



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA
MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

LUÍS DIOGO DE MELO FARIA FERNANDES

***Adesão terapêutica em doentes com acidente vascular cerebral
isquémico, previamente anticoagulados por fibrilhação auricular
não valvular***

ARTIGO CIENTÍFICO

ÁREA CIENTÍFICA DE FARMACOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

PROF. DRA. NATÁLIA ANTÓNIO

DR. JOÃO SARGENTO FREITAS

2017/2018

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, por todo o investimento em mim nestes 23 anos.

AGRADECIMENTOS

Quero agradecer especialmente à minha orientadora, a Professora Doutora Natália António, pela paciência, disponibilidade e acompanhamento incansáveis durante este ano de desenvolvimento deste trabalho.

Ao meu co-orientador, o Doutor João Sargento, um obrigado pela disponibilidade e ajuda.

Ao Doutor James Milner, à Doutora Ana Vera Marinho e ao Doutor Guilherme Mariano Pego por toda a ajuda na recolha dos dados.

ÍNDICE

Resumo	1
Abstract	3
Introdução	4
Métodos	6
Desenho de estudo e seleção da amostra	6
Protocolo do estudo	7
Análise estatística	8
Resultados	9
Caracterização global da amostra	9
Caracterização da amostra consoante classe de anticoagulante oral	10
Caracterização da amostra consoante a adesão terapêutica	11
Comparação do subgrupo de doentes sob NOAC consoante o esquema posológico de uma versus duas tomas diárias	14
Discussão	16
Conclusão	19
Bibliografia	20

RESUMO

Introdução: Os anticoagulantes orais não anti vitamínicos K (NOAC) constituem o tratamento preconizado como primeira linha na fibrilhação auricular (FA) não valvular, limitando o uso dos antivitamínicos K (AVK) aos doentes com concomitante patologia valvular ou *clearance* de creatinina inferior a 30 mL/min. No entanto, há poucos dados sobre a adesão terapêutica a estes fármacos. O objetivo deste estudo foi avaliar a adesão terapêutica e a adequação da dosagem dos anticoagulantes em doentes que sofreram um acidente vascular cerebral (AVC) isquémico, ainda que hipocoagulados por FA. Compararam-se, ainda, AVK com NOAC e os NOAC entre si, em termos de eficácia na prevenção do AVC e adesão terapêutica.

Métodos: Estudo prospetivo observacional, unicêntrico, onde foram incluídos 60 doentes consecutivos internados no serviço de Neurologia do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra desde novembro de 2016 a agosto de 2017, devido a um AVC isquémico associado a FA não valvular, apesar de cronicamente medicados com anticoagulante oral. Foram aplicadas duas escalas de avaliação da adesão terapêutica, *Brief Medication Questionnaire* (BMQ) e *Medição da Adesão ao Tratamento* (MAT), devidamente validadas para português. Foram comparadas as características dos doentes consoante a classe de anticoagulante, consoante a adesão à terapêutica e consoante o número de tomas diárias de NOAC.

Resultados: A média de idades era de 78,6±8,0 anos, com 51,7% dos pacientes do sexo masculino. Foram identificadas prescrições subterapêuticas em 43% dos doentes sob NOAC. Globalmente, de acordo com BMQ, a proporção de doentes com boa adesão terapêutica aos anticoagulantes foi de 63,3%. Os doentes aderentes eram mais frequentemente analfabetos (26,3% vs. 4,5, p=0,012). A proporção de doentes sob AVK com boa adesão terapêutica era significativamente superior à dos doentes sob NOAC (respetivamente, 83,3% vs. 54,8%, p=0,035 para BMQ e 5,9±0,3 vs. 5,5±0,7, p=0,044 para MAT). Entre os doentes sob NOAC,

os do regime unidiário apresentaram tendência para desenvolverem um enfarte total da circulação anterior (TACI) mais frequentemente que os doentes em regime bidiário (61,1% versus 38,9%, respetivamente, $p=0,093$).

Conclusão: Em doentes com AVC isquémico apesar de anticoagulação com anticoagulantes orais, os doentes anticoagulados com AVK apresentam melhor adesão à terapêutica que os doentes com NOAC. Constatou-se utilização de dosagens subterapêuticas numa proporção importante de doentes anticoagulados com NOAC. No subgrupo de doentes sob NOAC, parece haver uma tendência para AVC isquémicos mais extensos no regime de uma toma unidária, ainda que a adesão terapêutica não seja inferior à dos doentes com NOAC de regime bidiário.

Palavras-chave: acidente vascular cerebral; adesão terapêutica; administração oral; anticoagulantes; fibrilhação auricular.

ABREVIATURAS

AIT – acidente isquémico transitório; AVC – acidente vascular cerebral; AVK – anti vitamínicos K; BMQ – *Brief Medication Questionnaire*; EAM – enfarte agudo de miocárdio; FA – fibrilhação auricular; HTA – hipertensão arterial; INR – *international normalized ratio*; NOAC – anticoagulantes orais não anti vitamínicos K; MAT – *Medição da Adesão ao Tratamento*; MRCI – *Medication Regimen Complexity Index*; TACI – enfarte total da circulação anterior.

ABSTRACT

Introduction: Novel oral anticoagulants (NOAC) are the first line treatment for non-valvular atrial fibrillation (AF), limiting the use of vitamin K antagonists (VKA) to patients with concomitant valvular disease or a creatinine clearance below 30 mL/min. However, there is low data about therapeutic adherence to these drugs. The purpose of this study was the evaluation of therapeutic adherence and dosage of anticoagulants in patients who have suffered a ischemic stroke, even though they were hypocoagulated due to AF. VKA and NOAC were also compared to each other and NOAC to itself, in terms of efficiency in preventing stroke and therapeutic adherence.

Methods: Single-center observational prospective study, in which 60 consecutive patients admitted to the neurology department in Centro Hospitalar da Universidade de Coimbra were included, from November 2016 to August 2017, due to ischemic stroke associated with non-valvular AF, despite being chronically medicated with an oral anticoagulant. Two scales of evaluation of therapeutic adherence were performed, *Brief Medication Questionnaire* (BMQ) e *Medição da Adesão ao Tratamento* (MAT), duly validated in Portuguese. The characteristics of the patients were compared according to the class of the anticoagulant, according to therapeutic adherence and according to the number of intakes of NOAC.

Results: Mean age was $78,6\pm 8,0$ years, with 51,7% of patients being male. Subtherapeutic prescriptions were found in 43% of patients under NOAC. Globally, according to BMQ, the proportion of patients with good therapeutic adherence to anticoagulants was 63,3%. Adherent patients were more frequently analphabets (26,3% vs. 4,5%, $p=0,012$). The proportion of patients under VKA with good therapeutic adherence was significantly higher than patients under NOAC (respectively 83,3% vs, 54,8%, $p=0,035$ for BMQ and $5,9\pm 0,3$ vs. $5,5\pm 0,7$, $p=0,044$ for MAT). Among patients under NOAC, the ones under QD regimen showed a

tendency to develop a total anterior circulation infarction (TACI) more frequently than the ones under BID regimen (61,1% versus 38,9%, respectively, $p=0,093$).

Conclusion: In patients with ischemic stroke, while taking oral anticoagulants, anticoagulated patients under VKA present better therapeutic adherence than patients under NOAC. We found an important proportion of patients using subtherapeutic dosage. Among the patients under NOAC, it seems to be a tendency for more severe strokes in patients under QD regimen, even though their therapeutic adherence is not lower than patients with BID regimen of NOAC.

Keywords: administration, oral; anticoagulants; atrial fibrillation; stroke; treatment adherence and compliance.

INTRODUÇÃO

Estima-se que cerca de 33 milhões de pessoas por todo o mundo tenham fibrilhação auricular (FA) diagnosticada. No entanto, frequentemente o diagnóstico de FA acontece apenas na sequência das suas complicações, como acidente vascular cerebral (AVC) isquémico ou tromboembolismo sistémico (1). Para avaliação do risco de eventos cerebrais isquémicos de origem cardioembólica associado à FA, é recomendado utilizar o *score* CHA₂DS₂-VASc, estando indicada terapêutica anticoagulante se o *score* for igual ou superior a 1 no sexo masculino e igual ou superior a 2 no sexo feminino. Na ausência de estenose mitral moderada ou severa ou próteses valvulares mecânicas (que definem a fibrilhação auricular como valvular), e ausência de doença renal crónica com *clearance* de creatinina inferior a 30 mL/min, o tratamento preconizado como primeira linha são os anticoagulantes orais não anti vitamínicos K (NOAC). Os anti vitamínicos K (AVK), como a varfarina, continuam a ser preconizados como primeira linha na FA associada a essas duas situações onde os NOAC não estão indicados (2-5). Os NOAC atualmente comercializados em Portugal são o dabigatrano, o apixabano, o

rivaroxabano e o edoxabano, enquanto que dentro do grupo dos AVK, existe a varfarina e o acenocumarol. Os NOAC apresentam como vantagens, em relação aos AVK, um maior rácio eficácia/segurança, a não necessidade de vigiar o *international normalized ratio* (INR) e o início de ação rápido. No entanto o custo direto dos NOAC é mais elevado e a sua semivida mais curta. Importa ainda referir que a comodidade para o doente da não necessidade de monitorização do INR acarreta questões como a falta de informação sobre a adesão terapêutica e por outro lado, devido à semivida mais curta dos NOAC há a considerar o maior risco de eventos trombóticos em caso de má adesão ao tratamento (5-7).

Até à data, a adesão terapêutica aos NOAC tem sido pouco estudada, com resultados discrepantes entre estudos que relatam adesões que variam de 57% até 96%, sem, no entanto, conseguirem determinar preditores de má adesão aos mesmos (5, 6, 8-17). Por outro lado, existe pouca informação do mundo real comparando a eficácia dos vários NOAC entre si na prevenção do AVC em doentes com FA não valvular.

A anticoagulação oral a longo prazo reduz significativamente o risco de AVC isquémico associado à FA, no entanto, apesar da terapêutica anticoagulante, anualmente 1 a 2% dos doentes com FA sob NOAC e 1,6% dos doentes sob varfarina sofrem este evento embólico (18, 19).

À luz do conhecimento atual, torna-se relevante avaliar se a ocorrência de AVC isquémico apesar da prescrição com anticoagulante oral em doentes com FA não valvular está associada a fatores farmacocinéticos ou farmacodinâmicos dos anticoagulantes, a dosagem subterapêutica ou a má adesão à terapêutica por parte destes doentes. Seria de igual relevância perceber quais os fatores associados a má adesão terapêutica, de forma a tentar personalizar a escolha do melhor anticoagulante de acordo com o perfil do doente.

O objetivo deste estudo foi avaliar a adesão à terapêutica e a adequação da dosagem dos anticoagulantes em doentes cronicamente hipocoagulados por FA não valvular e que, apesar do tratamento com estes fármacos, sofrem um AVC isquémico. Pretendeu-se também comparar AVK com NOAC e os NOAC entre si, em termos de eficácia na prevenção do AVC e adesão terapêutica.

MÉTODOS

Desenho de estudo e seleção da amostra

Tratou-se de um estudo observacional prospetivo, onde foram incluídos 60 doentes consecutivos, internados no serviço de Neurologia do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra desde novembro de 2016 a agosto de 2017, devido a um AVC isquémico associado a FA não valvular, apesar de cronicamente medicados com terapêutica anticoagulante oral (varfarina, dabigatrano, apixabano, rivaroxabano ou edoxabano). O processo de seleção da amostra encontra-se descrito na figura 1. Este estudo foi aprovado pela Comissão de Ética da Administração Regional de Saúde do Centro. Todos os doentes assinaram consentimento informado e a investigação foi conduzida respeitando as recomendações internacionais sobre investigação clínica constantes da Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial.

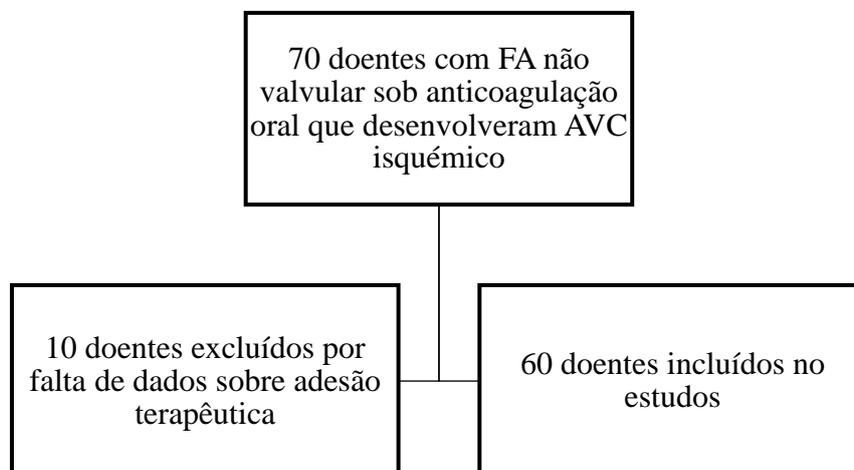


Figura 1. Fluxograma de seleção da amostra

Protocolo do estudo

Para cada doente foi reunida a seguinte informação: dados demográficos, condições socioeconómicas através da aplicação da escala de Graffar, grau de escolaridade, tipo de AVC – enfarte total da circulação anterior (TACI) ou não total – antecedentes, incluindo: hipertensão arterial (HTA), dislipidemia, diabetes mellitus, sedentarismo, insuficiência cardíaca, história de tromboembolismo/AVC/acidente isquémico transitório (AIT), doença coronária ou enfarte agudo de miocárdio (EAM) prévio, *score* CHA₂DS₂VASc, hábitos alcoólicos e tabágicos, função renal avaliada pela fórmula de Cockcroft-Gault, hábitos medicamentosos (incluindo tipo de anticoagulante oral, respetiva dosagem e posologia, INR (se aplicável), restante terapêutica farmacológica. Com base na informação relativa aos hábitos medicamentosos foi calculado o *Medication Regimen Complexity Index* (MRCI). Este índice é um instrumento devidamente validado, que avalia a complexidade da farmacoterapia independentemente das variáveis socioeconómicas, farmacológicas ou clínicas, baseando-se nas formas farmacêuticas utilizadas, frequência e outras informações adicionais dadas pelo prescriptor e que devem ser levadas em consideração pelos doentes para a correta administração do fármaco (20).

Com vista a avaliar a adesão ao tratamento anticoagulante, foram aplicadas duas escalas distintas a cada doente, devidamente validadas em português, *Brief Medication Questionnaire* (BMQ) (21) e *Medição da Adesão ao Tratamento* (MAT) (22).

A escala BMQ é composta por 3 grupos que identificam a adesão consoante o regime, as crenças e as recordações do tratamento, classificando os indivíduos em quatro categorias de adesão ao tratamento, consoante o número de respostas positivas em qualquer dos grupos: elevada adesão terapêutica (nenhuma resposta positiva), provável alta adesão terapêutica (uma resposta positiva), provável baixa adesão terapêutica (duas respostas positivas) e baixa adesão

terapêutica (três ou mais respostas positivas). Para este estudo, considerou-se como não aderentes ao tratamento os doentes com duas ou mais respostas positivas.

A escala MAT é composta por 7 itens que avaliam o comportamento do indivíduo em relação ao uso diário dos fármacos. As respostas são obtidas por meio de uma escala ordinal de 6 pontos que varia de sempre (1) a nunca (6). O nível de adesão obtém-se somando os valores de cada item e dividindo pelo número total de itens, resultando um valor de 1 a 6, onde valores mais elevados indicam maior adesão.

Análise estatística

As variáveis categóricas demográficas, as características clínicas e o tipo de anticoagulante utilizado foram descritos em frequência e percentagem e as variáveis numéricas foram apresentadas como média e desvio padrão.

Foi executada uma análise estatística comparativa dos doentes anticoagulados com varfarina relativamente aos doentes sob NOAC e análise comparativa dos doentes medicados com 2 tipos de NOAC: regime posológico de uma ou duas tomas diárias. Para identificar potenciais preditores de não adesão à terapêutica, utilizou-se a escala MAT na sua forma numérica e, para a escala BMQ, dicotomizou-se a população em estudo em não aderentes e aderentes, segundo os critérios definidos anteriormente. As variáveis categóricas dicotómicas foram comparadas com o teste do Qui-quadrado ou com o teste de Fisher, e as variáveis contínuas pelo teste de t-student ou Mann Whitney, conforme a normalidade da distribuição.

Foi aplicada a correlação de Spearman para comparação da acuidade das escalas de adesão terapêutica.

Para todos os testes estatísticos, um valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo. O tratamento estatístico dos dados foi executado com recurso ao programa *IBM SPSS Statistics 23*®.

RESULTADOS

Caracterização global da amostra

A média de idades foi $78,6 \pm 8,0$ anos, com 51,7% dos pacientes do sexo masculino. Relativamente às condições socioeconómicas, 56,6% dos doentes pertenciam à classe média ou média alta, com nenhum paciente a pertencer à classe alta. Nas habilitações literárias, 18,3% eram analfabetos e a maioria tinha apenas o ensino primário completo. Não foram encontrados doentes com graus académicos superiores a licenciatura. O *score* CHA₂DS₂-Vasc era em média de $4,3 \pm 1,4$, com os valores mínimo de 1 e máximo de 7. Foram identificadas dosagens subterapêuticas em 43% dos doentes sob NOAC, com 44% dos mesmos sob dabigatrano, 22% sob apixabano e 34% sob rivaroxabano. Os dados relativos às características da amostra global são apresentados na tabela 1.

Tabela 1. Características gerais dos doentes

Total de doentes		Total de doentes	
Doentes, n°	60	EAM prévio, %	11,7
Idade, média ± DP	$78,6 \pm 8,0$	Doença coronária, %	15
Sexo masculino, %	51,7	Insuficiência cardíaca, %	28,3
Condições socioeconómicas, %		Hábitos alcoólicos, %	25
Baixa	16,7	Hábitos tabágicos, %	20
Média-baixa	26,7	UMA,	$40,3 \pm 34,0$
Média	38,3	média ± DP	
Média-alta	18,3	Clearance de Creatinina, mL/min, média ± DP	$65,5 \pm 23,2$
Nível de ensino, %		ACO, %	
Analfabeto	18,3	Varfarina	30
Primário	58,3	NOAC	70
Secundário	11,7	Dosagem	43
Licenciatura	11,7	subterapêutica do	
CHA₂DS₂-Vasc, média ± DP	$4,3 \pm 1,4$	NOAC, %	
TACI, %	43,3	Medication Regimen	$20,6 \pm 9,7$
Sedentarismo, %	46,7	Complexity Index, média ± DP	
Dislipidemia, %	71,7	BMQ (aderente/não aderente), %	$63,3/36,7$
Diabetes Mellitus, %	28,3	MAT, média ± DP	$5,64 \pm 0,62$
HTA, %	81,7		
AVC/AIT prévio, %	28,3		

Legenda: ACO – anticoagulante oral; AIT – acidente isquémico transitório; AVC – acidente vascular cerebral; EAM – enfarte agudo de miocárdio; HTA – hipertensão arterial; UMA – unidades maço ano; TACI – enfarte total da circulação anterior.

Caracterização da amostra consoante classe de anticoagulante oral

Dezoito doentes (30%) estavam anticoagulados com varfarina e 42 (70%) com NOAC, de entre os quais 15,0% com apixabano, 23,3% com dabigatrano, 1,7% com edoxabano e 30,0% com rivaroxabano. Entre os doentes com NOAC, uma proporção muito importante (42,9%) encontrava-se com dosagem subterapêutica (19% sob dabigatrano 110 mg em vez de 150 mg 2 id, 9% sob apixabano 2,5 mg em vez de 5 mg 2 id e 14% sob rivaroxabano 15 mg em vez de 20 mg id).

Não foram relatados fármacos com potencial interação com a terapêutica anticoagulante. Quando comparamos os doentes cronicamente medicados com AVK com os doentes sob NOAC, foram encontradas diferenças na proporção de doentes aderentes e de doentes com antecedentes de EAM e de insuficiência cardíaca, que foi maior no grupo sob AVK. (Tabela 2)

Tabela 2. Comparação das características dos doentes consoante classe de anticoagulante oral

	Varfarina	NOAC	Valor p
Doentes, n° (%)	18 (30)	42 (70)	
Idade, média ± DP	79,2±10,4	78,4±6,9	0,740
Sexo masculino/feminino %	55,6/44,4	50,0/50,0	0,693
Condições socioeconómicas, %			0,396
Baixa	16,7	16,7	
Média-baixa	33,3	23,8	
Média	44,4	35,7	
Média-alta	5,6	23,8	
Nível de ensino, %			0,447
Analfabeto	27,8	14,3	
Primário	44,4	64,3	
Secundário	16,7	9,5	
Licenciatura	11,1	11,9	
CHA₂DS₂-Vasc, média ± DP	4,4±1,0	4,2±1,5	0,497
TACI, %	44,4	43,9	0,969
Sedentarismo, %	38,9	50,0	0,429
Dislipidemia, %	77,8	69,0	0,492
Diabetes Mellitus, %	27,8	28,6	0,950
HTA, %	88,9	78,6	0,478
AVC/AIT prévio, %	22,2	31,0	0,492
EAM prévio, %	27,8	4,8	0,011
Insuficiência cardíaca, %	44,4	21,4	0,070
Hábitos tabágicos, %	22,2	19,0	0,778
UMA, média ± DP	36,1±42,9	42,6±31,4	0,777
Hábitos alcoólicos, %	27,8	23,8	0,745
Clearance de Creatinina, mL/min, média ± DP	57,4±23,1	68,6±22,8	0,114
Medication Regimen Complexity Index, média ± DP	23,7±10,4	19,4±9,2	0,135
BMQ (aderente/não aderente), %	83,3/16,7	54,8/45,2	0,035
MAT, média ± DP	5,87±0,3	5,54±0,7	0,044

Legenda: ACO – anticoagulante oral; AIT – acidente isquémico transitório; AVC – acidente vascular cerebral; EAM – enfarte agudo de miocárdio; HTA – hipertensão arterial; UMA – unidades maço ano; TACI – enfarte total da circulação anterior.

Caracterização da amostra consoante a adesão terapêutica

Verificámos uma ótima correlação entre as duas escalas utilizadas para avaliação da adesão à terapêutica ($r=-0,955$, $p<0,001$). De acordo com a escala BMQ 63,3% dos doentes apresentavam boa adesão terapêutica. Foi constatado um *score* MAT médio de 5,6±0,6, com mínimo de 2,4 e máximo de 6,0. (Tabela 1) Entre os doentes aderentes à terapêutica anticoagulante oral, 26,3% eram analfabetos, mas entre os não aderentes apenas 4,5% eram analfabetos ($p=0,012$). O *score* CHA₂DS₂-Vasc era semelhante para aderentes e não aderentes

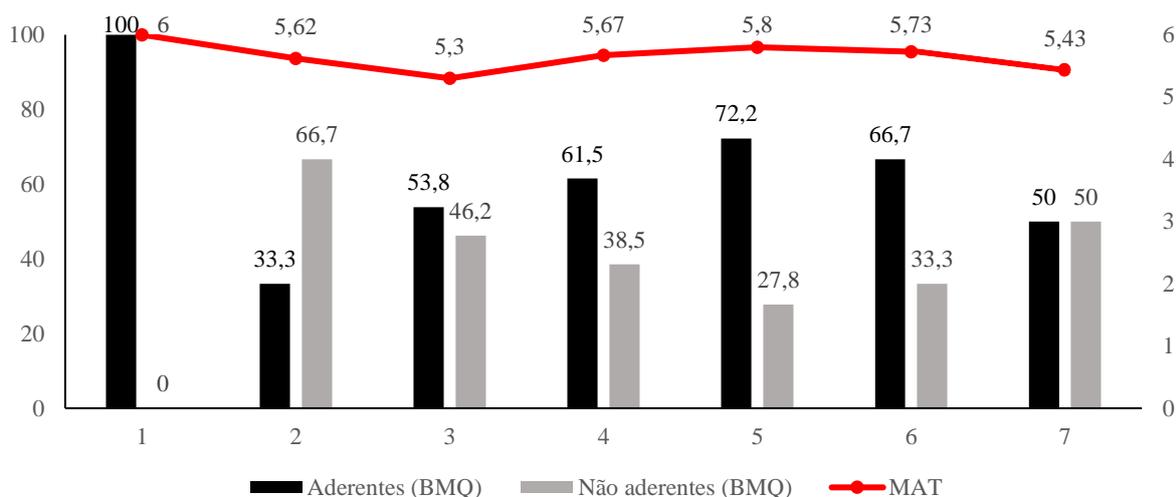
ao tratamento, segundo BMQ. (figura 2) Os restantes dados referentes às características clínicas e à adesão à terapêutica consoante as escalas aplicadas encontram-se nas tabelas 3.

Tabela 3. Comparação das características dos doentes consoante a adesão terapêutica pela escala BMQ

	Aderentes	Não aderentes	Valor p
Doentes, n° (%)	38 (63,3)	22 (36,7)	
Idade, média ± DP	79,1±8,9	77,8±6,3	0,553
Sexo masculino/feminino, %	55,3/44,7	45,5/55,3	0,317
Condições socioeconómicas, %			0,123
Baixa	23,7	4,5	
Média-baixa	26,3	27,3	
Média	28,9	54,5	
Média-alta	21,1	13,7	
Nível de ensino, %			0,012
Analfabeto	26,3	4,5	
Primário	44,7	81,8	
Secundário	18,5	0	
Licenciatura	10,5	13,6	
CHA₂DS₂-Vasc, média ± DP	4,34±1,38	4,18±1,37	0,665
TACI, %	47,4	38,1	0,492
Sedentarismo, %	52,6	36,4	0,224
Dislipidemia, %	71,1	72,7	0,890
Diabetes Mellitus, %	23,7	36,4	0,294
HTA, %	81,6	81,8	1,00
AVC/AIT prévio, %	34,2	18,2	0,184
EAM prévio, %	13,2	9,1	1,00
Insuficiência cardíaca, %	26,3	31,8	0,649
Hábitos tabágicos, %	23,7	13,6	0,507
UMA, média ± DP	38±32	47±46	0,710
Hábitos alcoólicos, %	23,7	27,3	0,757
Clearance de Creatinina, mL/min, média ± DP	64,2±21,9	68,1±26,2	0,57
ACO, %			0,035
Varfarina	39,5	13,6	
NOAC	60,5	86,4	
Dosagem subterapêutica do NOAC, %	47,8	36,8	0,815
Medication Regimen Complexity Index, média ± DP	21,6±10,0	18,8±9,0	0,297
MAT, média ± DP	5,99±0,03	5,03±67	

Legenda: ACO – anticoagulante oral; AIT – acidente isquémico transitório; AVC – acidente vascular cerebral; EAM – enfarte agudo de miocárdio; HTA – hipertensão arterial; UMA – unidades maço ano; TACI – enfarte total da circulação anterior.

Figura 2. Adesão terapêutica em função do score CHA_2DS_2 -Vasc



Dos 30% de doentes sob AVK, segundo a escala BMQ, 83,3% eram aderentes ($5,9 \pm 0,3$ segundo MAT), enquanto que dos 70% sob NOAC apenas 54,8% eram aderentes ao tratamento anticoagulante, com um score médio na escala MAT de $5,5 \pm 0,7$, ($p=0,035$ e $p=0,044$, respetivamente para BMQ e MAT). (Tabela 2) A restante distribuição dos fármacos hipocoagulantes e adesão terapêutica, consoante o fármaco, encontram-se expostos na tabela 4.

Tabela 4. Adesão à terapêutica consoante fármaco anticoagulante prescrito

	BMQ					MAT				
	Varfarina	Apixabano	Dabigatranano	Edoxabano	Rivaroxabano	Varfarina	Apixabano	Dabigatranano	Edoxabano	Rivaroxabano
Total, %	30	15	23,3	1,7	30	$5,87 \pm 0,3$	$5,48 \pm 0,54$	$5,60 \pm 0,51$	4,71	$5,57 \pm 88$
Aderente, %	83,3	44,4	50	0	66,7					
Valor p			0,107					0,111		

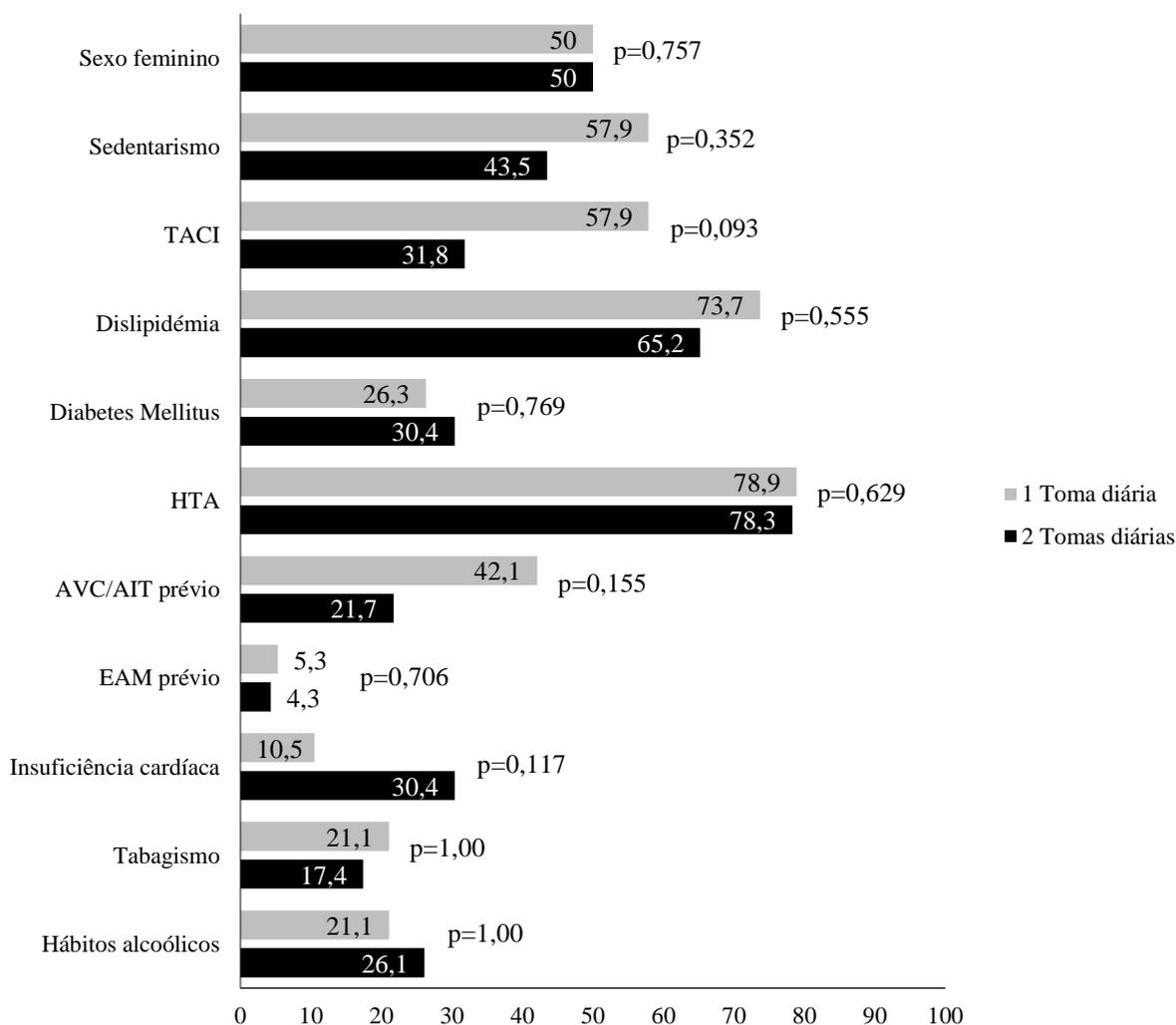
Comparação do subgrupo de doentes sob NOAC consoante o esquema posológico de uma versus duas tomas diárias

Ao comparar os doentes sob terapêutica anticoagulante com NOAC em função do número de tomas diárias, verificou-se que no grupo com uma toma (rivaroxabano ou edoxabano) a proporção de não adesão à terapêutica era menor que no grupo com duas tomas (apixabano ou dabigatran), no entanto esta diferença não foi estatisticamente significativa (36,8% versus 52,2%, respetivamente, $p=0,320$). (Figura 3) Constatou-se uma tendência para os doentes sob regime unidiário desenvolverem mais frequentemente TACI que os doentes do regime bidiário (57,9% versus 31,8% respetivamente, $p=0,093$). Os restantes dados desta comparação são apresentados na Tabela 5.

Tabela 5. Comparação dos doentes sob NOAC em função do número de tomas diárias

	1 toma diária	2 tomas diárias	Valor p
Doentes, n° (%)	19 (45,2)	23 (54,8)	
Idade, média ± DP	79,5±8,2	77,5±5,7	0,346
Condições socioeconómicas, %			0,392
Baixa	26,3	8,7	
Média-baixa	26,3	21,7	
Média	26,3	43,5	
Média-alta	21,1	26,1	
Nível de ensino, %			0,369
Analfabeto	21,1	8,7	
Primário	68,4	60,9	
Secundário	5,3	13	
Licenciatura	5,3	17,4	
CHA₂DS₂-Vasc, média ± DP	4,42±1,61	4,04±1,40	0,421
Clearance de Creatinina, mL/min, média ± DP	65,15±23,32	71,60±22,48	0,386
Medication Regimen Complexity Index, média ± DP	19,79±10,06	19,05±8,66	0,803

Figura 3. Comparação das características dos doentes em função do número de tomas diárias de NOAC. Resultados apresentados em percentagem.



Legenda: AIT – acidente isquémico transitório; AVC – acidente vascular cerebral; EAM – enfarte agudo de miocárdio; HTA – hipertensão arterial; UMA – unidades maço ano; TACI – enfarte total da circulação anterior.

Tabela 6. Comparação das características dos doentes em função do número de tomas diárias de NOAC.

	BMQ		MAT	
	Aderentes, %	Valor p	Média ± DP	Valor p
1 toma diária	36,8	0,320	5,55±0,86	0,356
2 tomas diárias	52,2		5,53±0,52	

DISCUSSÃO

Os principais achados deste trabalho foram que: 1) os doentes sob varfarina apresentam melhor adesão terapêutica que os doentes sob NOAC, 2) uma proporção significativa de doentes do mundo real encontra-se com dosagem subterapêutica de NOAC e 3) poderá existir uma tendência para a ocorrência de AVC mais extensos em doentes com regime de NOAC unidiário comparativamente com o regime bidiário.

Na população em estudo, constatou-se que o número de doentes com AVC isquémico sob NOAC foi bastante superior à dos doentes sob AVK, refletindo, provavelmente, o progressivo aumento da utilização de NOAC justificado pelo facto das atuais *guidelines* da *European Society of Cardiology* proporem estes fármacos (e não os AVK) como tratamento de primeira linha para a fibrilhação auricular não valvular (4). Dentro do grupo dos NOAC, o rivaroxabano foi o fármaco mais frequentemente encontrado, possivelmente por ser o fármaco líder de mercado português. A menor frequência encontrada em doentes sob apixabano e edoxabano reflete a introdução mais recente no mercado destes, em relação aos outros dois NOAC.

Verificou-se uma maior utilização de AVK em doentes com EAM prévio e antecedentes de insuficiência cardíaca, sugerindo que nos doentes mais graves do ponto de vista cardiovascular possa ainda haver algum receio na utilização dos anticoagulantes mais novos.

Constatou-se uma taxa de não adesão à terapêutica anticoagulante de quase 40%, em conformidade com estudos previamente publicados. Nos doentes com AVC isquémico apesar da anticoagulação oral, a adesão terapêutica foi significativamente melhor nos doentes hipocoagulados com varfarina, sugerindo que o controlo regular a que estes doentes são sujeitos parece contribuir de forma positiva para a adesão ao tratamento (5, 6, 8-17). A adesão à terapêutica parece ser superior nos doentes sem qualquer grau de escolaridade em relação aos doentes com o ensino primário completo e àqueles com uma licenciatura completa o que se

poderá prender com uma maior supervisão e controlo por parte de terceiros nas tomas dos fármacos.

No que diz respeito ao esquema posológico dos NOAC, estudos prévios sugerem superioridade do regime unidiário comparativamente com o regime bidiário no que diz respeito à adesão terapêutica, o que está em concordância com os dados obtidos neste trabalho, ainda que as diferenças não fossem estatisticamente significativas.

Desconhece-se, ainda, qual o regime posológico mais adequado em termos de prevenção dos efeitos tromboembólicos e de segurança com os NOAC. No entanto, existem dados que sugerem que em situações de má adesão terapêutica, no regime unidiário a falha de uma única toma poderá implicar maior desproteção em termos de risco cardioembólico que a falha de uma ou mesmo duas tomas de um NOAC no regime bidiário (5). De facto, os vários NOAC possuem semividas semelhantes (e sobreponíveis à semivida da enoxaparina), de cerca de 12 horas, o que leva a que alguns autores proponham que o esquema posológico mais adequado ao perfil farmacocinético dos NOAC seja o de duas tomas diárias. Esta linha de raciocínio pode suscitar conclusões contraditórias, uma vez que o regime unidiário parece associar-se a melhor adesão terapêutica, mas perante uma má adesão poderão resultar em piores prognósticos para os doentes (23-26). De modo interessante, no nosso trabalho, houve uma tendência para os doentes com uma toma diária de NOAC desenvolverem maior proporção de TACI comparativamente com os doentes com NOAC em regime bidiário.

Apesar da existência de testes laboratoriais para avaliar o estado de hipocoagulabilidade do doente, estes não podem ser utilizados para monitorização da adesão ao tratamento com NOAC como é feito para os AVK, uma vez que a sua interpretação é complexa e está altamente dependente da hora da última toma de anticoagulante aquando da colheita de sangue para análise (4, 5). É de extrema importância educar os doentes em cada consulta médica sobre as

modalidades de toma (unidiária ou bidiária), ou concomitantemente com as refeições no caso do rivaroxabano, reforçando a importância de uma adesão total ao tratamento prescrito e explicando o risco tromboembólico acrescido a que o doente é sujeito em caso de falha na toma de NOAC em virtude da rápida queda do efeito anticoagulante que irá ocorrer. Constituem medidas possíveis para aumentar a adesão à terapêutica: educação do doente para a relevância da boa adesão ao tratamento anticoagulante, envolvimento da família mais próxima do doente, para que também eles entendam a importância da adesão ao tratamento por parte do doente e assim o incentivem nessa direção, um calendário pré definido para *follow-up* que seja amplamente difundido por todos os cuidadores de saúde do doente, incluindo médicos, enfermeiros, farmacêuticos e outros prestadores de cuidados de saúde, sistemas eletrónicos que permitam a monitorização da adesão ao tratamento e auxiliares tecnológicos que permitam aos doentes recordarem-se da sua medicação, incluindo aplicações para *smartphones*, caixas de medicamentos com verificação eletrónica. Em doentes em que se suspeita de baixa adesão após várias tentativas de sensibilização para a adesão terapêutica e outras estratégias, está descrita que a alteração de um regime de NOAC para AVK deve ser equacionada (5).

Os erros de prescrição encontrados demonstram a importância da revisão da medicação nas várias consultas médicas, de modo a evitar que a eficácia dos mesmos seja inferior ao espectável, de forma a evitar, assim, a ocorrência de AVC.

As limitações deste estudo incluem o número reduzido de doentes e o facto de o estudo ser unicêntrico, o viés de memória inerente à aplicação dos questionários de adesão terapêutica e a própria condição aguda do doente pós-AVC que obrigaram a recorrer frequentemente aos parentes próximos para a recolha dos dados de adesão à terapêutica.

CONCLUSÃO

Em doentes que sofrem AVC isquémico apesar de cronicamente anticoagulados por FA, a proporção de doentes com má adesão terapêutica é considerável, verificando-se uma pior adesão nos doentes sob NOAC comparativamente aos doentes sob AVK. Nos doentes sob NOAC verifica-se frequentemente utilização de dosagens subterapêuticas. Estes dois fatores poderão justificar a ocorrência de AVC apesar da anticoagulação oral. Ainda que a adesão terapêutica dos doentes sob NOAC de regime unidiário não seja inferior à dos doentes sob NOAC de regime bidiário, verificámos uma tendência para AVC mais extensos sob NOAC de uma única toma diária.

BIBLIOGRAFIA

1. Freedman B, Potpara TS, Lip GY. Stroke prevention in atrial fibrillation. *Lancet*. 2016;388(10046):806-17.
2. Which oral anticoagulant for atrial fibrillation. *Med Lett Drugs Ther*. 2016;58(1492):45-6.
3. Fontana P, Robert-Ebadi H, Bounameaux H, Boehlen F, Righini M. Direct oral anticoagulants: a guide for daily practice. *Swiss Med Wkly*. 2016;146:w14286.
4. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *European Heart Journal*. 2016;37(38):2893-962.
5. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Diener HC, Hacke W, et al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace*. 2015;17(10):1467-507.
6. Polymeris AA, Traenka C, Hert L, Seiffge DJ, Peters N, De Marchis GM, et al. Frequency and Determinants of Adherence to Oral Anticoagulants in Stroke Patients with Atrial Fibrillation in Clinical Practice. *Eur Neurol*. 2016;76(3-4):187-93.
7. Suryanarayan D, Schulman S. When the rubber meets the road: adherence and persistence with non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and old oral anticoagulants in the real world-a problem or a myth ? *Semin Thromb Hemost*. 2014;40(8):852-9.
8. Castellucci LA, Shaw J, van der Salm K, Erkens P, Le Gal G, Petreich W, et al. Self-reported adherence to anticoagulation and its determinants using the Morisky medication adherence scale. *Thromb Res*. 2015;136(4):727-31.

9. Cutler TW, Chuang A, Huynh TD, Witt RG, Branch J, Pon T, et al. A retrospective descriptive analysis of patient adherence to dabigatran at a large academic medical center. *J Manag Care Spec Pharm.* 2014;20(10):1028-34.
10. Gorst-Rasmussen A, Skjoth F, Larsen TB, Rasmussen LH, Lip GY, Lane DA. Dabigatran adherence in atrial fibrillation patients during the first year after diagnosis: a nationwide cohort study. *J Thromb Haemost.* 2015;13(4):495-504.
11. Hanemaaijer S, Sodihardjo F, Horikx A, Wensing M, De Smet PA, Bouvy ML, et al. Trends in antithrombotic drug use and adherence to non-vitamin K oral anticoagulants in the Netherlands. *Int J Clin Pharm.* 2015;37(6):1128-35.
12. Luger S, Hohmann C, Niemann D, Kraft P, Gunreben I, Neumann-Haefelin T, et al. Adherence to oral anticoagulant therapy in secondary stroke prevention - impact of the novel oral anticoagulants. *Patient Prefer Adherence.* 2015;9:1695-705.
13. Sauer R, Sauer EM, Bobinger T, Blinzler C, Huttner HB, Schwab S, et al. Adherence to oral anticoagulation in secondary stroke prevention--the first year of direct oral anticoagulants. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2015;24(1):78-82.
14. Schulman S, Shortt B, Robinson M, Eikelboom JW. Adherence to anticoagulant treatment with dabigatran in a real-world setting. *J Thromb Haemost.* 2013;11(7):1295-9.
15. Shore S, Carey EP, Turakhia MP, Jackevicius CA, Cunningham F, Pilote L, et al. Adherence to dabigatran therapy and longitudinal patient outcomes: insights from the veterans health administration. *Am Heart J.* 2014;167(6):810-7.
16. Orensky IA, Holdford DA. Predictors of noncompliance with warfarin therapy in an outpatient anticoagulation clinic. *Pharmacotherapy.* 2005;25(12):1801-8.
17. Forslund T, Wettermark B, Hjemdahl P. Comparison of treatment persistence with different oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur J Clin Pharmacol.* 2016;72(3):329-38.

18. Hankey GJ, Norrving B, Hacke W, Steiner T. Management of acute stroke in patients taking novel oral anticoagulants. *Int J Stroke*. 2014;9(5):627-32.
19. Tung JM, Mamdani MM, Juurlink DN, Paterson JM, Kapral MK, Gomes T. Rates of ischemic stroke during warfarin treatment for atrial fibrillation. *Stroke*. 46. United States: 2015 American Heart Association, Inc.; 2015. p. 1120-2.
20. Melchior AC, Correr CJ, Fernandez-Llimos F. Translation and validation into Portuguese language of the medication regimen complexity index. *Arq Bras Cardiol*. 2007;89(4):210-8.
21. Ben AJ, Neumann CR, Mengue SS. The Brief Medication Questionnaire and Morisky-Green test to evaluate medication adherence. *Rev Saude Publica*. 2012;46(2):279-89.
22. Delgado AB, Lima ML. Contribution to concurrent validity of treatment adherence. *Psicologia, Saúde & Doenças*. 2001;2(2):81-100.
23. Vrijens B, Heidbuchel H. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: considerations on once- vs. twice-daily regimens and their potential impact on medication adherence. *Europace*. 2015;17(4):514-23.
24. Clemens A, Noack H, Brueckmann M, Lip GY. Twice- or once-daily dosing of novel oral anticoagulants for stroke prevention: a fixed-effects meta-analysis with predefined heterogeneity quality criteria. *PLoS One*. 2014;9(6):e99276.
25. Stangier J, Stahle H, Rathgen K, Fuhr R. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the direct oral thrombin inhibitor dabigatran in healthy elderly subjects. *Clin Pharmacokinet*. 2008;47(1):47-59.
26. Kubitz D, Becka M, Voith B, Zuehlsdorf M, Wensing G. Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of single doses of BAY 59-7939, an oral, direct factor Xa inhibitor. *Clin Pharmacol Ther*. 2005;78(4):412-21.