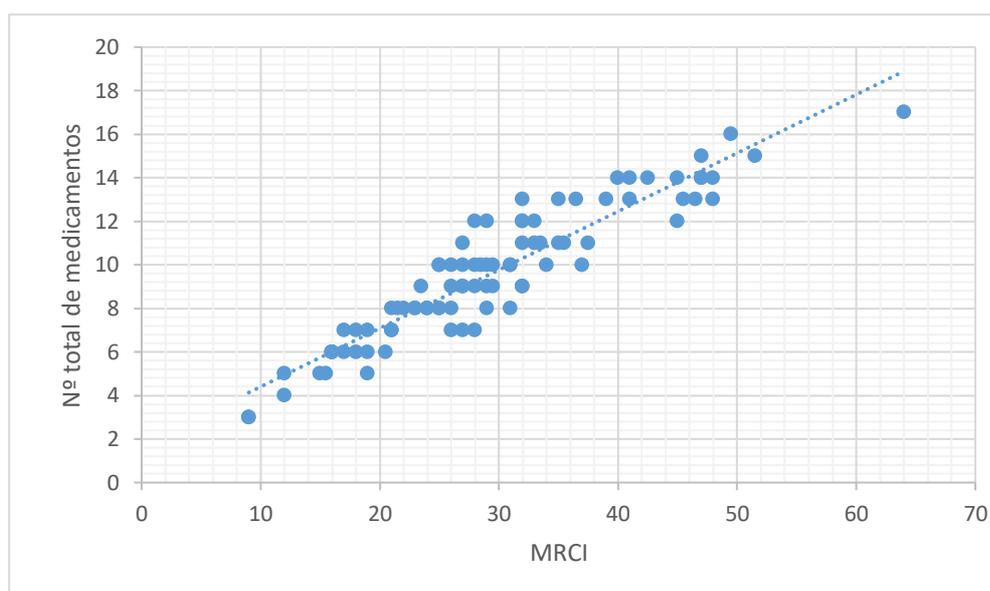


Figura 4.10 – Relação entre o número de fármacos prescritos e o MRCI.

Para além do número de fármacos administrados diariamente, existem outros fatores que podem influenciar a complexidade de um regime terapêutico, como o regime posológico e a idade. Em Portugal encontram-se comercializados quatro DOACs que, de acordo com a “Introdução” da presente tese, podem ser divididos de acordo com o seu regime posológico: os de toma única diária (rivaroxabano e edoxabano) e os de toma bidária (dabigatran e apixabano). Na **Tabela 4.3**, os valores de MRCI obtidos para cada regime terapêutico estão apresentados de acordo com o DOAC prescrito. Assim, observou-se que o grupo do apixabano apresenta o valor médio de MRCI mais elevado ($32,51 \pm 10,62$), atingindo um máximo de 51,5, seguindo-se o grupo do edoxabano ($MRCI=30 \pm 29,72$), o qual apresentou o valor máximo de MRCI mais elevado entre os quatro regimes terapêuticos com DOACs ($MRCI_{MÁX}=64$). Com valores médios muito semelhantes, seguiram-se o grupo do dabigatran ($MRCI=27,84 \pm 8,59$) e o grupo do rivaroxabano ($MRCI=26,25 \pm 9,92$). Mas em qualquer caso não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os valores dos diferentes grupos ($p>0,05$).

Adicionalmente ao regime posológico, foram obtidos os valores médios de MRCI de acordo com as diferentes faixas etárias. O valor médio mais elevado registou-se para a subpopulação de doentes abaixo dos 65 anos ($32,5 \pm 0,71$), que são apenas 2 doentes, seguindo-se a sub-população com idade superior a 85 anos ($29,88 \pm 11,51$), a sub-população entre os 75 e os 84 anos ($28,74 \pm 10,22$) e, por fim, a população entre os 65 e os 74 anos ($26,88 \pm 8,07$). Apesar de não se observarem diferenças estatisticamente significativas entre os resultados obtidos para os diferentes grupos considerados ($p>0,05$), verifica-se um aumento do MRCI à medida que aumenta a idade.

No que diz respeito aos eventos ocorridos na população em estudo, os valores de MRCI encontrados são semelhantes nos grupos de doentes que sofreram os eventos adversos mais prevalentes (hemorragias, AVC, enfarte agudo do miocárdio e AIT), variando entre $27,64 \pm 10,98$ e $29,94 \pm 9,55$, o que pode dever-se a um comprometimento do efeito terapêutico derivado de fatores como não adesão à terapêutica ou inadequação do DOAC instituído. Por fim, os valores de MRCI mais baixos são encontrados nos grupos de doentes que sofreram TEP, Flebite/Tromboflebite e TVP, no entanto, constituem os grupos com menor número de doentes. Quando comparados os subgrupos de doentes que faleceram e não faleceram, observou-se que os doentes que faleceram apresentavam o valor de MRCI mais elevado.

neste caso para a população em estudo correspondem a injeções de insulina, prescritas a 14 doentes, constituem uma forma farmacêutica mais complexa, a par com as gotas oftálmicas (n=6). As formulações orais (n=8), os adesivos transdérmicos (n=5), os pós/granulados (n=4), os comprimidos sublinguais (n=3) e os cremes (n=2) constituem formas farmacêuticas de igual complexidade, sendo esta inferior relativamente às anteriores.

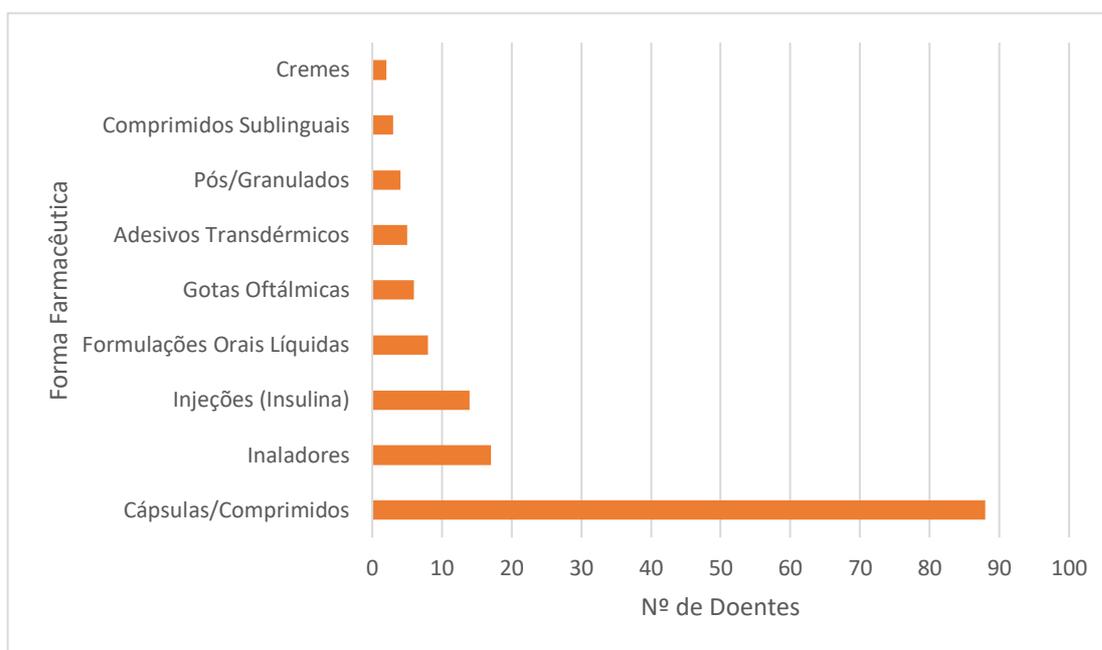


Figura 4.11 – Distribuição absoluta dos resultados obtidos na secção A do MRCI.

Na secção B, foi registado o regime posológico de todos os medicamentos presentes no regime terapêutico, sendo também atribuído um nível de complexidade a cada um deles. De todos os medicamentos prescritos, 69,93% estão indicados em regime de toma unidiária, correspondendo assim ao regime posológico mais frequente, mas também a um dos menos complexos (**Figura 4.12**). De seguida, o regime bidiário está indicado em 22,20% dos medicamentos prescritos, estando associado a uma complexidade mais elevada face ao regime anterior, seguindo-se as “3 tomas diárias” que representam 2,86% dos medicamentos prescritos. O regime “SOS” corresponde a um dos menos complexos e representa 3,10% dos medicamentos apresentados. Os regimes posológicos menos frequentes apresentam níveis de complexidade semelhantes entre si, à exceção das “4 tomas diárias” que corresponde ao regime mais complexo, dentro dos resultados obtidos para o presente estudo.

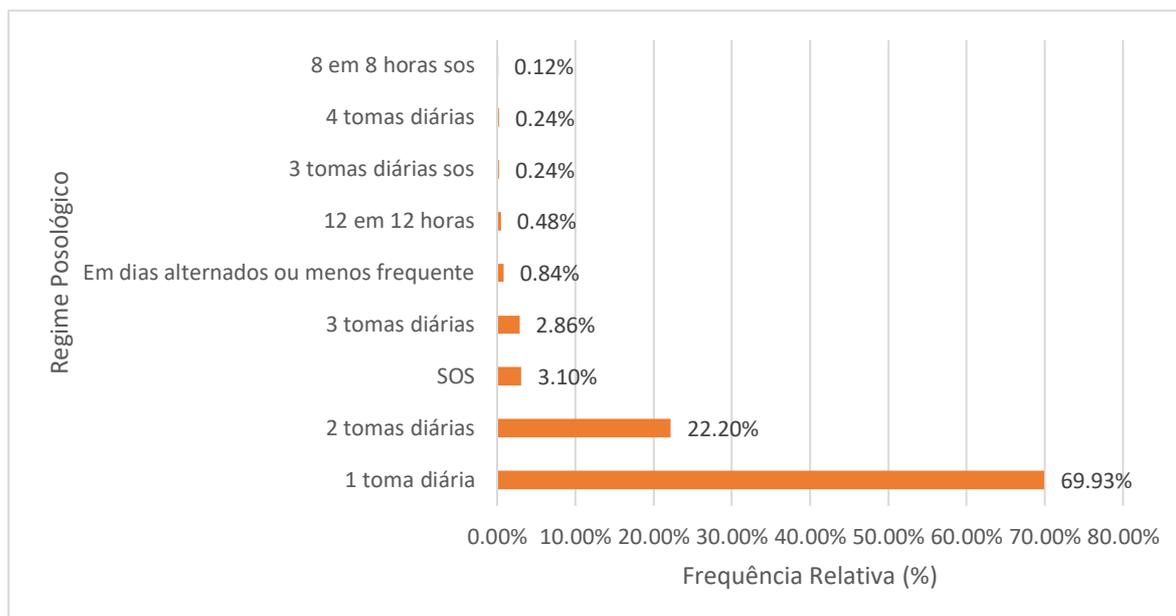


Figura 4.12 – Distribuição relativa dos resultados obtidos na secção B do MRCl.

Por fim, são apresentados na **Figura 4.13** os resultados obtidos na secção C do MRCl, referentes às instruções adicionais de toma dos diversos fármacos presentes no regime terapêutico. De acordo com esta figura, verifica-se que: 65,86% dos fármacos prescritos devem ser tomados em alturas do dia específicas, como de manhã, à tarde ou à noite; 27,41% dos fármacos devem ser tomados antes, durante ou depois de uma determinada refeição; em 3,89% dos casos o doente deve partir o comprimido, por forma a tomar apenas metade. Em 1,38% dos casos o doente é instruído a tomar o medicamento de acordo com o recomendado, o que acontece em situações de patologias como a diabetes *mellitus*, em que é prescrito ao doente um determinado número de unidades de insulina, no entanto, o doente deve administrar mais ou menos unidades consoante os níveis de glucose. Nas instruções menos prevalentes estão incluídas a toma de várias unidades ao mesmo tempo (0,65%) e dose variável (0,41%), o que se verifica com a prescrição dos inaladores, cuja posologia é frequentemente de 2 ou mais inalações; a dissolução de pó/comprimido (0,32%) e a titulação de dose (0,08%).

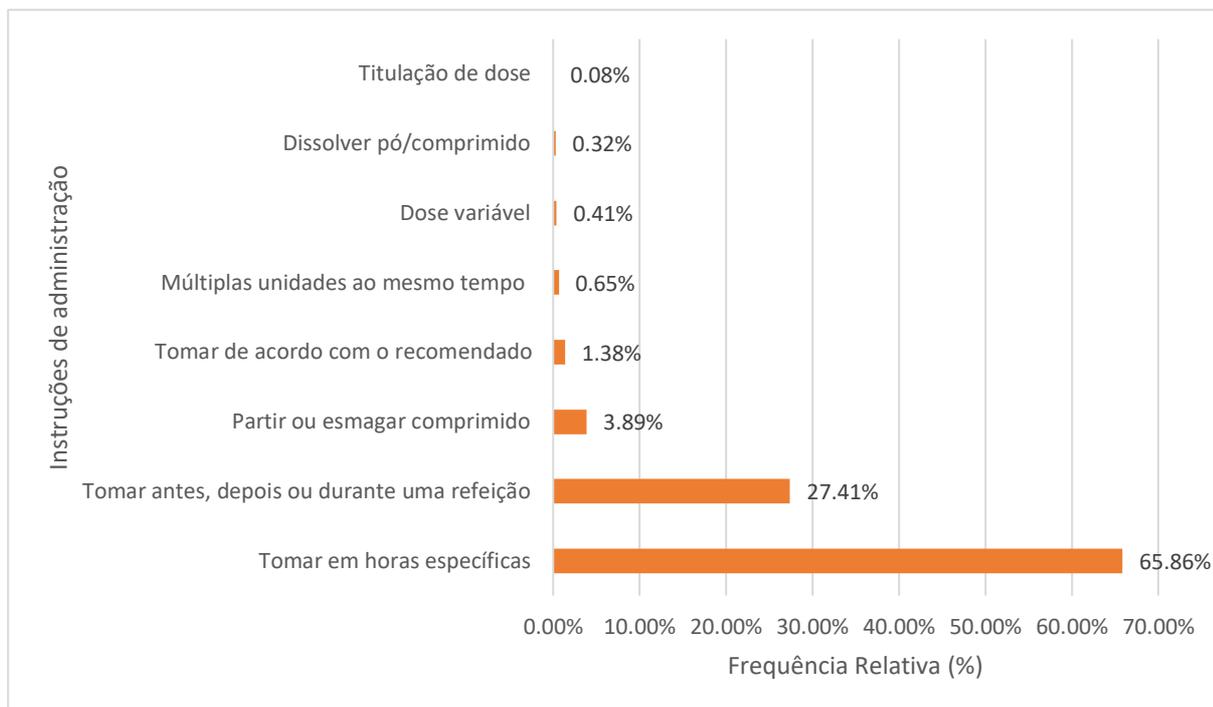


Figura 4.13 – Distribuição relativa dos resultados obtidos na secção C do MRCI.

Tendo em conta os resultados acima descritos, o valor médio de MRCI obtido ($29,38 \pm 10,71$) é superior face à maioria dos estudos levados a cabo em doentes idosos com condições crónicas (Advinha *et al.*, 2014; Bellostas-Muñoz e Díez-Manglano, 2018; Libby *et al.*, 2013) e muito superior quando comparado com um estudo em doentes com fibrilhação auricular sob terapêutica com DOACs, cujo valor obtido foi de $19,40 \pm 9,2$ (Novo e Gonc, 2019), o que pode revelar uma inadequação do regime terapêutico instituído ao doente. Para além disso, pode concluir-se que o número de fármacos se correlaciona diretamente com a complexidade do regime terapêutico, sendo tanto maior o MRCI quando maior o número de fármacos, à semelhança do que foi verificado em outros estudos (Advinha *et al.*, 2014; Libby *et al.*, 2013).

No que diz respeito ao regime posológico dos DOACs, verificou-se que os doentes prescritos com apixabano apresentaram o regime terapêutico mais complexo, em contraste com o rivaroxabano ao qual está associado o menor valor de MRCI. O fator idade também parece afetar a complexidade terapêutica, uma vez que o valor de MRCI aumentou com a idade, embora ligeiramente.

É interessante de salientar que os doentes que sofreram os eventos adversos mais frequentes (hemorragias, AVCs e enfarte agudo do miocárdio) apresentaram os valores de MRCI mais elevados, ainda que semelhantes entre si, o que pode demonstrar potencial de não adesão. Contudo, é importante ressaltar que estes resultados podem explicar-se também pela

presença de doenças cardiovasculares, da diabetes e obesidade que por si só aumentam o risco de hemorragia e fenómenos tromboembólicos (Fernández *et al.*, 2015; Steffel *et al.*, 2018; Willson, Greer e Weeks, 2014; Wimmer *et al.*, 2016).

Apesar da complexidade do regime terapêutico ser influenciada por outros fatores que não o número de fármacos, os resultados obtidos nas diferentes secções do MRCI são, na sua maioria, associados a baixa complexidade, como a toma de comprimidos, o regime unidiário e a toma em horas específicas do dia. Assim, na população em estudo o número de fármacos presentes no regime terapêutico, a idade avançada, os DOACs de administração bidiária (apixabano) parecem determinar e contribuir para o nível de complexidade do regime terapêutico e parece existir uma associação entre um MRCI elevado e a ocorrência de eventos adversos.

3. Análise da Adesão à Terapêutica

Como referido anteriormente, dos 88 doentes elegíveis para a aplicação do *Brief Medication Questionnaire*, apenas 32 foram inquiridos, uma vez que foram excluídos os doentes que faleceram (n=34), os doentes residentes em lar e cujos familiares desconheciam o atual regime terapêutico (n=13), os doentes cujo contacto não foi possível (n=5) e os doentes que não aceitaram ou não tinham capacidade para responder ao presente questionário (n=4).

A adesão à terapêutica constitui um fator crucial para a eficácia do regime terapêutico instituído aos doentes e, em casos como os DOACs, que devido ao seu tempo de semi-vida curto, uma falha de apenas uma toma pode comprometer o efeito terapêutico, é ainda mais importante a sua avaliação. A avaliação da adesão à terapêutica foi executada através da aplicação do *Brief Medication Questionnaire*, validado em português. Este questionário é composto por três secções que permitem identificar barreiras de adesão à terapêutica com respeito ao regime terapêutico, crenças e recordação. A soma dos resultados obtidas nas três secções representa a pontuação total do *Brief Medication Questionnaire*. De acordo com os resultados obtidos, a adesão à terapêutica é verificada quando os doentes se inserem na categoria de aderentes (sem respostas positivas) ou provavelmente aderentes (uma resposta positiva), sendo que a não adesão à terapêutica inclui os doentes com provável baixa adesão (duas respostas positivas) ou baixa adesão (três ou mais respostas positivas) (Ben, Neumann e Mengue, 2012).

De acordo com a **Tabela 4.4**, a taxa de adesão obtida pelos doentes em estudo é de 34%. Este resultado representa uma adesão sub-ótima (<80%) e é inferior quando comparado com os resultados obtidos noutros estudos de avaliação da adesão com DOACs, cujo valor variou entre 38% e 99% (Castellucci *et al.*, 2015; Luger *et al.*, 2015; Novo e Gonc, 2019; Ozaki *et al.*, 2020; Polymeris *et al.*, 2016; Sauer *et al.*, 2015; Toorop *et al.*, 2020). Ao avaliar os valores obtidos nos três domínios, pode verificar-se que o domínio da Recordação é o principal na contribuição para a não adesão. Este domínio refere-se à presença de um esquema de múltiplas doses diárias (de duas ou mais vezes ao dia) e dificuldades reportadas pelo doente em lembrar-se de tomar a medicação, o que pode derivar de fatores como a idade avançada observada na população em estudo e patologias em que se verifica o declínio dessas capacidades, como a demência.

Tabela 4.4 – Resultados obtidos no *Brief Medication Questionnaire*.

n, (%)	Adesão	Provável Adesão	Provável Baixa Adesão	Baixa Adesão
Domínio Regime	22 (68,75%)	6 (18,75%)	4 (12,50%)	0 (0%)
Domínio Crenças	28 (87,50%)	3 (9,38%)	1 (3,12%)	0 (0%)
Domínio Recordação	2 (6,25%)	11 (34,37%)	19 (59,38%)	0 (0%)
Total do Brief Medication Questionnaire	1 (3,12%)	10 (31,25%)	13 (40,63%)	8 (25%)

No momento da aplicação do *Brief Medication Questionnaire*, dos 32 doentes inquiridos, metade encontrava-se sob terapêutica com apixabano, 7 doentes encontravam-se anticoagulados com dabigatrano e 5 doentes com rivaroxabano e apenas 1 doente com edoxabano, podendo concluir-se que o regime de administração bidiário é predominante face ao regime de administração unidiário. Ainda, aquando do questionário, 3 doentes apresentavam no seu regime terapêutico a varfarina, tendo estes doentes interrompido o DOAC devido a eventos adversos, nomeadamente hemorrágicos.

Através da **Figura 4.14**, pode verificar-se que os doentes não aderentes apresentam no seu regime terapêutico, na sua maioria, os DOACs cuja administração deve ser feita duas vezes ao dia (apixabano e dabigatrano) o que, de acordo com os resultados acima descritos é o fator principal que contribui para a não adesão à terapêutica. Tendo em conta os resultados obtidos, a taxa de adesão do apixabano é de 31,25%, do dabigatrano é de 14,29%, do rivaroxabano é de 60% e do edoxabano é de 100%. A literatura existente no que respeita à comparação das taxas de adesão entre os diferentes DOACs demonstra superioridade do apixabano e rivaroxabano face ao dabigatrano (Banerjee *et al.*, 2020; Ozaki *et al.*, 2020; Pham e Brown, 2019; Salmasi *et al.*, 2020), no entanto o rivaroxabano tem revelado as melhores taxas de adesão (Luger *et al.*, 2015; Prentice, Ruiz e Weeda, 2019), à semelhança do que acontece neste estudo. A reduzida taxa de adesão ao dabigatrano pode estar associada à ocorrência de eventos adversos gastrointestinais e hemorragias gastrointestinais. Neste estudo, verificou-se não só uma elevada disparidade entre as taxas de adesão como também uma superioridade dos regimes de toma unidiária face aos regimes de toma bidiária, apesar do número reduzido de doentes que constitui o primeiro grupo.

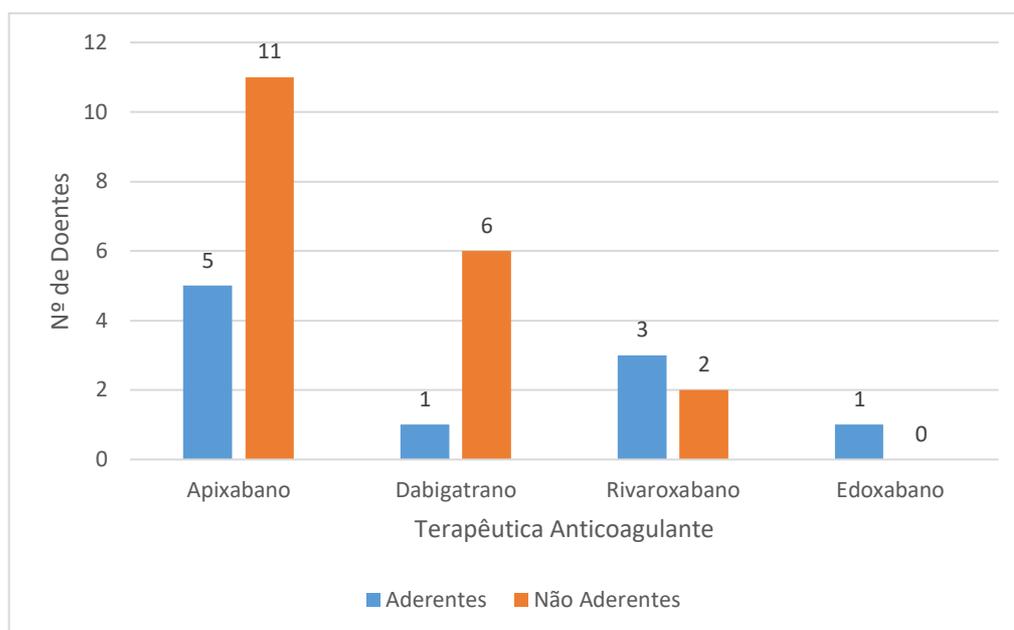


Figura 4.14 – Distribuição absoluta da terapêutica anticoagulante dos doentes aderentes e não aderentes.

Na **Tabela 4.5** encontra-se a caracterização demográfica e clínica dos doentes inquiridos. À semelhança dos dados observados anteriormente, verificou-se que o sexo masculino é predominante em ambos os grupos de doentes. No que diz respeito à idade, número de comorbilidades, número de fármacos concomitantes e número de eventos ocorridos, os valores obtidos apresentam-se muito similares nos dois grupos, não tendo sido encontradas diferenças estatisticamente significativas, uma vez que o valor de p foi sempre superior a 0,05. Por oposição, o valor médio de MRCI foi superior no grupo de doentes não aderentes ($30,53 \pm 8,63$), face ao grupo de doentes aderentes ($26,04 \pm 10,54$), o que sugere uma associação positiva entre a complexidade do regime terapêutico e a não adesão à terapêutica. Até à data, não existem estudos de associação entre estas duas variáveis na população de doentes com fibrilhação auricular prescritos com DOACs. Quando avaliada esta associação noutras populações, apesar de se verificar variabilidade e controvérsia, a maioria dos estudos refere que uma elevada complexidade terapêutica reduz a adesão ao tratamento instituído (Ayele *et al.*, 2019; Manzano-García *et al.*, 2018; Pantuzza *et al.*, 2017; Parker *et al.*, 2019).

Tabela 4.5 – Comparação da caracterização demográfica e clínica dos doentes submetidos ao *Brief Medication Questionnaire*.

		Aderentes (n=12)	Não Aderentes (n=20)	
Idade (anos)	Média ± DP	82,17 ± 4,40	81,25 ± 4,76	p>0,05
	Mín-Máx	76-93	72-91	
Género, n (%)	Masculino	9 (75%)	11 (55%)	-
	Feminino	3 (25%)	9 (45%)	
Nº comorbilidades	Média ± DP	6,00 ± 2,34	5,45 ± 2,11	p>0,05
	Mín-Máx	3-11	2-11	
Nº fármacos concomitantes	Média ± DP	8,25 ± 2,80	9,50 ± 2,48	p>0,05
	Mín-Máx	6-15	5-15	
Nº de Eventos	Média ± DP	1,67 ± 0,65	1,80 ± 0,83	p>0,05
	Mín-Máx	1-3	1-3	
MRCI	Média ± DP	26,04 ± 10,54	30,53 ± 8,63	p>0,05
	Mín-Máx	16-47	19-51,5	

DOAC, Anticoagulante Oral Direto; DP, Desvio Padrão; Máx, Máximo; Mín, Mínimo; MRCI, *Medication Regimen Complexity Index*.

A **Figura 4.15** demonstra uma maior ocorrência de eventos adversos nos doentes que não aderiram à terapêutica, predominando as hemorragias e AVCs. Estes dados podem resultar do facto de, sendo a terapêutica anticoagulante uma terapêutica preventiva, os seus benefícios não são visíveis ao longo do tempo, pelo que leva os doentes a assumir que não necessitam de tomar a medicação (Yao *et al.*, 2016). Para além disso, a ocorrência prévia de eventos adversos sob terapêutica com DOACs, nomeadamente hemorrágicos, contribui para a não administração dos fármacos (Toorop *et al.*, 2020). Verifica-se, na população idosa, um risco elevado de ocorrência de eventos isquémicos que estão frequentemente associados a taxas de adesão sub-ótimas (Garkina *et al.*, 2016; Rossi *et al.*, 2018), facto que é corroborado pelo presente estudo.

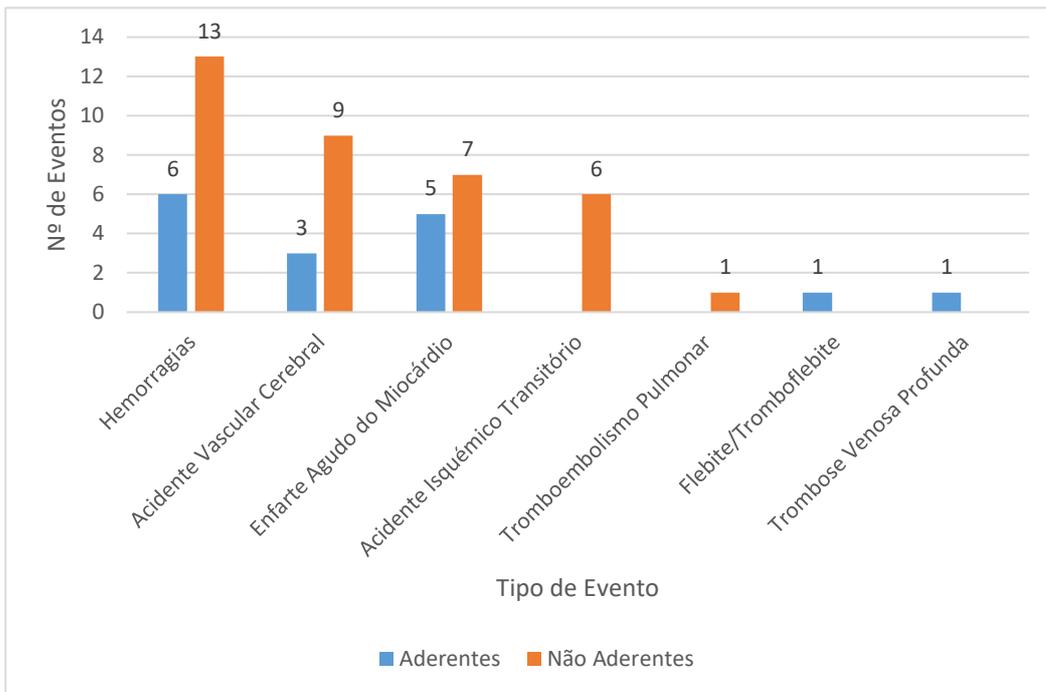


Figura 4.15 – Distribuição absoluta dos eventos ocorridos na população de doentes aderentes e não aderentes.

Também as debilitações físicas e cognitivas influenciam de forma negativa a adesão à terapêutica, facto que foi comprovado na população em estudo. A **Figura 4.16** evidencia que os problemas mais reportados pelos doentes dizem respeito à dificuldade em tomar tantos medicamentos ao mesmo tempo e/ou lembrar-se de tomar toda a medicação. Nos casos em que o doente reportou dificuldades em manusear as embalagens e/ou ler o que está escrito nas embalagens, estes apresentavam pelo menos uma das seguintes condições: patologias e dificuldades motoras; problemas de visão; analfabetismo; ou demência, pelo que a maioria beneficiava de ajuda por parte dos familiares ou cuidadores. Apesar de se observarem 6 situações cujo doente demonstrou dificuldade pontual em obter o medicamento (dabigatrano e apixabano), não houve falha na toma dos mesmos em nenhuma situação.

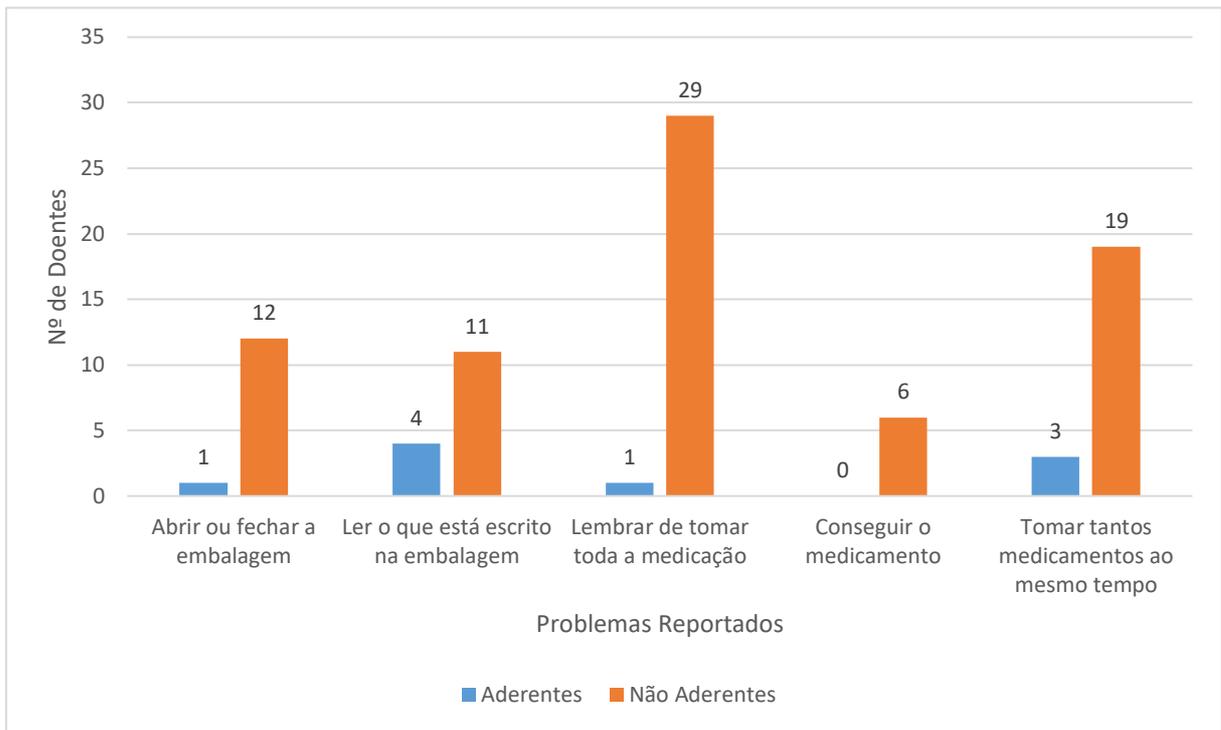


Figura 4.16 – Problemas reportados pelo *Brief Medication Questionnaire*.

Por forma a avaliar a correlação existente entre a complexidade terapêutica e a adesão à terapêutica, obteve-se o gráfico de dispersão presente na **Figura 4.17**. Este gráfico apresenta os valores de MRCI distribuídos em função da pontuação obtida no *Brief Medication Questionnaire*. Ao calcular o coeficiente de correlação, obteve-se um valor distante de 1 ($r=0,16$), o que significa que as variáveis em estudo não estão fortemente correlacionadas. No entanto, é de notar que a grande maioria dos valores de MRCI mais elevados estão distribuídos na população de doentes não aderentes, cuja pontuação obtida no *Brief Medication Questionnaire* é igual ou superior a 2, pelo que se pode inferir que uma elevada complexidade terapêutica tem impacto na adesão ao tratamento instituído.

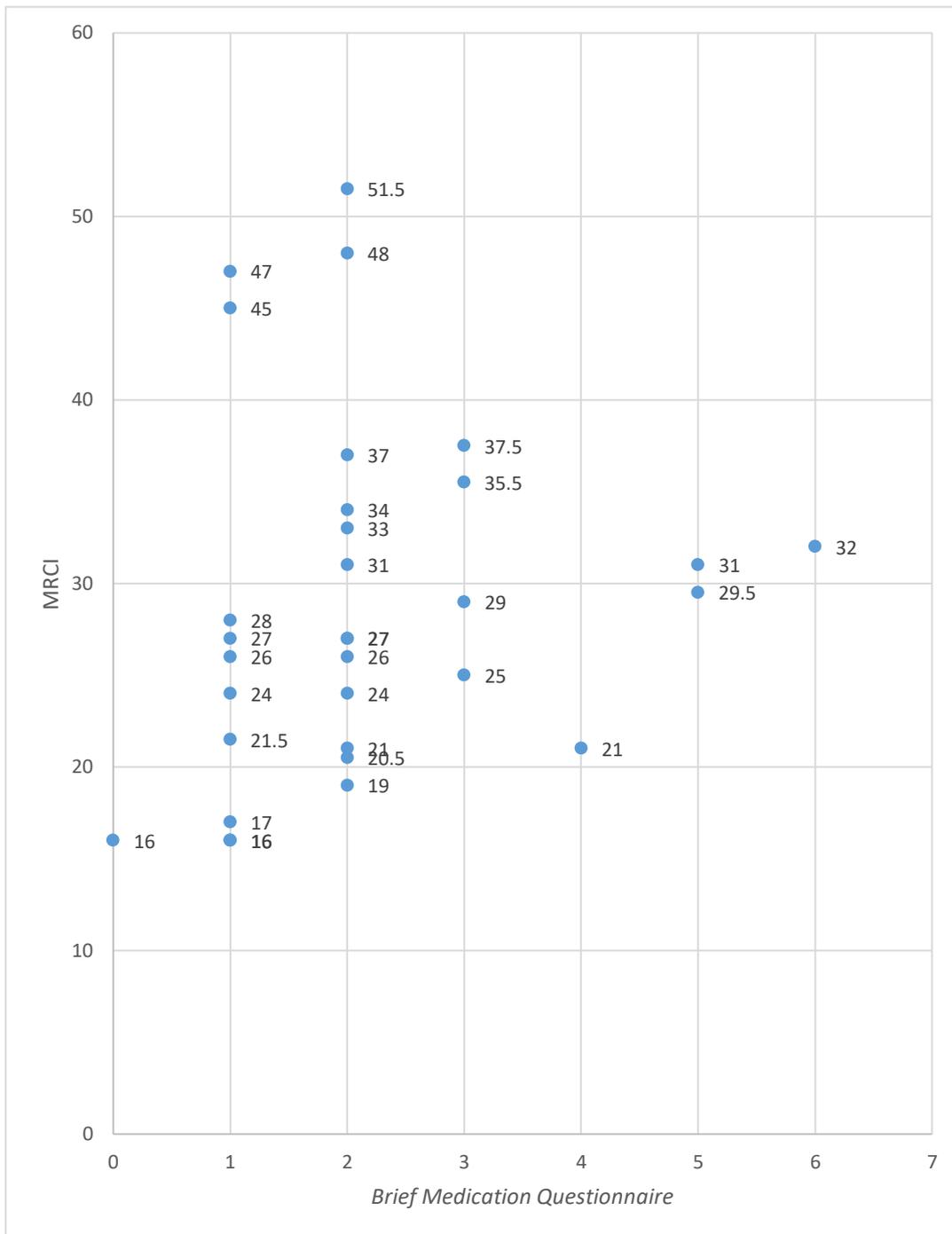


Figura 4.17 – Relação entre os valores de MRCI e pontuação obtida no *Brief Medication Questionnaire*.

V. Conclusão

Os DOACs apresentam inúmeras vantagens face aos AVKs como o de, teoricamente, não necessitarem de monitorização terapêutica. Contudo, isto resulta num acompanhamento dos doentes menos frequente, o que pode potenciar a não adesão ao tratamento, traduzindo-se numa preocupação dada a importância da terapêutica anticoagulante na prevenção AVCs e de eventos tromboembólicos. Na presença de doenças cardiovasculares, uma taxa de adesão baixa não só aumenta a taxa de mortalidade e hospitalização, como também reduz significativamente a eficácia do tratamento

O objetivo principal da presente tese consistiu na avaliação da influência da complexidade terapêutica na adesão à terapêutica com DOACs. A população em estudo demonstrou-se muito envelhecida, com um elevado número de comorbilidades e polimedicada. Foi verificada uma correlação positiva forte entre o número de fármacos prescritos e o MRCl, sendo tanto maior a complexidade do regime terapêutico quanto maior o número de fármacos prescritos. Adicionalmente, a idade avançada e os DOACs de administração bidiária contribuem negativamente para a complexidade do regime terapêutico e parece existir uma associação entre um MRCl elevado e a ocorrência de eventos adversos. A taxa de adesão obtida foi de apenas 34%, representando uma adesão sub-ótima. Inclusivamente, é inferior quando comparada com os resultados obtidos noutros estudos de avaliação da adesão com DOACs, sendo que o dabigatrano foi o DOAC com a taxa de adesão mais baixa (14,29%). O valor médio de MRCl que se obteve no grupo de doentes não aderentes foi significativamente superior face ao valor obtido nos doentes aderentes.

Em suma, apesar de não ter sido possível demonstrar uma correlação significativa entre as duas variáveis, dado se tratar de um estudo com dimensão pequena e homogeneidade nas características dos doentes selecionados, os valores mais elevados de MRCl encontraram-se maioritariamente distribuídos na população de doentes não aderentes, pelo que se pode inferir que uma complexidade terapêutica elevada tem impacto na adesão à terapêutica em doentes com fibrilhação auricular sob terapêutica com DOACs. Ainda assim, será desejável no futuro uma avaliação mais aprofundada do impacto que um regime terapêutico complexo tem na adesão à terapêutica nesta população de doentes. Para aumentar a robustez do estudo, seria importante aumentar a população em estudo, bem como a utilização de ferramentas de avaliação da complexidade terapêutica e adesão à terapêutica validadas para a população em questão.

De forma a promover uma adequada adesão à terapêutica em doentes com fibrilhação auricular sob terapêutica com DOACs são propostas as seguintes estratégias, descritas na **Tabela 4.6**.

Tabela 4.6 – Proposta de estratégias a adotar para promover a adesão à terapêutica.

Estratégia a adotar	Como adotar	Referências Bibliográficas
<i>Educação dos doentes</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Conhecimento da doença. ▪ Adaptação do discurso à idade. ▪ Benefícios do cumprimento da terapêutica. ▪ Riscos associados ao incumprimento da terapêutica. ▪ Repetir a cada consulta de <i>follow-up</i>. 	(Ageno, Beyer-Westendorf e Rubboli, 2017; Clarkesmith et al., 2017; Steffel et al., 2018)
<i>Apoio familiar</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Rotinas diárias e consultas de <i>follow-up</i>. ▪ Preparação semanal da medicação. 	(Fernández et al., 2015; Steffel et al., 2018)
<i>Regime terapêutico unidiário</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Edoxabano e Rivaroxabano, quando possível. 	(Steffel et al., 2018)
<i>Dispositivos tecnológicos</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Aplicações para o telemóvel. ▪ Sistemas eletrónicos de monitorização. 	(Boehme et al., 2017; Steffel et al., 2018)
<i>Rotinas de follow-up</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Interação médico-doente. ▪ Correção dos fatores variáveis ao longo do tempo (função renal). ▪ Acompanhamento personalizado (equipa multidisciplinar). ▪ Revisão do regime terapêutico. 	(Fernández et al., 2015; Steffel et al., 2018)
<i>Prescrição adequada</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Adaptação às características individuais. ▪ Adaptação da dose e regime posológico. 	(Gómez Aguirre et al., 2017)
<i>Desprescrição de doentes polimedicados</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Reconhecer medicamentos potencialmente inapropriados. ▪ Revisão frequente da medicação. ▪ Determinação do MRCl. ▪ Redução da dose. ▪ Substituição ou descontinuação gradual de um ou mais medicamentos. 	(Gómez Aguirre et al., 2017; Spargo et al., 2018; Thompson et al., 2019)

VI. Referências Bibliográficas

- ADVINHA, Ana Margarida *et al.* (2014) - Medication regimen complexity in institutionalized elderly people in an aging society. **International Journal of Clinical Pharmacy**. ISSN 22107711. 36:4 (2014) 750–756. doi: 10.1007/s11096-014-9963-4.
- AGENO, Walter; BEYER-WESTENDORF, Jan; RUBBOLI, Andrea (2017) - Once- versus twice-daily direct oral anticoagulants in non-valvular atrial fibrillation. **Expert Opinion on Pharmacotherapy**. ISSN 17447666. 18:13 (2017) 1325–1332. doi: 10.1080/14656566.2017.1361405.
- AKIL, Luma; AHMAD, H. Anwar (2011) - Relationships between Obesity and Cardiovascular Diseases in Four Southern States and Colorado. 2011) 61–72. doi:10.1353/hpu.2011.0166.
- ALVES-CONCEIÇÃO, Vanessa *et al.* (2020) - Are Clinical Outcomes Associated With Medication Regimen Complexity? A Systematic Review and Meta-analysis. **Annals of Pharmacotherapy**. ISSN 15426270. 54:4 (2020) 301–313. doi: 10.1177/1060028019886846.
- ANGHEL, Laura Alexandra; FARCAS, Andreea Maria; OPREAN, Radu Nicolae (2019) - An overview of the common methods used to measure treatment adherence. **Medicine and Pharmacy Reports**. ISSN 2602-0807. 92:2 (2019) 117–122. doi: 10.15386/mpr-1201.
- AYELE, Asnakew Achaw *et al.* (2019) - Medication regimen complexity and its impact on medication adherence and glycemic control among patients with type 2 diabetes mellitus in an Ethiopian general hospital. **BMJ Open Diabetes Research and Care**. ISSN 20524897. 7:1 (2019). doi: 10.1136/bmjdr-2019-000685.
- BAHIT, M. Cecilia *et al.* (2017) - Non-major bleeding with apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. **Heart**. ISSN 1468201X. 103:8 (2017) 623–628. doi: 10.1136/heartjnl-2016-309901.
- BANERJEE, Amitava *et al.* (2020) - Adherence and persistence to direct oral anticoagulants in atrial fibrillation: A population-based study. **Heart**. ISSN 1468201X. 106:2 (2020) 119–126. doi: 10.1136/heartjnl-2019-315307.
- BELLOSTAS-MUÑOZ, L.; DÍEZ-MANGLANO, J. (2018) - Complexity of the medication regimen for poly pathological patients. **Revista Clínica Espanola**. ISSN 15781860. 218:7 (2018) 342–350. doi: 10.1016/j.rce.2018.04.009.
- BEN, Angela Jornada; NEUMANN, Cristina Rolim; MENGUE, Sotero Serrate (2012) - Teste

de Morisky-Green e Brief Medication Questionnaire para avaliar adesão a medicamentos. **Revista de Saúde Pública**. 46:2 (2012) 279–289. doi: 10.1590/s0034-89102012005000013.

BOEHME, Philip *et al.* (2017) - New digital adherence devices could prevent millions of strokes from atrial fibrillation by the end of the next century. **Medical Hypotheses**. ISSN 15322777. 108:2017) 46–50. doi: 10.1016/j.mehy.2017.07.034.

BONHORST, Daniel (2018) - A new look at the prevalence of atrial fibrillation in Portugal: The Safira study. **Revista Portuguesa de Cardiologia**. ISSN 21742030. 37:4 (2018) 315–317. doi: 10.1016/j.repc.2018.02.002.

BORNE, Ryan T. *et al.* (2017) - Adherence and outcomes to direct oral anticoagulants among patients with atrial fibrillation: Findings from the veterans health administration. **BMC Cardiovascular Disorders**. ISSN 14712261. 17:1 (2017) 1–7. doi: 10.1186/s12872-017-0671-6.

BRYSCH, Emily G. *et al.* (2018) - Medication regimen complexity index in the elderly in an outpatient setting: A literature review. **Consultant Pharmacist**. ISSN 08885109. 33:9 (2018) 484–496. doi: 10.4140/TCP.n.2018.484.

CASTELLUCCI, Lana A. *et al.* (2015) - Self-reported adherence to anticoagulation and its determinants using the Morisky medication adherence scale. **Thrombosis Research**. ISSN 18792472. 136:4 (2015) 727–731. doi: 10.1016/j.thromres.2015.07.007.

CHAMBERLAIN, Alanna *et al.* (2017) - Multimorbidity and the Risk of Hospitalization and Death in Atrial Fibrillation: A Population-Based Study. **Am Heart J**. 185:3 (2017) 74–84. doi: 10.1016/j.ahj.2016.11.008.

CHAN, Pak-Hei *et al.* (2016) - Burden of upper gastrointestinal symptoms in patients prescribed dabigatran for stroke prevention. **SAGE Open Medicine**. ISSN 2050-3121. 4:2016) 205031211666241. doi: 10.1177/2050312116662414.

CHEN, Nemin *et al.* (2020) - Polypharmacy, Adverse Outcomes, and Treatment Effectiveness in Patients ≥ 75 With Atrial Fibrillation. **Journal of the American Heart Association**. ISSN 20479980. 9:11 (2020) e015089. doi: 10.1161/JAHA.119.015089.

CHEN, Nemin; BROOKS, Maria M.; HERNANDEZ, Inmaculada (2020) - Latent Classes of Adherence to Oral Anticoagulation Therapy Among Patients With a New Diagnosis of Atrial Fibrillation. **JAMA network open**. ISSN 25743805. 3:2 (2020) e1921357. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.21357.

CLARKSMITH, D. E. *et al.* (2017) - Educational and behavioural interventions for anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation - Clarkesmith - 2013 - The Cochrane Library - Wiley Online Library. **Cochrane Database of Systematic Reviews**. 4 (2017). doi: 10.1002/14651858.CD008600.pub3.www.cochranelibrary.com.

CONNOLLY, Stuart *et al.* (2009) - Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. **The new england journal of medicine**. 361:2009) 1139–1151. doi: 10.1056/NEJMoa0905561.

CONWAY, Susan E. *et al.* (2009) - Laboratory and Clinical Monitoring of Direct Acting Oral Anticoagulants: What Clinicians Need to Know. **Pharmacotherapy**. ISSN 18759114. 37:2 (2017) 236–248. doi: 10.1002/phar.1884.

DÍEZ-VILLANUEVA, Pablo; ALFONSO, Fernando (2019) - Atrial fibrillation in the elderly. **Journal of Geriatric Cardiology**. ISSN 16715411. 16:1 (2019) 49–53. doi: 10.11909/j.issn.1671-5411.2019.01.005.

FDA (2017) - Betrixaban approval. [Consult. 21 jun. 2020]. Disponível em <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approved-betrixaban-bevyxxa-portola-prophylaxis-venous-thromboembolism-vte-adult-patients>>.

FENDER, Anke C.; DOBREV, Dobromir (2019) - Bound to bleed: How altered albumin binding may dictate warfarin treatment outcome. **IJC Heart and Vasculature**. ISSN 23529067. 22:2019) 214–215. doi: 10.1016/j.ijcha.2019.02.007.

FERNÁNDEZ, Suárez *et al.* (2015) - Antithrombotic treatment in elderly patients with atrial fibrillation: A practical approach. **BMC Cardiovascular Disorders**. ISSN 14712261. 15:1 (2015) 1–10. doi: 10.1186/s12872-015-0137-7.

GALLAGHER, Celine *et al.* (2020) - Polypharmacy and health outcomes in atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. **Open Heart**. ISSN 20533624. 7:1 (2020) 1–9. doi: 10.1136/openhrt-2020-001257.

GARKINA, Svetlana V. *et al.* (2016) - Compliance and adherence to oral anticoagulation therapy in elderly patients with atrial fibrillation in the era of direct oral anticoagulants. **Journal of Geriatric Cardiology**. ISSN 16715411. 13:9 (2016) 807–810. doi: 10.11909/j.issn.1671-5411.2016.09.010.

GELOSA, Paolo *et al.* (2018) - Pharmacokinetic drug interactions of the non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs). **Pharmacological Research**. ISSN 10961186.

135:2018) 60–79. doi: 10.1016/j.phrs.2018.07.016.

GEORGE, Johnson *et al.* (2004) - Development validation of the medication regimen complexity index. **Annals of Pharmacotherapy**. ISSN 10600280. 38:9 (2004) 1369–1376. doi: 10.1345/aph.1D479.

GIUGLIANO, Robert P. *et al.* (2013) - Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. **New England Journal of Medicine**. ISSN 15334406. 369:22 (2013) 2093–2104. doi: 10.1056/NEJMoa1310907.

GÓMEZ AGUIRRE, N. *et al.* (2017) - Polypathology, polypharmacy, medication regimen complexity and drug therapy appropriateness. **Revista Clínica Española (English Edition)**. ISSN 22548874. 217:5 (2017) 289–295. doi: 10.1016/j.rceng.2016.12.008.

GRANGER, Christopher *et al.* (2011) - Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. **The new england journal of medicine**. 365:2011) 981–992. doi: 10.1056/NEJMoa1107039.

GRAY, Shelly L.; MAHONEY, Jane E.; BLOUGH, Dave K. (2001) - Medication adherence in elderly patients receiving home health services following hospital discharge. **Annals of Pharmacotherapy**. ISSN 10600280. 35:5 (2001) 539–545. doi: 10.1345/aph.10295.

HAN, Sola *et al.* (2019) - The treatment pattern and adherence to direct oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation aged over 65. **PLoS ONE**. ISSN 19326203. 14:4 (2019) 1–13. doi: 10.1371/journal.pone.0214666.

HIRSCH, Jan D. *et al.* - Validation of a patient-level medication regimen complexity index as a possible tool to identify patients for medication therapy management intervention. **Pharmacotherapy**. ISSN 18759114. 34:8 (2014) 826–835. doi: 10.1002/phar.1452.

HOLFORD, Nicholas H. G. (2014) - Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Warfarin: Understanding the Dose-Effect Relationship. **Clinical Pharmacokinetics**. ISSN 11791926. 11:6 (1986) 483–504. doi: 10.2165/00003088-198611060-00005.

HORI, Koichiro *et al.* (2020) - Association of patient satisfaction with direct oral anticoagulants and the clinical outcomes: Findings from the SAKURA AF registry. **Journal of Cardiology**. ISSN 18764738. 2020) 1–7. doi: 10.1016/j.jjcc.2020.01.007.

KARAMICHALAKIS, Nikolaos *et al.* (2015) - Managing atrial fibrillation in the very elderly patient: Challenges and solutions. **Vascular Health and Risk Management**. ISSN 11782048. 11:2015) 555–562. doi: 10.2147/VHRM.S83664.

- KOZIEŁ, Monika *et al.* (2020) - Impact of multimorbidity and polypharmacy on the management of patients with atrial fibrillation: insights from the BALKAN-AF survey. **Annals of Medicine**. ISSN 13652060. 0:0 (2020) 000. doi: 10.1080/07853890.2020.1799241.
- LAM, Wai Yin; FRESCO, Paula (2015) - Medication Adherence Measures: An Overview. 2015.
- LIBBY, Anne M. *et al.* (2013) - Patient-Level Medication Regimen Complexity Across Populations With Chronic Disease. **Clinical Therapeutics**. ISSN 1879114X. 35:4 (2013). doi: 10.1016/j.clinthera.2013.02.019.
- LUGER, Sebastian *et al.* (2015) - Adherence to oral anticoagulant therapy in secondary stroke prevention – Impact of the novel oral anticoagulants. **Patient Preference and Adherence**. ISSN 1177889X. 9:2015) 695–1705. doi: 10.2147/PPA.S88994.
- MANZANO-GARCÍA, Mercedes *et al.* (2018) - Identification of the Medication Regimen Complexity Index as an Associated Factor of Nonadherence to Antiretroviral Treatment in HIV Positive Patients. **Annals of Pharmacotherapy**. ISSN 15426270. 52:9 (2018) 862–867. doi: 10.1177/1060028018766908.
- MARGULESCU, Andrei D.; MONT, Lluís (2017) - Persistent atrial fibrillation vs paroxysmal atrial fibrillation: differences in management. **Expert Review of Cardiovascular Therapy**. ISSN 17448344. 15:8 (2017) 601–618. doi: 10.1080/14779072.2017.1355237.
- MASNOON, Nashwa *et al.* (2017) - What is polypharmacy? A systematic review of definitions. **BMC Geriatrics**. ISSN 14712318. 17:1 (2017) 1–10. doi: 10.1186/s12877-017-0621-2.
- MIGUEL, Prof. Doutor José Pereira (2010) - Circular Normativa - Programa Nacional de Combate à Obesidade. **Direcção-Geral da Saúde**. 2010) 26.
- MIYAZAKI, Motoyasu *et al.* (2018) - Association between medication adherence and illness perceptions in atrial fibrillation patients treated with direct oral anticoagulants: An observational cross-sectional pilot study. **PLoS ONE**. ISSN 19326203. 13:9 (2018) 1–13. doi: 10.1371/journal.pone.0204814.
- MOSTAZA, Jose María *et al.* (2018) - Type and doses of oral anticoagulants and adherence to anticoagulant treatment in elderly patients with atrial fibrillation: The ESPARTA study. **Journal of Comparative Effectiveness Research**. ISSN 20426313. 7:3 (2018) 223–232. doi: 10.2217/ce-2017-0034.
- NEIMAN, Andrea B. *et al.* (2018) - CDC Grand Rounds: Improving medication adherence for chronic disease management — Innovations and opportunities. **American Journal of**

Transplantation. ISSN 16006143. 18:2 (2018) 514–517. doi: 10.1111/ajt.14649.

NOVO, Ana; GONC, Tatiana - *Cardiologia.* 38:2 (2019) - Ischemic stroke in patients previously anticoagulated for non-valvular atrial fibrillation: Why does it happen? - *Cardiologia.* 38:2 (2019).

OSTERBERG, L. (2005) - Adherence to medication. ***Pediatrriya.*** ISSN 04797876. 55:2 (2005) 68–69. doi: 10.1056/nejm200511033531819.

OZAKI, Aya F. *et al.* (2020) - Real-World Adherence and Persistence to Direct Oral Anticoagulants in Patients With Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis. ***Circulation. Cardiovascular quality and outcomes.*** ISSN 19417705. 13:3 (2020) e005969. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.119.005969.

PADRINI, Roberto (2019) - Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Direct Oral Anticoagulants in Patients with Renal Failure. ***European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics.*** ISSN 21070180. 44:1 (2019). doi: 10.1007/s13318-018-0501-y.

PANTUZZA, Laís Lessa *et al.* (2017) - Association between medication regimen complexity and pharmacotherapy adherence: a systematic review. ***European Journal of Clinical Pharmacology.*** ISSN 14321041. 73:11 (2017) 1475–1489. doi: 10.1007/s00228-017-2315-2.

PARKER, Krystina *et al.* (2019) - Medication regimen complexity and medication adherence in elderly patients with chronic kidney disease. ***Hemodialysis International.*** ISSN 15424758. 23:3 (2019) 333–342. doi: 10.1111/hdi.12739.

PATEL, Manesh *et al.* (2011) - Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. ***The new england journal of medicine.*** 365:2011 883–891. doi: 10.1056/NEJMoa1009638.

PÉREZ-ESCAMILLA, Beatriz *et al.* (2015) - Identification of validated questionnaires to measure adherence to pharmacological antihypertensive treatments. ***Patient Preference and Adherence.*** ISSN 1177889X. 9:2015) 569–578. doi: 10.2147/PPA.S76139.

PHAM, Phuong N.; BROWN, Joshua D. (2019) - Real-world adherence for direct oral anticoagulants in a newly diagnosed atrial fibrillation cohort: does the dosing interval matter? ***BMC Cardiovascular Disorders.*** ISSN 14712261. 19:1 (2019) 1–10. doi: 10.1186/s12872-019-1033-3.

POLYMERIS, Alexandros A. *et al.* (2016) - Frequency and Determinants of Adherence to Oral Anticoagulants in Stroke Patients with Atrial Fibrillation in Clinical Practice. ***European Neurology.*** ISSN 14219913. 76:3–4 (2016) 187–193. doi: 10.1159/000450750.

- PRENTICE, Ashley; RUIZ, Irene; WEEDA, Erin R. (2019) - Medication adherence to rivaroxaban and dabigatran in patients with non-valvular atrial fibrillation: a meta-analysis. **Journal of Thrombosis and Thrombolysis**. ISSN 1573742X. 0123456789 (2019). doi: 10.1007/s11239-019-01986-8.
- QAMAR, Arman *et al.* (2018) - Oral Anticoagulation in Patients With Liver Disease. **Journal of the American College of Cardiology**. ISSN 15583597. 71:19 (2018) 2162–2175. doi: 10.1016/j.jacc.2018.03.023.
- RAPARELLI, Valeria *et al.* (2017) - Adherence to oral anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation focus on non-vitamin k antagonist oral anticoagulants. **Thrombosis and Haemostasis**. ISSN 03406245. 117:2 (2017) 209–218. doi: 10.1160/TH16-10-0757.
- ROSSI, Andrea P. *et al.* (2018) - Predictors of self-reported adherence to direct oral anticoagulation in a population of elderly men and women with non-valvular atrial fibrillation. **Journal of Thrombosis and Thrombolysis**. ISSN 1573742X. 46:2 (2018) 139–144. doi: 10.1007/s11239-018-1679-1.
- SALMASI, Shahrzad *et al.* (2020) - Adherence to oral anticoagulants among patients with atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis of observational studies. **BMJ Open**. ISSN 20446055. 10:4 (2020) 1–14. doi: 10.1136/bmjopen-2019-034778.
- SANTOS, Joana *et al.* (2020) - Impact of direct oral anticoagulant off-label doses on clinical outcomes of atrial fibrillation patients: A systematic review. **British Journal of Clinical Pharmacology**. ISSN 13652125. 86:3 (2020) 533–547. doi: 10.1111/bcp.14127.
- SAUER, Roland *et al.* (2015) - Adherence to oral anticoagulation in secondary stroke prevention - The first year of direct oral anticoagulants. **Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases**. ISSN 15328511. 24:1 (2015) 78–82. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2014.07.032.
- SCHWARB, Heike; TSAKIRIS, Dimitrios (2016) - New Direct Oral Anticoagulants (DOAC) and Their Use Today. **Dentistry Journal**. ISSN 2304-6767. 4:1 (2016) 5. doi: 10.3390/dj4010005.
- SEIFFGE, David J. *et al.* (2020) - Ischemic Stroke despite Oral Anticoagulant Therapy in Patients with Atrial Fibrillation. **Annals of Neurology**. ISSN 15318249. 2020) 677–687. doi: 10.1002/ana.25700.
- ŠINIGOJ, Petra *et al.* (2020) - Risk of major bleeding in elderly patients with atrial fibrillation

on direct oral anticoagulants: real world experience. **International Journal of Clinical Pharmacy**. ISSN 22107711. 2020). doi: 10.1007/s11096-020-01008-1.

SPARGO, Maureen *et al.* (2018) - The association between polypharmacy and medication regimen complexity and antibiotic use in bronchiectasis. **International Journal of Clinical Pharmacy**. ISSN 22107711. 40:5 (2018) 1342–1348. doi: 10.1007/s11096-018-0681-1.

STAERK, Laila *et al.* (2015) - Risk of gastrointestinal adverse effects of dabigatran compared with warfarin among patients with atrial fibrillation: A nationwide cohort study. **Europace**. ISSN 15322092. 17:8 (2015) 1215–1222. doi: 10.1093/europace/euv119.

STEFFEL, Jan *et al.* (2018) - The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-Vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. **European Heart Journal**. ISSN 15229645. 39:16 (2018) 1330–1393. doi: 10.1093/eurheartj/ehy136.

SVARSTAD, Bonnie L. *et al.* (1999) - The brief medication questionnaire: A tool for screening patient adherence and barriers to adherence. **Patient Education and Counseling**. ISSN 07383991. 37:2 (1999) 113–124. doi: 10.1016/S0738-3991(98)00107-4.

THOMPSON, Wade *et al.* (2019) - Tools for Deprescribing in Frail Older Persons and Those with Limited Life Expectancy: A Systematic Review. **Journal of the American Geriatrics Society**. ISSN 15325415. 67:1 (2019) 172–180. doi: 10.1111/jgs.15616.

TOOROP, Myrthe M. A. *et al.* (2020) - Self-reported therapy adherence and predictors for nonadherence in patients who switched from vitamin K antagonists to direct oral anticoagulants. **Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis**. ISSN 2475-0379. 4:4 (2020) 586–593. doi: 10.1002/rth2.12316.

VRIJENS, Bernard *et al.* (2012) - A new taxonomy for describing and defining adherence to medications. **British Journal of Clinical Pharmacology**. ISSN 03065251. 73:5 (2012) 691–705. doi: 10.1111/j.1365-2125.2012.04167.x.

WALID F, Gellad; JERRY L., Grenard; ZACHARY A., Marcum (2011) - A Systematic Review of Barriers to Medication Adherence in the Elderly: Looking Beyond Cost and Regimen Complexity. 9:2011) 11–23.

WANG, Yishen; BAJOREK, Beata (2014) - New oral anticoagulants in practice: Pharmacological and practical considerations. **American Journal of Cardiovascular Drugs**. ISSN 1179187X. 14:3 (2014) 175–189. doi: 10.1007/s40256-013-0061-0.

- WANG, Yishen; SINGH, Shamsheer; BAJOREK, Beata (2016) - Old age, high risk medication, polypharmacy: A 'trilogy' of risks in older patients with atrial fibrillation. **Pharmacy Practice**. ISSN 18863655. 14:2 (2016) 1–11. doi: 10.18549/PharmPract.2016.02.706.
- WILKENING, G. Lucy *et al.* (2020) - Correlation between medication regimen complexity and quality of life in patients with heart failure. **Research in Social and Administrative Pharmacy**. ISSN 15517411. 2020). doi: 10.1016/j.sapharm.2020.01.003.
- WILLSON, Megan N.; GREER, Christopher L.; WEEKS, Douglas L. (2014) - Medication Regimen Complexity and Hospital Readmission for an Adverse Drug Event. **Annals of Pharmacotherapy**. ISSN 10600280. 48:1 (2014) 26–32. doi: 10.1177/1060028013510898.
- WIMMER, Barbara C. *et al.* (2016) - Medication Regimen Complexity and Polypharmacy as Factors Associated With All-Cause Mortality in Older People: A Population-Based Cohort Study. **Annals of Pharmacotherapy**. ISSN 15426270. 50:2 (2016) 89–95. doi: 10.1177/1060028015621071.
- WITASSEK, Fabienne *et al.* (2019) - Health-related quality of life in patients with atrial fibrillation: The role of symptoms, comorbidities, and the type of atrial fibrillation. **PLoS ONE**. ISSN 19326203. 14:12 (2019) 1–14. doi: 10.1371/journal.pone.0226730.
- World Health Organization - Body Mass Index (BMI) [Consult. 29 jul. 2020]. Disponível em <https://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/body-mass-index-bmi>>.
- World Health Organization (2008) - Healthy ageing profiles. Guidance for producing local health profiles for older people.
- YAMASAKI, Keishi *et al.* (2013) - Albumin-drug interaction and its clinical implication. **Biochimica et Biophysica Acta - General Subjects**. ISSN 18728006. 1830:12 (2013) 5435–5443. doi: 10.1016/j.bbagen.2013.05.005.
- YAO, Xiaoxi *et al.* (2016) - Effect of Adherence to Oral Anticoagulants on Risk of Stroke and Major Bleeding Among Patients With Atrial Fibrillation. **Journal of the American Heart Association**. ISSN 20479980. 5:2 (2016) 1–12. doi: 10.1161/JAHA.115.003074.
- ZIMETBAUM, Peter (2017) - Atrial Fibrillation. **Annals of internal medicine**. ISSN 15393704. 166:5 (2017) ITC33–ITC48. doi: 10.7326/AITC201703070.