

Avaliação da associação entre a complexidade da farmacoterapia e qualidade da anticoagulação oral em pacientes em uso de varfarina

Sara de Sousa BARROS¹ , Josiane Moreira COSTA¹ , Mayara Oliveira ORTIZ¹ , Thais Roberta CORREIA¹ ,
Caryne Margotto BERTOLLO¹ , Maria Auxiliadora MARTINS¹ 

¹Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brasil

Autor correspondente: Barros SS, sarahsousa_@hotmail.com

Submetido em: 31-03-2023 Reapresentado em: 12-09-2023 Aceito em: 18-09-2023

Revisão por pares duplo-cego

Resumo

Objetivo: caracterizar pacientes de dois ambulatorios de anticoagulação em relação à complexidade da farmacoterapia e TTR, bem como avaliar se há associação entre essas duas variáveis. **Métodos:** A coleta de dados foi realizada por meio de aplicação de questionários e solicitação da prescrição. A análise da complexidade foi feita com base no *Medication Regimen Complexity Index* (MRCI), desenvolvido por George *et al.* (2004) e validado no português brasileiro por Melchior, Correr e Fernandez-Llimos (2007) com o título de Índice de Complexidade da Farmacoterapia (ICFT). As prescrições foram classificadas em níveis de complexidade de acordo com Pantuzza *et al.* (2018) que consideraram baixa complexidade o valor de MRCI total $\leq 9,0$ pontos; média complexidade como $9 < \text{total MRCI} \leq 16,5$ pontos; e alta complexidade como $\text{MRCI total} > 16,5$ pontos. Calculou-se o TTR de acordo com o método de interpolação linear descrito por Rosendaal *et al.* (1993) e expressou-se em porcentagem. **Resultados:** Foram incluídos 203 pacientes com idade >18 anos e em uso crônico de varfarina (>60 dias). A maioria dos pacientes, 66,5%, apresentou TTR inadequado ($<60\%$). **Conclusão:** O presente estudo permite inferir que não há relação estatisticamente relevante entre a complexidade e a qualidade da farmacoterapia nessa população, especificamente.

Palavras-chave: varfarina; anticoagulantes; tratamento farmacológico; coeficiente internacional normatizado.

Association evaluation between pharmacotherapy complexity and oral anticoagulation quality in patients using warfarin

Abstract

Objective: carry out the characterization and identification of the complexity of pharmacotherapy in patients treated in an anticoagulation clinic and associate it with the control of oral anticoagulation, through the TTR. **Methods:** Data collection was carried out through the application of questionnaires and prescription requests. The complexity analysis was based on the Medication Regimen Complexity Index (MRCI), developed by George *et al.* (2004) and validated in Brazilian Portuguese by Melchior, Correr and Fernandez-Llimos (2007) with the title of Pharmacotherapy Complexity Index (ICFT). Prescriptions were classified into levels of complexity according to Pantuzza *et al.* (2018) who considered the total MRCI value ≤ 9.0 points low complexity; medium complexity as $9 < \text{total MRCI} \leq 16.5$ points; and high complexity as $\text{total MRCI} > 16.5$ points. The TTR was calculated according to the linear interpolation method described by Rosendaal *et al.* (1993) and expressed as a percentage. **Results:** The sample consisted of 203 patients aged >18 years and on chronic warfarin use (>60 days). Most patients, 66.5%, had inadequate TTR ($<60\%$). **Conclusion:** The present study allows us to infer that there is no statistically relevant association between the complexity and quality of pharmacotherapy in this population, specifically.

Keywords: warfarin; anticoagulants; drug therapy; international normalized ratio.



Introdução

Os anticoagulantes orais (ACOs) abrangem tanto os antagonistas da vitamina K (AVKs), como a varfarina, quanto os anticoagulantes de ação direta.¹ A varfarina, cujo mecanismo de ação envolve a inibição das redutases e da síntese de fatores de coagulação dependentes de vitamina K, é considerada medicamento de escolha para trombopprofilaxia de pacientes com fibrilação atrial (FA), destacando-se aqueles portadores de próteses valvares mecânicas.²⁻⁴

Apesar dos benefícios do uso da varfarina, a efetividade do tratamento é fortemente influenciada por fatores intrínsecos ao indivíduo, como polimorfismos genéticos, idade e fatores ambientais e comportamentais, destacando-se interação com alimentos e outros medicamentos.⁴⁻⁶

Pacientes com idade igual ou superior a 65 anos possuem alta prevalência de doenças crônicas e comorbidades, culminando no uso de polifarmácia e, conseqüentemente, aumentando as chances de ocorrer uma farmacoterapia complexa, com maior possibilidade de problemas de adesão assim como interações com a varfarina.⁷⁻⁹

Diante da interferência de diversos fatores, o monitoramento da terapia anticoagulante é considerado necessário, sendo realizado por meio do exame relação normatizada internacional (RNI).¹ A qualidade da anticoagulação é mensurada por meio do *time in therapeutic range* (TTR) que estima a porcentagem de tempo que a RNI permanece na faixa terapêutica.^{10,11}

A complexidade consiste na classificação de todos os medicamentos contidos em uma prescrição a partir dos seguintes quesitos: (A) forma farmacêutica, (B) frequência de dose e (C) instruções especiais (partir ou triturar, administrar em horário específico).¹² Dessa forma, apesar de pouco explorada no contexto dos pacientes em uso de anticoagulantes, acredita-se que mensurações da complexidade da farmacoterapia possam auxiliar no entendimento do perfil das orientações contidas nas prescrições médicas e possíveis interferências desses fatores na qualidade da anticoagulação oral.

Considerando-se que o valor de TTR é um preditor importante de eventos adversos e tendo em vista a possível interferência da complexidade da farmacoterapia nesse desfecho, o presente estudo objetiva caracterizar pacientes em relação à complexidade da farmacoterapia e qualidade da anticoagulação oral (TTR), bem como identificar associação entre esses fatores.^{13,14}

Métodos

Trata-se de um estudo transversal, realizado em duas clínicas de anticoagulação (CA) situadas em dois hospitais de grande porte (hospital 1 e 2) localizados em Minas Gerais. As CAs de ambos hospitais utilizam o mesmo protocolo institucional para abordagem dos pacientes e são constituídas por equipes multiprofissionais (médicos, farmacêuticos e enfermeiros). Durante as consultas ambulatoriais, os pacientes são abordados em relação aos hábitos alimentares, consumo de bebidas alcoólicas e uso de medicamentos adicionais. Após abordagem e verificação dos resultados da mensuração da RNI, realiza-se ajuste da dose da varfarina e determina-se a data de retorno, conforme necessidade.

Os critérios de inclusão foram: idade \geq 18 anos, uso de varfarina por tempo $>$ 60 dias por fibrilação atrial valvar ou não valvar e atendimento em uma das CAs no período entre agosto e dezembro

de 2018. Em geral os pacientes possuíam RNI alvo entre 2-3, com exceção de situações nas quais a meta era 3.5-3.5 (como nos casos de alguns pacientes com prótese metálica). Entretanto, desde que o paciente apresentasse fibrilação atrial, RNI alvo não foi considerado uma fator de exclusão. Pacientes com apenas um resultado da RNI durante o período analisado foram excluídos, por impossibilitar o cálculo do TTR, bem como aqueles cujos dados do receituário do médico da atenção primária não foi possível de acessar.

Os pacientes foram abordados por estudantes de farmácia previamente treinados e convidados a participar do projeto por meio de uma entrevista com aplicação de questionário. Em caso positivo, além do questionário, solicitou-se a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Ademais, solicitou-se a cópia da prescrição médica realizada por médico referência no oferecimento de cuidados na atenção primária. Nos casos em que o paciente não portava a prescrição, foi solicitado o envio de cópia por meio de aplicativo de mensagem ou uma cópia a ser entregue na próxima consulta. Nos casos em que não foi possível acessar os receituários apresentados pelos pacientes, realizou-se consulta aos prontuários eletrônicos das CAs, no intuito de identificar registro de relato de uso de medicamentos na atenção primária. Ao considerar que o cálculo da complexidade é realizado a partir da análise da prescrição, medicamentos utilizados sem prescrição médica não foram contemplados no cálculo de complexidade farmacoterapêutica.

A análise da complexidade foi feita com base no MRCl, desenvolvido por George e colaboradores e validado no português brasileiro por Melchior e colaboradores, intitulado ICFT.^{12,15} A pontuação geral de cada indivíduo foi calculada somando-se a pontuação das três seções individuais para cada medicamento encontrado no receituário. As prescrições foram classificadas em níveis de complexidade de acordo com Pantuzza e colaboradores, sendo considerada baixa complexidade o valor de MRCl total \leq 9,0 pontos; média complexidade como $9 <$ total MRCl \leq 16,5 pontos e alta complexidade como MRCl total $>$ 16,5 pontos.¹⁶ Inicialmente, a análise foi realizada por acadêmicas de farmácia e os 47 resultados divergentes foram conferidos por uma terceira revisora, mestre em farmácia. No caso de situações não contempladas no documento validado, houve padronização de certas condutas (Tabela 1).

Tabela 1. Condutas não contempladas no MRCl.

Especificação das situações e condutas adotadas
Medicamentos de uso agudo não foram considerados.
Considerou-se “múltiplas doses”, em caso de prescrição de 1,5 comprimido ao dia,
Em caso de duas prescrições sem data e com a maioria dos medicamentos em comum, considerou-se a com maior número de medicamentos.
Em caso do paciente apresentar duas prescrições de medicamentos de uso crônico totalmente diferentes nos últimos três meses, considerou-se as duas.
Em caso de múltiplas prescrições do mesmo médico, considerou-se a mais recente.
Em caso de múltiplas prescrições de médicos diferentes: considerou-se todas como uma única prescrição durante a pontuação, excluindo-se medicamentos em comum, prescritos na mesma dosagem.
Medicamentos com instruções adicionais com os termos “manhã” e “jejum” na mesma frase pontuaram em duas categorias distintas na seção C (tomar/usar em horário específico e relação com alimento).
Medicamentos que são prescritos para só alguns dias na semana, ou por exemplo, a cada 21 dias, considerou-se, na seção B, “dias alternados ou menor frequência”.



Calculou-se o TTR de acordo com o método de interpolação linear descrito por Rosendaal e colaboradores. O resultado, expresso em porcentagem, requer o número mínimo de dois resultados de RNI.¹⁷ Considerou-se como inadequado o valor de TTR <60% e adequado o valor de TTR ≥60%. Em geral, um TTR <60% é considerado ineficiente.¹⁸

No presente estudo foram consideradas as seguintes variáveis: sexo, idade em anos, faixa etária, hospitais participantes, local de residência, alvo terapêutico, número de medicamentos, complexidade da farmacoterapia e classificação do TTR. Sexo, idade, local de residência e alvo terapêutico foram coletadas por meio de consulta ao prontuário eletrônico no sistema informatizado da instituição e conferência com o registro em prontuário físico. Para o cálculo do TTR, considerou-se todos os valores do exame RNI realizados por cada paciente no período entre agosto e dezembro de 2018, sendo que para isso foi emitido relatório do sistema informatizado de prontuários da instituição. A partir da emissão do relatório, realizou-se o cálculo do TTR por meio de interpolação linear.^{10,11}

Para análise de associação entre a complexidade farmacoterapêutica e o TTR, foi realizado o teste de análise de variância (ANOVA), devido a características das variáveis. O valor p foi calculado e, em seguida, foram determinados os intervalos de confiança das proporções de TTR adequado e inadequado por nível de complexidade da farmacoterapia (nível de confiança 0,95), objetivando indicar a margem de incerteza frente ao cálculo do valor p. Adicionalmente, foram construídos intervalos de confiança dos valores de TTR em função dos níveis de complexidade da farmacoterapia. Também realizou-se análise de associação entre variáveis categóricas e a complexidade da farmacoterapia. Para isso, optou-se pelo uso da regressão logística multinomial, uma vez que a classificação da complexidade apresenta três categorias. Como o cálculo da complexidade implica no número de medicamentos prescritos, não foi realizada análise de associação entre essa variável e a complexidade, por entender que seria um viés. Foi considerado um intervalo de 95% de confiança para todas as análises realizadas.

Esse estudo faz parte do projeto “Implantação de intervenção educacional em pacientes com controle inadequado de anticoagulação oral com antagonista da vitamina K atendidos em dois hospitais de ensino”, desenvolvido na Universidade Federal de Minas Gerais, aprovado pelo Comitê de Ética sob parecer de número CAAE 65928316.3.0000.5149. Como o desfecho do presente estudo se difere do estudo principal para qual o tamanho amostral foi calculado (em que apenas um paciente se negou a participar), considera-se a presente amostra (203 pacientes) como de conveniência.

Resultados

Um total de 217 pacientes foram abordados com o intuito de participarem do estudo, sendo 14 excluídos por impossibilidade de acesso aos receituários da atenção primária. As características clínicas e sociodemográficas dos pacientes encontram-se descritas na Tabela 2, destacando-se que a maioria apresentou

valores inadequados de TTR (66,5%). A mediana do número de medicamentos prescritos para os pacientes acompanhados foi de seis, sendo que 160 pacientes (78,81%) utilizavam cinco ou mais medicamentos no momento da análise.

Tabela 2. Características sociodemográficas e clínicas dos pacientes.

Variável	n (%)
Sexo	
Masculino	84 (41,38)
Feminino	119 (58,62)
Idade (anos) média ± DP	
Homens	67,3 ± 10 (15,1%)
Mulheres	62,8 ± 13 (20,3%)
Faixa etária (anos)	
<60	65 (32,02%)
60 – 69	62 (30,54%)
≥ 70	76 (37,44%)
Hospital	
Hospital 1	93 (45,81)
Hospital 2	110 (54,19)
Local de Residência	
Belo Horizonte	152 (74,88)
Região Metropolitana de Belo Horizonte	44 (21,67)
Interior de Minas Gerais	7 (3,45)
Alvo Terapêutico	
2 – 3	162 (79,80)
2,5 – 3,5	41 (20,20)
Nº de Medicamentos	
1 – 4	43 (21,18)
5 – 9	147 (72,41)
≥10	13 (6,40)
Complexidade	
Baixa	25 (12,32)
Média	78 (38,42)
Alta	100 (49,26)
Classificação do TTR	
Inadequado	135 (66,50)
Adequado	68 (33,50)

A descrição das variáveis em função dos valores de TTR encontra-se descrita na Tabela 3, destacando-se um maior percentual de pacientes com alta complexidade e TTR inadequado.

Ao realizar a análise em função dos valores de complexidade da farmacoterapia (Tabela 4), notou-se que pacientes com uma maior faixa etária tiveram uma complexidade mais alta, majoritariamente. Identificou-se também, que o sexo masculino foi maioria em baixa complexidade, enquanto o sexo feminino foi preponderante em alta e média complexidade.

Tabela 3. Caracterização dos pacientes em função dos valores de TTR.

Variável	TTR* < 60,0% - n (%) Inadequado	TTR* > 60,0% - n (%) Adequado	Total - n (%)
Complexidade			
Alta	65 (32,02)	35 (17,24)	100 (49,26)
Média	51 (25,12)	27 (13,30)	78 (38,42)
Baixa	19 (9,36)	6 (2,96)	25 (12,32)
Sexo			
Masculino	58 (28,57)	26 (12,81)	84 (41,38)
Feminino	77 (37,93)	42 (20,69)	119 (58,62)
Faixa etária			
<60 anos	47 (23,15)	18 (8,87)	65 (32,02)
<70 e ≥ 60	40 (24,14)	22 (10,84)	62 (30,54)
≥ 70	48 (23,65)	28 (13,79)	76 (37,44)
Hospital			
Hospital 1	66 (32,51)	27 (13,30)	93 (45,81)
Hospital 2	69 (33,99)	41 (20,20)	110 (54,19)
Local de residência			
Belo Horizonte	102 (50,25)	50 (24,63)	152 (74,88)
Região Metropolitana de Belo Horizonte	30 (14,78)	14 (6,90)	44 (21,67)
Interior de Minas Gerais	3 (1,48)	4 (1,97)	7 (3,45)
Alvo terapêutico			
2,0 – 3,0	105 (51,72)	57 (28,08)	162 (79,80)
2,5 – 3,5	30 (14,78)	11 (5,42)	41 (20,20)
Número de medicamentos			
1 – 4	31 (15,27)	12 (5,91)	43 (21,18)
5 – 9	96 (47,29)	51 (25,12)	147 (72,41)
≥10	8 (3,94)	5 (2,46)	13 (6,40)

Tabela 4. Caracterização dos pacientes em função dos valores de Índice de Complexidade da Farmacoterapia (ICFT), assim como análise da associação com a complexidade da farmacoterapia.

Variável	Complexidade da farmacoterapia n (%)		
	Baixa	Média	Alta
Sexo			
Masculino	15 (7,4)	34 (16,7)	35 (17,2)
Feminino	10 (4,9)	44 (21,7)	65 (32,0)
Faixa Etária (anos)			
<60	7 (3,4)	33 (16,3)	25 (12,3)
≥ 60 idade <70	7 (3,4)	21 (10,3)	34 (16,7)
≥ 70	11 (5,4)	24 (11,8)	41 (20,2)
Hospital			
Hospital 1	7 (3,4)	28 (13,8)	58 (28,6)
Hospital 2	18 (8,9)	50 (24,6)	42 (20,7)
Local de residência			
Belo Horizonte	22 (10,8)	61 (30,0)	69 (34,0)
R. Metropolitana	3 (1,5)	16 (7,9)	25 (12,3)
Interior	0 (0,0)	1 (0,5)	6 (3,0)
Alvo terapêutico			
2 – 3	23 (11,3)	57 (28,1)	82 (40,4)
2,5 – 3,5	2 (1,0)	21 (10,3)	18 (8,9)
Número de Medicamentos			
1 – 4	21 (10,3)	22 (10,8)	0 (0,0)
5 – 9	4 (2,0)	55 (27,1)	88 (43,3)
≥10	0 (0,0)	1 (0,5)	12 (5,9)

NA: não se aplica

Ao calcular o F no teste ANOVA, identificou-se significância estatística entre as associações ter RNI alvo entre 2,5 a 3,5 e apresentar média complexidade (P: 0,01); e residir no interior de Minas Gerais e apresentar média complexidade da farmacoterapia (P: 0,00).

Não identificou-se significância estatística ao avaliar associação entre os diferentes níveis de complexidade da farmacoterapia e o TTR (P=0,84).

Discussão

No presente estudo, não foi identificada associação estatisticamente relevante ($p=0,842$) entre a complexidade da farmacoterapia, mensurada pelo ICFT, e a qualidade da anticoagulação, mensurada pelo TTR. Adicionalmente, identificou-se inexistência de associação entre o nível de complexidade da farmacoterapia e o TTR. Embora diante da ausência de estudos que avaliem associação entre essas variáveis, outros autores observaram que a polifarmácia não deteriorou a qualidade da terapia com varfarina em pacientes com FA.¹⁹ Apesar do número de medicamentos ser apenas um dos itens que podem culminar em alta complexidade da farmacoterapia, deve-se considerar que 160 pacientes (78,81%) estavam utilizando 5 ou mais medicamentos no momento da análise.

O TTR médio foi $50,6 \pm 26,2\%$. A literatura também demonstrou médias de TTR inadequadas (42,02% e 56,6%, respectivamente) dentre os pacientes portadores de FA.^{20,21} Tal fato reforça a

necessidade de melhor identificar fatores que interferem na qualidade da anticoagulação visando a implementação de ações que promovam melhoria na qualidade da anticoagulação. Uma vez que os resultados de TTR, na amostra avaliada, foram majoritariamente inadequados (aproximadamente o dobro dos resultados adequados), o reflexo desta condição é observado nas faixas de complexidade. Houve predomínio de pacientes com TTR inadequado em todas as faixas de complexidade. Também identificou-se que a relação de TTR (inadequado/adequado) tende a aumentar à medida que a complexidade diminui, indicando que, na faixa de baixa complexidade, existe um maior número de pacientes classificados em TTR inadequado em relação aos classificados em adequado.

O Estatuto do Idoso do Brasil instituiu, como idoso, uma pessoa com idade igual ou superior a 60 anos.²² O grupo participante do estudo foi, predominantemente, idoso (67,98%), com idade média de 67,29±10 (CV 15%) e 62,81±13 (CV 20,3%) para o sexo feminino e masculino, respectivamente. Os pacientes com idade igual ou superior a 60 anos se situaram, majoritariamente, no grupo com médio e alto ICTF, bem como no grupo com TTR inadequado. Esses dados demonstram-se em consonância com outros estudos, os quais observaram que polifarmácia e alta complexidade eram fatores corriqueiros em idosos atendidos na atenção primária.⁷ No entanto, quando se avalia o grupo situado na categoria de TTR adequado, percebe-se que a maioria foi de pacientes ≥70 anos, em concordância com alguns estudos que sugeriram que o aumento da idade influenciou o TTR positivamente, possivelmente, devido à estratégias para aumentar a adesão nesse grupo.²³

Foi observado que a frequência de doses e instruções adicionais foram os componentes que mais favoreceram o aumento da complexidade.⁷ O fato de haver um maior número de medicamentos prescritos e/ou maior complexidade farmacoterapêutica não apresentou-se necessariamente interligado a um maior número de interações com a varfarina. Como exemplo, tem-se pacientes portadores de diabetes, visto que o uso simultâneo de antidiabéticos orais com a varfarina se associa a um risco aumentado de episódios de hipoglicemia, apesar de não interferir nas concentrações da varfarina.^{24,25}

No que diz respeito à diferença dos gêneros, o gênero masculino foi prevalente em alta e média complexidades, enquanto o feminino foi prevalente na baixa complexidade. Ainda assim, a maioria se situou no grupo com alta complexidade, para ambos os gêneros. Em paralelo, 77 (67,5%) mulheres de 119 tiveram TTR inadequado, enquanto 58 (69,1%) dos 84 homens também tiveram uma baixa qualidade da anticoagulação. Esse dado é concordante com um estudo retrospectivo e observacional, que identificou que as mulheres apresentaram valores de TTR mais baixos do que os homens.²⁶

As limitações deste estudo incluem o fato de que, caso o paciente não apresentasse cópia física ou digital da prescrição médica e fosse necessário consultar o prontuário eletrônico, medicamentos prescritos por médicos externos às CAs não foram contabilizados no cálculo de complexidade farmacoterapêutica. O instrumento utilizado para classificação dos pacientes em níveis de complexidade foi validado no português através de um estudo transversal com pacientes portadores de diabetes tipo 2¹², diferente da amostra do estudo em questão. Em paralelo, foram observadas situações não contempladas no ICFT, bem como disparidades entre os valores de corte para essa classificação, que podem acarretar em desvios nos resultados da correlação entre complexidade e qualidade da farmacoterapia.²⁷ A divisão

da amostra em grupos por comorbidades, talvez, pudesse ajudar no entendimento do perfil dos pacientes em alta complexidade farmacoterapêutica, conforme identificado em outro estudo.²⁸

Sobre a identificação de significância estatística entre as associações das variáveis ter RNI alvo entre 2,5 a 3,5 e apresentar média complexidade (P: 0,01); e residir no interior de Minas Gerais e apresentar média complexidade da farmacoterapia (P: 0,00), essas podem estar relacionadas ao fato de que pacientes com RNI alvo entre 2,5 e 3,5 são clinicamente mais complexos, o que pode gerar maior cautela dos médicos ao prescreverem medicamentos, além da realização do acompanhamento por um único médico. Também ressalta-se que os pacientes residentes no interior são encaminhados ao HC por seu perfil de complexidade clínica, o que também pode contribuir para maior cautela do médico responsável pelos cuidados ao prescrever medicamentos. Também é importante enfatizar que trata-se de uma análise exploratória, sendo que o estudo não permite, por exemplo, identificar o perfil de comorbidades dos pacientes, sendo que as variáveis RNI alvo e residir no interior, possam ser fatores de confusão da comorbidade. Dessa forma recomenda-se a realização de estudos com maior escopo, no intuito de melhor explorar essa associação encontrada.

Apesar de não ter sido possível associar a complexidade com a qualidade da anticoagulação, são bem estabelecidos os prejuízos que o aumento da complexidade do regime farmacoterapêutico pode causar na adesão ao tratamento, conforme previamente pontuado na literatura.^{29,30} Portanto, o estudo da maneira de associação com o aumento da complexidade são importantes para guiar os profissionais de saúde no cuidado, tornando-o individualizado e satisfatório. Entende-se a necessidade de realização de novos estudos que avaliem comorbidades, medicamentos ou associações que mais contribuam com o aumento da complexidade da farmacoterapia e sua relação com o TTR.

Conclusão

Houve um predomínio de pacientes com alta complexidade da farmacoterapia, bem como de pacientes com TTR inadequado. No entanto, não foi possível estabelecer uma associação estatisticamente relevante entre as medidas neste estudo. Análises subsequentes são necessárias para testar associações inferidas por meio da literatura, como estudos que sugerem piores desfechos clínicos com uma alta complexidade e baixos valores de TTR. Estudos direcionados ao melhor entendimento correlacional podem embasar políticas públicas de saúde que contribuam com o tratamento de pacientes em uso de varfarina.

Fontes de financiamento

Os autores declaram que a pesquisa recebeu financiamento da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) durante o projeto de doutorado que envolvia a intervenção educativa.

Colaboradores

SCC, JMC, CMB e MAM foram responsáveis pela concepção, análise e interpretação dos dados e MOO, SCC, JMC, TRC, CMB e MAM foram responsáveis pela redação do artigo e revisão crítica relevante do conteúdo intelectual.



Agradecimentos

Os autores agradecem ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico – CNPq e à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

Declaração de conflito de interesses

Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesses em relação a este artigo.

Referências

1. Wang M, Holbrook A, Lee M, *et al.* Barriers and facilitators to optimal oral anticoagulant management: a scoping review. *J Thromb Thrombolysis.* 2020; 50(3):697-714. doi: 10.1007/s11239-020-02056-0.
2. Weitz JI. Coagulação sanguínea e fármacos anticoagulantes, fibrinolíticos e antiplaquetários. In: Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC. *As bases farmacológicas da terapêutica*, 12 ed. Rio de Janeiro: Mcgraw Hill; 2012: 860-65.
3. Grzymala-Lubanski B, Svensson PJ, Renlund H, *et al.* Warfarin treatment quality and prognosis in patients with mechanical heart valve prosthesis. *Heart.* 2017;103(3):198-203. doi: 10.1136/heartjnl-2016-309585.
4. Andras A, Sala TA, Stewart M. Vitamin K antagonists versus low-molecular-weight heparin for the long term treatment of symptomatic venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;7(7):CD002001. doi: 10.1002/14651858.CD002001.
5. Ben RO, Brahim W, Ghali H, *et al.* Evaluation of the quality of long-term anticoagulation therapy with antivitamin-K in atrial fibrillation. *Ann Cardiol Angeiol.* 2019;68(2):80-86. doi: 10.1016/j.ancard.2018.08.024.
6. Teles JS, Fukuda EY, Feder D. Warfarin: pharmacological profile and drug interactions with antidepressants. *Einstein.* 2012;10(1):110-5. doi: 10.1590/s1679-45082012000100024. PMID: 23045839.
7. Pantuzza LLN, das Graças CM, Reis EA, *et al.* Factors associated with high medication regimen complexity in primary care older adults in Brazil. *Eur Geriatr Med.* 2020;11(2):279-287. doi: 10.1007/s41999-019-00275-0.
8. Wimmer BC, Cross AJ, Jakanovic N, *et al.* Clinical Outcomes Associated with Medication Regimen Complexity in Older People: A Systematic Review. *J Am Geriatr Soc.* 2017;65(4):747-753. doi: 10.1111/jgs.14682.
9. Vazquez SR. Drug-drug interactions in an era of multiple anticoagulants: a focus on clinically relevant drug interactions. *Blood.* 2018;132(21):2230-2239. doi: 10.1182/blood-2018-06-848747.
10. Ageno W, Gallus AS, Wittkowsky A, *et al.* Oral anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis. *American Col of Chest Physic Evidence-Based Clinic Pract Guidelines.* 2012;141(2):e44S-e88S. doi: 10.1378/chest.11-2292.
11. Guidoni CM. Estudo de utilização da varfarina em pacientes hospitalizados: análise de risco de interações medicamentosas e reações adversas [Tese de Doutorado em Ciências Farmacêuticas]. Universidade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Ribeirão Preto, 2012.
12. Melchior AC, Correr CJ, Fernández LF. Tradução e validação para o português do Medication Regimen Complexity Index. *Arq Bras Cardiol.* 2007;89(4):210-218. doi: 10.1590/S0066-782X2007001600001
13. Molteni M, Cimminiello C. Warfarin and atrial fibrillation: from ideal to real the warfarin affair. *Thromb J.* 2014;12(1):5. doi: 10.1186/1477-9560-12-5.
14. Faircloth JM, Miner KM, Alsaied T, *et al.* Time in therapeutic range as a marker for thrombotic and bleeding outcomes in Fontan patients. *J Thromb Thrombolysis.* 2017;44(1):38-47. doi: 10.1007/s11239-017-1499-8.
15. George J, Phun YT, Bailey MJ, *et al.* Development and validation of the medication regimen complexity index. *Ann Pharmacother.* 2004;38(9):1369-76. doi: 10.1345/aph.1D479.
16. Pantuzza LL, Ceccato MDGB, Silveira MR, *et al.* Validation and standardization of the Brazilian version of the Medication Regimen Complexity Index for older adults in primary care. *Geriatr Gerontol Int.* 2018;18(6):853-859. doi: 10.1111/ggi.13261.
17. Rosendaal FR, Cannegieter SC, van der Meer FJ, *et al.* A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy. *Thromb Haemost.* 1993;69(3):236-9.
18. Dinç AL, Kafes H, Şen T, *et al.* Time in therapeutic range values of patients using warfarin and factors that influence time in therapeutic range. *Turk Kardiyol Dern Ars.* 2021;49(6):463-473. doi: 10.5543/tkda.2021.21015.
19. Takamoto K, Sakamoto JI, Ito S, *et al.* Low Quality of Warfarin Therapy is Associated With Female Gender but Not With Polypharmacy in Patients With Atrial Fibrillation. *Front Pharmacol.* 2021;12:651799. doi: 10.3389/fphar.2021.651799.
20. Yimer NS, Abiye AA, Hussen SU, *et al.* Anticoagulation Control, Outcomes, and Associated Factors in Patients with Atrial Fibrillation Receiving Warfarin at Tertiary Care Hospital in Ethiopia. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2021;27:10760296211049786. doi: 10.1177/10760296211049786.
21. Silva MB, Szejder H, Vasconcellos R, *et al.* Terapia de Anticoagulação em Pacientes com Fibrilação Atrial não Valvar em Ambiente de Cuidado de Saúde Privado no Brasil: Um Estudo de Mundo Real. *Arq. Bras. Cardiol.* 2020;114(3):457-66. DOI: 10.36660/abc.20180076
22. Brasil. Presidência da República. Casa Civil. Subchefia para Assuntos Jurídicos. Decreto nº 8.842, de 4 de janeiro de 1994. Dispõe sobre a política nacional do idoso, cria o Conselho Nacional do Idoso e dá outras providências. *Diário Oficial da União, Brasília*, 1994.
23. Marcatto LR, Sacilotto L, Tavares LC, *et al.* Pharmaceutical Care Increases Time in Therapeutic Range of Patients With Poor Quality of Anticoagulation With Warfarin. *Front Pharmacol.* 2018;9:1052. doi: 10.3389/fphar.2018.01052.
24. Nam YH, Brensinger CM, Bilker WB, *et al.* Serious Hypoglycemia and Use of Warfarin in Combination With Sulfonylureas or Metformin. *Clin Pharmacol Ther.* 2019;105(1):210-218.



doi: 10.1002/cpt.1146.

25. IBM Micromedex Drug Ref. Warfarin. IBM Corporation; 2021. Available in: www.micromedexsolutions.com. Accessed on 23 nov 2021.
26. Corrochano M, Jiménez B, Millón J, *et al.* Patient self-management of oral anticoagulation with vitamin K antagonists in everyday practice: clinical outcomes in a single centre cohort after long-term follow-up. *BMC Cardiovasc Disord.* 2020;20(1):166. doi: 10.1186/s12872-020-01448-7.
27. Alves CV, Rocha SS, Silva VN, *et al.* Are Clinical Outcomes Associated With Medication Regimen Complexity? A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Pharmacother.* 2020;54(4):301-313. doi: 10.1177/1060028019886846.
28. Ramos LR, Tavares UL, Bertoldi AD, *et al.* Polifarmácia e polimorbidade em idosos no Brasil: um desafio em saúde pública. *Rev Saúde Públ.* 2016;50(2):9s. DOI: 10.1590/S1518-8787.2016050006145.
29. Alves CV, Rocha SS, Silva VN, *et al.* Medication Regimen Complexity Measured by MRCI: A Systematic Review to Identify Health Outcomes. *Ann Pharmacother.* 2018;52(11):1117-1134. doi: 10.1177/1060028018773691.
30. Colavecchia AC, Putney DR, Johnson ML, *et al.* Discharge medication complexity and 30-day heart failure readmissions. *Res Social Adm Pharm.* 2017;13(4):857-863. doi: 10.1016/j.sapharm.2016.10.002.

