

PREDITORES CLÍNICOS INTERVENIENTES NA ADESÃO DE USUÁRIOS DE ANTICOAGULANTE ORAIS

Sérgio Henrique Simonetti¹, Ana Cristina Mancussi² e Faro Estela Regina Ferraz Bianchi²

Objetivo: Identificar os fatores intervenientes para a não adesão de usuários da terapia com anticoagulante oral na manutenção da faixa terapêutica. **Metodologia:** Estudo transversal realizado com 607 pacientes, realizado em Centro de Anticoagulação Oral em Hospital Público de Cardiologia. Os dados foram coletados através de um formulário entre 2014-2015, e analisados estatisticamente por testes de comparação e associação. **Resultados:** Identificaram-se 52% sexo feminino, 57% casados, faixa etária maior que 60 anos 62%, ensino fundamental incompleto 42%, provenientes de São Paulo 93%. Na análise multivariada obtiveram-se como significativas; escolaridade, renda familiar, uso inadequado, interação medicamentosa, procedimentos invasivos, interações alimentar, atividade física, condições clínicas, outros fatores e complicações próprias do uso do medicamento. **Conclusão:** O estudo apresentou-se com alto valor preditivo mediante os fatores intervenientes de não adesão e possibilitou as tomadas de decisões direcionadas para o problema pelo enfermeiro, propondo escore de melhoria para a adesão e manutenção na faixa ideal.

Descritores: Cardiologia; Anticoagulantes; Adesão à medicação; Enfermagem.

CLINICAL PREDICTORS INVOLVED IN ADHESION OF ORAL ANTICOAGULANT USERS

Objective: to identify the factors involved to the non-adherence of oral anticoagulant therapy users in the maintenance of the therapeutic range. **Methodology:** this cross-sectional study conducted with 607 patients held in centre of Oral anticoagulation in public Hospital of cardiology. The data were collected through form between 2014-2015, and statistically analyzed for comparison and Association tests. **Results:** 52% were female, 57% married, age greater than 60 years 62%, 42%, incomplete basic education from São Paulo 93%. In multivariate analysis significant were obtained; education, family income, misuse, drug interaction, invasive procedures, food interactions, physical activity, clinical conditions, other factors and complications specific to the use of the medicine. **Conclusion:** the study had a high predictive value by the participating factors of non-adherence an allowed the nurse to make decisions for the problem proposing an improvement score for the adherence, and maintenance in the ideal range.

Descriptors: Cardiology; Anticoagulants; Medication adherence; Nursing.

PREDICTORES CLÍNICOS IMPLICADOS EN LA ADHESIÓN DE LOS USUARIOS DE ANTICOAGULANTE ORAL

Objetivo: identificar los factores involucrados a la no adherencia de los usuarios de la terapia anticoagulante oral en el mantenimiento de la gama terapéutica. **Metodología:** este estudio transversal realizado con 607 pacientes llevó a cabo en el centro de la anticoagulación Oral en el Hospital público de Cardiología. Los datos fueron recogidos através de un formulario entre 2014-2015 y se analizaron estadísticamente para comparaciones o pruebas de asociación. **Resultados:** 52% eran mujer, 57% había casado, edad mayor de 60 años 62%, 42%, educación básica incompleta de São Paulo 93%. En análisis multivariante significativas se obtuvieron; Educación, ingreso familiar, mal uso, interacción de medicamentos, procedimientos invasivos, interacciones de alimentos, actividad física, condiciones clínicas, otros factores y complicaciones específicas para el uso de la medicina. **Conclusión:** este estudio mostró alto valor predictivo mediante lós factores de intervención de no adesion y posibilito las tomadas de decisiones direcionadas para el problema por el enfermero y propone puntuación mejora de membresía y mantenimiento en el rango ideal.

Descriptores: Cardiología; Anticoagulantes; Cumplimiento de la medicação; Enfermería..

¹Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia-São Paulo,SP.

²Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo-EEUSP,SP.

Autor correspondente: Sérgio Henrique Simonetti. E-mail: shs.nurse04@gmail.com

INTRODUÇÃO

Inúmeros fatores destacam-se para o acompanhamento da terapia com Anticoagulantes Oraís e, dentre os principais fatores, o conhecimento multidisciplinar sobre o anticoagulante oral (mecanismo de ação, tipo de anticoagulante, indicação de uso, faixa terapêutica ideal, dieta, interações medicamentosas, manuseio pré-operatório)¹, condições de monitoração efetiva do anticoagulante oral e adesão do paciente ao tratamento se destacam como desafio para terapia eficaz no manejo do medicamento.

Para identificar as causas mensuráveis da variabilidade substancial da resposta individual aos anticoagulantes orais, existe uma necessidade continuada de investigação, como os antagonistas da vitamina K e cumarínicos. Ter conhecimento de tais causas melhora a previsibilidade e redução de elevados níveis de morbidade e mortalidade associado a esses tratamentos, sejam eventos tromboembólicos como também o esperado no tratamento, ou seja, sangramentos².

Como há alto risco de sangramentos³, a monitorização laboratorial deve ser frequente, assim como o acompanhamento desses dados, para a análise da eficácia da combinação da terapia antiplaquetária e o uso de anticoagulantes orais.

O acompanhamento dos exames realizados e da terapia com anticoagulante oral devem ser mantidos por um registro contínuo, com a data da próxima verificação da Relação Normatizada Internacional, o que permite que os enfermeiros e usuários consigam compreender e estejam cientes quando o resultado do exame atual indica as razões de alterações, e que se fazem necessários o ajuste e reajuste das doses e a duração do tratamento^{4,5}.

Diante desta perspectiva, diversos métodos de investigação já foram utilizados para essa temática; embora existam estudos que abordam o assunto, tornou-se necessário responder a pergunta de pesquisa “Quais são os preditores para não adesão de usuários de anticoagulantes orais”?

Ante o exposto, o objetivo neste estudo buscou identificar os fatores intervenientes para a adesão de usuários da terapia com anticoagulante oral na manutenção da faixa terapêutica desejada, para portadores de próteses mecânicas valvares de 2,5 a 3,5 e demais indicações tromboembólicas, 2,0 a 3,0, de acordo com os Consensos Nacionais e Internacionais da área em Cardiologia.

METODOLOGIA

Tipo de estudo

Trata-se de um estudo analítico, observacional, transversal e prospectivo de abordagem quantitativa.

Participantes da pesquisa

A amostra do estudo foi constituída obedecendo aos critérios de inclusão: idade acima de 18 anos; alfabetizados; usuários cadastrados no sistema de Anticoagulação oral após a segunda semana do uso de anticoagulação oral. Para definir o cálculo amostral, utilizaram-se o quantitativo de usuários cadastrados ativos, pela média de usuários atendidos no dia-a-dia, definindo-se 607 usuários.

Local do estudo

O estudo foi realizado em Centro de Anticoagulação Oral, de uma Instituição Pública considerada um centro terciário especializado em Cardiologia. O centro de Anticoagulação Oral mantém 12.000 pacientes cadastrados e destes 5.000 se mantém ativos em tratamento, e com o crescimento vertiginoso o atendimento diário de pacientes, são 300 pacientes.

Coleta dos dados

Para coleta de dados, utilizou-se um formulário contendo na primeira parte as variáveis sociodemográficas e, na segunda parte do formulário, os dados relacionados à condição de saúde e clínica do usuário de anticoagulante oral. Os dados foram colhidos entre 2014-2015.

Procedimentos de análise dos dados

Foram consideradas as variáveis de desfecho os exames referentes à Relação Normatizada Internacional que se apresentaram dentro ou fora da faixa terapêutica, durante o acompanhamento agendado, no período de um ano. As variáveis de predição foram: a manipulação do medicamento, a interação medicamentosa e a dieta alimentar, a atividade física, os procedimentos e cirurgias, o uso adequado do medicamento e os problemas de saúde.

Na análise estatística, utilizou-se o programa SPSS for Windows (Statistical Package for the Social Sciences) versão 19.0 (SPSS Institute, Chicago, Illinois). O grupo foi descrito por frequências absolutas (n) e relativas (%) dos usuários nas categorias de respostas de medidas qualitativas. As medidas quantitativas foram resumidas em médias, medianas e suas variações por desvio padrão e/ou percentis.

Foram avaliados os efeitos das medidas da amostra que supostamente teriam efeito na adesão ou não ao tratamento: Variáveis de predição; Interações Medicamentosas, Dieta, Atividade física, Procedimentos e cirurgias, Uso adequado do medicamento, Problemas de Saúde; por testes de associação qui-quadrado de Pearson ou exato de Fisher ou por testes de comparação de t de Student ou não paramétrico de Mann-Whitney.

Procedimentos éticos

O estudo foi realizado após aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa sob Processo n. 4420/2014.

RESULTADOS

Foi predominante sexo feminino 315 (52%), casados 348 (57%), com faixa etária maior que 60 anos 341 (56%) e etnia branca 436 (72%); de religião católica 378 (62%), nível de escolaridade ensino fundamental incompleto 280 (42%); referiram um dependente financeiro 397 (62%), provenientes do Estado de São Paulo-SP 592 (93%), da região metropolitana, zona sul 171 (48%) e 123 (20%) aposentados.

Ao avaliar o perfil clínico, identificou-se que 247 (40%) estavam com os exames fora do nível considerado normal, menor que 2 e maior que 3 para os usuários com indicação tromboembólica e menores que 2,5 e maior que 3,5 para portadores de próteses mecânicas.

Dos usuários que referiram realizar procedimentos invasivos ou que realizaram tratamentos clínicos, identificou-se 12 (2%) clínicos, 21 (4%) cirúrgicos, 26 (5%) invasivos, e oito (1%) odontológicos, e 540 (88%) não fizeram tratamentos.

As patologias foram classificadas em clínicas 783 (51%), cirúrgicas 360 (24%) e as comorbidades 384 (25%), Quanto às patologias clínicas apresentadas nesta população, destacaram-se os portadores de 30 tipos de cardiopatias.

Para verificar se houve associações entre as variáveis de desfecho e as variáveis de predição, utilizou-se o teste exato de Fisher.

Na tabela 1, constam as preditoras, o uso inadequado e a interação medicamentosa. O uso inadequado apresentou-se com o exame alterado, e o esquecimento de até cinco dias sem uso e/ou doses menores ou maiores são condições que fazem com que a Relação Internacional Normalizada esteja fora dos parâmetros normais preconizados.

Tabela 1. Relação das variáveis preditoras, uso inadequado e interação medicamentosa, segundo exame alterado. São Paulo, 2015.

Variáveis	Categorias	Exame normal		Exame alterado		p-valor
		Nº	%	Nº	%	
Uso Inadequado	Uso Adequado	237	96	188	52,2	< 0,001
	Dose Maior	2	0,8	43	11,9	
	Dose Menor	8	3,2	129	35,8	
	Subtotal	247	100	360	100	
Interação Medicamentosa	Sim	5	2,0	132	36,7	< 0,001
	Não	242	98,0	228	63,3	
	Subtotal	247	100	360	100	

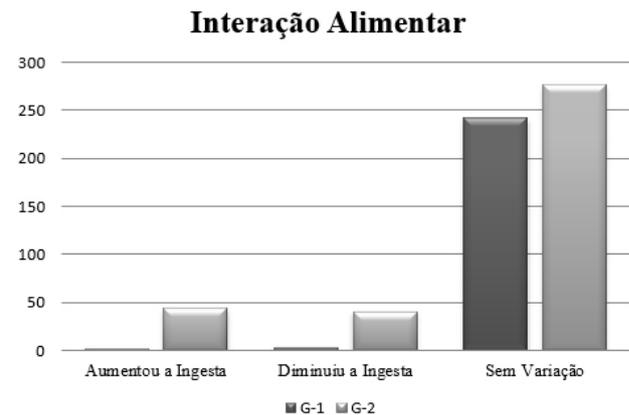
A análise da variável interação medicamentosa com a

Relação Normalizada Internacional alterada apresentou importância significativa, pois identificou-se que determinadas medicações causam alteração do exame, sejam para potencializar ou minimizar o efeito do anticoagulante oral; assim....assim como o ato de realizar procedimento ou tratamento clínico e/ou cirúrgico, obteve significância em relação ao exame alterado, pois nestas situações os usuários deixam de informar o Centro de Anticoagulante Oral e/ou o enfermeiro, sobre a suspensão e/ou desuso do anticoagulante oral e/ou a troca de trombolíticos do oral para o subcutâneo.

Já para interação alimentar, o hábito alimentar obteve significância na relação com o exame alterado, pois o ato de variar nas refeições a ingesta de alimentos ricos em vitamina K, o aumento exacerbado ou a diminuição ou a mudança de hábitos são preditores que causam alteração do exame.

Nota-se que, na figura 1, o grupo representado pelo grupo 1 (G-1 - exame não alterado), destacou-se prevalente na categoria sem variação. No entanto, o grupo 2 (G-2 - exame alterado) configurou-se significativo para ambas as categorias, aumento ou diminuição da ingesta de alimentos ricos em vitamina K.

Figura 1. Interação Alimentar. São Paulo, 2015.



Relacionada à prática de atividade física, a variável apresentou-se significativa em relação com o exame alterado, tanto no quesito iniciar e após o início do uso do anticoagulante oral, com novas práticas de atividades físicas, como também o término de atividade e/ou exercícios aeróbico devido ao aumento no catabolismo celular.

As condições clínicas ou problemas de saúde relacionados com o exame alterado obtiveram relação significativa, pois o usuário que apresentava história e/ou referia estado geral de gripe, diarreia, vômitos e infecções apresentaram o exame alterado.

Os outros fatores foram considerados, a fim de apresentar algum preditor clínico que poderia estar associado à interveniência de alterar o exame. Houve, portanto, importância significativa com essa variável, pois, fatores

como o uso de álcool, o ato de emagrecer ou engordar e o estresse exacerbado em algumas condições podem interferir no exame e alterá-lo.

Apresentou importância significativa, no exame alterado, as próprias complicações clínicas do uso do anticoagulante oral; esta é uma condição inevitável que poderá ocorrer, ou seja, o risco de sangramentos ou eventos tromboembólicos.

DISCUSSÃO

Na prática clínica, a estabilidade da anticoagulação está associada diretamente à adesão, assim como a vários fatores intervenientes: idade, escolaridade, renda familiar, interação alimentar e medicamentosa, comorbidades, polimorfismos genéticos, o uso errôneo do medicamento, esquecimento, procedimentos invasivos e cirúrgicos, problemas de saúde e outros fatores, como o estresse exacerbado, a bebida alcoólica, o emagrecimento ou aumento de peso, atividade física, e/ou qualquer situação que agrave a funcionalidade hepática e, conseqüentemente, altere o efeito esperado.

O uso inadequado do medicamento, como a manipulação da dose, o fazer uso da dose menor ou maior, ou até mesmo não usar o medicamento, foi um dos fatores mais presentes. Uma das dificuldades maiores é identificar a dose adequada do anticoagulante oral para cada paciente, podendo-se concluir que a ação do medicamento é influenciada por alguns fatores e estes devem ser considerados, como o uso de outros medicamentos que afetam a liberação ou absorção do fármaco, problemas técnicos de laboratório e a variabilidade de cada paciente frente ao medicamento e o seu uso incorreto.

A dose do anticoagulante oral varia de indivíduo para indivíduo, e deverá ser ajustada a fim de assegurar que o efeito do medicamento permaneça dentro da faixa terapêutica. Muitas das complicações relacionadas ao uso do medicamento, Marevan®, estão associadas à subdose (formação de trombo) e a overdose (sangramento), bem como à necessidade de buscar assistência de saúde em situações de sangramentos na gengiva, na urina e outros⁶.

Portanto, a ausência de orientações e recomendações apropriadas com propriedade e conhecimento, relativa aos cuidados dos usuários de anticoagulante oral no perioperatório de qualquer indicação clínica ou cirúrgica, pode refletir-se em uma variabilidade de práticas clínicas e repercussões na manutenção do nível terapêutico do medicamento.

Para procedimentos cirúrgicos ou invasivos, estudos consideram que o indivíduo em terapia com anticoagulante oral necessita requerer o medicamento parenteral no perioperatório. A decisão de parar com anticoagulante oral e passar para o antitrombótico é determinada pelo risco

de sangramento relacionado ao procedimento cirúrgico e também pelo risco de evoluir para uma trombose por doenças subjacentes⁷.

A base das interações medicamentosas que ocorre concomitante ao uso do anticoagulante oral, sendo mais ou menos importantes, está relacionada com os processos que envolvem farmacodinâmicas ou farmacocinéticas diversas: alteração da função plaquetária (ácido acetilsalicílico), lesão gastrointestinal associada (anti-inflamatórios não esteroides), alteração da síntese de vitamina K no trato gastrointestinal (antibióticos), as alterações no metabolismo da Warfarina (amiodarona®), e a interferência com o metabolismo da vitamina K (acetaminofeno)⁸.

As causas referentes às interações de maneira geral repercutem na redução do efeito terapêutico e podem aumentar o risco de formar coágulos ou potencializar o efeito terapêutico com riscos de sangramentos.

Porém, na redução do efeito, algumas considerações são importantes como a diminuição⁸ da absorção da Warfarina, pela ligação da colestiramina ou pela presença de alimentos no trato gastrointestinal; o aumento do volume de distribuição e diminuição do tempo da meia vida devido à hipoproteïnemia; o aumento do metabolismo referente à estimulação da CYP2C9 por outros medicamentos (barbitúricos); quantidade excessiva de alimentos ricos em vitamina K.

Quando ocorre o aumento do efeito da Warfarina devido à diminuição da metabolização do fármaco, isso decorre da inibição do CYP2C9 por outros medicamentos (fluxotina®); o deslocamento das ligações das proteínas pelos diuréticos e valproato de sódio e a deficiência do aporte de vitamina K⁸.

Dentre os medicamentos que influenciaram de forma significativa a dose requerida do ACO, sobressaem-se a amiodarona®, o fibrato® e a sinvastatina®. A amiodarona® reduz o metabolismo hepático e aumenta o efeito da Warfarina e o tempo de protrombina podendo interferir e aumentar o risco de sangramento com o uso concomitante desses medicamentos. A sinvastatina® potencializa o efeito da Warfarina, pois se liga às proteínas plasmáticas e reduz a agregação plaquetária, promovendo a formação de trombos⁹.

Quanto ao estresse psicológico, a literatura ressalta que pacientes que já tiveram tromboembolismo anterior tem uma associação com a variável estresse, raiva, depressão e ansiedade, repercutindo na diminuição do resultado do exame^{4,9}.

Para minimizar os riscos referentes às complicações pelo uso de anticoagulante oral, os profissionais da saúde, médicos, farmacêuticos e enfermeiros, são responsáveis em desenvolver programas educativos com orientações verbais, uso de vídeos instrucionais, grupos de apoio, visitas domiciliares, seguimento por telefone e indicadores de

qualidade do serviço executado⁶.

Os fatores predisponentes à anticoagulação oral relacionados ao uso contínuo especificamente indicados para doenças tromboembólicas e próteses valvares cardíacas, são de extrema relevância mundial, e repercutem em todos os países, haja visto que há recomendações publicadas internacionalmente, como as recomendações Europeias em 2012¹⁰ e as Americanas em 2014¹¹.

Limitações do estudo

Como limitação do estudo, pode-se apontar o seguimento observacional e transversal, direcionado à variável de desfecho, dos exames referentes à Relação Normatizada Internacional que se apresentaram dentro ou fora da faixa terapêutica, pois a escolha aleatória não randomizada poderia proporcionar resultados diferentes ou semelhantes.

Contribuições do estudo para a prática

Este estudo contribui em fortalecer o conhecimento de enfermeiros e profissionais de saúde que atuam com usuários de anticoagulantes orais por meio de tomadas de decisões direcionadas e focadas na manutenção da adesão durante o uso do medicamento, o tempo dentro da faixa

terapêutica recomendada conforme as diretrizes nacionais e internacionais e na melhoria e qualidade do atendimento desta população.

CONCLUSÃO

As consequências do uso inadequado do anticoagulante oral e a falta de conhecimento sobre a manipulação diária do medicamento são tão preocupantes quanto as complicações que podem ser geradas, devido a esse comportamento.

É relevante que os usuários sejam compreendidos, ademais o perfil do usuário de anticoagulante oral, assim como os fatores inerentes à não adesão, facilitam a estratificação das causas importantes que interferem e o enfermeiro neste cenário é coadjuvante nas tomadas de decisões focadas na segurança e qualidade da saúde desta população.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho, Análise e interpretação dos dados, Redação do artigo, Revisão crítica, Revisão final: Sérgio Henrique Simonetti; Ana Cristina Faro e Mancussi; Estela Regina Ferraz Bianchi.

REFERÊNCIAS

- Colet CFC, Holzle DEM, Seidler RE, Boff ETO, Amador TA, Heineck I. Conhecimento aos profissionais de saúde sobre o uso de varfarina em ambiente hospitalar. *Rev Soc Bras Clin Med*. [Internet]. 2016. [cited 2019 jan 13]; 14(4): 204-11. Available from: http://docs.bvsalud.org/biblioref/2016/12/827214/dezembro_204-211.pdf
- Fernandes CJCS, Alves Júnior JL, Gavilanes F, Prada LF, Morinaga LK, Souza R. Os novos anticoagulantes no tratamento do tromboembolismo venoso. *J Bras Pneumol*. [Internet]. 2016. [cited 2019 jan 23]; 42(2):146-54. Available from: http://www.scielo.br/pdf/jbpneu/v42n2/pt_1806-3713-jbpneu-42-02-00146.pdf
- Oldgren J, Wallentin L, Alexander JH, James S, Jönelid B, Steg G, et al. New oral anticoagulants in addition to single or dual antiplatelet therapy after an acute coronary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *European Heart Journal* [Internet]. 2013. [cited 2017 jan 10]; 34:1670-80. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3675388/pdf/eh049.pdf>. doi: 10.1093/eurheartj/eh049
- Araújo ACO, Domingues RB, Bellen BV. Determinação do INR: comparação entre método convencional e dispositivo portátil. *J Vasc Bras* [Internet]. 2014. [cited 2019 jan 22]; 13(2): 88-93. Available from: http://www.scielo.br/pdf/jvb/v13n2/pt_1677-5449-jvb-13-02-00088.pdf
- Colet C, Amador TA, Heineck. Therapeutic itinerary: trajectory for resolution of adverse events of patients using warfarin in Southern Brazil. *Braz J Pharm. Sci* [Internet]. 2018. [cited 2019 jan 25]; 54(3): e17738. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1984-82502018000300626&script=sci_arttext
- Pelegrino FM, Bolela F, Corbi ISA, Carvalho ARS, Dantas RAS. Educational protocol for patients on oral anticoagulant therapy: construction and validation. *Texto Contexto Enferm* [Internet]. 2014. [cited 2017 jan 20]; 23 (3): 799-806. Available from: <http://dx.doi.org/10.1590/0104-07072014001440013>
- Simonetti SH. Escore de Adesão para usuários de anticoagulante oral em um centro de cardiologia de São Paulo. São Paulo. Tese [Doutorado em Ciências] - Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo [Internet]. 2016. [cited 2019 jan 05]; 129p. Available from: <http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/83/83131/tde-12052017-11302.php>
- Silva PM. Old and new oral anticoagulants. *Pharmacological perspective*. *Rev Port Cardiol* [Internet]. 2012. [cited 2017 jan 24]; 31: 6-16. Available from: <http://www.elsevier.pt/pt/revistas/revista-portuguesa-cardiologia-334/pdf/S0870255112700343/S300/>
- Simonetti SH, Faro ACM, Bianchi ERF. Escore de Adesão para usuários de Anticoagulantes Oraís. *Int J Cardiovasc Sci*. 2018 [Internet]. [cited 2017 jan 20]; 31(4): 383-92. Available From: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S2359-56472018005003101&script=sci_arttext&tlng=pt
- Camm AJ, Lip GYH, Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. *European Heart Journal* [Internet]. 2015. [cited 2017 fev 26]; 33: 2719-47. Available from: <http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/ehj/33/21/2719.full.pdf>. doi: 10.1093/eurheartj/ehs253
- AHA/ACC/HRS (EUA). Guideline for the management of patients with atrial fibrillation. *Clinical Practice Guideline*. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2014. [cited 2017 fev 02]; 64(21):2246-80. Available from: <http://content.onlinejacc.org/article.aspx?articleid=1854230>. Doi: 10.1016/j.jacc.2014.03.021