

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde:
Infectologia e Medicina Tropical

Waleska Jaclyn Freitas Nunes de Sousa

**AVALIAÇÃO DOS FATORES ASSOCIADOS À NÃO ADESÃO AO
TRATAMENTO ANTICOAGULANTE ORAL**

Belo Horizonte
2021

Waleska Jaclyn Freitas Nunes de Sousa

**AVALIAÇÃO DOS FATORES ASSOCIADOS À NÃO ADESÃO AO
TRATAMENTO ANTICOAGULANTE ORAL**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação Ciências da Saúde: Infectologia e Medicina Tropical da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Orientadora: Profa. Dra. Maria Auxiliadora Parreiras Martins

Coorientadora: Profa. Dra. Nathália Sernizon Guimarães

Belo Horizonte
2021

Sousa, Waleska Jaclyn Freitas Nunes de.
SO725a Avaliação dos fatores associados à não adesão ao Tratamento Anticoagulante Oral [recursos eletrônicos]. / Waleska Jaclyn Freitas Nunes de Sousa. - - Belo Horizonte: 2021.

144f.: il.

Formato: PDF.

Requisitos do Sistema: Adobe Digital Editions.

Orientador (a): Maria Auxiliadora Parreiras Martins.

Área de concentração: Ciências da Saúde.

Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Anticoagulantes. 2. Cumarínicos. 3. Inibidores do Fator Xa. 4. Revisão Sistemática. 5. Tromboembolia. 6. Dissertação Acadêmica. I. Martins, Maria Auxiliadora Parreiras. II. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. III. Título.

NLM: QV 193

Bibliotecário responsável: Fabian Rodrigo dos Santos CRB-6/2697



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE INFECTOLOGIA E MEDICINA TROPICAL

FOLHA DE APROVAÇÃO

"AVALIAÇÃO DOS FATORES ASSOCIADOS À NÃO ADESÃO AO TRATAMENTO ANTICOAGULANTE ORAL"

WALESKA JACLYN FREITAS NUNES DE SOUSA

Dissertação de Mestrado defendida e aprovada, no dia 21 de dezembro de 2021, pela Banca Examinadora designada pelo Colegiado, como requisito para obtenção do grau de Mestre em Ciências da Saúde pelo Programa de Pós-Graduação em CIÊNCIAS DA SAÚDE - INFECTOLOGIA E MEDICINA TROPICAL, da Universidade Federal de Minas Gerais, constituída pelos seguintes professores:

PROF. ADRIANO MAX MOREIRA REIS

UFMG

PROFA. CLAUDMEIRE DIAS CARNEIRO DE ALMEIDA

EBSERH

PROFA. NATHALIA SERNIZON GUIMARÃES - Coorientadora

UFOP

PROFA. MARIA AUXILIADORA PARREIRAS MARTINS - Orientadora

UFMG

Belo Horizonte, 21 de dezembro de 2021.



Documento assinado eletronicamente por **Adriano Max Moreira Reis, Chefe de departamento**, em 21/12/2021, às 17:35, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Nathalia Sernizon Guimarães, Usuário Externo**, em 21/12/2021, às 17:55, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Maria Auxiliadora Parreiras Martins, Membro de comissão**, em 21/12/2021, às 19:30, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Claudmeire Dias Carneiro de Almeida, Usuário Externo**, em 22/12/2021, às 07:47, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **1162766** e o código CRC **C5D4AC89**.

DEDICATÓRIA

A Deus que torna os sonhos possíveis.

À família que é a base da minha vida.

Aos pacientes que nos ensinam todos os dias.

A todos aqueles que, por meio da pesquisa e sua aplicação, trazem
nova esperança ao mundo.

AGRADECIMENTOS

A Deus por todas as possibilidades de realizações de sonhos que sempre abençoou. Tudo sempre com Ele e para Ele.

Aos meus pais e irmãos, parte maior do amor que tenho. Minha mãe Mara, pai Baltazar, irmãos César e Audrey que são, ao mesmo tempo, porto e cais, incentivo e abrigo, casa fixa de sentimento onde tenho todo o apoio. Família só não é sinônimo de amor no dicionário, pois na vida é quase um pleonasmo.

Ao meu afilhado, que desde sempre me encantou com seu sorriso mais puro do mundo e trouxe luz para a minha vida.

Minha orientadora Dora e coorientadora Nathália, que proporcionaram imenso desenvolvimento no campo de conhecimento durante a jornada do mestrado. Com vocês cresci como pessoa, profissional e pesquisadora.

Aos professores da Faculdade de Farmácia que tanto me acolheram na trajetória da docência. Aos professores e funcionários do Programa de Pós-Graduação em Infectologia e Medicina Tropical por todo o suporte e oportunidade de elaboração e conclusão da pesquisa.

Aos amigos que me acompanharam durante a caminhada e aos novos que fiz a partir da Pós-graduação. Costumo dizer que o laço que formamos com as pessoas é a parte mais bonita dos caminhos por onde passamos. Vocês corroboram para a veracidade desse pensamento.

Um agradecimento especial aos pacientes da clínica de anticoagulação que tanto nos ensinam a cada consulta realizada e que contribuem com os projetos de pesquisa realizados na instituição.

EPÍGRAFE

*“Comprimidos aliviam a dor, mas só o amor
alivia o sofrimento.”*

Patch Adams

RESUMO

A não adesão ao uso de medicamentos é uma causa importante da permanência e agravamento de sintomas de doenças. A falha terapêutica dos anticoagulantes orais (ACO) pode ocasionar eventos tromboembólicos contribuindo para pior prognóstico, aumento da mortalidade e custos em saúde. O objetivo deste estudo foi avaliar os fatores associados à não adesão ao tratamento com ACO. A pesquisa foi realizada por meio de dois sub-estudos: (1) estudo de revisão sistemática da literatura e (2) estudo de coorte desenvolvido em uma clínica de anticoagulação em Belo Horizonte. (1) A revisão sistemática está registrada no PROSPERO sob o código CRD42020223555 e foi realizada por meio de busca nas bases de dados Medline (via PubMed), CINAHL, Embase e Lilacs com estratégia de busca com termos MesH e não MesH. Foi realizada, ainda, busca manual por estudos adicionais na literatura cinza (Google Scholar, MedNar, OpenGray, ProQuest Dissertations and Teses). (2) O estudo de coorte foi desenvolvido em uma clínica de anticoagulação no sudeste do Brasil. A coleta da informação de não adesão foi obtida por meio de autorrelato. Os dados (sociodemográficos, clínicos, farmacoterapêuticos e comportamentais) foram coletados durante as consultas agendadas para acompanhamento do resultado de anticoagulação e a associação com o desfecho foi obtida por meio de análise univariada com regressão de Poisson e multivariada testando modelos com as variáveis com $p < 0,20$. Como resultado, a revisão sistemática demonstrou que o sexo masculino, raça negra, hospitalização, eventos hemorrágicos, custo da varfarina e os escores HAS-BLED e Charlson foram associados como fatores de risco à não adesão. Em contrapartida, a raça branca, moradia rural, índice de massa corporal ≥ 30 kg/m², quantidade de medicamentos em uso e duração do tratamento foram descritos como fatores de proteção ao desfecho em pacientes em uso de varfarina e ACO de ação direta. No estudo de coorte realizado com avaliação do uso de varfarina, os resultados mostraram que a presença de hipertensão arterial, FA/flutter como indicação para o uso do derivado cumarínico, RNI entre 2,50-3,50 em comparação com 2,00-3,00, alto número de faltas às consultas e alta frequência de relatos de sangramento não grave foram fatores de risco associados à não-adesão, enquanto o alto TTR Rosendaal, uso de amiodarona e o uso de diuréticos estiveram associados como fator de proteção. O entendimento desses fatores pode trazer subsídios para o planejamento de intervenções que possam reduzir danos e promover uma terapia segura e efetiva.

Palavras-chave: Anticoagulação. Anticoagulantes orais. Derivados cumarínicos. Estudos epidemiológicos. Falha terapêutica. Não adesão. Varfarina.

ABSTRACT

Non-adherence to medication use is an important cause of the permanence and worsening of disease symptoms. Treatment failure with oral anticoagulants (OAC) may lead to thromboembolic events, contributing to a worse prognosis, increased mortality, and health care costs. The aim of this study was to assess factors associated with non-adherence to OC treatment. The research was carried out by two sub-studies: (1) a systematic literature review and (2) a cohort study developed in an anticoagulation clinic in Belo Horizonte. (1) The systematic review is registered in PROSPERO under code CRD42020223555 and was carried out by searching Medline (via PubMed), CINAHL, Embase, and Lilacs databases with a search strategy using MesH and non-MesH terms. A manual search for additional studies in gray literature (Google Scholar, MedNar, OpenGray, ProQuest Dissertations and Theses) was also performed. (2) The cohort study was developed in an anticoagulation clinic in Southeastern Brazil. Non-adherence information was collected by self-report. Data (sociodemographic, clinical, pharmacotherapeutic and behavioral) were collected during scheduled appointments for anticoagulation follow-up and association with the outcome was obtained by univariate analysis with Poisson regression and multivariate testing models with variables with $p < 0.20$. As a result, the systematic review showed that male sex, black race, hospitalization, bleeding events, cost of warfarin, and HAS-BLED and Charlson scores were associated as risk factors for non-adherence. In contrast, white race, rural housing, body mass index ≥ 30 kg/m², amount of medication in use, and duration of treatment were described as protective factors for outcome in patients taking warfarin and direct-acting OACs. In the cohort study conducted with evaluation of warfarin use, the results showed that the presence of hypertension, AF/flutter as an indication for the use of the coumarin derivative, INR between 2.50-3.50 compared to 2.00-3.00, high number of missed appointments and high frequency of reports of non-severe bleeding were risk factors associated with non-adherence, while high Rosendaal TTR, use of amiodarone and the use of diuretics were associated as a protective factor. Understanding these factors may bring subsidies for planning interventions that can reduce harm and promote safe and effective therapy.

Keywords: Anticoagulation. Oral Anticoagulants. Coumarin derivatives. Epidemiological studies. Treatment failure. Nonadherence. Warfarin.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

| | |
|--|----|
| Gráfico 1 - Total de auxílio-doença concedido por ano entre 2006 e 2019 devido a doenças do aparelho circulatório..... | 19 |
| Figura 1 - Fases da hemostasia | 21 |
| Figura 2 - Cascata de coagulação com a sinalização da via intrínseca e extrínseca | 23 |
| Figura 3 - Semelhança estrutural entre as moléculas de varfarina e vitamina K..... | 25 |
| Figura 4 – Etapas da não adesão | 29 |
| Quadro 1 - Vantagens e desvantagens dos métodos diretos e indiretos | 30 |

Revisão Sistemática

| | |
|--|----|
| Figure 1 - PRISMA 2020 flowchart for the selection of studies..... | 50 |
|--|----|

LISTA DE TABELAS

Revisão Sistemática

| | |
|---|----|
| Table 1 - Description of results extracted from the selected articles assessing factors associated with non-adherence to oral anticoagulation | 51 |
| Table 2 - Associated factors for non-adherence to oral anticoagulation reported by the selected studies | 58 |
| Table 3 - Newcastle-Ottawa scale for cohort studies | 68 |
| Table 4 - ARHQ scale for cross-sectional studies | 68 |

Estudo de Coorte

| | |
|---|----|
| Table 1 - Descriptive data of sociodemographics, clinical data, behavior and the frequency of self-reported non-adherence in patients on warfarin | 88 |
| Table 2 - Multivariate model employing as dependent variable the number of reports of non-adherence events to warfarin therapy | 91 |

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

| | |
|----------|---|
| ACO | Anticoagulantes orais |
| ACTS | Do inglês <i>Anti-Clot Treatment Scale</i> |
| AIT | Acidente isquêmico transitório |
| AMI | Do inglês <i>Acute myocardial infarction</i> |
| aOR | Do inglês <i>Ajusted odds ratio</i> |
| ARHQ | <i>Agency for Research and Health Quality</i> |
| AT | Antitrombina |
| AVC | Acidente vascular cerebral |
| BMI | Do inglês <i>Body mass index</i> |
| CAPES | Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior |
| CCSE | Do inglês <i>Cognitive capacity screening examination</i> |
| CNPq | Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico |
| COPD | Do inglês <i>Chronic obstructive pulmonary disease</i> |
| CVA | Do inglês <i>Cerebrovascular accident</i> |
| DCNT | Doenças crônicas não transmissíveis |
| DCV | Doenças cardiovasculares |
| DOAC | Do inglês <i>Direct oral anticoagulant</i> |
| eGFR-EPI | Do inglês <i>Estimated glomerular filtration rate</i> |
| FA | Fibrilação atrial |
| FAPEMIG | Fundação de Amparo à Pesquisa de Minas Gerais |
| FT | Fator tecidual |
| FVW | Fator de Von Willebrand |
| IC | Intervalo de confiança |
| INR | Do inglês <i>International normalized ratio</i> |
| INSS | Instituto Nacional de Seguridade Social |
| IRR | Do inglês <i>Incident risk ratio</i> |
| LILACS | Literatura Latino Americana e do Caribe |
| MBMD | Do inglês <i>Million behavioral medicine diagnostic</i> |
| MEMS | Do inglês <i>Medication event monitor system</i> |
| MeSH | Do inglês <i>Medical subject headings</i> |
| MMAS-8 | Do inglês <i>Medication adherence scale</i> |

| | |
|-----------|---|
| MPP | Medicamento potencialmente perigoso |
| MPR | Do inglês <i>Medication Possession Ratio</i> |
| NA | Do inglês <i>Not applicable</i> |
| NCD | Do inglês <i>Necessity-concerns differential score</i> |
| NI | Do inglês <i>Not indicated</i> |
| NOAC | Do inglês <i>Non VKA oral anticoagulant</i> ou <i>Novel oral anticoagulant</i> |
| OAC | Do inglês <i>oral anticoagulant</i> |
| OMS | Organização Mundial da Saúde |
| OR | Do inglês <i>Odds ratio</i> |
| PDC | Do inglês <i>Proportion of days covered</i> |
| PRISMA | Do inglês <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i> |
| PRPq-UFMG | Pró-reitoria de Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais |
| RNI | Razão normalizada internacional |
| RR | Do inglês <i>Relative risk</i> |
| SD | Do inglês <i>Standard deviation</i> |
| SF-36 MCS | Do inglês <i>Short Form 36 Mental Component Score</i> |
| SODA | Do inglês <i>Specific oral direct anticoagulant</i> |
| SUS | Sistema Único de Saúde |
| TCLE | Termo de consentimento livre e esclarecido |
| TEP | Tromboembolismo pulmonar |
| TEV | Tromboembolismo venoso |
| TFPI | Inibidor da via do fator tissular |
| TIA | Do inglês <i>Transient ischemic Attack</i> |
| TSOAC | Do inglês <i>Target Specific Oral Anticoagulant</i> |
| TTR | Do inglês <i>Time in Therapeutic Range</i> |
| TVP | Trombose venosa profunda |
| UFMG | Universidade Federal de Minas Gerais |
| USA | Do inglês <i>The United States of America</i> |
| WRKT | Do inglês <i>Warfarin related knowledge test</i> |

SUMÁRIO

| | |
|--|----|
| CONSIDERAÇÕES INICIAIS | 15 |
| INTRODUÇÃO..... | 16 |
| 2. REVISÃO DA LITERATURA | 18 |
| 2.1 Doenças cardiovasculares..... | 18 |
| 2.2 Hemostasia e a cascata de coagulação..... | 20 |
| 2.3 Derivado cumarínico: varfarina..... | 24 |
| 2.4 Anticoagulantes orais de ação direta | 27 |
| 2.5 Não-adesão ao tratamento medicamentoso | 28 |
| 2.6 Não adesão ao tratamento com ACO | 32 |
| 3. OBJETIVOS | 34 |
| 3.1 Objetivo geral | 34 |
| 3.2 Objetivos específicos..... | 34 |
| 4. MÉTODOS | 35 |
| 4.1. Métodos da revisão sistemática | 35 |
| 4.1.1. Protocolo da revisão sistemática | 35 |
| 4.1.2 Informações da pesquisa..... | 35 |
| 4.1.2.1 Estratégias de busca..... | 36 |
| 4.1.1.2 Seleção dos estudos | 37 |
| 4.1.1.2.1 Critérios de inclusão e exclusão | 37 |
| 4.1.1.2.2 Medida do desfecho de interesse | 38 |
| 4.1.1.3 Processo de coleta de dados | 38 |
| 4.1.1.4 Extração de dados..... | 38 |
| 4.1.1.5 Descrição dos dados | 39 |
| 4.1.1.6 Avaliação da qualidade..... | 39 |
| 4.2 Coorte retrospectiva..... | 39 |
| 4.2.1 Desenho do estudo..... | 39 |
| 4.2.2 Local do estudo..... | 39 |
| 4.2.3 Aprovação ética | 40 |
| 4.2.4 Seleção dos participantes..... | 40 |
| 4.2.5 Coleta de dados..... | 40 |
| 4.2.6 Análise estatística | 41 |
| 5. RESULTADOS | 42 |
| 5.1 Revisão sistemática | 43 |
| 5.2 Estudo de coorte | 82 |

| | |
|--|-----|
| 6. CONSIDERAÇÕES FINAIS | 99 |
| REFERÊNCIAS | 100 |
| ANEXO A - Aprovação do projeto de pesquisa pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG | 113 |
| ANEXO B: Protocolo de revisão sistemática na Revista Saúde Coletiva (Barueri) | 114 |
| ANEXO C – Status da submissão da revisão sistemática | 139 |
| ANEXO D - Resumo publicado em evento nacional – I Congresso Brasileiro de Farmacoterapia e Farmácia Clínica | 133 |
| ANEXO E – Resumo publicado em evento internacional – ISTH 2021..... | 141 |

CONSIDERAÇÕES INICIAIS

Após finalizar a graduação em Farmácia, a possibilidade de ingressar no mestrado abriu um mundo de possibilidades. Nesses anos, tive a oportunidade de participar como farmacêutica voluntária no projeto de extensão intitulado “Cuidado Farmacêutico a Cardiopatas Chagásicos e Não Chagásicos Atendidos em Clínica de Anticoagulação do Hospital das Clínicas da UFMG” (Registro SIEX UFMG 401490) desenvolvido no Hospital das Clínicas da UFMG que também sediou o presente estudo. Prestar atendimento clínico aos pacientes em uso de anticoagulantes orais possibilitou-me entender o processo da não-adesão, principalmente devido aos impactos da falha terapêutica destes medicamentos evidenciados na prática clínica.

Além disso, pude colaborar em outros projetos de mestrado e doutorado, aprimorando meu conhecimento e habilidades na redação científica, processo de publicação e parcerias de pesquisa. A experiência em docência veio por meio do estágio em docência e, posteriormente, com a formalização do contrato de professor voluntário para elaborar e ministrar aulas nas disciplinas da graduação em Farmácia no Departamento de Produtos Farmacêuticos da Faculdade de Farmácia da UFMG. Ainda nesse contexto, houve participação como monitora em disciplinas da Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Infectologia e Medicina Tropical, o que me proporcionou maior contato com o conteúdo das disciplinas ofertadas e interação com os alunos.

A apresentação de projetos em congressos e eventos nacionais e internacionais foi ferramenta importante para divulgação de resultados, sendo também um meio para divulgar a pesquisa que estava sendo desenvolvida e ressaltar a importância do tema para a prática no cuidado ao paciente.

Todas as experiências foram fundamentais para uma formação mais completa, e sou grata por tudo o que foi possível realizar desde o início do mestrado até agora. Sigamos sempre acreditando na pesquisa científica, na força e importância dos pesquisadores.

INTRODUÇÃO

O envelhecimento populacional traz aumento da prevalência de doenças crônicas como as cardiovasculares (DCV), que são capazes de impactar no aumento nos custos da saúde e redução no bem-estar dos indivíduos acometidos (STEVENS *et al.*, 2018). No Brasil, as doenças do aparelho circulatório levaram a 5,6 milhões de óbitos no período de 1990 a 2011, sendo responsáveis também por 17,5 milhões de mortes em todo o mundo em 2012, com projeção de aumento do número de casos para 22,2 milhões em 2030 (ORGANIZAÇÃO MUNDIA DA SAÚDE, 2014). Além disso, ainda no cenário nacional, foram também responsáveis pelo gasto estimado de R\$ 37 bilhões de reais somente no ano de 2015, englobando custos com a mortalidade, internações, consultas e perda de produtividade (SIQUEIRA, SIQUEIRA-FILHO, LAND, 2017).

Entre as DCV, a fibrilação atrial (FA) é a principal arritmia sustentada responsável pelas internações hospitalares por alterações do ritmo cardíaco, estando associada com aumento da mortalidade (BENJAMIN *et al.*, 1998; MOUNTANTONAKIS *et al.*, 2012; NADERI, BESTWICK, WALD, 2012; KORNEJ *et al.*, 2020), com estimativa da existência de mais de 37 milhões de casos em todo o mundo (LIPPI, SANCHIS-GOMAR, CERVELLIN, 2021). Devido ao aumento no risco de evento tromboembólico no contexto de batimentos cardíacos irregulares com promoção da estase sanguínea, a principal complicação decorrente é o acidente vascular cerebral (AVC) isquêmico (CABRAL *et al.*, 2004). Nesse cenário, a tromboprolifaxia primária e secundária é recomendada.

A varfarina, que é um derivado cumarínico, consiste num dos principais (ACO) empregados para tromboprolifaxia primária e secundária de AVC em pacientes com FA (SPIESS, 2009), reduzindo o risco de ocorrência do evento isquêmico em aproximadamente 64% (HART, PEARCE, AGUILAR, 2007). No entanto, ainda que haja benefícios com o seu uso, nem todos os pacientes elegíveis para terapia com o ACO recebem a prescrição do medicamento (SUDLOW *et al.*, 1998; CONNOLLY, 1999; MARCOLINO *et al.*, 2015; CHAPMAN *et al.*, 2017), configurando uma deficiência no rastreamento de paciente com FA e que acabam não recebendo cobertura terapêutica.

O uso da varfarina requer cuidados devido ao estreito índice terapêutico, sendo classificado como um medicamento potencialmente perigoso (MPP) (INSTITUTO PARA PRÁTICAS SEGURAS NO USO DO MEDICAMENTO, 2019). Devido a isso, o uso deste ACO requer monitorização laboratorial frequente por meio da Razão Normalizada Internacional (RNI), cujo alvo se encontra entre 2,00-3,00 para a maioria dos pacientes. Quando em esquema subterapêutico, o paciente se apresenta sob risco de tromboembolismo e, caso haja

superdosagem sob risco de hemorragia. A hemorragia intracraniana é um evento adverso de maior gravidade, especialmente em pacientes em uso de ACO, especialmente com RNI elevado, relacionando-se com mortalidade e internação hospitalar (ROBERTSON, WILLIAMS, 2017).

A adesão ao tratamento com ACO é necessária para alcance dos níveis terapêuticos e melhoria na qualidade de vida do paciente. Quando ocorre a não persistência ou a descontinuação do tratamento, há aumento significativo no risco de eventos adversos e dos custos em saúde. De maneira geral, a não adesão é uma realidade na prática clínica, sendo estimado que aproximadamente 50% dos pacientes não aderem à farmacoterapia prescrita (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2003).

A identificação da não adesão pode ser feita por meio de medidas diretas ou indiretas. Ainda que os métodos diretos (dosagem de fármaco ou metabólitos em fluidos biológicos) sejam mais precisos, o alto custo e o fato de serem invasivos podem inviabilizar a sua aplicação. Já os métodos indiretos (principalmente representados pelo autorrelato e contagem de comprimidos) possuem custo de aplicação mais acessível, não são invasivos, embora dependa do indivíduo para responder corretamente a questionários, por exemplo, podendo sofrer viés de memória. O autorrelato é o principal meio indireto empregado na prática clínica e nas pesquisas relacionadas ao tema (LEHMANN *et al.*, 2013).

Devido à complexidade do tratamento anticoagulante, serviços especializados, representados pelas clínicas de anticoagulação, podem ser úteis para aumentar a efetividade e segurança do uso de ACO, auxiliando no manejo do tratamento e processo educativo do paciente (CAMPBELL *et al.*, 2004). Nesse contexto, o empoderamento do paciente pode colaborar para a melhor adesão, uma vez que o conhecimento sobre a própria condição de saúde fomenta atitudes para o autocuidado, promovendo maior segurança e efetividade na terapia com ACO.

Desse modo, o fenômeno de não adesão precisa ser mais bem compreendido nesses serviços para possibilitar meios para sua abordagem e intervenções efetivas junto aos pacientes. A busca dos resultados já disponíveis na literatura também auxilia no processo de tomada de decisão baseada em evidências. A lacuna de estudos sobre os fatores de risco para a não adesão aos ACO, principalmente em países de baixa renda e serviços públicos de saúde, corrobora para que mais pesquisas sejam realizadas nesse âmbito, a fim de fornecer resultados consistentes para emprego na prática clínica. O objetivo deste estudo foi avaliar os fatores associados à não adesão aos ACO, por meio de uma revisão sistemática da literatura e de um estudo de coorte realizado em uma clínica de anticoagulação com pacientes em uso de varfarina.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Doenças cardiovasculares

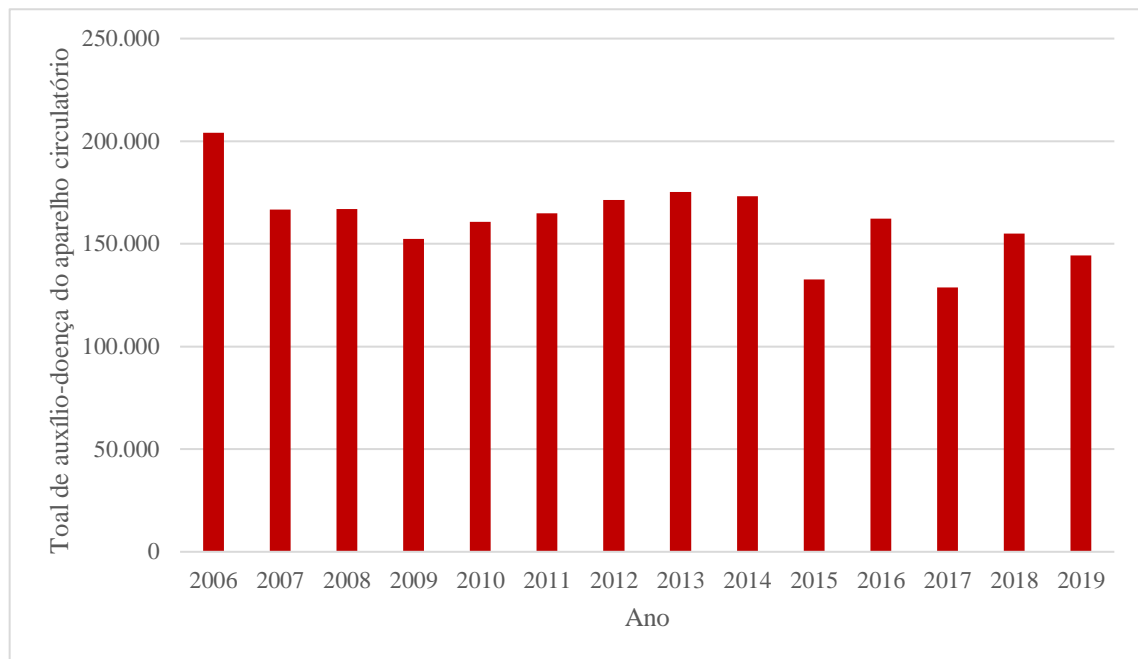
De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), entre as doenças crônicas não transmissíveis (DCNT), as complicações cardiovasculares, diabetes, câncer e doenças do aparelho circulatório contribuem para grande parte do número de óbitos anualmente. Em países de baixa e média renda, essas DCNT podem ser responsáveis por até 80% do total de mortes e por até 60% a nível mundial (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2008).

As DCV foram responsáveis por aproximadamente 17,9 milhões de mortes no ano de 2019, das quais 85% foram atribuídos ao ataque cardíaco e ao AVC (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2021). As complicações clínicas derivadas de DCV promovem aumento dos custos com a saúde conforme demonstrado no estudo de Siqueira, Siqueira-Filho e Land (2017), representando 88%, 66% e 33% de aumento nos custos com medicamentos, previdência social e morbidade, respectivamente.

Ainda no cenário brasileiro, o estudo de Brant *et al.* (2017) analisou os dados sobre mortalidade por DCV em 1990 e 2015 nos diferentes estados. Os resultados demonstraram uma queda na taxa de mortalidade de 429,5 para 256,0 (por 100,000 habitantes) no primeiro e último ano analisados, respectivamente. Os autores destacaram que a redução da mortalidade foi menor em estados com pior condição econômica com presença de platô nos últimos cinco anos analisados. No entanto, ainda que tenha ocorrido uma redução na mortalidade por DCV quando estratificada por idade, o envelhecimento populacional e os achados da pesquisa corroboram para a projeção de que as DCV sejam responsáveis, nas próximas décadas, por elevados números absolutos de mortes. Desse modo, ressalta-se que se trata, portanto, de uma condição de saúde que merece atenção no país e seja alvo de implementação de políticas públicas para o seu manejo.

Nesse sentido, as doenças do aparelho circulatório levam a necessidade de grandes disponibilizações de auxílios-doença por meio do Instituto Nacional de Seguridade Social (INSS), sendo que os números de casos se mantêm elevados ao longo dos anos (Gráfico 1). Esse perfil ressalta o impacto dessas doenças para o sistema público e, desse modo, o tratamento para que as complicações sejam evitadas é necessário para assegurar a redução das complicações decorrentes e da mortalidade, além de promoção do aumento da qualidade de vida do paciente.

Gráfico 1 - Total de auxílio-doença concedido por ano entre 2006 e 2019 devido a doenças do aparelho circulatório



Fonte: Elaboração própria conforme dados do DATAPREV.

Entre as DCV destaca-se a FA, uma arritmia sustentada que apresenta alta prevalência e elevadas taxas de morbimortalidade, tornando-se um problema de saúde pública (CHUGH *et al.*, 2014; LANE *et al.*, 2017). Há estimativa de aumento da taxa global (por 1000 habitantes) no número de indivíduos com FA, passando de 569,5 para 596,2 em homens e de 359,9 para 373,1 em mulheres nos anos de 1990 e 2010, respectivamente (CHUGH *et al.*, 2014).

A FA é muito comum na prática clínica, acometendo entre 15-2,0% da população mundial (CAMM *et al.*, 2012) podendo promover, também, aumento das internações hospitalares em decorrência das alterações do ritmo cardíaco (PEDROSA, 2011). De acordo com sua ocorrência, pode ser classificada em paroxística, persistente ou permanente, sendo a última a forma mais frequente (ZONI-BERISSO *et al.*, 2014). Entre seus principais fatores predisponentes, a idade é uma condição não modificável que recebe destaque, uma vez que a prevalência de FA aumenta conforme se observa o envelhecimento populacional (WOLF, ABBOTT, KANNEL, 1991; MIYASAKA *et al.*, 2006; CAMM *et al.*, 2012; MOUNTANTONAKIS *et al.*, 2012).

A ausência de sintomatologia associada a essa arritmia é um fator complicador para o diagnóstico precoce e início das medidas de intervenção medicamentosa, que podem incluir o uso de ACO para trombopprofilaxia (CAMM *et al.*, 2012), uma vez que em decorrência da sua fisiopatologia, há o risco cinco vezes maior de desenvolvimento de trombos e ocorrência de

AVC nesses indivíduos (WOLF; HART *et al.*, 1998; GO *et al.*, 1999; LOPEZ-LOPEZ *et al.*, 2017; BEASER, CIFU, 2019). O tratamento com ACO deve ser feito avaliando-se o risco entre ocorrência de AVC e sangramento maior (CAMM *et al.*, 2012).

O AVC isquêmico decorrente de FA apresenta maior gravidade, refletindo em elevados riscos de mortalidade e recorrência do que aqueles associados a outras causas (LIN *et al.*, 1996), havendo a projeção de que esses casos isquêmicos associados a FA continuem em alta na população, principalmente entre aqueles de idades mais avançadas e tripliquem até 2050, ressaltando a importância do manejo para prevenção da formação de trombos nesses indivíduos (YIIN *et al.*, 2014).

A fisiopatologia da trombose é multifatorial e complexa (JAVID, MAGEE, GALLAND, 2008). Doenças isquêmicas, tromboembolismo venoso (TEV) e arterial são condições associadas a trombose (RASKOB, 2014). Os fatores de risco para TEV, representado por trombose venosa profunda (TVP) e trombose pulmonar (TEP), podem ser de origem genética, com história familiar e deficiência em fatores anticoagulantes endógenos, adquirida com o avanço da idade e condições de saúde, como câncer, obesidade e outras doenças crônicas, ou de origem transitória, a exemplo de uso de contraceptivos hormonais, gravidez, trauma, cirurgia e imobilização (BECKMAN, 2010).

Os aparelhos cardiovascular e cerebrovascular podem ser acometidos por ocorrência de condições associadas a tromboembolismos arteriais, devido ao risco de desenvolvimento de ataque cardíaco, AVC isquêmico e acidente isquêmico transitório (AIT). O AVC foi a segunda principal causa de mortalidade precoce no ano de 2016 e há projeção de que continue nessa posição do *ranking* no ano de 2040 (FOREMAN *et al.*, 2018).

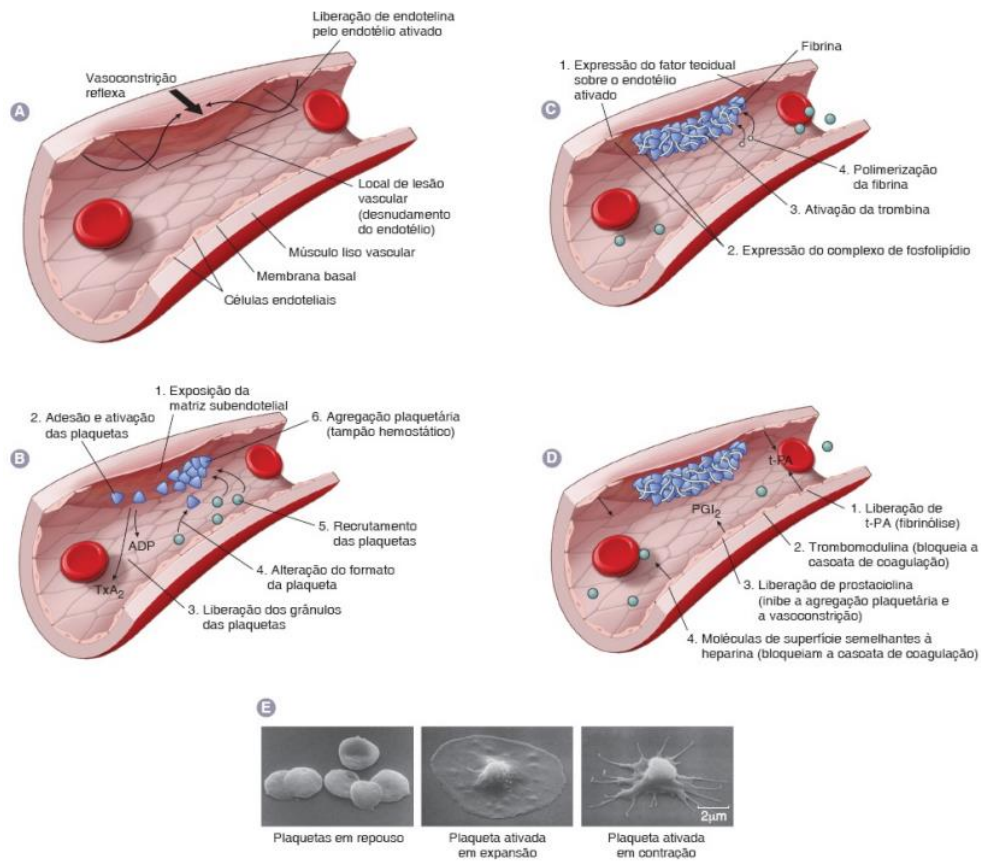
2.2 Hemostasia e a cascata de coagulação

Desde que foi proposta em 1856, a tríade de Virchow permanece verdadeira, onde os três pontos fundamentais para a formação do trombo são a hipercoagulabilidade, que pode ocorrer por múltiplos fatores, a lesão endotelial que favorece alterações no fluxo sanguíneo e a estase sanguínea, que pode ser decorrente de imobilidade prolongada em pacientes com doenças cardíacas valvares (HELGASON, 2006; KUSHNER, WEST, PILLARISSETTY, 2020). Esses fenômenos fazem com que haja alteração na hemostasia, que é uma sequência de acontecimentos complexos pró-coagulantes e anticoagulantes que mantém o estado de normalidade da coagulação no organismo (WAKEFIELD, MYERS, HENKE, 2008), evitando

quadros de hemorragias e de formação de trombos, contando com mecanismos de hemostasia primária, secundária e terciária ou fibrinólise (Figura 1).

A ação de endotelinas liberadas pelo endotélio vascular promove uma vasoconstrição localizada (GOLAN *et al.*, 2012). A formação de um tampão hemostático se dá pela adesão plaquetária ao colágeno presente na parede vascular. Essas células aderidas são capazes de secretar substâncias, como o tromboxano A_2 que recrutam mais plaquetas que se tornam agregadas (BERNE, LEVI, 2009). Além disso, também estão envolvidos nessa fase o fator de Von Willebrand (FVW) e receptores de plaquetas.

Figura 1 - Fases da hemostasia



A) Lesão endotelial. **B)** Fase de hemostasia primária. **C)** Fase de hemostasia secundária. **D)** Ativação do sistema fibrinolítico. **E)** Micrografias eletrônicas de plaquetas em três diferentes fases.

Fonte: Golan *et al.*, 2012. Princípios de Farmacologia. 3ª edição.

A hemostasia secundária é a fase de continuação, onde há a formação de um coágulo sanguíneo. O mecanismo da coagulação envolve a conversão do fibrinogênio solúvel em fibrina por meio das vias intrínseca e extrínseca, promovendo uma rede de estabilização para o tampão

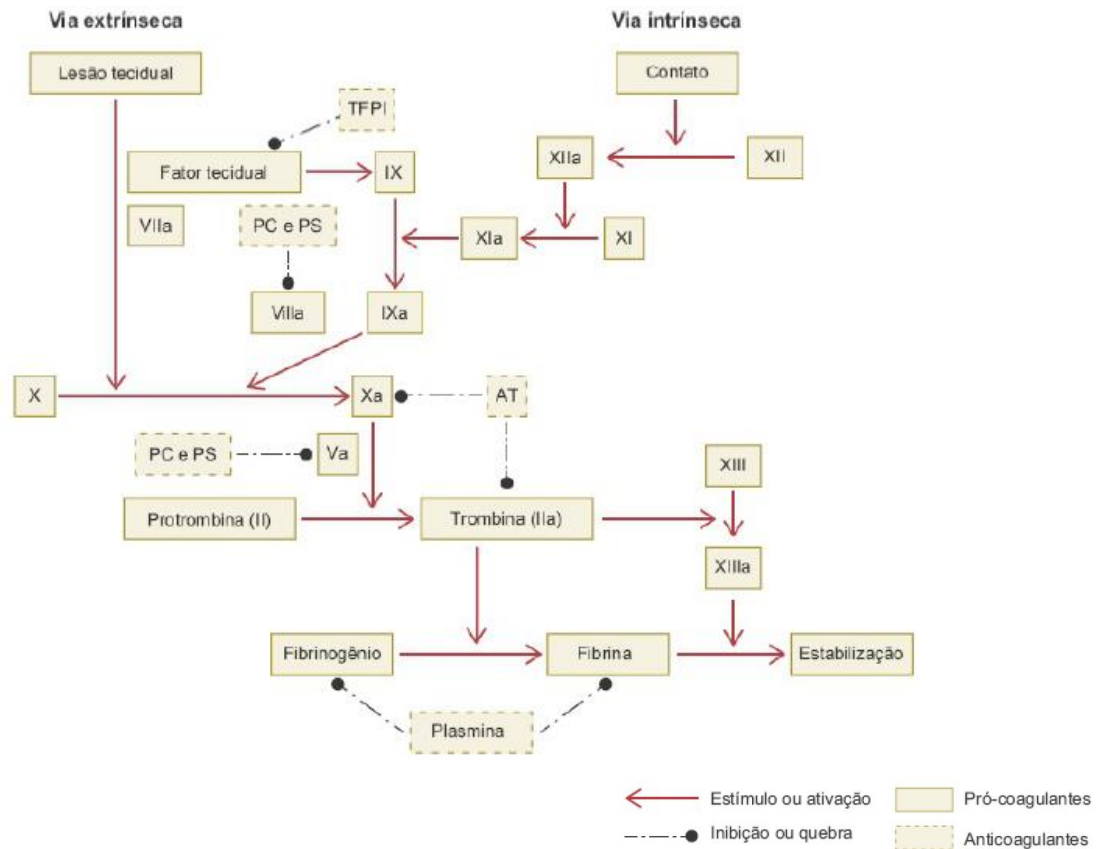
plaquetário formado anteriormente (OGEDEGBE, 2002). A fase fibrinolítica é a final, fazendo com que haja reestabelecimento do fluxo sanguíneo normal pela dissolução do coágulo sanguíneo formado.

Causas comuns de desregulação da hemostasia estão associadas a alterações genéticas ou adquiridas nos mecanismos da coagulação ou condições clínicas, como quadros infecciosos e câncer (KATZUNG, 2014). Esses fatores podem predispor o indivíduo a eventos tromboembólicos, necessitando de intervenções medicamentosas para trombopprofilaxia.

A cascata de coagulação envolve múltiplos fatores de vias intrínseca e extrínseca (Figura 2). Na via extrínseca, o início da ação se dá por meio de estímulos em decorrência de lesão endotelial, levando à liberação de fator tecidual (FT) e envolvimento dos fatores I, II, VII e X. Já na via intrínseca, o processo de coagulação é resultante de um trauma a nível sanguíneo ou de contato do sangue com o colágeno presente na parede vascular lesionada, levando à ativação dos fatores I, II, IX, X, XI e XII, liberação de fosfolípidos de plaqueta e, de maneira comum com a via extrínseca, os fatores I, II, V, VIII, X e formação do complexo ativador de protrombina (GUYTON, 2011; CHAUDHRY, USAMA, BABIKER, 2020).

Além dos fatores pró-coagulantes, a cascata também conta com substâncias responsáveis pelo efeito inverso à formação do coágulo, como as proteínas C e S, que atuam principalmente na inativação de fatores V e VIII, a antitrombina (AT) e o inibidor da via do fator tissular (TFPI), agindo como anticoagulantes endógenos (FERREIRA *et al.*, 2010; CHAUDHRY, USAMA, BABIKER, 2020).

Figura 2 - Cascata de coagulação com a sinalização da via intrínseca e extrínseca



Fonte: Linardi *et al.*, 2016. Farmacologia Essencial. 1ª edição.

Na síntese dos fatores de coagulação, o fígado exerce papel fundamental para a grande maioria deles, incluindo XIII, XII, XI, X, IX, VII, V, II e I, além das proteínas C, S e a antitrombina (BARMORE, BAJWA, BURNS, 2021). Nesse processo, a vitamina K é um cofator para a formação dos fatores II, VII, IX e X e proteínas C e S (GIROLAMI *et al.*, 2018). O mecanismo consiste na carboxilação de resíduos de ácido glutâmico, formando o resíduo γ -carboxiglutâmico. Essa etapa de γ -carboxilação é essencial para que tais fatores de coagulação se tornem biologicamente ativos (HIRSH *et al.*, 2001). Resíduos γ -carboxiglutamil vão interagir com os íons cálcio promovendo uma interação entre os fatores de coagulação e as membranas plaquetárias (CLARK *et al.*, 2013).

Na ação da vitamina K, ocorre a sua redução para vitamina KH_2 e conversão em éóxido de vitamina K para a fixação de grupos CO_2 em ácido glutâmico, a fim de formar unidades de $COOH$. A enzima vitamina K éóxido redutase é a responsável por realizar a transformação de éóxido de vitamina K em vitamina K, estando novamente disponível para continuação no ciclo

de carboxilação das unidades de ácido glutâmico e formação dos fatores de coagulação vitamina K dependentes (CLARK *et al.*, 2013).

Os fatores da cascata de coagulação e o mecanismo envolvendo a ação e conversão da vitamina K a nível hepático são alvos de opções terapêuticas que visam o controle da atividade pró-coagulante, a fim de promover redução da formação de coágulos para profilaxia de eventos tromboembólicos em pacientes com risco. Nesse cenário, os ACO são reconhecidamente empregados na prática clínica, a exemplo dos derivados cumarínicos, com a varfarina como principal representante e os anticoagulantes orais de ação direta, representados pela apixabana, dabigatrana, rivaroxabana e edoxabana.

2.3 Derivado cumarínico: varfarina

Para trombopprofilaxia primária e secundária, os fármacos que atuam reduzindo a ação da vitamina K foram os únicos em formulação oral disponíveis durante algumas décadas (AGENO *et al.*, 2012). A varfarina, um derivado cumarínico, é o principal representante dessa classe, formado pela mistura racêmica dos enantiômeros R e S, sendo que o último possui uma atividade cinco vezes maior (HIRSH *et al.*, 2001).

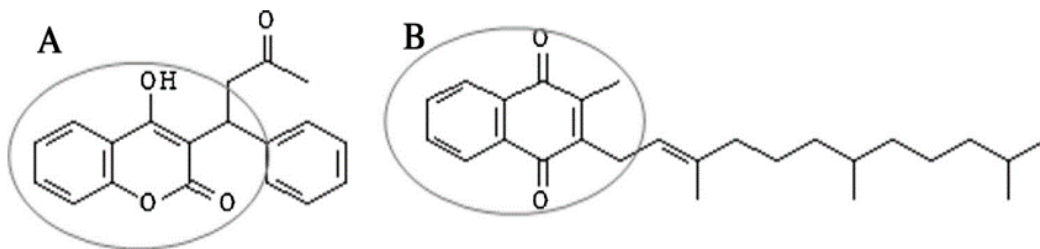
Esse medicamento possui completa absorção oral, pico de concentração entre duas e seis horas e uma vida de eliminação de 35 horas (HOLFORD, 1986). Sua metabolização ocorre pelas enzimas do citocromo 1A2 e 3A4 e alterações genéticas e ambientais podem levar a alterações em padrões farmacodinâmicos e farmacocinéticos (ANSELL *et al.*, 2008). A dose da varfarina sofre interferência multifatorial, e as alterações genéticas que podem estar relacionadas são os polimorfismos nos genes CYP2C9 e VKORC1, que estão associados à requisição de menores doses do fármaco (MOURÃO *et al.*, 2013).

A ação da varfarina ocorre com a inibição da conversão cíclica da vitamina K no fígado, fazendo com que haja prejuízos na ativação dos fatores de coagulação dependentes de vitamina K (DUNBAR, UPADHYAY, KARTHIKEYAN, 2008; MARTINS *et al.*, 2011). Essa alteração faz com que haja interferência na formação e propagação de novos coágulos, mas sem interferir diretamente naqueles já previamente formados (WELLS *et al.*, 2016). A semelhança estrutural entre o ACO e a vitamina K (Figura 3) faz com que o fármaco se ligue e iniba a enzima vitamina K epóxido redutase.

A depuração dos fatores de coagulação influencia no estado de equilíbrio deles após a introdução da terapia anticoagulante. O tempo de meia vida do fator II é o maior deles, sendo

de, aproximadamente, 50 horas. Já para os fatores VII, IX, X, proteína C e S esse tempo é, respectivamente, seis, 24, 36, oito e 30 horas (GOODMAN e GILMAN, 2005).

Figura 3 - Semelhança estrutural entre as moléculas de varfarina e vitamina K



A) Estrutura química da varfarina. **B)** Estrutura química da vitamina K.
Fonte: Leite *et al.*, 2016.

Este ACO possui amplo emprego na prática clínica (SEVILLA-CAZES *et al.*, 2017; VALDELIÈVRE *et al.*, 2018) e reconhecida efetividade na prevenção de AVC em pacientes com FA elegíveis para anticoagulação. É opção terapêutica também em casos de TVP, TEP e pacientes com prótese mecânica cardíaca (WADELIUS, PIRMOHAMED, 2006). O fármaco apresenta elevada relevância para a saúde pública no Brasil por ser o único ACO disponível na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME, 2020), sendo amplamente distribuído pelo Sistema Único de Saúde (SUS) (LEITÃO *et al.*, 2018).

Ainda que sua efetividade seja muito conhecida e bem documentada na literatura, o tratamento com esse ACO requer acompanhamento devido a sua estreita faixa terapêutica (KURUVILLA, GURK-TURNER, 2001) e ampla variabilidade dose-reposta (KIM *et al.*, 2015). Além disso, a resposta terapêutica pode ser influenciada devido a múltiplas interações com outros medicamentos (HOLBROOK *et al.*, 2005; MARTINS *et al.*, 2011). Dentre esses, pode-se citar clotrimazol, fluconazol, metronidazol, miconazol, piroxicam, acetaminofeno, amiodarona, propranolol, e omeprazol que agem potencializando o efeito anticoagulante (WELLS *et al.*, 1994). No caminho oposto, a utilização de carbamazepina, colestiramina, rifampicina, rivabirina e azatioprina pode levar à inibição do efeito da varfarina (HOLBROOK *et al.*, 2005).

Múltiplas interações ocorrem também com plantas medicinais por diversos mecanismos, englobando a presença de substâncias, como o ácido araquidônico, que reduzem a absorção da varfarina ou que possuem potencial para reduzir a excreção do ACO (LEITE,

MARTINS, CASTILHO, 2021). Além disso, pode ocorrer interferência em enzimas do citocromo responsáveis pela metabolização e em proteínas de ligação e na cascata de coagulação (GE, ZHANG, ZUO, 2014). No caso de alimentos ricos em vitamina K como os folhosos verdes escuros (KLACK, CARVALHO, 2006), pode-se ter alterações na resposta terapêutica com o medicamento, necessitando de monitorização e alteração da dose ajustada com a dieta nutricional.

Nesse contexto, as interações podem levar a risco de desenvolvimento de hemorragias quando potencializam o efeito do anticoagulante ou de eventos tromboembólicos quando prejudicam ou reduzem a sua ação. Desse modo, a monitorização laboratorial é muito importante para a verificação do perfil de anticoagulação ao qual o paciente está exposto.

No caso da varfarina, a RNI é utilizada para avaliação da efetividade e segurança do tratamento, sendo obtida a partir do tempo de protrombina. A faixa normalmente requerida é 2,00-3,00, mas pode variar de acordo com a condição clínica do paciente (AGENO, 2012; FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 2019). O acompanhamento por meio do exame laboratorial permite intervenções dos profissionais envolvidos no acompanhamento (PLATT *et al.*, 2008; OBAMIRO, CHALMERS, BEREZNICKI, 2016) e, caso o resultado do exame de RNI esteja fora da faixa terapêutica, o ajuste de dose e de hábitos são necessários para que não haja eventos negativos decorrentes do uso de doses inadequadas para tratamento.

O tempo em que o RNI se mantém na faixa terapêutica pode ser visualizado por meio do *Time in Therapeutic Range* (TTR), sendo um preditor da qualidade da anticoagulação (COSTA *et al.*, 2016; CONNOLLY *et al.*, 2008). Seu valor pode variar entre 0% e 100%, devendo ser mantido acima de 60%. Resultados insatisfatórios podem requerer monitorização criteriosa e intervenções de modo a prevenir eventos adversos (AGENO *et al.*, 2012; HYLEK, 2013; HAAS *et al.*, 2016).

No entanto, o resultado do tratamento não é consequência apenas de fatores relacionados ao medicamento. Falhas terapêuticas também podem ocorrer por erros de administração, que pode ser consequência de um baixo entendimento sobre o regime posológico e inadequada comunicação entre médico e paciente e por não adesão ao tratamento (AGENO *et al.*, 2012). O alcance de níveis terapêuticos é desafiador na prática clínica e a adesão se mostra como elemento fundamental para auxiliar no sucesso do tratamento (DAVIS *et al.*, 2005; KIMMEL *et al.*, 2007; CRUESS *et al.*, 2010; KÄÄRIÄINEN, PAUKAMA, KYNGÄS, 2012).

2.4 Anticoagulantes orais de ação direta

Os inibidores diretos do fator Xa (apixabana, edoxabana e rivaroxabana) e o inibidor direto de trombina (dabigatrana) são representantes dos ACO de ação direta (FAREED, THETHI, HOPPENSTEADT, 2012; MEKAJ *et al.*, 2015; IKEDA *et al.*, 2018; GIELING *et al.*, 2019; MENDONÇA *et al.*, 2021). A nomenclatura adotada para essa classe é variável na literatura, sendo que a sigla NOAC, no inglês, pode ter diferentes denominações, englobando *Non-VKA Oral Anticoagulant* e *Novel Oral Anticoagulant*. Além disso, também podem ser encontrados os termos *Direct Oral Anticoagulant* (DOAC), *Specific Oral Direct Anticoagulant* (SODA) e *Target Specific Oral Anticoagulant* (TSOAC). Entre esses, o mais indicado para utilização é, no inglês, o termo *Direct Oral Anticoagulant*, representado pela sigla DOAC (BARNES *et al.*, 2015).

A dabigatrana é obtida após a administração de seu pró-fármaco, o etexilato de dabigatrana, que não é metabolizado pelas enzimas do citocromo P450 e, por isso, apresenta poucas interações com outros medicamentos que sofrem metabolização por essa via (BLECH *et al.*, 2008). O fármaco apresenta baixa biodisponibilidade (3-7%) e meia vida variando entre 12-17 horas (STANGIER *et al.*, 2007).

Diferentemente do inibidor direto de fator IIa, apixabana, edoxabana e rivaroxabana não possuem pró-fármaco, sendo administrados, portanto, já na forma ativa. A metabolização ocorre principalmente pelas enzimas do citocromo P3A4 para apixabana e edoxabana e por P2A4 para rivaroxabana. A absorção é aumentada quando há administração concomitante com alimentos para edoxabana e rivaroxabana. O tempo de meia vida para rivaroxabana é dividida entre precoce (5-9 horas) e tardia (11-13 horas). Já para apixabana e edoxabana, o tempo observado é de 12 e 10-14 horas, respectivamente (STEFFEL *et al.*, 2021).

O efeito anticoagulante da dabigatrana é obtido pela inibição potente e reversível do fator IIa tanto na forma livre quanto ligada a fibrina, inibindo a conversão de fibrinogênio em fibrina. Além disso, também apresenta ação que resulta em redução da agregação plaquetária induzida por trombina (DUBOIS, COHEN, 2010; GOODMAN, GILMAN, 2019). No caso dos demais DOAC, a inibição ocorre no fator Xa livre ou ligado ao coágulo. Desse modo, a produção de fibrina é reduzida e há supressão em outros mecanismos pró-coagulantes, como a agregação plaquetária e a formação de fibrina (GOODMAN, GILMAN, 2019).

Esses fármacos estão aprovados para emprego na prevenção de TVP, TEP e outros eventos tromboembólicos como o AVC isquêmico e embolia em pacientes com FA não valvar (SCHWARB, DIMITRIOS, 2016). A posologia dos DOAC conta com administração de uma

ou duas vezes ao dia, com dose adequada de acordo com a indicação. Para pacientes com próteses mecânicas cardíacas, a indicação dos DOAC ainda é desencorajada e, (EIKELBOOM *et al.*, 2013; ABDELNABI, ALMAGHRABY, SALEH, 2020), mesmo que novos estudos estejam sendo desenvolvidos para avaliar a indicação (ANDERSON, MARRS, 2018), os derivados cumarínicos apresentam melhores resultados para prevenção de AVC nesses casos, de acordo com a publicação de 2021 da *European Society of Cardiology* (Steffel *et al.*, 2021).

Diferentemente do que acontece para os usuários de derivados cumarínicos, indivíduos em tratamento com DOAC não necessitam de monitorização laboratorial frequente devido à administração em doses fixas e menor variação no perfil farmacocinético e farmacodinâmico na ausência de interações medicamentosas e em pacientes com função renal preservada (BAGLIN *et al.*, 2013). Além disso, apresentam menor número de interações medicamentosas e o efeito não sofre influência de alimentos ricos em vitamina K (MEKAJ *et al.*, 2015).

Para reversão do efeito anticoagulante dos DOAC, novos estudos (POLLACK *et al.*, 2017; CONOLLY *et al.*, 2019) trouxeram achados de fármacos com resultados promissores. A inexistência desses antídotos era uma desvantagem para a utilização dessa classe. Para dabigatrana, o fragmento de anticorpo monoclonal idarucizumabe apresentou bons resultados. Já para apixabana, edoxabana e rivaroxabana, a utilização de uma proteína recombinante modificada do fator Xa humano, andexanet alfa, tornou-se uma opção para reverter sangramentos decorrentes dos inibidores diretos desse fator (CABRAL, 2013).

2.5 Adesão ao tratamento medicamentoso

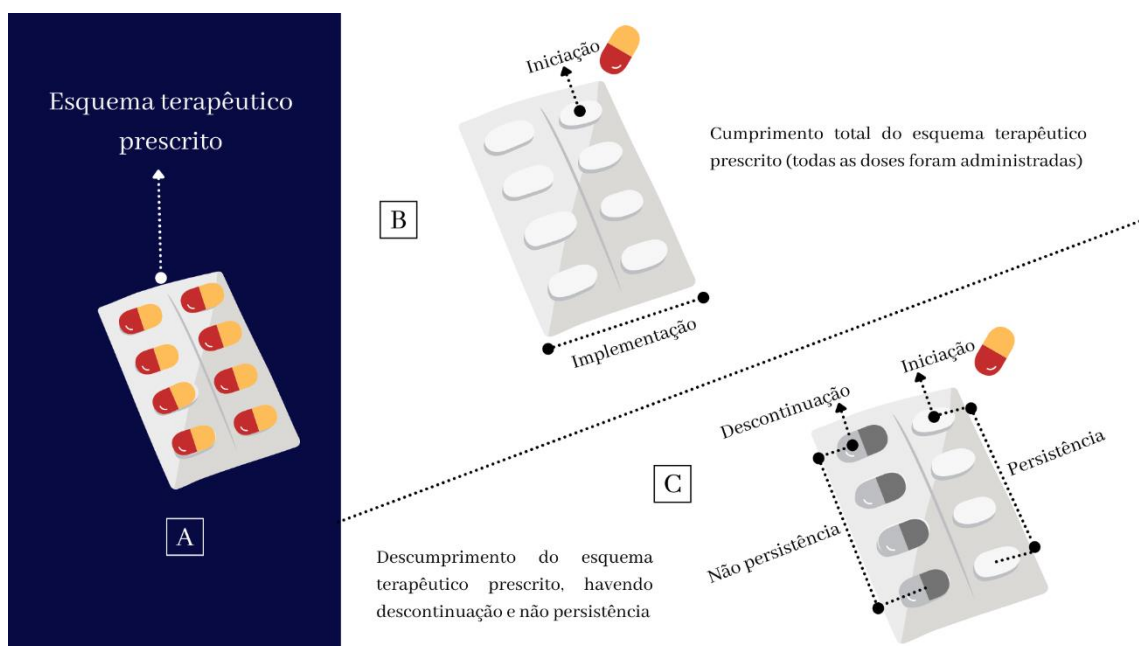
A adesão é peça chave fundamental para o sucesso terapêutico e é definida como a extensão em que o paciente administra o medicamento e adota condutas como mudança em seu estilo de vida e alterações na dieta conforme as orientações fornecidas pelo profissional de saúde (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2003). Nesse contexto, caracterizam-se a iniciação (administração da primeira dose conforme prescrito), implementação (administração da primeira até a última dose conforme prescrito) e persistência (intervalo entre iniciação e a dose que precede a descontinuação) (VRIJENS *et al.*, 2012) (Figura 5).

A não-adesão é a adoção de comportamento oposto e pode ocorrer em diferentes fases do tratamento, conceituando a não persistência e a descontinuação (VRIJENS *et al.*, 2012), podendo ser ainda intencional ou não intencional (HUGTENBURG, 2013). Além disso, o atraso ou ausência de iniciação, uma implementação inadequada ou descontinuação precoce ou

a combinação desses fatores podem estar relacionados com a não-adesão (VRIJENS *et al.*, 2012).

A não persistência é caracterizada pela interrupção ao tratamento após o seu início, sem que tenha ocorrido a recomendação e orientação por parte de profissionais de saúde, ocorrendo principalmente quando há falha na comunicação entre prescritor e paciente (JIMMI, JOSE, 2011). Quando há a interrupção do tratamento por qualquer razão (JUNG *et al.*, 2011; VRIJENS *et al.*, 2012).

Figura 4 – Etapas da não adesão



A) Quantidade de comprimidos que deveriam ser administrados conforme esquema terapêutico prescrito. **B)** Cumprimento total do esquema terapêutico prescrito, com a iniciação seguida da implementação. **C)** Descumprimento do esquema terapêutico prescrito, havendo descontinuação e não persistência.

Fonte: Elaboração própria.

Quando caracterizada pelo tipo intencional, significa que a não adesão ocorre quando o indivíduo modifica seu regime posológico, deixando de administrar o medicamento na forma correta, pulando doses ou alterando-as por decisão própria. Desse modo, existe a escolha sobre seguir ou não o tratamento como recomendado. Já no caso da não intencional, a força da decisão individual do paciente é menor, tendo-se interferências de outras variáveis diferentes dos aspectos cognitivos e das crenças, partindo-se para questões sociodemográficas, demográficas

e clínicas (WROE, 2002; JIMMI, JOSE, 2011), falta de acesso ao medicamento e dificuldade para se lembrar do regime prescrito (JIMMI, JOSE, 2011).

O fenômeno de não adesão ao tratamento é um problema de saúde pública, pois quando o paciente é não aderente, tem-se uma barreira à obtenção de sucesso terapêutico e aumento nos riscos de desfechos clínicos desfavoráveis, incluindo a mortalidade (SIMPSON *et al.*, 2006; ESMERIO *et al.*, 2009; EWEN *et al.*, 2014) e aumento de custos com a assistência à saúde (CASCIANO *et al.*, 2013). Segundo Simpson *et al.* (2006) em uma revisão sistemática com 21 estudos e 46.847 pacientes, a boa adesão à terapia medicamentosa benéfica foi associada a um risco menor de mortalidade nos participantes quando comparada àqueles com baixa adesão. No entanto, os fatores interferentes que promoviam uma baixa adesão não foram medidos.

A não adesão é um fenômeno complexo e pode sofrer interferência de múltiplos fatores, incluindo aspectos sociodemográficos, clínicos, nível de cognição, emocionais e psicológicos, de ocupação (PLATT *et al.*, 2008; ESMERIO *et al.*, 2009; FIGUEIREDO *et al.*, 2018), letramento em saúde (MILLER, 2016; OSCALICES *et al.*, 2019) e a complexidade da farmacoterapia (CHOUDHRY *et al.*, 2011). Além disso, para condições crônicas a não adesão se torna mais propensa de acontecer do que em casos agudos, e quando há regressão dos sintomas ou melhora dos quadros clínicos, o indivíduo entende que o tratamento já não é mais necessário (BOING, ZONTA, MANZINI, 2016).

Para mensurar a não adesão há métodos diretos e indiretos, sendo que os métodos indiretos englobam contagem de comprimidos, banco de dados eletrônicos, autorrelato de adesão ou não adesão ao tratamento com aplicação de questionários e dispositivos de monitoramento eletrônico. Esse último traz as vantagens de ser simples, de baixo custo e de grande utilidade no cenário clínico pela sua facilidade de aplicação. Ambos os métodos têm desvantagens, sendo que os diretos apresentam alto custo e os indiretos a possibilidade de superestimar a adesão quando se realiza entrevista com o próprio paciente (OSTERBERG, BLASCHKE, 2005; SHI *et al.*, 2010) (Quadro 1).

Quadro 1 - Vantagens e desvantagens dos métodos diretos e indiretos

| Tipos de métodos | Vantagens | Desvantagens | Parâmetro avaliado |
|--|--|--|------------------------------------|
| Diretos | | | |
| Obtenção dos níveis do fármaco/metabólitos | Preciso; objetivo, provando a administração do fármaco | Custo; invasivo; diferenças entre indivíduos | Concentração do fármaco/metabólito |
| Indiretos | | | |

| | | | |
|---|---|--|---|
| Contagem de comprimidos | Simples; mais usado em ensaios clínicos | Sem evidência de administração do fármaco | Número de doses perdidas |
| Banco de dados eletrônicos | Uso fácil; baixo custo; não invasivo e os pacientes não cientes de que estão sendo monitorados; especialmente específico para identificar pacientes não aderentes | Evidência de que o fármaco foi dispensado, mas não administrado | Do inglês <i>Medication possession ration (MPR)</i> e <i>Proportion of days covered (PDC)</i> |
| Autorrelato (questionários, escalas analógicas visuais) | Uso fácil; baixo custo | Pode superestimar a adesão; subjetivo, influenciado por viés de memória ou informação tendenciosa | O valor é interpretado em relação a um ponto de corte pré-estabelecido |
| Sistema de monitorização eletrônica | Objetivo; informação adicional sobre nível de adesão; é um dos métodos mais precisos | O paciente fica ciente de que está sendo avaliado; nenhuma prova concreta de que o fármaco está sendo administrado | Porcentagem global de doses administradas; regime de doses |

Fonte: Traduzido de Anghel, Farcas, Oprean, 2019.

O autorrelato é um método indireto rápido, de baixo custo e de fácil obtenção, possuindo a vantagem de permitir a distinção entre a não adesão intencional ou não intencional. Além disso, permite a flexibilidade para aplicação, aceitando tanto o formato de entrevista realizada pessoalmente pelo profissional com o paciente, autoaplicação, por meio de entrevistas por telefone e outros meios, como a internet. No entanto, possui baixa sensibilidade para obtenção da não adesão e pode superestimar a adesão, por meio de viés de memória do entrevistado sobre a administração do esquema terapêutico ou por meio de respostas não condizentes com a realidade do comportamento frente a farmacoterapia (LEHMANN *et al.*, 2013).

No entanto, ainda que diferentes alternativas estejam disponíveis, não há um método que seja considerado “padrão ouro” (LAM, FRESCO, 2015; CRAMER *et al.*, 1989). Além disso, na revisão sistemática de Vianna *et al.* (2021) com inclusão de 19 estudos para avaliação de instrumentos disponíveis para mensurar a adesão ao tratamento com varfarina, os resultados demonstraram que há uma escassez de instrumentos validados na literatura para essa investigação, o que faz com que a obtenção de resultados por essa medida seja limitada, podendo acarretar achados com viés e que não refletem o perfil real da prática clínica.

É importante realizar o reconhecimento da não adesão desde o início da terapia. Considerar somente pacientes que interromperam a administração do medicamento tardiamente pode levar a uma subestimação desse fenômeno, acarretando estimativas com viés. De acordo com o estudo de Raebel *et al.* (2011), não considerar não adesão primária e não persistência precoce pode promover uma taxa de superestimação da adesão entre 9-18%.

2.6 Não adesão ao tratamento com ACO

A não adesão ao tratamento com varfarina é uma realidade frequente (PARKER *et al.* 2007; PLATT *et al.*, 2010) que coloca os pacientes sob risco de falha terapêutica e consequente ocorrência de tromboembolismo, com destaque para AVC isquêmico ou AIT (DEITELZWEIG *et al.*, 2013; SPIVEY *et al.*, 2015), sendo o RNI fora da faixa terapêutica um reflexo importante de deficiências no seguimento do regime posológico (WATERMAN *et al.*, 2004).

De acordo com Hylek *et al.* (1996), em um estudo com 76 indivíduos com FA em uso de varfarina e admitidos em serviço hospitalar entre 1989 e 1994 por quadro de AVC isquêmico, o RNI abaixo de 2,00 esteve significativamente associado ao desfecho, sendo que pacientes com RNI de 1,70 (Odds Ratio (OR) 2,0; 95% Intervalo de Confiança (IC) 1,6-2,4), 1,50 (OR 3,3; 95% IC 2,4-4,6) e 1,30 (OR 6,0; 95% IC 3,6-9,0) tiveram um risco duas vezes, três vezes e sete vezes maior de AVC isquêmico quando comparados à pacientes com RNI de 2,0.

Os fatores associados à não adesão devem ser avaliados e descritos, fornecendo subsídios para a tomada de decisão. Porém, os resultados ainda apresentam controvérsias que dificultam fazer a associação entre as variáveis testadas e a não adesão. É sabido que eventos adversos relacionados ao medicamento podem ser preditores para o abandono do tratamento. No caso de ACO, a ocorrência de sangramentos é o principal efeito adverso observado e se mostra como um fator associado à não adesão (SUH *et al.*, 2013; O'BRIEN *et al.*, 2014; SPIVEY *et al.*, 2015; SIMON *et al.*, 2016).

O letramento em saúde tem sido relatado como preditor de não adesão à varfarina, mas os resultados na literatura ainda são heterogêneos. No estudo de Fang *et al.* (2006) não foi encontrada relação entre a variável e o desfecho, sendo os resultados corroborados por Bartolazzi *et al.* (2021). No entanto, outros estudos observaram uma associação entre letramento em saúde e o desfecho de não adesão (BROWN, BUSSEL, 2011; CABELLOS-GARCIA *et al.*, 2018; READING *et al.*, 2019). É compreensível que o baixo letramento em saúde possa contribuir para dificuldades na compreensão sobre o tratamento, e o não

entendimento da necessidade da varfarina está associada com a não adesão (MAGNALL *et al.*, 2016).

Estudo de Martins *et al.* (2017) conduzido em dois ambulatórios de anticoagulação de hospitais universitários públicos em Minas Gerais identificou alta prevalência (72,3%) de letramento funcional em saúde inadequado nos 422 pacientes estudados. No entanto, as práticas educativas realizadas possibilitaram a superação dessa desigualdade e alcance de níveis adequados de anticoagulação.

De maneira geral, o sexo masculino (ARNSTEN *et al.*, 1997; MARIITA *et al.*, 2015; ROSSI *et al.*, 2018; BARTOLAZZI *et al.*, 2021), raça negra (ARNSTEN *et al.*, 1997; CHEN *et al.*, 2020), baixa renda (CHEN *et al.*, 2020) e hospitalização (SUH *et al.*, 2013; SPIVEY *et al.*, 2015) são variáveis comumente reportadas como fatores de risco para baixa adesão ao tratamento com a varfarina. Quando comparado com os DOAC, o tratamento com varfarina tende a ter maior frequência de não adesão (NELSON *et al.*, 2014; COLEMAN, TANGIRALA, EVERS, 2016; LAMBERTS *et al.*, 2017).

A não adesão a anticoagulantes orais traz riscos significativos de aumento da mortalidade em decorrência de eventos tromboembólicos. Desse modo, a sua abordagem é fundamental

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

- Avaliar os fatores associados à não adesão ao tratamento com ACO.

3.2 Objetivos específicos

- Investigar os fatores associados à não adesão ao tratamento com ACO por meio de uma revisão sistemática da literatura;
- Investigar os fatores associados à não adesão ao tratamento com varfarina em pacientes atendidos no ambulatório de anticoagulação do Hospital das Clínicas da UFMG.

4. MÉTODOS

Este trabalho foi realizado em duas etapas:

- 1) Revisão sistemática da literatura sobre os fatores associados à não adesão ao tratamento com derivados cumarínicos e anticoagulantes orais de ação direta;
- 2) Avaliação dos fatores associados ao tratamento com varfarina em pacientes com cardiopatias atendidos no ambulatório de anticoagulação do Hospital das Clínicas da UFMG.

4.1. Métodos da revisão sistemática

4.1.1. Protocolo da revisão sistemática

A revisão sistemática foi registrada no PROSPERO sob o código CRD42020223555 e o protocolo referente foi descrito de acordo com o checklist PRISMA-P (MOHER *et al.*, 2015).

4.1.2 Informações da pesquisa

A pergunta da pesquisa foi elaborada por meio da estratégia PICO (P: paciente; I: intervenção; C: comparação; O: desfecho) considerado como: P= população ≥ 18 anos de ambos os sexos; I=ACO; O= não adesão. O acrônimo comparação foi considerado não aplicável.

Foi realizada busca bibliográfica nas bases de dados Medline, Embase, CINAHL e Literatura Latino Americana e do Caribe (Lilacs), sem restrição de idioma ou data de publicação. As estratégias de busca foram definidas por meio de termos Medical Subject Headings (MeSH), que são palavras-chave para indexação na base MEDLINE e termos não MeSH, como os jargões da prática clínica, a fim de identificar os estudos relevantes sobre o assunto para inclusão.

Busca manual na lista de referência de estudos selecionados foi realizada para identificação de novos estudos relevantes para inclusão.

A revisão sistemática foi conduzida de acordo com o método Cochrane e redigida em concordância com a versão mais atual do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA).

4.1.2.1 Estratégias de busca

- Estratégia 1: Medline (via Pubmed)

#1 Adult [Mesh Terms] OR (Adults) OR Aged [Mesh] OR (Elderly)

#2 Coumarins [Mesh Terms] OR (Coumarines) OR (1,2-Benzopyrone Derivatives) OR (1,2 Benzopyrone Derivatives) OR (Derivatives, 1,2-Benzopyrone) OR (Benzopyran-2-ones) OR (Benzopyran 2 ones) OR (Coumarin Derivatives) OR (Derivatives, Coumarin) OR (1,2-Benzopyrones) OR (1,2 Benzopyrones) OR (1,2-Benzo-Pyrones) OR (1,2 Benzo Pyrones) OR “Factor Xa Inhibitors” [Mesh Terms] OR (Direct Factor Xa Inhibitors) OR (Direct-Acting Oral Anticoagulants) OR (Anticoagulants, Direct-Acting Oral) OR (Direct Acting Oral) OR (Anticoagulants) OR (Oral Anticoagulants, Direct-Acting)

#3 “Medication Adherence” [Mesh Terms] OR (Medication Non-Adherence) OR (Medication Non Adherence) OR (Non-Adherence, Medication) OR (Medication Nonadherence) OR (Medication Non-Compliance) OR (Medication Non Compliance) OR (Non-Compliance, Medication)

Busca final: #1 AND #2 AND #3

- Estratégia 2: Embase

#1 ‘Adult’/syn OR (Adult/exp) OR Aged/syn OR (Aged/exp) **AND [embase]/lim**

#2 ‘coumarin derivative’/syn OR (‘coumarin derivative’/exp) OR ‘blood clotting factor 10a inhibitor’/syn OR (‘blood clotting factor 10a inhibitor’/exp) **AND [embase]/lim**

#3 ‘medication compliance’/syn OR (‘medication compliance’/exp) **AND [embase]/lim**

Busca final: #1 AND #2 AND #3

- Estratégia 3: CINAHL

(Adult [Mesh Terms] OR (Adults) OR Aged [Mesh] OR (Elderly)) AND (Coumarins [Mesh Terms] OR (Coumarines) OR (1,2-Benzopyrone Derivatives) OR (1,2 Benzopyrone Derivatives) OR (Derivatives, 1,2-Benzopyrone) OR (Benzopyran-2-ones) OR (Benzopyran 2 ones) OR (Coumarin Derivatives) OR (Derivatives, Coumarin) OR (1,2-Benzopyrones) OR (1,2 Benzopyrones) OR (1,2-Benzo-Pyrones) OR (1,2 Benzo Pyrones) OR “Factor Xa Inhibitors” [Mesh Terms] OR (Direct Factor Xa Inhibitors) OR (Direct-Acting Oral

Anticoagulants) OR (Anticoagulants, Direct-Acting Oral) OR (Direct Acting Oral) OR (Anticoagulants) OR (Oral Anticoagulants, Direct-Acting)) AND (“Medication Adherence” [Mesh Terms] OR (Medication Non-Adherence) OR (Medication Non Adherence) OR (Non-Adherence, Medication) OR (Medication Nonadherence) OR (Medication Non-Compliance) OR (Medication Non Compliance) OR (Non-Compliance, Medication))

- Estratégia 4: Lilacs

#1 “Adult” OR “Adults” OR mh:”Idoso” OR “Aged” OR “Anciano”

#2 “Cumarínicos” OR “Coumarins” OR “Cumarinas” OR “1,2-Benzopironas” OR “Benzopiran-2-Onas” OR “Cumarinas” OR “Inibidores do Fator Xa” OR “Factor Xa Inhibitors” OR “Inhibidores del Factor Xa” OR “Anticoagulantes Oraís de Ação Direta” OR “Inibidor do Fator Xa” OR “Inibidores Diretos do Fator Xa”

#3 “Adesão à Medicação” OR “Medication Adherence” OR “Cumplimiento de la Medicación” OR “Não Aderência ao Medicamento” OR “Não Adesão ao Medicamento Submissão ao Medicamento”

Busca final: #1 AND #2 AND #3

4.1.1.2 Seleção dos estudos

4.1.1.2.1 Critérios de inclusão e exclusão

Foram considerados para inclusão os estudos observacionais (coorte, caso-controle e transversal) com participantes ≥ 18 anos, de ambos os sexos e que estivessem em uso de derivados cumarínicos ou anticoagulantes orais de ação direta para qualquer indicação de tromboprolifaxia. A busca na base de dados foi realizada em abril de 2021, sem restrição de idioma ou data de publicação.

Configuraram os critérios de exclusão os estudos do tipo revisão sistemática com ou sem meta-análise, revisões narrativas e integrativas, série de casos ou relato de caso, estudos experimentais com animais e estudos que descreveram a adesão, mas não reportaram resultados para não adesão.

4.1.1.2.2 Medida do desfecho de interesse

Foram considerados os termos “não adesão”, “não persistência” e “descontinuação” medidos por métodos diretos ou indiretos com investigação dos fatores associados aos desfechos.

4.1.1.3 Processo de coleta de dados

Os resultados obtidos da busca nas bases de dados foram exportados para o *software* Rayyan QRCI (Doha, Qatar, 2016) com posterior remoção das duplicatas. Dois revisores independentes (WJFNS, NSG) fizeram a leitura do título e resumo para aplicação dos critérios de elegibilidade. Os estudos previamente selecionados passaram para a etapa de leitura completa do conteúdo. As seleções foram comparadas para confirmação e um terceiro revisor independente (MAPM) esteve disponível para resolver as possíveis discrepâncias que poderiam ocorrer.

4.1.1.4 Extração de dados

A extração dos dados foi feita por dois revisores independentes (WJFNS, NSG). Coletou-se as informações de interesse do estudo (referência, país, desenho do estudo, número de participantes, método de mensurar a não adesão, variáveis testadas e principais resultados), aspectos sociodemográficos e comportamentais (idade, sexo masculino, nível de escolaridade, renda, consume de álcool e tabagismo), dados clínicos e farmacoterapêuticos (indicação do ACO, comorbidades, ocorrência de eventos tromboembólicos ou hemorrágicos, ACO em uso e outros medicamentos em uso crônico) e, por fim, métodos empregados para avaliar a associação estatística (risco relativo, razão de chances e diferença de médias). As divergências entre as extrações serão resolvidas por consenso.

4.1.1.5 Descrição dos dados

O processo de seleção de artigos foi descrito no fluxograma inserido no artigo. Os dados extraídos serão descritos de forma narrativa, incluindo os fatores de risco e de proteção para a não adesão ao tratamento ACO.

4.1.1.6 Avaliação da qualidade

A avaliação do risco de viés dos estudos incluídos foi realizada de maneira independente por dois pesquisadores (WJFNS, NSG), realizando uma classificação em alto, baixo e incerto. Quando presentes, as discrepâncias foram resolvidas por um terceiro investigador independente (MAPM).

Para os estudos de coorte, a qualidade metodológica foi avaliada por meio do *Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale* (WELLS *et al.*, 2014). Já para os estudos transversais foi utilizada a ferramenta *Agency for Research and Health Quality (ARHQ) Methodology Checklist* (MA *et al.*, 2020).

4.2 Coorte retrospectiva

4.2.1 Desenho do estudo

Este trabalho está aninhado em um estudo de coorte retrospectivo realizado dentro do escopo de um projeto de pesquisa intitulado “*Avaliação dos fatores envolvidos na resposta farmacológica à varfarina: um estudo de coorte*”.

4.2.2 Local do estudo

A coleta de dados foi realizada no âmbito do ambulatório de anticoagulação vinculado ao serviço de Hematologia do Hospital das Clínicas da UFMG em Belo Horizonte. Os dados foram coletados entre fevereiro e dezembro de 2015 e o banco de dados encontra-se disponível para as análises propostas no presente projeto.

O ambulatório de anticoagulação é um serviço especializado de acompanhamento dos pacientes e conta com uma equipe multiprofissional, contemplando médico, farmacêuticos,

residentes de medicina e de farmácia e graduandos envolvidos em estágios e projetos de extensão.

Os pacientes são acompanhados periodicamente para controle de RNI, sendo realizado ajuste de dose, práticas educativas e intervenções pelos profissionais de saúde envolvidos na assistência. As principais condições clínicas acompanhadas no ambulatório são: cardiopatias (fibrilação e *flutter* atrial, cardiopatia chagásica), acidente vascular cerebral e tromboembolismo venoso.

4.2.3 Aprovação ética

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG (COEP-UFMG) (parecer CAAE 23725213.5.0000.5149) (Anexo A) e todos os participantes assinaram Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

4.2.4 Seleção dos participantes

O recrutamento para participação no estudo ocorreu em dias que os pacientes tinham consulta agendada para controle do RNI. Os critérios de inclusão foram: idade ≥ 18 anos, ambos os sexos, atendimento no ambulatório de anticoagulação por pelo menos dois meses no período de 2009 a 2015, indicação de uso de varfarina para pelo menos uma das seguintes condições: FA/*flutter*, prótese mecânica de válvula cardíaca ou histórico de AVC ou AIT.

4.2.5 Coleta de dados

Foram coletadas informações sobre o conjunto das variáveis:

- Sociodemográficas: sexo, idade, escolaridade (em anos) e coabitação;
- Clínicas: indicação da varfarina, RNI alvo, TTR $< 60\%$, comorbidades, ocorrência de eventos tromboembólicos e hemorrágicos (sangramento não grave: quando situação não apresenta critério de gravidade e não é clinicamente relevante; sangramento grave: cursa com complicações como óbito, ocorre em sítios críticos, já redução na concentração de hemoglobina, necessidade de transfusão ou invalidez permanente (SCHULMAN et al., 2010));

- Farmacoterapêuticas: duração da farmacoterapia com varfarina (em anos), número de medicamentos em uso crônico, uso de amiodarona, sinvastatina, carbamazepina, fenitoína, tempo de acompanhamento na clínica de anticoagulação (em anos);
- Comportamental: consumo de bebidas alcoólicas;
- Não adesão: autorrelato de não administração de varfarina.

Os dados foram obtidos por meio de entrevista com os pacientes, prontuários médicos e registro informatizado do ambulatório de anticoagulação. Obteve-se informação sobre autorrelato de adesão no histórico de administração do medicamento, sendo essa informação parte do histórico de tratamento coletado rotineiramente durante os atendimentos ao paciente.

A classificação de não adesão foi feita com base nos relatos de não administração, formando-se grupos aderentes (0 relatos) e não aderentes (1, 2, 3 e 4 relatos) conforme declarações de ausência de tomada da dose.

4.2.6 Análise estatística

Foram empregados métodos de estatística descritiva para apresentação dos dados utilizando proporções para as variáveis categóricas e medidas de tendência central e de variabilidade para as variáveis contínuas. A análise estatística foi realizada no software R (versão 4.0.2). Modelos de regressão Poisson (função *glm*) univariados com função de ligação logarítmica natural foram ajustados contendo como variável dependente o número de relatos de eventos de não-adesão à varfarina. A variável tempo de acompanhamento foi utilizada como *offset* do modelo uma vez que se espera que o número de eventos de não-adesão ao tratamento esteja associado a esta variável.

Todas as variáveis independentes que atingiram $p < 0,20$ no modelo univariado foram utilizadas no primeiro passo para a estimação do modelo final. A partir deste primeiro modelo, a variável com maior valor de probabilidade (valor p) foi removida e o modelo foi estimado novamente até que restassem somente valores $p < 0,05$. A estimação robusta para a matriz de covariância foi realizada (função *vcovHC* do pacote *sandwich*) com atualização das estimativas de variância dos coeficientes aplicando o método delta (função *deltamethod* do pacote *msm*).

A análise diagnóstica foi realizada para o modelo final considerando a adequação às suas respectivas suposições. O risco relativo foi obtido exponenciando os coeficientes da regressão pelo número de Euler.

5. RESULTADOS

Esta pesquisa gerou três estudos com potencial de publicação, sendo eles:

- Protocolo da revisão sistemática da literatura

Artigo intitulado “Fatores associados à não adesão ao uso de anticoagulantes orais: protocolo de revisão sistemática”, publicado na Revista Saúde Coletiva (Barueri) (ISSN 1806-3365 – sem fator de impacto) (Anexo B).

- Revisão sistemática da literatura

Artigo intitulado “*Factors associated with non-adherence to coumarin derivatives or direct oral anticoagulants treatments: a systematic review of observational studies*”, submetido ao periódico científico *British Journal of Clinical Pharmacology* (ISSN 1365-2125 – fator de impacto 4,340) com *status* atual de *under review* (Anexo C).

- Estudo de coorte

Artigo intitulado “*Factors associated with non-adherence to warfarin therapy in patients with heart diseases in Brazil: a cohort study*” a ser submetido ao periódico científico *Clinical Pharmacology and Therapeutics* (ISSN 1532-6535 – fator de impacto 6,889)

Em anais de Congressos foram publicados um resumo em evento nacional e um em evento internacional (Anexos D e E).

5.1 Revisão sistemática

Factors associated with non-adherence to coumarin derivatives or direct oral anticoagulants treatments: a systematic review of observational studies

Waleska Jaclyn Freitas Nunes de Sousa^{1,2}, Nathália Sernizon Guimarães¹, Catiane Costa Viana³, Pamela Thayna Silva Machado³, Amanda Fonseca Medeiros^{3,4}, Mayara Sousa Vianna³, Renan Pedra de Souza⁵, Caryne Margotto Bertollo^{2,3}, Maria Auxiliadora Parreiras Martins^{1,2,3,4}

1. Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, Av. Prof. Alfredo Balena, 190, Bairro Santa Efigênia, Belo Horizonte, Minas Gerais 30130-100, Brazil

2. Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais, Av. Prof. Alfredo Balena, 110, Bairro Santa Efigênia, Belo Horizonte, Minas Gerais 30130-100, Brazil

3. Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais, Av. Pres. Antônio Carlos, 6627, Pampulha, Belo Horizonte, Minas Gerais 31270-901, Brazil

4. Hospital Risoleta Tolentino Neves, Rua das Gabirobas, 1, Bairro Vila Cloris, Belo Horizonte, Minas Gerais 31744-012, Brazil

5. Departamento de Genética, Ecologia e Evolução, Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais, Av. Pres. Antônio Carlos, 6627, Pampulha, Belo Horizonte, Minas Gerais 31270-901, Brazil

Corresponding author: Maria Auxiliadora Parreiras Martins, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais, Av. Antônio Carlos, 6627, Campus Pampulha, Belo Horizonte, Minas Gerais, CEP 31270-901, Brazil. E-mail: auxiliadorapmartins@hotmail.com

ABSTRACT

Non-adherence to thromboprophylaxis treatment with oral anticoagulants (OACs) is a public health problem and may be associated with high mortality rates. We sought to synthesize the factors associated with non-adherence to therapy with coumarin derivatives or direct oral anticoagulants. A systematic review was performed at electronic databases Medline, Embase, CINAHL, Lilacs and grey literature (Google Scholar, MedNar, OpenGray, ProQuest Dissertations and Theses and hand search). This study was conducted according to Cochrane's method and PRISMA. The registration on PROSPERO is CRD42020223555. Overall, 1,270 studies were identified, and 21 were selected for this review. In hand search, 77 studies were found, but none included. The associated factors with non-adherence were heterogeneous, and some factors were described as both risk and protection for non-adherence, with few variables showing consistent results among the studies. The factors associated only as risk were male sex, black race, hospitalization, bleeding, cost of warfarin, HAS-BLED and Charlson scores. The variables white race, rural residence, body mass index (BMI) ≥ 30 kg/m², number of medications in use and polypharmacy, duration of OAC therapy and CHADS₂ or CHA₂DS₂VASc with scores ranging from 1 to ≥ 5 were cited just as protective factors. Our systematic review showed risk and protective factors associated with non-adherence. In clinical practice, the knowledge on the factors associated with non-adherence is helpful to identifying patients at higher risk of complications that would benefit from individualized interventions.

Keywords: Coumarin derivatives. Direct oral anticoagulants. Non-adherence. Oral anticoagulants. Thromboembolism.

INTRODUCTION

Thromboembolism represents a public health problem worldwide with high associated morbimortality¹. According to data from the Global Burden of Disease, stroke was responsible for the death of 6.55 million people in 2019². The use of oral anticoagulants (OACs) plays an important role in primary and secondary thromboprophylaxis, presenting potential benefits for patients with atrial fibrillation (AF). AF prevalence increases with advancing age, predisposing to blood clot formation, and is associated with a five-fold greater risk of developing ischemic stroke³⁻⁶.

Coumarin derivatives have been used for decades as the only OAC available for clinical practice^{7,8}. Warfarin has been widely used due to its renowned effectiveness. However, this drug exhibits disadvantages such as narrow therapeutic index⁹, being subject to the influence of polymorphisms in CYP2C9 and VKORC¹⁰⁻¹² genes, many potential interactions with drugs^{13,14}, vitamin K-rich foods¹⁵, and medicinal plants¹⁶. Thus, warfarin therapy requires frequent laboratory monitoring using the prothrombin time to estimate the International Normalized Ratio (INR), and achievement of therapeutic levels is challenging in clinical practice.

The introduction of direct oral anticoagulants (DOACs) expanded the list of therapeutic options indicated for stroke prevention, being represented by direct thrombin inhibitor (e.g., dabigatran) and factor Xa inhibitors (e.g., edoxaban, rivaroxaban, and apixaban)^{15,17-19}. These drugs present a more predictable dose-response than coumarin derivatives, no interaction with foods rich in vitamin K, and fewer interactions with other drugs¹⁵, being considered useful therapeutic options for patients with fluctuating INR values²⁰. DOACs have limitations to be indicated in patients with mechanical heart prosthesis, severe renal failure, AF with rheumatic heart disease and severe mitral stenosis²¹. Moreover, their high cost is still a barrier for patients in many countries^{15,22}.

OACs are high-alert medications reported as a cause of adverse events with the need for medical interventions and emergency department visits^{23,24}. Non-adherence to medication is a public health problem due to its association with worse clinical outcomes and increased health care costs²⁵. In the context of OAC, non-adherence to drug therapy may result in bleeding²⁶ and thromboembolism²⁷, increased mortality and hospital readmissions²⁸.

The non-adherence to drug therapy can be measured by using direct or indirect methods. The determination of drug or metabolite concentrations in biological fluids, such as blood and urine, or biological markers in the blood is obtained by direct methods²⁹. The indirect methods

employ electronic monitoring devices, evaluation of clinical response, pill count, questionnaires, and self-report tools to assess medication non-adherence. Both methods have disadvantages represented by the high cost of the direct methods and the possibility of memory bias and overestimation of adherence when using questionnaires to interview patients^{29,30}.

The investigation of factors associated with non-adherence to OACs may be helpful to expanding knowledge on its occurrence in clinical practice and substantiate interventions to help patients achieve treatment goals³¹⁻³³. Some factors reported to interfere with adherence are sociodemographic and clinical variables, cognition status, emotional and psychological aspects, occupation^{34,35}, and the complexity of drug therapy³⁶. Furthermore, the delay or absence of initiation, inadequate implementation, or early discontinuation of drug usage may be related to non-adherence, as well as the combination of these factors³⁷.

In the scenario of thromboembolism, promoting patients' knowledge about their health condition and associated risk factors is essential to reduce associated mortality³⁸. Due to the importance of thromboprophylaxis and the negative impacts of the lack of anticoagulation control, non-adherence to OAC therapy becomes an aspect of great interest for health care³⁹. Thus, we sought to carry out a systematic review of observational studies regarding factors associated with non-adherence to the use of coumarin derivatives or DOACs. To our knowledge, no literature summaries describe the risk and protective factors related to non-adherence to the use of coumarin derivatives or DOACs.

MATERIAL AND METHODS

Protocol and registration

This systematic review was conducted according to Cochrane's method and written according to the updated Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA)⁴⁰. The systematic review protocol was registered in PROSPERO under code CRD42020223555.

Information sources

Search strategies were developed for the databases Medline, Latin American and Caribbean Health Sciences Information System (Lilacs), Embase, CINAHL and grey literature (Google Scholar, MedNar, OpenGray, and ProQuest Dissertations and Theses) to recover studies aimed to investigate the factors associated with non-adherence to coumarin derivatives or DOACs treatments. The grey literature (Google Scholar, MedNar, OpenGray, and ProQuest

Dissertations and Theses) to recover studies aimed to investigate the factors associated with non-adherence to coumarin derivatives or DOACs treatments. Furthermore, a manual search (hand search) was conducted to seek relevant studies in the reference lists of selected articles.

The Medical Subject Heading (MeSH) and non-MeSH terms were used to improve the sensitivity of the search strategies. The initial strategy was adapted and replicated to each database using keywords and indexed terms related to the topic of interest (i.e. Emtree for Embase, DeCS for Lilacs). The indexed terms added to the search strategies are presented in Appendix A.

The domains of interest were defined according to the PICO strategy (P: Patient; I: Intervention; C: Comparison; O: Outcome) being the study population (patients ≥ 18 years, both sexes), the type of methods used to measure non-adherence to oral anticoagulation and the factors associated with non-adherence to DOACs (Appendix B). The comparison criteria are not applicable for the review.

Eligibility criteria

We included observational studies (cross-sectional, case-control, cohort designs) assessing factors associated with non-adherence to the use of coumarin derivatives or DOACs in patients aged ≥ 18 years, of both sexes, on OAC for any indication of thromboprophylaxis. Non-persistence and discontinuation were considered treatment dropouts, being analyzed in the same way as non-adherence, measured by direct or indirect methods, to identify associated factors. Studies were searched until April 2021 without the restriction of language or publication date.

Systematic reviews with or without meta-analysis, integrative or narrative reviews, case series or case reports, experimental studies with animals and studies describing only adherence (and not non-adherence) as outcome were excluded.

Data collection process

References were exported to Rayyan QCRI software (Doha, Qatar, 2016), and the duplicates were removed. Two independent researchers (WJFNS, NSG) screened titles and abstracts to select all relevant studies based on the aforementioned eligibility criteria. Once completed, the results were compared for confirmation. All potential studies were considered for full-text screening. A third party (MAPM) was invited to solve the discrepancies.

Data extraction

Two independent researchers (WJFNS, NSG) extracted data on the characteristics of the studies: study information (reference, country, study location, study design, number of participants, sample, direct or indirect methods to measure non-adherence, tested variables and main outcomes), sociodemographic and behavioural aspects (age, male sex, level of education, income and smoking) clinical and drug therapy data (indication of OAC, comorbidities, the occurrence of thromboembolic or hemorrhagic events, OAC in use, and other drugs in chronic use) and methods employed to measure statistical association (e.g., relative risk, odds ratio, difference of means). The divergences between the extractions were resolved by consensus.

When the selected studies did not report clinical outcomes, authors were contacted to request additional data at baseline, and then information of interest was extracted according to Cochrane recommendations⁴¹. In the absence of an author's reply, the study was classified as missing.

Description of data

The selection process of articles was described in the flowchart⁴⁰. The data extracted from the included studies will be described narratively, including the risk factors and protective factors related to non-adherence to oral anticoagulation.

Evaluation of the methodological quality of included studies

The risk of bias of all studies was performed independently by two researchers (WJFNS and NSG), and they were ranked as high, low, and uncertain. A third researcher (MAPM) solved the discrepancies, when necessary.

Cohort studies had their methodological quality assessed by the Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale⁴². The Agency for Research and Health Quality (ARHQ) Methodology Checklist tool for Cross Sectional/Prevalence Studies⁴³ scale was used to assess the methodological quality of cross-sectional studies.

Pharmacological nomenclature

All key ligands and target cited in this manuscript followed the nomenclature described in the BPS/IUPHAR Guide to Pharmacology⁴⁴ and are hyperlinked.

RESULTS

Description of studies

The search in the databases retrieved 1,270 studies, of which 188 duplicates were removed. After screening by titles and abstracts, 91 full texts were evaluated. Overall, 21 studies were included in this review. In the manual search, 77 potential studies were identified. After full reading, none fully met the inclusion criteria, and, therefore, all were excluded with no data extraction for this review. The detailed PRISMA flowchart is depicted in Figure 1.

Characteristics of studies

The main features of included studies are presented in Table 1. The studies were conducted in upper-middle-income and high-income countries, nine (42.8%) in the United States of America (USA). All studies were written in English and published from 2008 to 2020, of which 17 (81.0%) cohort and four (19.0%) cross-sectional studies.

About the methods to evaluate non-adherence, 18 (85.7%)^{45-49,51-55,57-60,62-65} studies employed only indirect methods. One (4,8%)⁵⁰ used mixed methods represented by the determination of drug concentrations in blood, a direct method, and the use of a questionnaire. For two^{56,61} studies, it was not possible to obtain information on how non-adherence was measured because it was not described.

Figure 1 - PRISMA 2020 flowchart for the selection of studies

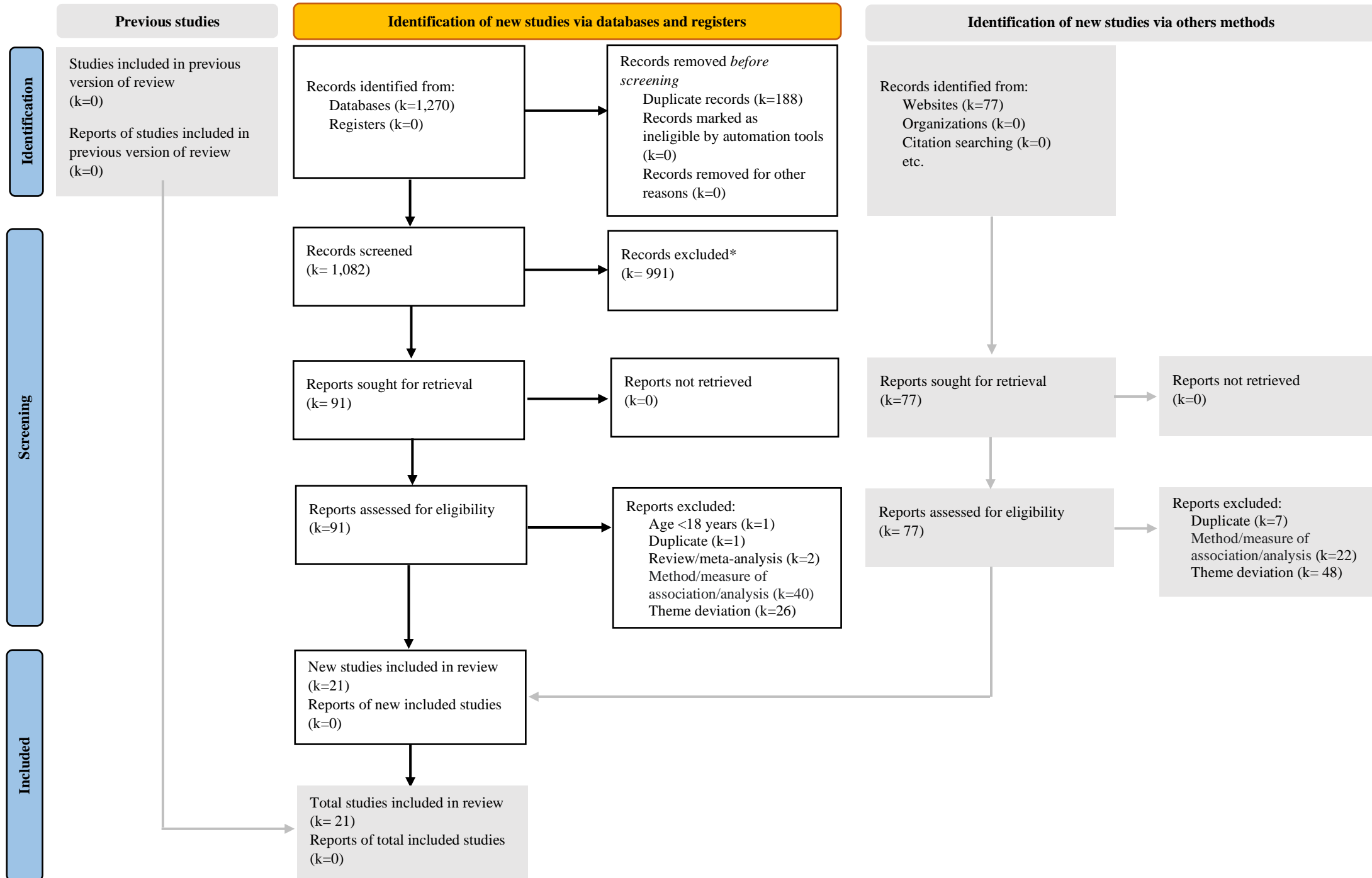


Table 1 - Description of results extracted from the selected articles assessing factors associated with non-adherence to oral anticoagulation

| Reference | Country | Study design | Number of participants | Age (mean ± SD) | Male sex (%) | Method to evaluated non-adherence | | OAC(s) used by study participants | | Variables tested in association with non-adherence |
|------------------------------------|--------------------------|-----------------|------------------------|---|--------------|-----------------------------------|------------------|-----------------------------------|---|--|
| | | | | | | Direct methods | Indirect methods | Coumarin derivatives | DOACs | |
| Borne <i>et al.</i> , 2017 [45] | United States of America | Cohort | 2,882 | All: 67.4±9.5; dabigatran group 66.9±9.3; rivaroxaban group 67.3±9.7; apixaban group 73.1±8.8 | 96.9% | - | PDC | - | Dabigatran (n=2,096), rivaroxaban (n=571) and apixaban (n=215) | Age; sex; race; comorbidities; CHA ₂ DS ₂ -VASc score |
| Banerjee <i>et al.</i> , 2020 [46] | United Kingdom | Cohort | 36,652 | All 74.4±10.5; coumarin derivatives group 74.3±10.2; dabigatran group 73.4±11.2; rivaroxaban group 74.8±11.0; apixaban group 74.8±11 (*) | 55.0% | - | PDC | Coumarin derivatives (n=25,008) | Dabigatran (n=1,285), rivaroxaban (n=5,855) and apixaban (n=4,504) | Coumarin derivatives; dabigatran; rivaroxaban; apixaban; CHA ₂ DS ₂ -VASc; HASBLED-1; number of drugs; townsend quintile; date of first prescription |
| | | | | All 73.8±10.1; coumarin derivatives group 74.1±9.9; dabigatran group 72.3±10.9; rivaroxaban group 73.0±10.9; apixaban group 72.5±10.9 (*) | NI | | | | | |
| Capiou <i>et al.</i> , 2020 [47] | Belgium | Cross-sectional | 766 | 76.2±8.8 | 55.5% | - | MPR | - | Dabigatran (n=162), rivaroxaban (n=310), apixaban (n=277) and edoxaban (n=17) | Sex; educational level, current smoker; dosing frequency; total duration of DOAC therapy |

| | | | | | | | | | | |
|------------------------------------|--------------------------|--------|--------|--|--|--|--------------------------------|---|--|---|
| Cruess <i>et al.</i> , 2010 [48] | United States of America | Cohort | 156 | 55.8±14.8 | 64.1% | - | MEMS | Warfarin | - | MBMD (interventional medication information utilization; problematic depression; future pessimism) subscale (frailty; abuse; discomfort; excess; compliance; social isolation;) |
| Geng <i>et al.</i> , 2018 [49] | China | Cohort | 834 | Before matching: warfarin group 67.6±10.1; dabigatran group 64.9±12.5. After matching: warfarin group 65.2±11.0; dabigatran group 67.2±11.6. | Before matching: warfarin group 63.8%; dabigatran group 66.7%. After matching: warfarin group 65.9%; dabigatran group; 64.3% | - | Self-report | Warfarin (n=588 before matching and n=182 after matching) | Dabigatran (n=246 before matching and n=182 after matching) | Use of dabigatran vs warfarin; age; duration of anticoagulation; global ACTS Benefits score |
| Hu <i>et al.</i> , 2015 [50] | Taiwan | Cohort | 150 | NI | 66.0% | Plasma level using the hemoclot thrombin inhibitor | Compliance questionnaire | - | Dabigatran | Dabigatran plasma levels; total number of drugs in use; adverse effects after dabigatran usage; CHA ₂ DS ₂ -VASc score |
| | | | | 74.1±10.1 (°) | 63.5% | | | | | |
| Patel <i>et al.</i> , 2019 [51] | United States of America | Cohort | 314 | Rivaroxaban group 51.4±14.7; warfarin group 54.3±13.2 | Rivaroxaban group 63%; warfarin group 60% | - | Consistent refills for 90 days | Warfarin (n=78) | Rivaroxaban (n=236) | Rivaroxaban vs warfarin; sex; outpatient vs inpatient; emergency department vs inpatient; uninsured vs medicaid; copay vs medicaid; medicare vs medicaid |
| Ruigómez <i>et al.</i> , 2019 [52] | United Kingdom | Cohort | 11,481 | All: 74.0±10.6 Apixaban group 74.2±10.7; dabigatran group 72.9±10.7; rivaroxaban group 71.7±14.4 | All: 55.7% Apixaban group 53.8%; dabigatran group; 59.3% and rivaroxaban group 55.7% | - | Gap in OAC therapy of >30 days | - | Apixaban (n=3,589), dabigatran (n=2,003) and rivaroxaban (n=5,889) | Age; sex; index DOAC; OAC naïve status; year of first DOAC prescription; body mass index; smoking; alcohol in units/week; frailty index; estimated glomerular filtration rate; CHA ₂ DS ₂ -VASc score; HAS-BLED score |
| Song <i>et al.</i> , 2012 [53] | United States of America | Cohort | 16,036 | 73.0±11.1 (°) | 56.5% (°) | - | Gap in therapy of ≥60 days | Warfarin | - | Age; sex; region; medicare; CHADS ₂ , comorbidities; warfarin cost sharing; number of medications in pre-period; used warfarin in pre-period |
| | | | | 72.5±11.4 (°) | 56.4% (°) | | | | | |

| | | | | | | | | | | |
|--|--------------------------|-----------------|--------|--|---|----|---|---------------------------------------|---|---|
| Suh <i>et al.</i> , 2013 [54] | United States of America | Cohort | 7,971 | 67.8±12.7 ^(a) | 58.8% ^(a) | - | Consistent refills for 90 days | Warfarin | - | Age; sex; bleeding; warfarin daily dose; concomitant use of gastroprotective drugs; number of medications; hospitalization/emergency room visit; CHADS ₂ score |
| | | | | 67.7±13.4 ^(b) | 59.9% ^(b) | | | | | |
| Zhao <i>et al.</i> , 2017 [55] | China | Cross-sectional | 288 | 59.2±12.2 ^(a) | 62.2% ^(a) | - | MMAS-8 | Warfarin | - | Age; cardiovascular disorders; WRKT; specific-necessity score; specific-concern score; NCD score; general-harm score |
| | | | | 54.8±11.1 ^(b) | 30.7% ^(b) | | | | | |
| King <i>et al.</i> , 2019 [56] | United States of America | Cross-sectional | 2,843 | 66.0±13 | 46.0% | NI | | Warfarin (n=1,186) | DOACs (n=186) | Death, switched index medication, stopped filling index medication* |
| Rodriguez-Bernal <i>et al.</i> , 2018 [57] | Spain | Cohort | 18,715 | 74.5±10.1 | 52.3% | - | Linking electronic prescription and dispensing data | Acenocoumarol and warfarin (n=14,913) | Apixaban, dabigatran and rivaroxaban (DOACs n=3,802) | Type of OAC prescribed; country; age; electronic transmission of the prescription; comorbidities; health care utilization |
| Toorop <i>et al.</i> , 2020 [58] | The Netherlands | Cross-sectional | 1,399 | All 74±10; rivaroxaban group 72±11; apixaban group 74±9; dabigatran group 75±9; edoxaban group 75±10 ^(a) | All 60%; rivaroxaban group 58%; apixaban group 61%; dabigatran group 63%; edoxaban group 53% ^(a) | - | Self-reported | - | Rivaroxaban, apixaban, dabigatran and edoxaban | Age, sex, education level; time on coumarin derivatives; INR control; comorbidity; consultation with medical specialist; bleeding; switching own initiative and switching advice of physician; DOAC once or twice daily |
| | | | | NI | 17.0% ^(b) | | | | | |
| Perreault <i>et al.</i> , 2019 [59] | Canada | Cohort | 33,311 | Warfarin group: 80.0±9.1; dabigatran 110 mg twice/day group: 81.2±7.1; dabigatran 150 mg twice/day group: 69.9±8.0; rivaroxaban 15 mg/day group: | Warfarin group: 44.8%; dabigatran 110 mg twice/day group: 42.4%; dabigatran 150 mg twice/day group: 58.4%; | - | PDC | Warfarin (n=14,592) | Dabigatran (110 mg twice/day n=2,202 and 150 mg twice/day n=1,414), rivaroxaban (15 mg/day n=1,695 and 20 mg/day n=4,300) and | Age; sex; CHA ₂ DS ₂ -VASc Score; HAS-BLED score; dose; comorbidities; Charlson score; medications; type of prescribers; hospitalization |

| | | | | | | | | | | |
|-------------------------------------|--------------------------|--------|--------|---|--|---|-------------------|---------------------|---|---|
| | | | | 82.9±7.1; rivaroxaban 20 mg/day group: 73.1±9.1; apixaban 2.5 mg twice/day group: 86.2±6.1; apixaban 5 mg twice/day group: 76.2±8.5 | rivaroxaban 15 mg/day group: 39.0%; rivaroxaban 20 mg/day group: 55.4%; apixaban 2.5 mg twice/day group: 32.4%; apixaban 5 mg twice/day group: 52.0% | | | | apixaban (2.5 mg twice/day n=3,485 and 5 mg twice/day n=5,623) | |
| Hernandez <i>et al.</i> , 2019 [60] | United States of America | Cohort | 34,898 | 75.4±10 | 44.5% | - | PDC | Warfarin (n=10,383) | Dabigatran, rivaroxaban, apixaban and edoxaban (DOACs n=12,579) | Age; sex; race; income; region; CHA ₂ DS ₂ -VASC score; HAS-BLED score; comorbidities |
| Vedovati <i>et al.</i> , 2017 [61] | Italy | Cohort | 1,305 | All 77.9±8.6; dabigatran group 76.4±8.6; rivaroxaban group 79.2±8.9; apixaban group 78.2±8.2 | 50.7% | | NI | - | Dabigatran (n=473), rivaroxaban (n=425) and apixaban (n=407) | Age, vascular disease of use of reduced doses of DOACs |
| Gumbinger <i>et al.</i> , 2015 [62] | Germany | Cohort | 139 | 78±9 | 40.0% | - | Patient interview | NI | NI | Sex; age; CHA ₂ DS ₂ -VASC; comorbidities; current smoking; living in nursing home |
| Platt <i>et al.</i> , 2008 [63] | United States of America | Cohort | 111 | 55 | 65.0% | - | MEMS | Warfarin | - | Age, sex, education; race; cognitive dysfunction; SF-36 MCS; use of MEMS cap; history of prior warfarin use; comorbidities; smoking status; number of other medications; hospitalizations; another person reminds patient; general health |

| | | | | | | | | | | |
|---------------------------------------|--------------------------|--------|--------|--|---|---|---|--------------------|---|---|
| Chen <i>et al.</i> , 2020 [64] | United States of America | Cohort | 16,969 | Warfarin group 76.0±10.0 ^(b) ; DOACs group 77±8.5 | Warfarin group: 42.0%; DOACs group: 42.0% | - | PDC | Warfarin (n=7,491) | Dabigatran, rivaroxaban, apixaban, and edoxaban (DOACs n=9,478) | Age; sex; race; Medicaid; income subsidy; socioeconomic status; dissimilarity; rural area; region; CHA ₂ DS ₂ -VASC score; HAS-BLED score; comorbidities; use of nonsteroidal anti-inflammatory, antiplatelet and antiarrhythmic medication |
| Jackevicius <i>et al.</i> , 2017 [65] | Canada | Cohort | 25,976 | Dabigatran group 80.68±6.70; rivaroxaban group 76.96±7.05 | Dabigatran group 47.8%; rivaroxaban group 47.2% | - | Gap in dabigatran or rivaroxaban prescriptions ≥14 days | - | Dabigatran (n=15,857) and rivaroxaban (n=10,119) | Age; sex; rural area; university education; prior warfarin use; CHADS ₂ ; comorbidities; bleeding; type of prescribers |

^(a): all participants.

^(b): non-adherent group.

Abbreviations: SD: Standard Deviation; OAC: Oral Anticoagulant; DOAC: Direct Oral Anticoagulant; PDC: Proportion of Days Covered; NI: Not Indicated; MPR: Medication Possession Ratio; MEMS: Medication Event Monitor System; MBMD: Millon Behavioral Medicine Diagnostic; ACTS: Anti-Clot Treatment Scale; MMAS-8: Morisky Medication Adherence Scale-8; WRKT: Warfarin Related Knowledge Test; NCD: Necessity-Concerns Differential Score; INR: International Normalized Ratio; SF-36 MCS: Short Form-36 Mental Component Score

*variables with no significant reproduction between the studies and, therefore, were not reposted in table 2 as results.

Characteristics of participants

The number of participants included in the studies varied from 111 to 36,652, totalling 213,196 patients assessed with mean age ranging from 51.4±14.7 to 86.2±6.1 years. Approximately 49.9% (n=106,418) of patients were men. The educational level was reported by seven (33.0%)^{47,48,49,55,58,63,65} studies, showing that 3.7% (n=8,025) individuals had at least upper secondary education. Of the total number of participants (n=213,196), 93.5% used OACs of this review and 6.5% 'didn't use OACs of interest in this review.

The main indication of thromboprophylaxis in the studies was valvular or non-valvular atrial fibrillation (n=19)^{45-50,52-55,57-65}. Overall, 52.4% (n=11) of the studies^{45-47,49,50,54,55,58,60-63} described the presence of comorbidities, resulting in a frequency of 29.6% (n=63,129) patients with hypertension and 12.1% (n=25,747) with diabetes.

Drug therapy data

About the studies, 23.8% (n=5)^{48,53-55,63} involved the use of coumarin derivatives, 33.3% (n=7)^{45,47,50,52,58,61,65} included DOACs, 38.8% (n=8)^{46,49,51,56,57,59,60,64} included coumarin derivatives and DOACs concomitantly and one⁶² did not detail which OAC was under use. All studies involving coumarin derivatives reported warfarin as the OAC of choice, and 20.0% (n=1) also included the use of acenocoumarol⁵⁷. Among the DOACs, dabigatran and rivaroxaban were the objects of study in 80.0% (n=12) of the articles, while edoxaban was the least discussed drug among the studies, being reported by 26.7% (n=4)^{47,58,60,64} of the 15^{45-47,49-52,56-61,64,65} studies who selected patients using the drug class.

The frequency of concomitant use of drugs or therapeutic classes with OAC was detailed by 23.8% (n=5)^{46,47,50,54,60} of the studies, as follows: platelet aggregation inhibitors excl. heparin (n=25,200)^{46,50,60}, HMG CoA reductase inhibitors (n=17,697)^{46,47,50}, analgesics (n=5,019)^{54,60}, cardiovascular system drugs (n=2,354)^{47,50} and drugs for peptic ulcer and gastro-esophageal reflux disease (GORD)(n=1,957)⁵⁴.

Non-adherence outcome

Among the 199,500 patients on OAC, 30.3% (n=60,469) were considered non-adherent. From these, 56.0% (n=33,849) were on a coumarin derivative and 39.0% (n=23,610) on a DOAC, and one study⁶⁰ listed 5.0% (n=3,010) non-adherent patients with no details of which OAC was under use.

One study did not report the confidence intervals for the factors associated with non-adherence to oral anticoagulation.

Factors associated with non-adherence

The variables most frequently evaluated in studies to investigate the association with non-adherence were age (n=15)^{45,49,52-55,57-65}, sex (n=13)^{45,47,51-54,58-60,62-65}, comorbidities (n=12)^{45,53,55,57-65} and CHADS₂ or CHA₂DS₂VASc score (n=11)^{45,46,50,52-54,59,60,62,64,65}. Other variables were reported less frequently in the included studies as presented in Table 2.

There were variables with conflicting results being described by different studies as a risk factor, a protective factor, or without significant association with non-adherence. Even the relationship between OAC and non-adherence was heterogeneous. The use of warfarin was reported as a protective factor by one study⁵³. In contrast, the use of DOACs was presented as a risk factor by three studies^{49,52,57}, as a protective factor by one study⁴⁶ and with no association with non-adherence by another study⁵¹.

Risk and protective factors

The variables reported only as risk factors were male sex (n=3)^{47,58,65}, black race (n=2)^{60,64}, hospitalization (n=2)^{54,59}, bleeding (n=3)^{54,58,60}, warfarin cost (n=1)⁵³, HASBLED score (n=2)^{60,64} and Charlson score (n=1)⁵⁹. The studies investigating bleeding as a risk of discontinuation of oral anticoagulation employed different severity classifications.

The variables presented only as a protection factor were white race (n=1)⁴⁵, rural residence (n=1)⁶⁵, body mass index (BMI) ≥ 30 kg/m² (n=1)⁵², number of drugs in use (n=2)^{46,57}, duration of OAC therapy (n=3)^{46,49,52} and CHADS₂ or CHA₂DS₂VASc (n=6)^{45,46,52,54,59,64} with score ranging from 1 to ≥ 5 .

Although sex (n=5)^{45,51,52,63,64}, race (n=1)⁶³, hospitalization (n=1)⁶³, HASBLED (n=3)^{46,52,59}, number of drugs in use and polypharmacy (n=4)^{50,54,63,64}, OAC use time (n=3)^{46,49,52} and CHADS₂ or CHA₂DS₂-VASc score (n=4)^{50,60,62,65} were also reported with no significant association with non-adherence by other studies.

Table 2 - Associated factors for non-adherence to oral anticoagulation reported by the selected studies

| Variable type | Assessed factor | Reference | OAC in use | Risk factors | Protection factors |
|------------------|-----------------|-------------------------------------|---|--|---|
| Sociodemographic | Sex | Borne <i>et al.</i> , 2017 [45] | Dabigatran, rivaroxaban and apixaban | No significant association | |
| | | Capiau <i>et al.</i> , 2020 [47] | DOACs | Male sex (OR 1.71; 95% CI 1.06-2.76) | |
| | | Patel <i>et al.</i> , 2019 [51] | Rivaroxaban and warfarin | No significant association | |
| | | Ruigómez <i>et al.</i> , 2019 [52] | Apixaban, dabigatran and rivaroxaban | No significant association | |
| | | Song <i>et al.</i> , 2012 [53] | Warfarin | Missing | |
| | | Suh <i>et al.</i> , 2013 [54] | Warfarin | | Female sex (RR 0.91; 95% CI 0.85-0.97) |
| | | Toorop <i>et al.</i> , 2020 [58] | Rivaroxaban, apixaban, dabigatran and edoxaban | Male sex (OR 1.7; 95% CI 1.2-2.4; aOR 1.7; 95% CI 1.2-2.4) | |
| | | Perreault <i>et al.</i> , 2019 [59] | Warfarin, dabigatran, rivaroxaban and apixaban | | Female sex (warfarin group: aOR 0.92; 95% CI 0.85–1.00) |
| | | Hernandez <i>et al.</i> , 2019 [60] | Warfarin, dabigatran, rivaroxaban, apixaban, and edoxaban | | Female sex (OR 0.85; 95% CI 0.78-0.94) |
| | | Gumbinger <i>et al.</i> , 2015 [62] | Not detailed | Female sex (univariate: OR 2.66; 95% CI 1.27-5.59) | |
| | | Platt <i>et al.</i> , 2008 [63] | Warfarin | No significant association | |
| | | Chen <i>et al.</i> , 2020 [64] | Warfarin and DOACs | No significant association | |

| | | | | |
|-------------------------|--|---|--|--|
| | Jackevicius <i>et al.</i> , 2017 [65] | Dabigatran and rivaroxaban | Male sex (dabigatran group: OR 1.08; 95% CI 1.01-1.16; rivaroxaban group OR 1.18; 95% CI 1.08-1.30) | |
| Age (or employment/age) | Borne <i>et al.</i> , 2017 [45] | Dabigatran, rivaroxaban and apixaban | | (All: 0.98; 95% CI 0.96-0.99; dabigatran group: OR 0.99; 95% CI 0.97-1.00; rivaroxaban group: OR 0.96; 95% CI 0.93-0.99) |
| | Geng <i>et al.</i> , 2018 [49] | Warfarin and dabigatran | | Age (per 1 year increment) (OR 0.96; 95% CI 0.94-0.98) |
| | Ruigómez <i>et al.</i> , 2019 [52] | Apixaban, dabigatran and rivaroxaban | | 60-69 (aOR 0.33; 95% CI 0.26-0.43); 70-79 (aOR 0.27; 95% CI 0.21-0.36); ≥80 (aOR 0.35; 95% CI 0.26-0.48) |
| | Song <i>et al.</i> , 2012 [53] | Warfarin | | Missing |
| | Suh <i>et al.</i> , 2013 [54] | Warfarin | Age ≥85 (OR 1.22; 95% CI 1.08-1.38) | |
| | Zhao <i>et al.</i> , 2017 [55] | Warfarin | | No significant association |
| | Rodriguez-Bernal <i>et al.</i> , 2018 [57] | Coumarin derivatives and DOACs | Multivariate: Age 66-75 years (OR 2.63; 95% CI 1.47-4.69); 75+ years (OR 3.02; 95% CI 1.58-5.76) | |
| | Toorop <i>et al.</i> , 2020 [58] | Rivaroxaban, apixaban, dabigatran and edoxaban | Age 66-75 years (OR 2.6; 95% CI 1.8-3.8; aOR 2.5; 95% CI 1.8-3.7); <60 (OR 6.0; 95% CI 3.7-9.9; aOR 5.9; 95% CI 3.6-9.8) | |
| | Perreault <i>et al.</i> , 2019 [59] | Warfarin, dabigatran, rivaroxaban and apixaban | | Age ≥65 and <75 (rivaroxaban group: aOR 0.77; 95% CI 0.61-0.96) |
| | Hernandez <i>et al.</i> , 2019 [60] | Warfarin, dabigatran, rivaroxaban, apixaban, and edoxaban | | No significant association |
| | Vedovati <i>et al.</i> , 2017 [61] | Dabigatran, rivaroxaban and apixaban | Univariate: age >80 years (OR 1.48; 95% CI 1.09-2.00) | |
| | Gumbinger <i>et al.</i> , 2015 [62] | Not detailed | Age in 10 years (univariate: OR 1.55; 95% CI 1.03-2.32) | |
| | Platt <i>et al.</i> , 2008 [63] | Warfarin | Disabled 55 years or greater (multivariate: OR 1.8; 95% CI 1.1-3.1) | |

| | | | | |
|-------------------|--|---|---|---|
| | Chen <i>et al.</i> , 2020 [64] | Warfarin and DOACs | No significant association | |
| | Jackevicius <i>et al.</i> , 2017 [65] | Dabigatran and rivaroxaban | No significant association | |
| Race | Borne <i>et al.</i> , 2017 [45] | Dabigatran, rivaroxaban and apixaban | | White race (all: OR 0.73; 95% CI 0.59, 0.92; dabigatran group: OR 0.69; 95% CI 0.53, 0.90) |
| | Hernandez <i>et al.</i> , 2019 [60] | Warfarin, dabigatran, rivaroxaban, apixaban, and edoxaban | Black race (OR 1.45; 95% CI 1.25-1.72) | |
| | Platt <i>et al.</i> , 2008 [63] | Warfarin | No significant association | |
| | Chen <i>et al.</i> , 2020 [64] | Warfarin and DOACs | Black race (warfarin group: early initiators discontinuing at months 1-3: OR 1.28; 95% CI 1.03-1.61); other (warfarin group: early initiators discontinuing at months 1-3: OR 1.42; 95% CI 1.06-1.92) | |
| Educational level | Capiou <i>et al.</i> , 2020 [47] | DOACs | | College/university (OR 0.37; 95% CI 0.17-0.82) |
| | Toorop <i>et al.</i> , 2020 [58] | Rivaroxaban, apixaban, dabigatran and edoxaban | High education (OR 3.7; 95% CI 2.5-5.6; aOR 2.9; 95% CI 1.9-4.4) | |
| | Platt <i>et al.</i> , 2008 [63] | Warfarin | Greater than high school (multivariate: OR 1.8; 95% CI 1.2-2.7) | |
| | Jackevicius <i>et al.</i> , 2017 [65] | Dabigatran and rivaroxaban | No significant association | |
| Income | Hernandez <i>et al.</i> , 2019 [60] | Warfarin, dabigatran, rivaroxaban, apixaban, and edoxaban | No significant association | |
| | Chen <i>et al.</i> , 2020 [64] | Warfarin | Low-income (warfarin group: early initiators discontinuing at months 1-3: OR 1.31; 95% CI 1.09-1.59) | Low-income (warfarin group: early initiators discontinuing at months 5-10: OR 0.50; 95% CI 0.37-0.69) |
| Country/Region | Song <i>et al.</i> , 2012 [53] | Warfarin | Missing | |
| | Rodriguez-Bernal <i>et al.</i> , 2018 [57] | Coumarin derivatives and DOACs | Europe (OR 1.49; 95% CI 1.12-1.99) | |

| | | | | | |
|--|-----------------|---------------------------------------|---|--|---|
| | | Hernandez <i>et al.</i> , 2019 [60] | Warfarin, dabigatran, rivaroxaban, apixaban, and edoxaban | Southeast (OR 1.25; 95% CI 1.13-1.42); southwest (OR 1.35; 95% CI 1.17-1.62); west (OR 1.35; 95% CI 1.18-1.55) | |
| | | Chen <i>et al.</i> , 2020 [64] | Warfarin and DOACs | West (warfarin group: early initiators discontinuing at months 5-10: OR 1.36; 95% CI 1.03-1.79) | |
| | | Jackevicius <i>et al.</i> , 2017 [65] | Dabigatran and rivaroxaban | | Rural area (rivaroxaban group: OR 0.86; 95% CI 0.75-0.99) |
| | BMI | Ruigómez <i>et al.</i> , 2019 [52] | Apixaban, dabigatran and rivaroxaban | | BMI ≥ 30 kg/m ² (aOR 0.67; 95% CI 0.54–0.83) |
| | Hospitalization | Suh <i>et al.</i> , 2013 [54] | Warfarin | Hospitalization/emergency room visit (RR 1.32; 95% CI 1.22-1.43) | |
| | | Perreault <i>et al.</i> , 2019 [59] | Warfarin, dabigatran, rivaroxaban and apixaban | Frequency ≥ 2 (apixaban group: aOR 1.16; 95% CI 1.05–1.28) | |
| | | Platt <i>et al.</i> , 2008 [63] | Warfarin | No significant association | |
| | INR control | Toorop <i>et al.</i> , 2020 [58] | Rivaroxaban, apixaban, dabigatran and edoxaban | No significant association | |
| | Bleeding | Suh <i>et al.</i> , 2013 [54] | Warfarin | Bleeding during 90 days prior to discontinuation or end of follow-up (RR 1.35; 95% CI 1.16-1.58) | |
| | | Toorop <i>et al.</i> , 2020 [58] | Rivaroxaban, apixaban, dabigatran and edoxaban | Minor bleeding (aOR 1.9; 95% CI 1.3-2.8) | |
| | | Hernandez <i>et al.</i> , 2019 [60] | Warfarin, dabigatran, rivaroxaban, apixaban, and edoxaban | Recent bleeding (OR 1.15; 95% CI 1.03-1.32) | |
| | Comorbidities | Borne <i>et al.</i> , 2017 [45] | Dabigatran, rivaroxaban and apixaban | Prior myocardial infarction (dabigatran group: OR 1.40; 95% CI 1.07-1.82); | CVA (all drugs: OR 0.36; 95% CI 0.20-0.68; dabigatran group: OR 0.47; 95% CI 0.23-0.94); hypertension (all drugs: OR 0.69; 95% CI 0.49-0.99); diabetes mellitus (all drugs: OR 0.57; 95% CI 0.41-0.79; dabigatran group: OR 0.68; 95% CI 0.47-0.97; apixaban group: OR 0.15 95% CI 0.03-0.67) |
| | | Song <i>et al.</i> , 2012 [53] | Warfarin | Multivariate: cardiac dysrhythmias (OR= 1.110; 95% CI 1.035-1.189) | Multivariate: Ischemic stroke (OR 0.698; 95% CI 0.597-0.816) |

| | | | |
|---|---|--|--|
| Rodriguez-Bernal <i>et al.</i> , 2018 [57] | Coumarin derivatives and DOACs | Dementia (OR 1.72; 95% CI 1.37-2.16) | Liver disease (OR 0.73; 95% CI 0.54-0.99) |
| Zhao <i>et al.</i> , 2017 [55] | Warfarin | No significant association | |
| Toorop <i>et al.</i> , 2020 [58] | Rivaroxaban, apixaban, dabigatran and edoxaban | No comorbidity (OR 2.0; 95% CI 1.4-2.7; aOR 1.5; 95% CI 1.1-2.2) | |
| Perreault <i>et al.</i> , 2019 [59] | Warfarin, dabigatran, rivaroxaban and apixaban | Peripheral arterial disease (warfarin group: aOR 1.13; 95% CI 1.04–1.23; dabigatran group aOR 1.26; 95% CI 1.03–1.54; apixaban group: aOR 1.15; 95% CI 1.01–1.30); acute renal failure (dabigatran group: aOR 1.44; 95% CI 1.12–1.84; apixaban group: aOR 1.19; 95% CI 1.05–1.36); liver disease (warfarin group: aOR 1.34; 95% CI 1.06–1.68; rivaroxaban group: aOR 1.47; 95% CI 1.02–2.13); COPD/asthma (warfarin group: aOR 1.10; 95% CI 1.02–1.18) | Stroke/TIA (warfarin group: aOR 0.87; 95% CI 0.79–0.96; rivaroxaban group: aOR 0.81; 95% CI 0.66–0.98; apixaban group: aOR 0.75; 95% CI 0.64–0.87); cardiomyopathy (dabigatran group: aOR 0.70; 95% CI 0.51–0.97); other dysrhythmias (apixaban group aOR 0.86; 95% CI 0.76 – 0.97); valvular heart disease (warfarin group: aOR 0.93; 95% CI 0.85–1.00) |
| Hernandez <i>et al.</i> , 2019 [60] | Warfarin, dabigatran, rivaroxaban, apixaban, and edoxaban | AMI (OR 1.25; 95% CI 1.06-1.46); Alzheimer disease or dementia (OR 1.15; 95% CI 1.02-1.33) | Stroke/TIA (OR 0.75; 95% CI 0.65-0.87) |
| Vedovati <i>et al.</i> , 2017 [61] | Dabigatran, rivaroxaban and apixaban | Vascular diseases (univariate: OR 1.56; 95% CI 1.13–2.16; multivariate: OR 1.51; 95% CI 1.09–2.10) | |
| Gumbinger <i>et al.</i> , 2015 [62] | Not detailed | Dementia (multivariate: OR 18.01; 95% CI 2.11-153.25); dementia (univariate: OR 35.4; 95% CI 4.52->100) | Hypercholesterolemia (univariate: OR 0.45; 95% CI 0.22-0.94); chronic kidney disease (univariate: OR 0.60; 95% CI 1.18-2.02) |
| Platt <i>et al.</i> , 2008 [63] | Warfarin | | History of hypertension (OR 0.6; 95% CI 0.4–1.0) |
| Chen <i>et al.</i> , 2020 [64] | Warfarin and DOACs | Alzheimer disease or dementia (warfarin group: early initiators discontinuing at months 1-3: OR 1.23; 95% CI 1.04-1.46) | |
| Jackevicius <i>et al.</i> , 2017 [65] | Dabigatran and rivaroxaban | | Stroke/TIA (rivaroxaban group OR 0.84; 95% CI 0.70-1.00) |
| Therapeutic scheme (dose or dosing frequency) | Capiau <i>et al.</i> , 2020 [47] | DOACs | Twice daily (OR 1.53; 95% CI 1.09-2.15) |

| | | | | |
|----------------------------------|--|--|--|---|
| | Suh <i>et al.</i> , 2013 [54] | Warfarin | | 5-7 mg/day (RR 0.23; 95% CI 0.19-0.28); >7 mg/day (RR 0.23; 95% CI 0.15-0.38) |
| | Toorop <i>et al.</i> , 2020 [58] | Rivaroxaban, apixaban, dabigatran and edoxaban | DOAC twice daily (OR: 1.6; 95% CI 1.2-2.2; aOR 1.9; 95% CI 1.3-2.6) | |
| | Perreault <i>et al.</i> , 2019 [59] | Warfarin, dabigatran, rivaroxaban and apixaban | | High dose (rivaroxaban group: aOR 0.83; 95% CI 0.72–0.95) |
| | Vedovati <i>et al.</i> , 2017 [61] | Dabigatran, rivaroxaban and apixaban | Reduced doses (univariate: OR 1.88; 95% CI 1.39–2.55; multivariate: OR 1.74; 95% CI 1.23–2.45) | |
| eGFR_EPI | Ruigómez <i>et al.</i> , 2019 [52] | Apixaban, dabigatran and rivaroxaban | 30–50 mL/min (aOR 1.53; 95% CI 1.22–1.91); <30 (aOR 2.25; 95% CI 1.30–3.87) | |
| Adverse effects | Hu <i>et al.</i> , 2015 [50] | Dabigatran | No significant association | |
| Number of drugs and polypharmacy | Banerjee <i>et al.</i> , 2020 [46] | Coumarin derivatives, dabigatran, rivaroxaban and apixaban | | Multivariable: number of drugs - continuous/linear: (OR 0.99; 95% CI 0.98-1.00) |
| | Hu <i>et al.</i> , 2015 [50] | Dabigatran | No significant association | |
| | Song <i>et al.</i> , 2012 [53] | Warfarin | Missing | |
| | Suh <i>et al.</i> , 2013 [54] | Warfarin | No significant association | |
| | Rodríguez-Bernal <i>et al.</i> , 2018 [57] | Coumarin derivatives and DOACs | | Polypharmacy (OR 0.59; 95% CI 0.50-0.70) |
| | Platt <i>et al.</i> , 2008 [63] | Warfarin | No significant association | |
| Other drugs | Suh <i>et al.</i> , 2013 [54] | Warfarin | | Concomitant use of gastroprotective drugs (RR 0.79; 95% CI 0.74-0.86) |
| | Perreault <i>et al.</i> , 2019 [59] | Warfarin, dabigatran, rivaroxaban and apixaban | Amiodarone (warfarin group: aOR 1.15; 95% CI 1.02–1.28; rivaroxaban group: aOR 1.53; 95% CI 1.25–1.86); loop diuretics (dabigatran group: aOR 1.50; 95% CI 1.16–1.95; rivaroxaban group: aOR 1.29; 95% CI 1.04–1.60; apixaban group: aOR 1.55; 95% CI 1.29–1.86) | Statin (warfarin group: aOR 0.88; 95% CI 0.81–0.96; dabigatran group: aOR 0.71; 95% CI 0.59–0.85; rivaroxaban group: aOR 0.77; 95% CI 0.66–0.90; apixaban group: aOR 0.82; 95% CI 0.72–0.93); antiplatelet (warfarin group: aOR 0.92; 95% CI 0.84–0.99); Nonsteroidal anti-inflammatory drug (rivaroxaban group: aOR 0.72; 95% CI 0.55–0.93); digoxin (rivaroxaban group: aOR |

| | | | | |
|------------|---------------------------------------|---|--|---|
| | | | | 0.74; 95% CI 0.62–0.90; apixaban group: aOR 0.82; 95% CI 0.69–0.96); diuretics (dabigatran group: aOR 0.76; 95% CI 0.61–0.96; apixaban group: aOR 0.81; 95% CI 0.68–0.96); antidiabetics (warfarin group: aOR 0.81; 95% CI 0.72–0.92; dabigatran group: aOR 0.69; 95% CI 0.52–0.91); β-blockers, calcium channel blockers, angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers (rivaroxaban group: aOR 0.73; 95% CI 0.59–0.90; apixaban group: aOR 0.80; 95% CI 0.67–0.96); |
| | Hernandez <i>et al.</i> , 2019 [60] | Warfarin, dabigatran, rivaroxaban, apixaban, and edoxaban | No significant association | |
| | Chen <i>et al.</i> , 2020 [64] | Warfarin and DOACs | Antiarrhythmic (warfarin group: early initiators discontinuing at months 1-3: OR 1.29; 95% CI 1.03-1.61) | |
| | Jackevicius <i>et al.</i> , 2017 [65] | Dabigatran and rivaroxaban | | Prior warfarin use (rivaroxaban group OR 0.86; 95% CI 0.78-0.95) |
| Behavioral | Capiau <i>et al.</i> , 2020 [47] | DOACs | Current smoker (OR 3.72; 95% CI 1.70-8.17) | |
| | Ruigómez <i>et al.</i> , 2019 [52] | Apixaban, dabigatran and rivaroxaban | No significant association | |
| | Platt <i>et al.</i> , 2008 [63] | Warfarin | | Past smoker (OR 0.5; 95% CI 0.3–1.0) |
| | Gumbinger <i>et al.</i> , 2015 [62] | Not detailed | | Current smoking (univariate: OR 0.60; 95% CI 1.18-2.02) |
| | Alcohol | Ruigómez <i>et al.</i> , 2019 [52] | Apixaban, dabigatran and rivaroxaban | No significant association |

| | | | | |
|------------------|--|--|--|--|
| Prescribed OAC | Banerjee <i>et al.</i> , 2020 [46] | Coumarin derivatives, dabigatran, rivaroxaban and apixaban | | Dabigatran (univariable: OR 0.53; 95% CI 0.47-0.60; multivariable: OR 0.54; 95% CI 0.48-0.62); rivaroxaban (univariable: OR 0.61; 95% CI 0.58-0.65; multivariable: OR 0.76; 95% CI 0.71-0.82); apixaban (univariable: OR 0.57; 95% CI 0.54-0.61; multivariable: OR 0.77; 95% CI 0.71-0.84) |
| | Geng <i>et al.</i> , 2018 [49] | Warfarin and dabigatran | Dabigatran vs. warfarin (OR 2.13; 95% CI 1.27–3.59) | |
| | Patel <i>et al.</i> , 2019 [51] | Rivaroxaban and warfarin | No significant association | |
| | Ruigómez <i>et al.</i> , 2019 [52] | Apixaban, dabigatran and rivaroxaban | Dabigatran (aOR 2.19; 95% CI 1.72–2.79) and rivaroxaban (OR 1.52; 95% CI 1.26–1.83) | |
| | Song <i>et al.</i> , 2012 [53] | Warfarin | | Multivariate: used warfarin in pre-period (OR 0.585; 95% CI 0.543-0.630) |
| | Rodríguez-Bernal <i>et al.</i> , 2018 [57] | Coumarin derivatives and DOACs | Multivariate: DOAC (OR 2.76; 95% CI 2.41-3.15) | |
| OAC use time | Banerjee <i>et al.</i> , 2020 [46] | Coumarin derivatives, dabigatran, rivaroxaban and apixaban | Date of first prescription (years after 1 January 2011) - continuous/linear analysis (OR 1.29; 95% CI 1.22-1.37) | Date of first prescription (years after 1 January 2011) - continuous/quadratic analysis (OR 0.94; 95% CI 0.93-0.95) |
| | Capiu <i>et al.</i> , 2020 [47] | DOACs | No significant association | |
| | Geng <i>et al.</i> , 2018 [49] | Warfarin and dabigatran | | Duration of oral anticoagulation (per one month) (OR 0.89; 95% CI 0.85–0.93) |
| | Toorop <i>et al.</i> , 2020 [58] | Rivaroxaban, apixaban, dabigatran and edoxaban | No significant association | |
| | Ruigómez <i>et al.</i> , 2019 [52] | Apixaban, dabigatran and rivaroxaban | | Year of first DOAC prescription 2014-2016 (aOR 0.82; 95% CI 0.68-0.99) |
| OAC naïve status | Ruigómez <i>et al.</i> , 2019 [52] | Apixaban, dabigatran and rivaroxaban | | Non naïve (aOR 0.74; 95% CI 0.64–0.87) |
| OAC cost | Song <i>et al.</i> , 2012 [53] | Warfarin | Multivariate: warfarin cost-sharing (OR=1.009; 95% CI 1.005-1.013) | |
| Plasma level | Hu <i>et al.</i> , 2015 [50] | Dabigatran | | Dabigatran plasma level (OR 0.97; 95% CI 0.96-0.99) |

| | | | | |
|------------------------------------|--|---------------------------------------|--|---|
| Scores | CHADS ₂ or CHA ₂ DS ₂ -VASc score | Borne <i>et al.</i> , 2017 [45] | Dabigatran, rivaroxaban and apixaban | CHA ₂ DS ₂ -VASc score (dabigatran group: OR 0.81; 95% CI 0.68-0.97) |
| | | Banerjee <i>et al.</i> , 2020 [46] | Coumarin derivatives, dabigatran, rivaroxaban and apixaban | Multivariable: CHA ₂ DS ₂ -VASc score 5-9 (OR 0.81; 95% CI 0.74-0.89) |
| | | Hu <i>et al.</i> , 2015 [50] | Dabigatran | No significant association |
| | | Ruigómez <i>et al.</i> , 2019 [52] | Apixaban, dabigatran and rivaroxaban | CHA ₂ DS ₂ -VASc score 3 (aOR 0.69; 95% CI 0.54–0.89) |
| | | Song <i>et al.</i> , 2012 [53] | Warfarin | Missing |
| | | Suh <i>et al.</i> , 2013 [54] | Warfarin | CHADS ₂ scores 1 (RR 0.89; 95% CI 0.82-0.97); 2-3 (RR 0.82; 95% CI 0.74-0.90); ≥4 (RR 0.77; 95% CI 0.67-0.88) |
| | | Perreault <i>et al.</i> , 2019 [59] | Warfarin, dabigatran, rivaroxaban and apixaban | CHA ₂ DS ₂ -VASc score 2-3 (warfarin group aOR 0.67; 95% CI 0.54–0.83; dabigatran group: aOR 0.52; 95% CI 0.37–0.74; apixaban group: aOR 0.69; 95% CI 0.52–0.91); score 4 (warfarin group: aOR 0.59; 95% CI 0.46–0.76; dabigatran group: aOR 0.58; 95% CI 0.37–0.92; apixaban group: aOR 0.58; 95% CI 0.42–0.82); score ≥5 (warfarin group: aOR 0.56; 95% CI 0.42–0.74; apixaban group: aOR 0.58; 95% CI 0.39–0.85) |
| | | Hernandez <i>et al.</i> , 2019 [60] | Warfarin, dabigatran, rivaroxaban, apixaban, and edoxaban | No significant association |
| | | Gumbinger <i>et al.</i> , 2015 [62] | Not detailed | No significant association |
| | | Chen <i>et al.</i> , 2020 [64] | Warfarin and DOACs | CHA ₂ DS ₂ -VASc score (warfarin group: early initiators discontinuing at months 1-3: OR 0.92; 95% CI 0.87-0.97) |
| | | Jackevicius <i>et al.</i> , 2017 [65] | Dabigatran and rivaroxaban | No significant association |
| | | HASBLED score | Banerjee <i>et al.</i> , 2020 [46] | Coumarin derivatives, dabigatran, rivaroxaban and apixaban |
| Ruigómez <i>et al.</i> , 2019 [52] | Apixaban, dabigatran and rivaroxaban | | No significant association | |

| | | | | |
|---------------------------|-------------------------------------|---|---|--|
| | Perreault <i>et al.</i> , 2019 [59] | Warfarin, dabigatran, rivaroxaban and apixaban | No significant association | |
| | Hernandez <i>et al.</i> , 2019 [60] | Warfarin, dabigatran, rivaroxaban, apixaban, and edoxaban | Score 2-3 (OR 1.35; 95% CI 1.03-1.64); ≥ 4 (OR 1.35; 95% 1.01-1.84) | |
| | Chen <i>et al.</i> , 2020 [64] | Warfarin and DOACs | (warfarin group: early initiators discontinuing at months 1-3: OR 1.10; 95% CI 1.01-1.20) | |
| Charlson score | Perreault <i>et al.</i> , 2019 [59] | Warfarin, dabigatran, rivaroxaban and apixaban | Score ≥ 4 (warfarin group: aOR 1.10; 95% CI 1.01–1.21; rivaroxaban group: aOR 1.48; 95% CI 1.28–1.71; apixaban group: aOR 1.17; 95% CI 1.04–1.32) | |
| Questionnaires/ scales | Cruess <i>et al.</i> , 2010 [48] | Warfarin | MBMD scale scores: information discomfort (OR 1.13; 95% CI 1.04-1.23; aOR 1.11; 95% CI 1.02-1.21); utilization excess (OR 1.04; 95% CI 1.01-1.06) | |
| | Geng <i>et al.</i> , 2018 [49] | Warfarin and dabigatran | | Global ACTS Benefits score (per 1 point increment) (OR 0.91; 95% CI 0.83-1.00) |
| | Zhao <i>et al.</i> , 2017 [55] | Warfarin | Multivariate: WRKT (OR 1.81; 95% CI 1.51-2.15); Specific-necessity score (OR 1.17; 95% CI 1.06-1.29); NCD score (OR 1.31; 95% CI 1.19-1.45) | Multivariate: Specific-concern score (OR 0.76; 95% CI 0.69-0.84); General-harm score (OR 0.82; 95% CI 0.73-0.92) |
| | Platt <i>et al.</i> , 2008 [63] | Warfarin | SF-36 MCS (per 10-point decrease) (bivariate: OR 1.4; 95% CI 1.1–1.6); Use of MEMS caps (multivariate: OR 1.5; 95% CI 1.1–2.1); CCSE score ≤ 19 (OR 2.9; 95% CI 1.7–4.8) | |

Missing: No reply from the author to obtain the detailed study data

Abbreviations: OAC: Oral Anticoagulant; DOAC: Direct Oral Anticoagulant; OR: Odds Ratio; CI: Confidence Interval; RR: Relative Risk; aOR: Adjusted Odds Ratio; BMI: Body Mass Index; INR: International Normalized Ratio; CVA: Cerebrovascular Accident; AMI: Acute Myocardial Infarction; TIA: Transient Ischemic Attack; COPD: *Chronic Obstructive Pulmonary* Disease; eGFR-EPI: Estimated Glomerular Filtration Rate; MBMD: Millon Behavioral Medicine Diagnostic; ACTS: Anti-Clot Treatment Scale; WRKT: Warfarin Related Knowledge Test; NCD: Necessity-concerns Differential Score; SF-36 MCS: Short Form-36 Mental Component Score; MEMS: Medication Event Monitor System; CCSE: Cognitive Capacity Screening Examination

Discussion

This systematic review was developed to synthesize factors associated with non-adherence to oral anticoagulation with coumarin derivatives and DOACs. A wide variation in the number of investigated factors was identified, showing different directions of association with non-adherence. The reasons for discrepant results are still unclear. They may involve social, behavioural, and economic aspects. The studies included in this review were conducted in the middle- and high-income countries and the gap in results for low-income settings makes health evaluation even more complex.

Even with the availability of some instruments to measure non-adherence, none is considered a gold standard, as mentioned by Cramer *et al.* in their study in 1989⁶⁶. Decades after this conclusion, there is still a gap in the literature of validated methods that allow measuring this phenomenon with high reliability⁶⁷. As subjectivity in the use of methods in health can lead to different interpretations and often underestimate the outcome of interest⁶⁸. Thus, bias can lead to conflicting results.

In the data analysis, the heterogeneity of results is a limiting factor for conducting a meta-analysis. The different types of methods used to obtain non-adherence, the diversity of variables analyzed, and the particularities of healthcare systems in the study locations hindered the comparison among studies. The formulation of a protocol to obtain data on non-adherence can contribute to finding results by applying the use of data in different health care environments. The use of checklists such as STROBE⁶⁹ can help standardization among studies and increase quality in different observational study designs.

Our study had some limitations. Although non-adherence is the problem with medications, some studies focused on determining adherence, being an exclusion factor when they did not include factors associated with non-adherence, which was the outcome of interest in this study. Studies were not included in this review due to the lack of analysis regarding the factors related to non-adherence and their statistical measures of association. And, finally, to our knowledge, there is no other systematic review available in the literature that has evaluated the risk and protective factors associated with non-adherence to OACs.

Both coumarin derivatives and DOACs are considered high-alert medications, as they can lead to bleeding or thromboembolism in case of overdose or underdoses of OAC, respectively. Thus, for future directions, understanding non-adherence as a public health problem that contributes to readmission, increased health care costs, and negative clinical outcomes, including mortality and the predictors of treatment dropout, is essential for more

qualified care. When the patient falls into a group at risk for non-continuity with taking the drug, the health team can provide educational and intervention means to improve adherence and achieve therapeutic goals, as well as ensure medication safety together with effectiveness.

Conclusion

Although several aspects limit the achievement of homogeneous or comparable results between studies, our systematic review showed that male sex, black race, hospitalization, bleeding, warfarin cost, HASBLED and Charlson score are described in the literature as risk factors. In contrast, white race, rural residence, BMI ≥ 30 kg/m², number of drugs in use and polypharmacy, duration of OAC therapy and CHADS₂ or CHA₂DS₂-VASc with scores ranging from 1 to ≥ 5 are associated with protection from non-adherence.

These factors should be addressed throughout the patient care and treatment pathway to reduce non-adherence and ensure effectiveness and safety in the use of OAC.

References

1. Faller N, Limacher A, Méan M, Righini M, Aschwanden M, Beer JH, et al. Predictors and Causes of Long-Term Mortality in Elderly Patients with Acute Venous Thromboembolism: A Prospective Cohort Study. *Am J Med.* 2017;130:198–206.
2. Feigin VL, Stark BA, Johnson CO, Roth GA, Bisignano C, Abady GG, et al. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Neurol.* 2021;20:795–820.
3. Hart RG, Sherman DG, Easton JD, Cairns JA. Prevention of stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Neurology.* 1998;51:674–681.
4. Go AS, Hylek EM, Borowsky LH, Phillips KA, Selby J V., Singer DE. Warfarin use among ambulatory patients with nonvalvular atrial fibrillation: The anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation (ATRIA) study. *Ann Intern Med.* 1999;131:927–934.
5. López-López JA, Sterne JAC, Thom HHZ, Higgins JPT, Hingorani AD, Okoli GN, et al. Oral anticoagulants for prevention of stroke in atrial fibrillation: Systematic review, network meta-Analysis, and cost effectiveness analysis. *BMJ.* 2017;359.
6. Beaser AD, Cifu AS. Management of Patients With Atrial Fibrillation. *JAMA Clinical Guidel Synopsis.* 2019;321:1100–1101.

7. Ageno W, Gallus AS, Wittkowsky A, Crowther M, Hylek EM, Palareti G. Oral anticoagulant therapy - Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2012;141: e44S-e88S.
8. Holy EW, Beer J. Update on the status of new oral anticoagulants for stroke prevention in patients with atrial fibrillation. *Cardiovasc Med*. 2013;16:103–114.
9. Howard P. New oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation: More choices bring more challenges. *Hosp Pharm*. 2013;48:366–371.
10. Yasar Ü, Eliasson E, Dahl ML, Johansson I, Ingelman-Sundberg M, Sjöqvist F. Validation of methods for CYP2C9 genotyping: Frequencies of mutant alleles in a Swedish population. *Biochem Biophys Res Commun*. 1999;254:628–631.
11. Mourão AOM, Gomes KB, Reis EA, Souza RP, Campos EIF, Ribeiro DD, et al. Algorithm for predicting low maintenance doses of warfarin using age and polymorphisms in genes CYP2C9 and VKORC1 in Brazilian subjects. *Pharmacogenomics J*. 2020;20:104–113.
12. Praxedes MFS, Martins MAP, Mourão AOM, Gomes KB, Reis EA, Souza RP, et al. Non-genetic factors and polymorphisms in genes CYP2C9 and VKORC1: predictive algorithms for TTR in Brazilian patients on warfarin. *Eur J Clin Pharmacol*. 2020;76:199–209.
13. Martins MAP, Carlos PPS, Ribeiro DD, Nobre VA, César CC, Rocha MOC, et al. Warfarin drug interactions: A comparative evaluation of the lists provided by five information sources. *Eur J Clin Pharmacol*. 2011;67:1301–1308.
14. Bauer KA. Pros and cons of new oral anticoagulants. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2013;2013:464–470.
15. Mekaj YH, Mekaj AY, Duci SB, Miftari EI. New oral anticoagulants: Their advantages and disadvantages compared with vitamin K antagonists in the prevention and treatment of patients with thromboembolic events. *Ther Clin Risk Manag*. 2015;11:967–977.
16. Mendonça P, Auxiliadora M, Martins P, Carvalho G, Oliveira R. Biomedicine & Pharmacotherapy Mechanisms and interactions in concomitant use of herbs and warfarin therapy : An updated review. *Biomed Pharmacother*. 2021;143:112103.
17. Fareed J, Thethi I, Hoppensteadt D. Old versus new oral anticoagulants: Focus on pharmacology. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2012;52:79–99.

18. Beyer-Westendorf J, Ehlken B, Evers T. Real-world persistence and adherence to oral anticoagulation for stroke risk reduction in patients with atrial fibrillation. *Europace*. 2016;18:1150–1157.
19. Gieling E, de Vries F, Williams R, van Onzenoort HAW, de Boer A, ten Cate V, et al. Mortality risk in atrial fibrillation: the role of aspirin, vitamin K and non-vitamin K antagonists. *Int J Clin Pharm*. 2019;41:1536–1544.
20. Ikeda T, Yasaka M, Kida M, Imura M. A survey of reasons for continuing warfarin therapy in the era of direct oral anticoagulants in Japanese patients with atrial fibrillation: The SELECT study. *Patient Prefer Adherence*. 2018;12:135–143.
21. De Caterina R, Ageno W, Agnelli G, Chan NC, Diener HC, Hylek E, et al. The Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Heart Disease: Section V - Special Situations. *Thromb Haemost*. 2019;119:17–38.
22. Verhoef TI, Redekop WK, Hasrat F, de Boer A, Maitland-van der Zee AH. Cost Effectiveness of New Oral Anticoagulants for Stroke Prevention in Patients with Atrial Fibrillation in Two Different European Healthcare Settings. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2014;14:451–462.
23. Budnitz DS, Lovegrove MC, Shehab N, Richards CL. Emergency Hospitalization for Adverse Drug Events in Older Americans. *Surv Anesthesiol*. 2012;56:65–66.
24. Shehab N, Lovegrove MC, Geller AI, Rose KO, Weidle NJ, Budnitz DS. US emergency department visits for outpatient adverse drug events, 2013-2014. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2016;316:2115–2125.
25. Casciano JP, Dotiwala ZJ, Martin BC, Kwong WJ. The costs of warfarin underuse and nonadherence in patients with atrial fibrillation: A commercial insurer perspective. *J Manag Care Pharm*. 2013;19:302–316.
26. Chamoun N, Macías CG, Donovan JL, Klugman R, Gore J, Salameh P, et al. Implications of an inpatient warfarin dosing nomogram on safety outcomes post-discharge. *J Thromb Thrombolysis*. 2017;43:454–462.
27. Parker CS, Chen Z, Price M, Gross R, Metlay JP, Christie JD, et al. Adherence to Warfarin Assessed by Electronic Pill Caps, Clinician Assessment, and Patient Reports: Results from the IN-RANGE Study. :1254–9. *J Gen Intern Med*. 2007;22:1254-1259.

28. Goldin M, Cohen J, Makhnevich A, Mulvany C, Akerman M, Sinvani L. Patterns and outcomes of prescribing venous thromboembolism prophylaxis in hospitalized older adults: A retrospective cohort study. *J Thromb Thrombolysis*. 2018;45:369–376.
29. Osterberg, L, Blaschke T. Adherence to medication. *Pediatr*. 2015;55:68–69.
30. Shi L, Liu J, Koleva Y, Fonseca V, Kalsekar A, Pawaskar M. Concordance of adherence measurement using self-reported adherence questionnaires and medication monitoring devices. *Pharmacoeconomics*. 2010;28:1097–1107.
31. World Health Organization. Global Status Report on Noncommunicable Diseases 2014. Geneva: World Health Organization. 2014. Available from: <https://www.who.int/nmh/publications/ncd-status-report-2014/en/>.
32. Waterman AD, Milligan PE, Bayer L, Banet GA, Gatchel SK, Gage BF. Effect of warfarin nonadherence on control of the International Normalized Ratio. *Am J Heal Pharm*. 2004;61:1258–1264.
33. Ávila CW, Aliti GB, Feijó MKF, Rabelo ER. Pharmacological adherence to oral anticoagulant and factors that influence the international normalized ratio stability. *Rev Lat Am Enfermagem*. 2011;19:18–25.
34. Esmerio FG, Souza EN, Leiria TL, Lunelli R, Moraes MA. Constant use of oral anticoagulants: implications in the control of their adequate levels. *Arq Bras Cardiol*. 2009;93:549–554.
35. Figueirêdo TR, Costa CRB, Da Silveira MMBM, De Araújo HVS, Silva T, Bezerra SMM da S. Adesão farmacológica e conhecimento de pacientes anticoagulados. *Av Enfermería*. 2018;36:143–152.
36. Choudhry NK, Fischer MA, Avorn J, Liberman JN, Schneeweiss S, Pakes J, et al. The implications of therapeutic complexity on adherence to cardiovascular medications. *Arch Intern Med*. 2011;171:814–822.
37. Vrijens B, De Geest S, Hughes DA, Przemyslaw K, Demonceau J, Ruppar T, et al. A new taxonomy for describing and defining adherence to medications. *Br J Clin Pharmacol*. 2012;73:691–705.
38. Wendelboe AM, Raskob GE. Global Burden of Thrombosis Epidemiologic Aspects. *Circulation Research*. 2016;1340–1347.

39. Sevilla-Cazes J, Finkleman BS, Chen J, Brensinger CM, Epstein AE, Streiff MB, et al. Association Between Patient-Reported Medication Adherence and Anticoagulation Control. *Am J Med.* 2017;130:1092-1098.e2.
40. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021;372:71.
41. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.2 (updated February 2021). Cochrane, 2021.
42. Wells GA, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, P. Tugwell. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of non-randomized studies in meta-analyses, 2014.
43. Ma LL, Wang YY, Yang ZH, Huang D, Hong W, Zeng XT. Methodological quality (risk of bias) assessment tools for primary and secondary medical studies: what are they and which is better? *Military Med Res.* 2020;7:1-11.
44. Alexander SPH, Kelly E, Mathie A, Peters JA, Veale EL, Armstrong JF, et al. The concise guide to PHARMACOLOGY 2019/20: Introduction and other protein targets. *Br J Pharmacol.* 2019;176:1-20.
45. Borne RT, O'Donnell C, Turakhia MP, Varosy PD, Jackevicius CA, Marzec LN, et al. Adherence and outcomes to direct oral anticoagulants among patients with atrial fibrillation: Findings from the veterans health administration. *BMC Cardiovasc Disord.* 2017;17:1-7.
46. Banerjee A, Benedetto V, Gichuru P, Burnell J, Antoniou S, Schilling RJ, et al. Adherence and persistence to direct oral anticoagulants in atrial fibrillation: A population-based study. *Heart.* 2020;106:119-126.
47. Capiou A, Mehuys E, Van Tongelen I, Christiaens T, De Sutter A, Steurbaut S, et al. Community pharmacy-based study of adherence to non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. *Heart.* 2020;1-7.
48. Cruess DG, A. Russell Localio, Platt AB, Colleen M. Brensinger, Jason D. Christie. Patient Attitudinal and Behavioral Factors. *Int J Behav Med.* 2010;17:33-42.

49. Geng YP, Lan DH, Liu N, Du X, Zheng D, Tang RB, et al. Patient-Reported Treatment Satisfaction with Dabigatran versus Warfarin in Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation in China. *Thromb Haemost.* 2018;118:1815–1822.
50. Hu YF, Liao JN, Chern CM, Weng CH, Lin YJ, Chang SL, et al. Identification and management of noncompliance in atrial fibrillation patients receiving dabigatran: The role of a drug monitor. *PACE - Pacing Clin Electrophysiol.* 2015;38:465–471.
51. Patel SI, Cherington C, Scherber R, Barr K, McLemore R, Morisky DE, et al. Assessment of patient adherence to direct oral anticoagulant vs warfarin therapy. *J Am Osteopath Assoc.* 2017;117:7–15.
52. Ruigómez A, Vora P, Balabanova Y, Brobert G, Roberts L, Fatoba S, et al. Discontinuation of non-Vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: a population-based cohort study using primary care data from the Health Improvement Network in the UK. *BMJ Open.* 2019;9:1–10.
53. Song X, Sander S, Varker H, Amin A. Pcv108 Patterns and Predictors of Persistence of Warfarin and Other Commonly-Utilized Chronic Medications Among Patients With Atrial Fibrillation. *Value Heal.* 2010;13:A170.
54. Suh DC, Choi JC, Schein J, Kim S, Nelson WW. Factors associated with warfarin discontinuation, including bleeding patterns, in atrial fibrillation patients. *Curr Med Res Opin.* 2013;29:761–771.
55. Zhao S, Zhao H, Wang X, Gao C, Qin Y, Cai H, et al. Factors influencing medication knowledge and beliefs on warfarin adherence among patients with atrial fibrillation in China. *Patient Prefer Adherence.* 2017;11:213–220.
56. King JB, Charlu M, Zhu S, Delate T. Abstract 139: Adherence and Persistence to Direct Oral Anticoagulants for the Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolism. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2019;12:1–6.
57. Rodriguez-Bernal CL, Peiró S, Hurtado I, García-Sempere A, Sanfélix-Gimeno G. Primary Nonadherence to Oral Anticoagulants in Patients with Atrial. *J Manag Care Spec Pharm.* 2018;24:440–8.
58. Toorop MMA, van Rein N, Nierman MC, Vermaas HW, Huisman M V., van der Meer FJM, et al. Self-reported therapy adherence and predictors for nonadherence in patients who

switched from vitamin K antagonists to direct oral anticoagulants. *Res Pract Thromb Haemost.* 2020;4:586–593.

59. Perreault S, de Denus S, White-Guay B, Côté R, Schnitzer ME, Dubé MP, et al. Oral Anticoagulant Prescription Trends, Profile Use, and Determinants of Adherence in Patients with Atrial Fibrillation. *Pharmacotherapy.* 2020;40:40–54.

60. Hernandez I, He M, Chen N, Brooks MM, Saba S, Gellad WF. Trajectories of Oral Anticoagulation Adherence Among Medicare Beneficiaries Newly Diagnosed With Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc.* 2019;8:27–29.

61. Vedovati MC, Verdecchia P, Giustozzi M, Molini G, Conti S, Pierpaoli L, et al. Permanent discontinuation of non vitamin K oral anticoagulants in real life patients with non-valvular atrial fibrillation. *Int J Cardiol.* 2017;236:363–369.

62. Gumbinger C, Holstein T, Stock C, Rizos T, Horstmann S, Veltkamp R. Reasons underlying non-adherence to and discontinuation of anticoagulation in secondary stroke prevention among patients with atrial fibrillation. *Eur Neurol.* 2015;73:184–191.

63. Platt AB, Localio AR, Brensinger CM, Cruess D, Christie JD, Robert GR, Parker CS, Price M, Metlay JP, Cohen A, Newcomb CW, Strom BL, Laskin MS, Kimmel SE. Risk factors for nonadherence to warfarin: results from the IN-RANGE study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2008;17:853–860.

64. Chen N, Brooks MM, Hernandez I. Latent Classes of Adherence to Oral Anticoagulation Therapy among Patients with a New Diagnosis of Atrial Fibrillation. *JAMA Netw Open.* 2020;3:1–12.

65. Jackevicius CA, Tsadok MA, Essebag V, Atzema C, Eisenberg MJ, Tu J V, et al. Early non-persistence with dabigatran and rivaroxaban in patients with atrial fibrillation. *Heart.* 2017;103:1331–1338.

66. Cramer JA, Mattson RH, Prevey ML, Scheyer RD, Ouellette VL. How often is medication taken as prescribed? *Eur J Cancer.* 1989;29:S260.

67. Vianna MS, da Silva Praxedes MF, de Araújo VE, Ferreira CB, de Sousa WJFN, Viana CC, et al. Self-report instruments for assessing adherence to warfarin therapy: a systematic review. *Eur J Clin Pharmacol.* 2021.

68. Ferreira CRL, de Bastos M, Diniz ML, Mancini RA, Raposo YS, Alves SMPG, et al. Inter-observer reliability of a risk assessment model for venous thromboembolism in acutely-ill medical hospitalized patients: Results from a prospective cohort study. *Phlebology*. 2021

69. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP; STROBE Initiative. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *J Clin Epidemiol*. 2008;61:344-349.

Funding

This study was financed in part by the Coordination of Improvement of Higher Education Personnel - Brazil (CAPES, Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior) – Finance Code 001. No other funding was received.

Conflicts of Interest

The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgements

This study received administrative support from the Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Infectologia e Medicina Tropical da Universidade Federal de Minas Gerais; Pró-Reitoria de Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (PRPq-UFMG); Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq); CAPES; Fundação de Amparo à Pesquisa de Minas Gerais (FAPEMIG). The supporters had no participation in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Author's contributions

WJFNS, NSG and MAPM designed the study; WJFNS and NSG acted as independent reviewers and performed the selection of articles. WJFNS, NSG, CCV, PTSM, AFM, MSV, RPS, CMB and MAPM interpreted the results and reviewed the text. All authors approved the final version of the manuscript.

Appendix A: Search strategies and records retrieved in April 2021, with no filter for language or publication date

| Databases | Search strategy | Records retrieved |
|----------------|---|-------------------|
| MEDLINE | #1 Adult [Mesh Terms] OR (Adults) OR Aged [Mesh] OR (Elderly) | 574 |
| | #2 Coumarins [Mesh Terms] OR (Coumarines) OR (1,2-Benzopyrone Derviatives) OR (1,2 Benzopyrone Derviatives) OR (Derviatives, 1,2-Benzopyrone) OR (Benzopyran-2-ones) OR (Benzopyran 2 ones) OR (Coumarin Derivatives) OR (Derivatives, Coumarin) OR (1,2-Benzopyrones) OR (1,2 Benzopyrones) OR (1,2-Benzo-Pyrones) OR (1,2 Benzo Pyrones) OR "Factor Xa Inhibitors" [Mesh Terms] OR (Direct Factor Xa Inhibitors) OR (Direct-Acting Oral Anticoagulants) OR (Anticoagulants, Direct-Acting Oral) OR (Direct Acting Oral) OR (Anticoagulants) OR (Oral Anticoagulants, Direct-Acting) | |
| | #3 "Medication Adherence" [Mesh Terms] OR (Medication Non-Adherence) OR (Medication Non Adherence) OR (Non-Adherence, Medication) OR (Medication Nonadherence) OR (Medication Non-Compliance) OR (Medication Non Compliance) OR (Non-Compliance, Medication) | |
| | #1 AND #2 AND #3 | |
| EMBASE | #1 'Adult'/syn OR (Adult/exp) OR Aged/syn OR (Aged/exp) AND [embase]/lim | 653 |
| | #2 'coumarin derivative'/syn OR ('coumarin derivative'/exp) OR 'blood clotting factor 10a inhibitor'/syn OR ('blood clotting factor 10a inhibitor'/exp) AND [embase]/lim | |
| | #3 'medication compliance'/syn OR ('medication compliance'/exp) AND [embase]/lim | |
| | #1 AND #2 AND #3 | |
| CINAHL (EBSCO) | (Adult [Mesh Terms] OR (Adults) OR Aged [Mesh] OR (Elderly)) AND (Coumarins [Mesh Terms] OR (Coumarines) OR (1,2-Benzopyrone Derviatives) OR (1,2 Benzopyrone Derviatives) OR (Derviatives, 1,2-Benzopyrone) OR (Benzopyran-2-ones) OR (Benzopyran 2 ones) OR (Coumarin Derivatives) OR (Derivatives, Coumarin) OR (1,2-Benzopyrones) OR (1,2 Benzopyrones) OR (1,2-Benzo-Pyrones) OR (1,2 Benzo Pyrones) OR "Factor Xa Inhibitors" [Mesh Terms] OR (Direct Factor Xa Inhibitors) OR (Direct-Acting Oral Anticoagulants) OR | 43 |

| | | |
|--------|--|---|
| | (Anticoagulants, Direct-Acting Oral) OR (Direct Acting Oral) OR (Anticoagulants) OR (Oral Anticoagulants, Direct-Acting)) AND ("Medication Adherence" [Mesh Terms] OR (Medication Non-Adherence) OR (Medication Non Adherence) OR (Non-Adherence, Medication) OR (Medication Nonadherence) OR (Medication Non-Compliance) OR (Medication Non Compliance) OR (Non-Compliance, Medication)) | |
| LILACS | #1 "Adult" OR "Adults" OR mh:"Idoso" OR "Aged" OR "Anciano" | 0 |
| | #2 "Cumarínicos" OR "Coumarins" OR "Cumarinas" OR "1,2-Benzopironas" OR "Benzopiran-2-Onas" OR "Cumarinas" OR "Inibidores do Fator Xa" OR "Factor Xa Inhibitors" OR "Inibidores del Factor Xa" OR "Anticoagulantes Oraís de Ação Direta" OR "Inibidor do Fator Xa" OR "Inibidores Diretos do Fator Xa" | |
| | #3 "Adesão à Medicação" OR "Medication Adherence" OR "Cumplimiento de la Medicación" OR "Não Aderência ao Medicamento" OR "Não Adesão ao Medicamento Submissão ao Medicamento" | |
| | #1 AND #2 AND #3 | |

Appendix B: Description of the Pubmed search strategy

("adult"[MeSH Terms] OR ("adult"[MeSH Terms] OR "adult"[All Fields] OR "adults"[All Fields] OR "adult s"[All Fields]) OR "aged"[MeSH Terms] OR ("aged"[MeSH Terms] OR "aged"[All Fields] OR "elderly"[All Fields] OR "elderlies"[All Fields] OR "elderly s"[All Fields] OR "elderlys"[All Fields])) AND ("coumarins"[MeSH Terms] OR ("coumarin"[Supplementary Concept] OR "coumarin"[All Fields] OR "coumarinic"[All Fields] OR "coumarins"[MeSH Terms] OR "coumarins"[All Fields] OR "coumarine"[All Fields] OR "coumarines"[All Fields]) OR ("coumarins"[MeSH Terms] OR "coumarins"[All Fields] OR ("1 2"[All Fields] AND "benzopyrone"[All Fields] AND "derviatives"[All Fields])) OR ("coumarins"[MeSH Terms] OR "coumarins"[All Fields] OR ("1 2"[All Fields] AND "benzopyrone"[All Fields] AND "derviatives"[All Fields])) OR ("coumarins"[MeSH Terms] OR "coumarins"[All Fields] OR ("derviatives"[All Fields] AND "1 2"[All Fields] AND "benzopyrone"[All Fields])) OR ("coumarins"[MeSH Terms] OR "coumarins"[All Fields] OR "benzopyran 2 ones"[All Fields]) OR ("coumarins"[MeSH Terms] OR "coumarins"[All Fields] OR "benzopyran 2 ones"[All Fields]) OR ("coumarins"[MeSH Terms] OR "coumarins"[All Fields] OR "coumarin derivatives"[All Fields]) OR ("coumarins"[MeSH Terms] OR "coumarins"[All Fields] OR ("derivatives"[All Fields] AND "coumarin"[All Fields]) OR "derivatives coumarin"[All Fields]) OR ("coumarins"[MeSH Terms] OR "coumarins"[All Fields] OR ("1 2"[All Fields] AND "benzopyrones"[All Fields]) OR "1 2 benzopyrones"[All Fields]) OR ("coumarins"[MeSH Terms] OR "coumarins"[All Fields] OR ("1 2"[All Fields] AND "benzopyrones"[All Fields]) OR "1 2 benzopyrones"[All Fields]) OR ("coumarins"[MeSH Terms] OR "coumarins"[All Fields] OR ("1 2"[All Fields] AND "benzo"[All Fields] AND "pyrones"[All Fields])) OR ("coumarins"[MeSH Terms] OR "coumarins"[All Fields] OR ("1 2"[All Fields] AND "benzo"[All Fields] AND "pyrones"[All Fields])) OR "Factor Xa Inhibitors"[MeSH Terms] OR ("Factor Xa Inhibitors"[Pharmacological Action] OR "Factor Xa Inhibitors"[MeSH Terms] OR ("factor"[All Fields] AND "xa"[All Fields] AND "inhibitors"[All Fields]) OR "Factor Xa Inhibitors"[All Fields] OR ("direct"[All Fields] AND "factor"[All Fields] AND "xa"[All Fields] AND "inhibitors"[All Fields]) OR "direct factor xa inhibitors"[All Fields]) OR ("Factor Xa Inhibitors"[Pharmacological Action] OR "Factor Xa Inhibitors"[MeSH Terms] OR ("factor"[All Fields] AND "xa"[All Fields] AND "inhibitors"[All Fields]) OR "Factor Xa Inhibitors"[All Fields] OR ("direct"[All Fields] AND "acting"[All Fields] AND "oral"[All Fields] AND "anticoagulants"[All Fields]) OR "direct acting oral anticoagulants"[All Fields]) OR ("Factor Xa Inhibitors"[Pharmacological Action] OR "Factor Xa Inhibitors"[MeSH Terms] OR ("factor"[All Fields] AND "xa"[All Fields] AND "inhibitors"[All Fields]) OR "Factor Xa Inhibitors"[All Fields] OR ("anticoagulants"[All Fields] AND "direct"[All Fields] AND "acting"[All Fields] AND "oral"[All Fields])) OR (("direct"[All Fields] OR "directed"[All Fields] OR "directing"[All Fields] OR "direction"[All Fields] OR "directional"[All Fields] OR "directions"[All Fields] OR "directivities"[All Fields] OR "directivity"[All Fields] OR "directs"[All Fields]) AND ("acted"[All Fields] OR "acting"[All Fields]) AND ("mouth"[MeSH Terms] OR "mouth"[All Fields] OR "oral"[All Fields])) OR ("anticoagulants"[Pharmacological Action] OR "anticoagulants"[MeSH Terms] OR "anticoagulants"[All Fields] OR "anticoagulant"[All Fields] OR "anticoagulate"[All Fields] OR "anticoagulated"[All Fields] OR "anticoagulating"[All Fields] OR "anticoagulation"[All Fields] OR "anticoagulations"[All Fields] OR "anticoagulative"[All Fields]) OR ("Factor Xa Inhibitors"[Pharmacological Action] OR "Factor Xa Inhibitors"[MeSH Terms] OR ("factor"[All Fields] AND "xa"[All Fields] AND "inhibitors"[All Fields]) OR "Factor Xa Inhibitors"[All Fields] OR ("oral"[All Fields] AND "anticoagulants"[All Fields] AND

"direct"[All Fields] AND "acting"[All Fields])))) AND ("Medication Adherence"[MeSH Terms] OR ("Medication Adherence"[MeSH Terms] OR ("medication"[All Fields] AND "adherence"[All Fields]) OR "Medication Adherence"[All Fields] OR ("medication"[All Fields] AND "non"[All Fields] AND "adherence"[All Fields]) OR "medication non adherence"[All Fields]) OR ("Medication Adherence"[MeSH Terms] OR ("medication"[All Fields] AND "adherence"[All Fields]) OR "Medication Adherence"[All Fields] OR ("medication"[All Fields] AND "non"[All Fields] AND "adherence"[All Fields]) OR "medication non adherence"[All Fields]) OR ("Medication Adherence"[MeSH Terms] OR ("medication"[All Fields] AND "adherence"[All Fields]) OR "Medication Adherence"[All Fields] OR ("non"[All Fields] AND "adherence"[All Fields] AND "medication"[All Fields]) OR "non adherence medication"[All Fields]) OR ("Medication Adherence"[MeSH Terms] OR ("medication"[All Fields] AND "adherence"[All Fields]) OR "Medication Adherence"[All Fields] OR ("medication"[All Fields] AND "nonadherence"[All Fields]) OR "medication nonadherence"[All Fields]) OR ("Medication Adherence"[MeSH Terms] OR ("medication"[All Fields] AND "adherence"[All Fields]) OR "Medication Adherence"[All Fields] OR ("medication"[All Fields] AND "non"[All Fields] AND "compliance"[All Fields]) OR "medication non compliance"[All Fields]) OR ("Medication Adherence"[MeSH Terms] OR ("medication"[All Fields] AND "adherence"[All Fields]) OR "Medication Adherence"[All Fields] OR ("medication"[All Fields] AND "non"[All Fields] AND "compliance"[All Fields]) OR "medication non compliance"[All Fields]) OR ("Medication Adherence"[MeSH Terms] OR ("medication"[All Fields] AND "adherence"[All Fields]) OR "Medication Adherence"[All Fields] OR ("non"[All Fields] AND "compliance"[All Fields] AND "medication"[All Fields]) OR "non compliance medication"[All Fields]))))

5.2 Estudo de coorte

Factors associated with non-adherence to warfarin therapy in patients with heart diseases in Brazil: a cohort study

Waleska Jaclyn Freitas Nunes de Sousa^{1,2}, Nathália Sernizon Guimarães¹, Renan Pedra de Souza³, Manoel Otávio da Costa Rocha^{1,2}, Aline de Oliveira Magalhães Mourão¹, Karina Braga Gomes Borges⁴, Caryne Margotto Bartollo⁴, Maria Auxiliada Martins^{1,2,4,5}

1. Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, Av. Prof. Alfredo Balena, 190, Bairro Santa Efigênia, Belo Horizonte, Minas Gerais 30130-100, Brazil
2. Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais, Av. Prof. Alfredo Balena, 110, Bairro Santa Efigênia, Belo Horizonte, Minas Gerais 30130-100, Brazil
3. Departamento de Genética, Ecologia e Evolução, Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais, Av. Pres. Antônio Carlos, 6627, Pampulha, Belo Horizonte, Minas Gerais 31270-901, Brazil
4. Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais, Av. Pres. Antônio Carlos, 6627, Pampulha, Belo Horizonte, Minas Gerais 31270-901, Brazil
5. Hospital Risoleta Tolentino Neves, Rua das Gabirobas, 1, Bairro Vila Cloris, Belo Horizonte, Minas Gerais 31744-012, Brazil

Corresponding author: Maria Auxiliadora Parreiras Martins, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais, Av. Antônio Carlos, 6627, Campus Pampulha, Belo Horizonte, Minas Gerais, CEP 31270-901, Brazil. E-mail: auxiliadorapmartins@hotmail.com

ABSTRACT

Oral anticoagulants (OAC) are indicated for primary and secondary thromboprophylaxis and warfarin has been extensively used in clinical practice. Non-adherence to treatment can lead to therapeutic failure, increased risk of thromboembolic events and death. The aim of this study was to assess factors associated with non-adherence to warfarin therapy in patients with heart disease. This is a retrospective cohort study developed in an anticoagulation clinic at the Southeastern Brazil. Data were collected by patient interview and review of medical records. Variables included sociodemographic, clinical and behavioral data. Self-reported non-adherence was the outcome of interest. Univariate analysis was performed to identify variables with p -value <0.20 . A multivariate model was obtained by calculating the relative risk with exponentiation of regression coefficients and the results were described by incidence risk ratios (IRR). A total of 312 patients were included, with a mean age of 60.4 ± 13.5 years, with predominance of women ($n=187$; 59.9%) and atrial fibrillation (AF)/flutter was the main indication for warfarin use ($n=232$; 74.4%). Overall, 55.5% ($n=173$) of study participants were considered non-adherent. The risk factors associated with non-adherence to warfarin therapy were the presence of systemic arterial hypertension (IRR=1.36), AF/flutter (IRR=1.50), INR 2.5-3.5 (IRR=1.56), absenteeism (IRR=1.15) and non-severe bleeding reports (IRR=1.14). The protective factors associated to non-adherence were higher time in therapeutic range (TTR) (IRR=0.97), use of amiodarone (IRR=0.54) and use of diuretics (IRR=0.70). The knowledge of factors associated with non-adherence is relevant to clinical practice as it may substantiate educational interventions to improve self-care and consequently adherence to warfarin therapy.

Keywords: Non-adherence. Oral anticoagulant. Thrombosis. Warfarin.

INTRODUCTION

Coumarin derivatives were the only anticoagulants available in oral formulation for long periods¹. Warfarin has been widely used in clinical practice; It is indicated for primary and secondary thromboprophylaxis in cases of deep vein thrombosis, atrial fibrillation (AF) or flutter and mechanical heart prosthesis. Warfarin mechanism of action is obtained by interfering in the cyclic conversion of vitamin K at the hepatic level with inhibition of the action of the enzyme vitamin K epoxide reductase. The consequence is the reduction of levels of the active form of the factors II, VII, IX and X².

Despite warfarin's potential benefits, there are some disadvantages to be considered in clinical practice³, encompassing its narrow therapeutic index, interactions with multiple drugs⁴, foods rich in vitamin K⁵ and medicinal herbs^{6,7}. The main adverse events related to the use of warfarin are bleeding and thromboembolism caused by excessive anticoagulant effect or therapeutic failure, respectively^{8,9,10}.

Non-adherence to warfarin therapy increases the risk for adverse events^{11,12}. Self-report is frequently used to assess non-adherence in clinical practice, despite the limitation of few validated methods to obtain these results¹³. The employment of indirect methods, such as pill counts and the use of questionnaires, may be more cost-effective than direct methods (e.g. dosage of the drug or metabolite in biological fluids; or dosage of biological markers in the blood) to assess non-adherence in healthcare settings¹⁴.

Non-adherence can enhance the risk of hospitalization¹⁵, worse anticoagulant control¹⁶, occurrence of thromboembolic events¹⁷, increased healthcare cost¹⁸ and death^{19,20}. Factors associated with aging, such as reduced cognitive function²¹ and possible difficulty in understanding the prescribed dosing regimen, the need for assistance from others to follow recommendations, may be related to non-adherence. Other factors also reported in the literature include low level of education²², polypharmacy²³, complexity medication regimen index^{24,25} and male sex^{22,25}.

Understanding the factors associated with non-adherence is crucial in clinical practice. Outpatient anticoagulation clinics play an important role to enhance effectiveness and safety of the use of oral anticoagulants²⁶, being an adequate environment to provide data for investigations on non-adherence. This study aimed to assess the factors associated with non-adherence to warfarin therapy in patients with heart diseases treated in a public outpatient clinic in Brazil.

METHODS

Study design and location

The present investigation is an observational cohort study conducted in the anticoagulation clinic of a university public hospital in Belo Horizonte, Southeast Brazil. The hospital is a large tertiary and specialty care facility with approximately 16,000 admissions and over 300,000 ambulatory visits annually. Individuals prescribed warfarin are enrolled in the multidisciplinary anticoagulation clinic with an established protocol for patient education and warfarin dose adjustment. Participants in the current study were enrolled from July 2015 to February 2016. The study protocol was approved by the Institutional Ethics Committee of the Universidade Federal de Minas Gerais (CAAE 23725213.5.0000.5149). All participants provided a signed informed consent.

Participants

Recruitment for study participation occurred on scheduled visits for INR control. Inclusion criteria were: age ≥ 18 years, both sexes, follow-up at the anticoagulation clinic for at least two months, warfarin indication for at least one of the following conditions: atrial fibrillation (AF)/flutter, mechanical heart valve prosthesis or history of stroke or transient ischemic attack.

Data collection

Data were collected through interviews with patients, from medical records and the computerized anticoagulation system. Information on self-reported non-adherence is routinely collected during anticoagulation appointments and was extracted from the anticoagulation system.

The variables of interest included sociodemographics (age, sex, education and cohabitation), clinical data (comorbidities, length of treatment with warfarin, polypharmacy, drugs in chronic use, oral anticoagulation indication, international normalized ratio (INR), absenteeism, bleeding and thromboembolic events) and behavioral information (consumption of alcohol).

The results were described according to the number of self-reports of non-adherence to prescribed warfarin dose over the period of follow-up in the anticoagulation clinic. The participant was considered adherent (0 reports) or non-adherent (1, 2, 3 and 4 reports).

Statistical analysis

Descriptive statistical analysis was used for data presentation, as proportions and measures of central tendency and variability. TTR was calculated using the Rosendaal method²⁷, and results >60.0% were considered indicative of inadequate anticoagulant control²⁸. All statistical analysis was performed in the R programming environment (version 4.0.2). Poisson regression models (glm function) univariate with natural logarithmic link function were fitted containing as dependent variable the number of reports of non-adherence events to warfarin therapy. The follow-up time variable was used as the model's offset, since the number of non-adherence events is expected to be associated with this variable.

All independent variables that reached $p < 0.20$ in the univariate model were used in the first step to estimate the final model. From this first model, the variable with the highest p value was removed and the model was estimated again until only p values < 0.05 remained. Robust estimation for the covariance matrix was performed (vcovHC function of the sandwich package) with updating of the coefficient variance estimates applying the delta method (delta method function of the msm package).

Diagnostic analysis was performed for the final model considering the adequacy to their respective assumptions. Relative risk was obtained by exponentiating the regression coefficients by the Euler number and the results were described by using incidence risk ratios (IRR).

RESULTS

A total of 312 participants were included in the study. The mean age was 60.4 ± 13.5 years with most of the female sex ($n=187$; 59.9%). The average length of schooling was 4.9 ± 3.3 years with an average monthly family income of $\$269.00 \pm 178.50$ US dollars (conversion of \$1 US dollar= 3.33 Brazilian reals in month/day/2015). Most patients did not report alcohol consumption ($n=307$; 98.4%). The main comorbidity was systemic arterial hypertension ($n=190$; 60.9%).

Most participants were taking warfarin due to the diagnosis of AF/flutter (n=232; 74.4%) and/or mechanical heart valve prosthesis (n=118; 37.82%). The mean length of warfarin therapy was 5.1 ± 3.9 years, with a predominant follow-up period of 2 years (n=85; 27.2%). The most frequent target-INR range was 2.00-3.00 (n=215; 68.9%). TTR was $\leq 60\%$ for 39.1% (n=122) of the participants. Overall, there were 93 records of hemorrhagic events, being 97.8% (n=91) of them classified as non-severe, and 64 records of thromboembolic events encompassing stroke or transient ischemic accident (TIA) in most cases (n=41; 64.0%). Polypharmacy was frequently (n=229; 73.4%) reported with 44.5% (n=139) patients taking simvastatin concomitantly with warfarin. Only 19.0% (n=59) patients attended all scheduled visits. Detailed data is presented in Table 1.

More than half 55.5% (n=173) of the study participants were considered non-adherent. Self-reports of non-adherence varied from one to four over the whole period of follow-up at the anticoagulation clinic, being the frequency of one report of non-adherence the most frequent in this cohort (n=129; 41.4%) (Table 1).

The frequency among reports of non-adherence was similar for men and women (56.0% and 55.1% respectively). Most patients on polypharmacy (n=137; 59.8%) were non-adherent. Overall, most participants considered non-adherent (n=89; 71.2%) presented TTR $\leq 60\%$. The number of reports of non-adherence to warfarin therapy was higher the higher the frequency of absenteeism. Hemorrhagic and thromboembolic events were also more frequent with increasing number of self-reports of non-adherence.

Table 1 - Descriptive data of sociodemographics, clinical data, behavior and the frequency of self-reported non-adherence in patients on warfarin

| Variable | Frequency of non-adherence self-report | | | | | | Total of non-adherent patients |
|------------------------------------|--|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|--------------------------------|
| | Overall (n= 312) | 0 (n=139) | 1 (n=129) | 2 (n=33) | 3 (n=10) | 4 (n=1) | |
| Sociodemographics | | | | | | | |
| Female sex | 187 (59.9%) | 84 (60.0%) | 80 (62.0%) | 18 (55.0%) | 5 (50.0%) | - | 103 (55.1%) |
| Male sex | 125 (40.1%) | 55 (40.0%) | 49 (38.0%) | 15 (45.0%) | 5 (50.0%) | 1 (100.0%) | 70 (56.0%) |
| Age (years) (mean; min, max) | 60 (51, 70) | 60 (51,69) | 61 (51,72) | 58 (54, 69) | 62 (54,74) | 66 (66,66) | - |
| Age >60 years | 170 (54.0) | 77 (55.0%) | 71 (55.0%) | 15 (45.0%) | 6 (60.0%) | 1 (100.0%) | 93 (54.7%) |
| Education (years) (mean; min, max) | 4 (3, 7) | 4 (3, 7) | 4 (3, 7) | 4 (2, 7) | 4 (4, 10) | 4 (4, 4) | - |
| Cohabitation | 280 (90.0%) | 126 (91.0%) | 117 (91.0%) | 26 (79.0%) | 10 (100.0%) | 1 (100.0%) | 154 (55.0%) |
| Income (in dolars; per person) | 241 (145, 290) | 280 (145, 290) | 200 (145, 290) | 290 (187, 290) | 180 (145, 290) | 145 (145, 145) | |
| Clinical data | | | | | | | |
| <i>Comorbidities</i> | | | | | | | |
| Heart failure | 100 (32.0%) | 49 (35.0%) | 39 (30.0%) | 9 (27.0%) | 2 (20.0%) | 1 (100.0%) | 51 (51.0%) |
| Liver dysfunction | 1 (0,3%) | - | 1 (0.8%) | - | - | - | 1 (100.0%) |
| Neoplasias | 4 (1.3%) | 2 (1.4%) | 1 (0.8%) | 1 (3.0%) | - | - | 2 (66.7%) |
| Systemic arterial hypertension | 190 (61.0%) | 74 (53.0%) | 80 (62.0%) | 27 (82.0%) | 8 (80.0%) | 1 (100.0%) | 116 (61.1%) |
| Diabetes mellitus | 41 (13.0%) | 19 (14.0%) | 14 (11.0%) | 7 (21.0%) | 1 (10.0%) | - | 22 (53.7%) |
| Dyslipidemia | 114 (37.0%) | 48 (35.0%) | 42 (33.0%) | 18 (55.0%) | 5 (50.0%) | 1 (100.0%) | 96 (84.2%) |
| Chagas disease | 50 (16.0%) | 28 (20.0%) | 17 (13.0%) | 4 (12.0%) | 1 (10.0%) | - | 22 (44.0%) |
| <i>Follow-up time (years)</i> | | | | | | | |
| 0 | 4 (1.3%) | 2 (1.4%) | 1 (0.8%) | - | 1 (10.0%) | - | 2 (50.0%) |
| 1 | 18 (5.8%) | 6 (4.3%) | 7 (5.4) | 5 (15.0%) | - | - | 12 (66.7%) |
| 2 | 85 (27.05) | 32 (23.0%) | 32 (25.0%) | 15 (45.0%) | 5 (50.0%) | 1 (100.0%) | 53 (62.4%) |
| 3 | 69 (22.0%) | 32 (23.5%) | 29 (22.0%) | 5 (15.0%) | 3 (30.0%) | - | 37 (53.6%) |
| 4 | 34 (11.0%) | 15 (11.0%) | 17 (13.0%) | 2 (6.1%) | - | - | 19 (55.9%) |
| 5 | 44 (14.0%) | 18 (13.0%) | 20 (16.0%) | 6 (18.0%) | - | - | 26 (59.1%) |
| 6 | 58 (19.0%) | 34 (24.0%) | 23 (18.0%) | - | 1 (10.0%) | - | 24 (41.4%) |
| Polypharmacy | 229 (73.0%) | 92 (66.0%) | 98 (76.0%) | 29 (88.0%) | 9 (90.0%) | 1 (100.0%) | 137 (59.8%) |

Drugs in chronic use

| | | | | | | | |
|----------------------------|----------------|----------------|----------------|---------------|--------------|---------------|----------------|
| Simvastatin | 139 (45.0%) | 61 (44.0%) | 52 (40.0%) | 17 (52.0%) | 8 (80.0%) | 1 (100.0%) | 78 (56.1%) |
| Amiodarone | 33 (11.0%) | 21 (15.0%) | 11 (8.5%) | 1 (3.0%) | - | - | 12 (36.4%) |
| Acetylsalicylic acid | 109 (35.0%) | 45 (32.0%) | 46 (36.0%) | 12 (36.0%) | 5 (50.0%) | 1 (100.0%) | 64 (58.7%) |
| Diuretics | 184 (59.0%) | 81 (56.0%) | 83 (64.0%) | 15 (45.0%) | 4 (40.0%) | 1 (100.0%) | 103 (56.0%) |
| Beta adrenergic antagonist | 236 (76.0%) | 104 (75.0%) | 103 (80.0%) | 22 (67.0%) | 6 (60.0%) | 1 (100.0%) | 132 (55.9%) |
| Carbamazepine | 4 (1.3%) | - | 3 (2.3%) | 1 (3.0%) | - | - | 4 (100%) |
| Phenytoin | 4 (1.3%) | 1 (0.7%) | 2 (1.6%) | - | 1 (10.0%) | - | 3 (75.0%) |

Oral anticoagulation indication

| | | | | | | | |
|-----------------------------|----------------|---------------|---------------|---------------|----------------|---------------|----------------|
| AF/Flutter | 232 (74.0%) | 96 (69.0%) | 97 (75.0%) | 28 (85.0%) | 10 (100.0%) | 1 (100.0%) | 136 (58.6%) |
| Mechanical valve prosthesis | 118 (38.0%) | 55 (40.0%) | 50 (39.0%) | 12 (36.0%) | 1 (10.0%) | - | 63 (53.4%) |
| Stroke/TIA | 45 (14.05) | 19 (14.0%) | 18 (14.0%) | 6 (18.0%) | 2 (20.0%) | - | 26 (57.8%) |
| <i>INR</i> | | | | | | | |
| 2.50-3.50 | 97 (31.0%) | 42 (30.0%) | 44 (34.0%) | 11 (33.0%) | - | - | 55 (56.7%) |
| 2.00-3.00 | 215 (69.0%) | 97 (70.0%) | 85 (66.0%) | 22 (67.0%) | 10 (100.0%) | 1 (100.0%) | 118 (54.9%) |
| TTR ≤60% | 122 (39.0%) | 36 (26.0%) | 56 (43.0%) | 24 (73.0%) | 9 (90.0%) | - | 89 (71.2%) |

Absenteeism

| | | | | | | | |
|--------------------------------------|----------------|----------------|----------------|---------------|----------------|---------------|----------------|
| 0 | 59 (19.0%) | 42 (30.0%) | 15 (12.0%) | 1 (3.0%) | 1 (10.0%) | - | 17 (28.8%) |
| 1 | 137 (44.0%) | 64 (46.0%) | 59 (46.0%) | 9 (27.0%) | 4 (40.0%) | 1 (100.0%) | 73 (51.4%) |
| 2 | 78 (25.0%) | 23 (17.0%) | 36 (28.0%) | 14 (42.0%) | 5 (50.0%) | - | 55 (70.5%) |
| 3 | 34 (11.0%) | 10 (7.2%) | 18 (14.0%) | 6 (18.0%) | - | - | 24 (70.6%) |
| 4 | 3 (1.0%) | - | 1 (0.8%) | 2 (6.1%) | - | - | 3 (100.0%) |
| 5 | 1 (0.3%) | - | - | 1 (3.0%) | - | - | 1 (100.0%) |
| Average dose of warfarin (mg/weekly) | 27 (21.4) | 27 (21.4) | 27 (22.4) | 31 (24.4) | 24 (17.3) | 35 (35.4) | - |
| Warfarin dose - 75 mg | 303 (97.0%) | 138 (99.0%) | 122 (95.0%) | 32 (97.0%) | 10 (100.0%) | 1 (100.0%) | 165 (54.5%) |

Bleeding events

| | | | | | | | |
|-----------------------------------|----------------|----------------|---------------|---------------|--------------|---------------|----------------|
| Severe bleeding | 2 (0.6%) | 1 (0.7%) | 1 (0.8%) | - | - | - | 1 (50.0%) |
| <i>Non-severe bleeding events</i> | | | | | | | |
| 0 | 221 (71.0%) | 112 (81.0%) | 84 (65.0%) | 19 (58.0%) | 5 (50.0%) | 1 (100.0%) | 109 (49.3%) |
| 1 | 56 (18.0%) | 16 (12.0%) | 31 (24.0%) | 6 (18.0%) | 3 (30.0%) | - | 40 (71.4%) |
| 2 | 19 (6.1%) | 6 (4.3%) | 8 (6.2%) | 3 (9.1%) | 2 (20.0%) | - | 13 (68.4%) |
| 3 | 10 (3.2%) | 2 (1.4%) | 3 (2.3%) | 5 (15.0%) | - | - | 8 (80.0%) |

| | | | | | | | |
|-------------------------------|---------------|---------------|---------------|--------------|--------------|---|---------------|
| 4 | 4 (1.3%) | 2 (1.4%) | 2 (1.6%) | - | - | - | 2 (50.0%) |
| 5 | 1 (0.3%) | - | 1 (0.8%) | - | - | - | 1 (100.0%) |
| 11 | 1 (0.3%) | 1 (0.7%) | - | - | - | - | 0 |
| <i>Thromboembolism events</i> | 64 (21.0%) | 29 (21.0%) | 25 (19.0%) | 8 (24.0%) | 2 (20.0%) | - | 35 (54.7%) |
| AMI | 25 (8.0%) | 12 (8.6%) | 9 (7.0%) | 4 (12.0%) | - | - | 13 (52.0%) |
| Stroke/TIA | 41 (13.0%) | 18 (13.0%) | 15 (12.0%) | 6 (18.0%) | 2 (20.0%) | - | 23 (56.1%) |
| DVT | 2 (0.6%) | - | 2 (1.6%) | - | - | - | 2 (100.0%) |
| PTE | 3 (1.0%) | 1 (0.7%) | 2 (1.6%) | - | - | - | 2 (66.7%) |
| Behavior | | | | | | | |
| Consumption of alcohol | 5 (6.1%) | 2 (91.4%) | - | 1 (3.0%) | 2 (20.0%) | - | 3 (60.0%) |

Abbreviations: AF, Atrial fibrillation; TIA, Transient ischemic stroke; INR, International normalized ratio; TTR, Time in therapeutic range; AMI, Acute myocardial infarction; DVT, Deep vein thrombosis; PTE, Pulmonary thromboembolism.

*conversion of \$1 US dollar= 3.33 Brazilian reals in month/day/2015

Final model

Univariate analysis (Appendix A) was performed to select the variables that would follow to the multivariate model. The multivariate Poisson model containing only significant coefficients is shown in Table 2. IRR for self-reported non-adherence to warfarin therapy were observed in patients with (1) systemic arterial hypertension (IRR=1.36), (2) AF/flutter as an indication of warfarin use (IRR=1.50), (3) INR 2.50-3.50 (IRR=1.56) compared to 2.00-3.00, (4) higher number of absenteeism (IRR=1.15) and (5) higher number of reports of non-severe bleeding (IRR=1.14). On the other hand, decreased IRR was observed associated with (1) higher TTR (IRR=0.97), (2) use of amiodarone (IRR=0.54), and (3) use of diuretics (IRR=0.70) (Table 2).

Table 2 - Multivariate model emplying as dependent variable the number of reports of non-adherence events to warfarin therapy

| Characteristic | IRR | 95% CI | p-value |
|--------------------------------|------|-----------|---------|
| TTR | 0.97 | 0.96-0.98 | <0.001 |
| Systemic arterial hypertension | 1.36 | 1.02-1.83 | 0.039 |
| Amiodarone | 0.54 | 0.29-0.91 | 0.033 |
| Diuretics | 0.70 | 0.54-0.92 | 0.010 |
| AF/flutter | 1.50 | 1.02-2.23 | 0.044 |
| INR | 1.56 | 1.12-2.19 | 0.010 |
| Absenteeism | 1.25 | 1.08-1.44 | 0.003 |
| Non-severe bleeding | 1.14 | 1.01-1.27 | 0.026 |

Abbreviations: IRR, Incidence Risk Ratio; CI, Confidence interval; TTR, Time in Therapeutic Range; AF, Atrial fibrillation; INR, International Normalized Ratio.

DISCUSSION

Overall, most patients (n=173) evaluated in this study had at least one report of non-adherence. The results showed that systemic arterial hypertension, AF/flutter as an indication of warfarin use, INR 2.50-3.50 compared to 2.00-3.00, higher number of absenteeism and higher number of reports of non-severe bleeding were associated with high risk for non-adherence. In contrast, higher TTR, use of amiodarone and use of diuretics were protective factors.

Multimorbidity may be related to difficulties in self-management²⁹ of diagnoses and drug therapies and could explain the association of non-adherence to warfarin therapy and the diagnosis of systemic arterial hypertension. AF/flutter was the main indication for warfarin use in this study and its association with non-adherence may be related to the high frequency (>70.0%) of the condition requiring thromboprophylaxis in this cohort. Not all AF patients are prescribed amiodarone, and the number of study participants taking antiarrhythmic drugs was significantly lower than the frequency of AF patients. The use of amiodarone may be considered a protective factor against non-adherence, as the interaction between amiodarone and warfarin requires the reduction of warfarin dose due to the increased risk of bleeding events³⁰. Thus, the use of lower doses of warfarin may be associated with better adherence to therapy³¹ and the opposite idea may be reflected by the association of INR 2.50-3.50 compared to 2.00-3.00 which requires higher doses for more intensive anticoagulation effect and showed to be a risk factor for non-adherence.

In general, among the risk factors that we found, bleeding events are the most cited predictors of non-adherence in the literature^{32,33}. In addition, the presence of hypertension³⁴ has also reported as a risk factor for non-adherence. Less engagement of patients to warfarin therapy may cause absenteeism to anticoagulation appointments and non-adherence behaviors. Reasons for absenteeism are unclear in this study but deserve further investigations to guide interventions to improve patient care, such as patient-centered interventions and the design of telehealth monitoring strategies. Bleeding events may be a cause or a consequence of non-adherence, due to the lack of patient confidence in warfarin therapy, even in cases of non-severe bleedings, or over anticoagulation by mistake, respectively. The finding of higher TTR as a protective factor against non-adherence was expected emphasizing the importance of adherence for the achievement of adequate anticoagulation control.

The strength of our study was the possibility of investigation of non-adherence to warfarin therapy in a vulnerable population of a middle-income country. Limited socioeconomic status may interfere in the success of drug therapy and the findings of factors associated with non-adherence could be applied to other populations living in Brazil or other countries with similar characteristics. Some limitations should be addressed. Although indirect methods are often applied to obtain findings on non-adherence, self-report may lead to overestimation of the outcome. However, the absence of a gold standard instrument for this type of study makes the results found in the literature heterogeneous. There may be record bias of non-adherence reports that could interfere in the estimation of our outcome due to the retrospective nature of this study.

Understanding the factors associated with non-adherence is of great relevance to clinical practice. Since this outcome is a public health problem, the approach that allows interventions and promotion of good adherence can be crucial to the achievement of therapeutic levels. Patient care provided by anticoagulation clinics allows close patient monitoring and provide useful data to be employed in other healthcare environments focused on warfarin patient. Educational interventions may be relevant to improve self-care and consequently adherence to warfarin therapy deserving further investigations.

CONCLUSIONS

Factors associated with non-adherence may influence the increase in risk (presence of systemic arterial hypertension, AF/flutter as an indication of warfarin use, INR 2.50-3.50 compared to those with 2.00-3.00, higher number of absenteeism and higher number of reports

of non-severe bleeding) or protection (higher TTR, use of amiodarone and use of diuretics were protective factors) of the outcome. Understanding these factors can promote safer and more effective care for the patient, as health intervention promotes greater safety and effectiveness in the use of medications.

REFERENCES

1. Ageno W, Gallus AS, Wittkowsky A, Crowther M, Hylek EM, Palareti G. Oral anticoagulant therapy - Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2012;141(2):44-88.
2. Wigle P, Hein B, Bloomfield HE, Tubb M, Doherty M. Updated guidelines on outpatient anticoagulation. *Am Fam Physician*. 2013;87(8):556–66.
3. Ge B, Zhang Z, Zuo Z. Updates on the clinical evidenced herb-warfarin interactions. *Evidence-based Complement Altern Med*. 2014;2014.
4. Colet C, Amador TA, Heineck I. Therapeutic itinerary: Trajectory for resolution of adverse events of patients using warfarin in Southern Brazil. *Brazilian J Pharm Sci*. 2018;54(3):1–8.
5. Kampouraki E, Kamali F. Dietary implications for patients receiving long-term oral anticoagulation therapy for treatment and prevention of thromboembolic disease. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2017;10(8):789–97.
6. Stenton SB, Bungard TJ, Ackman ML. Interactions between warfarin and herbal products, minerals, and vitamins: a pharmacist's guide. *The Canadian Journ of Hosp Pharmac*. 2001;54(3).
7. Leite PM, Martins MAP, Castilho RO. Review on mechanisms and interactions in concomitant use of herbs and warfarin therapy. *Biomed Pharmacother*. 2016;83:14–21.
8. Wittkowsky AK, Devine EB. Frequency and causes of over anticoagulation and underanticoagulation in patients treated with warfarin. *Pharmacotherapy*. 2004;24(10):1311–6.
9. Fiumara K, Goldhaber SZ. A patient's guide to taking coumadin/warfarin. *Circulation*. 2009;119(8):1–9.

10. El Ghousain HE, Thomas M, Varghese SJ, Hegazi MO, Kumar R. Long term oral anticoagulant therapy with warfarin: Experience with local patient population in Kuwait. *Indian J Hematol Blood Transfus.* 2014;30(2):111–9.
11. Gebreyohannes, EA, Salter S, Chalmers L, Bereznicki L, Lee K. Non-adherence to Thromboprophylaxis Guidelines in Atrial Fibrillation: A Narrative Review of the Extent of and Factors in Guideline Non-adherence. *American Journal of Cardiovascular Drugs.* 2020;21(4); 419-33.
12. Park S, Jang I. Factors affecting medication adherence in patients with mechanical heart valves taking warfarin: the knowledge on warfarin, medication belief, depression, and self efficacy. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(10):5214.
13. Vianna MS, da Silva Praxedes MF, de Araújo VE, Ferreira CB, de Sousa WJFN, Viana CC, et al. Self-report instruments for assessing adherence to warfarin therapy: a systematic review. *Eur J Clin Pharmacol.* 2021.
14. Osterberg, Lars; Blaschke T. Adherence to medication. *Pediatrriya.* 2015;55(2):68–9.
15. Ho PM, Rumsfeld JS, Masoudi FA, McClure DL, Plomondon ME, Steiner JF, Magid DJ. Effect of medication nonadherence on hospitalization and mortality among patients with diabetes mellitus. *Arch Intern Med.* 2006;166(17):1836-41.
16. Kimmel SE. The Influence of Patient Adherence on Anticoagulation Control With Warfarin. *Arch Intern Med.* 2007;167(3):229.
17. Witt DM, Delate T, Clark NP, Garcia DA, Hylek EM, Ageno W, et al. Nonadherence with INR monitoring and anticoagulant complications. *Thromb Res.* 2013;132(2):124–30.
18. Cutler RL, Fernandez-Llimos F, Frommer M, Benrimoj C, Garcia-Cardenas V. Economic impact of medication non-adherence by disease groups: a systematic review. 2018;8(1).
19. Esmerio FG, Souza EN, Leiria TL, Lunelli R, Moraes MA. Constant use of oral anticoagulants: implications in the control of their adequate levels. *Arq Bras Cardiol.* 2009;93(5):549–54.
20. Ewen S, Rettig-Ewen V, Mahfoud F, Böhm M, Laufs U. Drug adherence in patients taking oral anticoagulation therapy. *Clin Res Cardiol.* 2014;103(3):173–82.

21. Marcum ZA, Gellad WF. Medication Adherence to Multidrug Regimens. *Clin Geriatr Med*. 2012;28(2):287–300.
22. Bartolazzi F, Ribeiro LAP, Sousa WJFN, Vianna MS, Silva JLP, Martins MAP. Relationship of health literacy and adherence to oral anticoagulation therapy in patients with atrial fibrillation : a cross - sectional study. *J Thromb Thrombolysis*. 2021:1–7.
23. Choudhry NK, Fischer MA, Avorn J, Liberman JN, Schneeweiss S, Pakes J, et al. The implications of therapeutic complexity on adherence to cardiovascular medications. *Arch Intern Med*. 2011;171(9):814–22.
24. Tinoco MS, Groia-Veloso RCS, Santos JND Dos, Cruzeiro MGM, Dias BM, Reis AMM. Medication regimen complexity of coronary artery disease patients. *Einstein (Sao Paulo)*. 2021;19.
25. Rossi AP, Facchinetti R, Ferrari E, Nori N, Sant S, Masciocchi E, et al. Predictors of self-reported adherence to direct oral anticoagulation in a population of elderly men and women with non-valvular atrial fibrillation. *J Thromb Thrombolysis*. 2018;46(2):139–44.
26. Campbell KA, Turck CJ, Burkiewicz JS, Peppers LR. Pharmacist interventions in an anticoagulation clinic. *Am J Heal Pharm*. 2004;61(22).
27. Rosendaal FR, Canneigieter SC, Meer FJV, Briet E. A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy. 1993;69(3):236-9.
28. Connolly SJ, Pogue J, Eikelboom J, Flaker G, Commerford P, Franzosi MG, et al. Benefit of oral anticoagulant over antiplatelet therapy in atrial fibrillation depends on the quality of international normalized ratio control achieved by centers and countries as measured by time in therapeutic range. *Circulation*. 2008;118(20):2029–37.
29. Bayliss EA, Ellis JL, Steiner AF. Barriers to self-management and quality of life outcomes in seniors with multimorbidities. 2007;5(5):395-402.
30. Teklay G, Shiferaw N, Legesse B, Bekele ML. Drug-drug interactions and risk of bleeding among inpatients on warfarin therapy: A prospective observational study. *Thromb J*. 2014;12(1):1–8.
31. Kruk ME, Schawlbe N. The relation between intermittent dosing and adherence: preliminary insights. 2006;28(12):1989-95.

32. Suh DC, Choi JC, Schein J, Kim S, Nelson WW. Factors associated with warfarin discontinuation, including bleeding patterns, in atrial fibrillation patients. *Curr Med Res Opin.* 2013;29(7):761–71.
33. Hernandez I, He M, Chen N, Brooks MM, Saba S, Gellad WF. Trajectories of Oral Anticoagulation Adherence Among Medicare Beneficiaries Newly Diagnosed With Atrial Fibrillation. 2019;27–9.
34. Bingham JM, Black M, Anderson EJ, Li Y, Toselli N, Fox S, et al. Impact of telehealth interventions on medication adherence for patients with type 2 diabetes, hypertension, and/or dyslipidemia: a systematic review. 2021;55(5):637-649.

Funding

This study was financed in part by the Coordination of Improvement of Higher Education Personnel - Brazil (CAPES, Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior) – Finance Code 001. No other funding was received.

Conflicts of Interest

The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgements

This study received administrative support from the Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Infectologia e Medicina Tropical da Universidade Federal de Minas Gerais; Pró-Reitoria de Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (PRPq-UFMG); Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq); CAPES; Fundação de Amparo à Pesquisa de Minas Gerais (FAPEMIG). The supporters had no participation in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Author's contributions

WJFNS, NSG and MAPM designed the study. AOMM collected data. RPS performed statistical analyses. WJFNS drafted the manuscript. NSG, MAPM, MOCR, KBGB and CMB assisted in editing the manuscript, All authors revised critically and approved the final version of the manuscript.

APPENDIX A: Univariate analysis

| Variable | Estimate | SE | Z | p-value |
|--------------------------------------|----------|----------|----------|----------|
| Ajusted TTR Rosendaal | -0.03983 | 0.004878 | -8.16553 | 0 |
| Ajusted TTR Rosendaal ≤ 60 | 0.887217 | 0.133092 | 6.66619 | 0 |
| Ajusted TTR Rosendaal ≥ 75 | -1.38142 | 0.275826 | -5.00832 | 1.00E-06 |
| TTR Rosendaal (%) | -0.03675 | 0.004402 | -8.34767 | 0 |
| TTR.Rosendaal ≤ 60 | 0.84333 | 0.133092 | 6.336446 | 0 |
| TTR.Rosendaal ≥ 75 | -1.16975 | 0.234061 | -4.99764 | 1.00E-06 |
| TTR fraction | -0.0443 | 0.005329 | -8.31381 | 0 |
| TTR Rosendal ≤ 60 | 1.069519 | 0.18153 | 5.891686 | 0 |
| TTR Rosendal ≥ 75 | -1.77879 | 0.710214 | -2.50458 | 0.01226 |
| Sex | 0.090406 | 0.133558 | 0.676909 | 0.498464 |
| Age (years) | -0.00086 | 0.005261 | -0.16293 | 0.870572 |
| Age >60 | -0.15708 | 0.132529 | -1.18527 | 0.235913 |
| Age >65 | -0.02286 | 0.155669 | -0.14685 | 0.883252 |
| Age >75 | 0.13353 | 0.183647 | 0.727104 | 0.467162 |
| Race | 0.001499 | 0.138605 | 0.010812 | 0.991374 |
| Education (years) | 0.022162 | 0.02041 | 1.085812 | 0.277562 |
| Income | 0.00016 | 0.00037 | 0.42081 | 0.67389 |
| Cohabitation | -0.12867 | 0.208297 | -0.61771 | 0.536765 |
| Consumption of alcohol beverages | 0.763326 | 0.359896 | 2.120964 | 0.033925 |
| Heart failure | -0.1727 | 0.145252 | -1.18897 | 0.234453 |
| Liver dysfunction | 0.120842 | 1.002191 | 0.120577 | 0.904026 |
| Neoplasms | 0.090223 | 0.58117 | 0.155243 | 0.87663 |
| Systemic arterial hypertension | 0.438412 | 0.145252 | 3.018277 | 0.002542 |
| Diabetes mellitus | 0.079048 | 0.193154 | 0.409246 | 0.682359 |
| Dyslipidemia | 0.331597 | 0.133735 | 2.479508 | 0.013156 |
| Chagas disease | -0.32742 | 0.201716 | -1.62319 | 0.104549 |
| Others | -0.23491 | 0.14726 | -1.59521 | 0.110666 |
| Follow-up time (days) | -0.00133 | 0.000123 | -10.7921 | 0 |
| Follow up time (years) | -0.47696 | 0.045248 | -10.541 | 0 |
| Warfarin use only | -1.09945 | 1.002191 | -1.09705 | 0.27262 |
| Polypharmacy | 0.552432 | 0.170755 | 3.235238 | 0.001215 |
| Drugs in use (number) | 0.066798 | 0.031372 | 2.129238 | 0.033235 |
| Sinvastatin | 0.320537 | 0.132165 | 2.425278 | 0.015297 |
| Amiodarone | -0.72309 | 0.285574 | -2.53204 | 0.01134 |
| Acetylsalicylic acid | 0.150993 | 0.135568 | 1.11378 | 0.265374 |
| Diuretics | -0.26091 | 0.133236 | -1.95822 | 0.050204 |
| Beta adrenergic antagonist | -0.10429 | 0.150279 | -0.69398 | 0.487694 |
| Carbamazepine | 0.285504 | 0.452177 | 0.631398 | 0.527781 |
| Phenytoin | 0.337934 | 0.452177 | 0.747349 | 0.454853 |
| Duration of warfarin therapy (years) | -0.1376 | 0.02322 | -5.92592 | 0 |
| Duration of warfarin therapy (days) | -0.00037 | 0.000063 | -5.78391 | 0 |
| Warfarin administration aid | -0.27985 | 0.234061 | -1.19564 | 0.231836 |
| Non-adherence self-report | 1.118038 | 0.060958 | 18.34119 | 0 |

| | | | | |
|-----------------------------------|----------|----------|----------|----------|
| FA/Flutter | 0.576503 | 0.170755 | 3.376208 | 0.000735 |
| Mechanical valve prosthesis | -0.39836 | 0.139878 | -2.8479 | 0.004401 |
| Stroke/TIA | 0.183408 | 0.181546 | 1.010256 | 0.312373 |
| INR | 0.325417 | 0.145899 | 2.230428 | 0.025719 |
| Consultations for INR control | -0.00728 | 0.028515 | -0.25536 | 0.798442 |
| Absenteeism | 0.324443 | 0.065 | 4.99147 | 1.00E-06 |
| Warfarin dose adjustment | 0.183709 | 0.031159 | 5.895896 | 0 |
| Mean dose of warfarin (mg/weekly) | 0.004687 | 0.003979 | 1.177791 | 0.23888 |
| Estimate | 0.105346 | 0.24766 | 0.425365 | 0.670571 |
| Dose >70 | -0.35667 | 0.340083 | -1.04878 | 0.29428 |
| Dose >75 | -0.35667 | 0.340083 | -1.04878 | 0.29428 |
| Severe bleeding | 0.051571 | 1.002191 | 0.051458 | 0.95896 |
| Non-severe bleeding | 0.113845 | 0.048233 | 2.360296 | 0.01826 |
| Thromboembolis | 0.179216 | 0.163619 | 1.095325 | 0.273374 |
| AMI | 0.223074 | 0.252072 | 0.884961 | 0.376178 |
| Stroke/TIA | 0.174455 | 0.188162 | 0.927154 | 0.353847 |
| DVT | -0.15988 | 0.710215 | -0.22512 | 0.821888 |
| PTE | 0.290687 | 0.710215 | 0.409294 | 0.682324 |
| Warfarin mean dose <17.5mg | 0.110629 | 0.195853 | 0.564857 | 0.572171 |

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os fatores associados à não adesão aos ACO foram identificados por meio de uma revisão sistemática da literatura e um estudo de coorte realizado com pacientes atendidos em uma clínica de anticoagulação em Belo Horizonte. Em ambos os estudos, a principal indicação para a trombotoprofilaxia com os ACO foi a presença de FA, que é uma condição de saúde cuja prevalência aumenta com o avanço da idade populacional.

O estudo de coorte foi desenvolvido em país de renda média baixa, enquanto os 21 estudos incluídos na revisão foram realizados em países de alta renda. A variação econômica dos locais de realizações dos estudos traz barreiras para extrapolação e comparação dos resultados, já que a realidade dos sistemas de saúde também é diferente. Enquanto na revisão sistemática o custo da varfarina foi fator de risco à não adesão, o mesmo resultado poderia não ser realidade no contexto brasileiro, uma vez que se trata de um fármaco disponibilizado pelo SUS (RENAME, 2020).

A não adesão é um problema de saúde pública, que eleva os riscos associados ao uso de medicamentos e promove aumento nos custos com a saúde. Variados fatores influenciam na forma como o paciente direciona o seu tratamento, e essas variáveis precisam ser levadas em consideração para a promoção de um cuidado seguro e efetivo. Os achados deste estudo tiveram embasamento teórico através da revisão da literatura, além da análise dos fatores associados à não-adesão no contexto brasileiro em pacientes inseridos no sistema público de saúde.

Os resultados podem ser extrapolados para a prática clínica e as variáveis associadas como fator de risco à não adesão tem potencial de serem incorporadas nas práticas do cuidado, a medida em que se pode triar os pacientes que podem ter fatores de risco associados e, desse modo, planejar intervenções para o alcance dos objetivos terapêuticos na utilização do anticoagulante oral.

REFERÊNCIAS

Abdelnabi M, Almaghraby A, Saleh Y. Will direct oral anticoagulants have a chance in prosthetic valves? *Eur Cardiol Rev.* 2020;15:7–8.

Ageno W, Gallus AS, Wittkowsky A, Crowther M, Hylek EM, Palareti G. Oral anticoagulant therapy - Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest [Internet].* 2012;141(2):44-88.

Anderson AM, Chane T, Patel M, Chen S, Xue W, Easley KA. Warfarin therapy in the HIV medical home model: Low rates of therapeutic anticoagulation despite adherence and differences in dosing based on specific antiretrovirals. *AIDS Patient Care STDS.* 2012;26(8):454–62.

Ansell J, Hirsh J, Hylek E, Jacobson A, Crowther M, Palareti G. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest.* 2008;133(6):160-198.

Arnsten JH, Gelfand JM, Singer DE. Determinants of Compliance with Anticoagulation: *Am J Med [Internet].* 1997;103(6):11–7.

Baglin T, Hillarp A, Tripodi A, Elalamy I, Buller H, Ageno W. Measuring oral direct inhibitors of thrombin and factor Xa: A recommendation from the Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *J Thromb Haemost.* 2013;11(4):756–60.

Barnes GD, Ageno W, Ansell J, Kaatz S. Recommendation on the nomenclature for oral anticoagulants: Communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2015;13(6):1154–56.

Bartolazzi F, Luiz A, Ribeiro P, Jaclyn W, Nunes F. Relationship of health literacy and adherence to oral anticoagulation therapy in patients with atrial fibrillation: a cross - sectional study. *J Thromb Thrombolysis [Internet].* 2021;(0123456789):1–7.

Beaser AD, Cifu AS. Management of Patients With Atrial Fibrillation. *JAMA.* 2019;321(11):1100–01.

Beckman MG, Hooper WC, Critchley SE, Ortel TL. Venous Thromboembolism. A Public Health Concern. *Am J Prev Med*. 2010;38(4):495–501.

Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: The Framingham Heart Study. *Circulation*. 1998;98(10):946–52.

Berne RM, Levy MN. *Fisiologia*. Editores Bruce M. Koeppen, Bruce A. Stanton, tradutores Adriana Pitella Sudré et al. - Rio de Janeiro: Elsevier, 2009.

Blech S, Ebner T, Ludwig-Schwellinger E, Stangier J, Roth W. The metabolism and disposition of the oral direct thrombin inhibitor, dabigatran, in humans. *Drug Metab Dispos*. 2008;36(2):386–99.

Boing AC, Zonta R, Manzini F. Promoção do uso racional de medicamentos na atenção básica. Departamento de Saúde Pública. Universidade Federal de Santa Catarina. Florianópolis. 2016.

Boletim ISMP. Gerência de Farmacovigilância da Anvisa Lança Pesquisa Para Conhecer o Perfil dos Notificadores de Eventos Adversos de Medicamentos. Medicamentos Potencialmente Perigosos De Uso Hospitalar - Lista Atualizada 2019 - Biblioteca Virtual de Enfermagem. 2019;8:1–9.

Brant LCC, Nascimento BR, Passos VMA, Duncan BB, Bensenõr IJM, Malta DC, et al. Variações e diferenciais da mortalidade por doença cardiovascular no Brasil e em seus estados, em 1990 e 2015: Estimativas do Estudo Carga Global de Doença. *Rev Bras Epidemiol*. 2017;20:116–28.

Brown MT, Bussell JK. Medication adherence: WHO cares? *Mayo Clin Proc*. 2011;86(4):304–14.

Cabellos-García AC, Martínez-Sabater A, Castro-Sánchez E, Kangasniemi M, Juárez-Vela R, Gea-Caballero V. Relation between health literacy, self-care and adherence to treatment with oral anticoagulants in adults: A narrative systematic review. *BMC Public Health*. 2018;18(1).

Cabral NL, Volpato D, Rosa Ogata T, Ramirez T, Moro C, Gouveia S. Sub-uso de warfarina? *Arq Neuropsiquiatr*. 2004;62(4):1016–21.

Camm AJ, Lip GYH, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2012;33(21):2719–47.

Campbell KA, Turck CJ, Burkiewicz JS, Peppers LR. Pharmacist interventions in an anticoagulation clinic [1]. *Am J Heal Pharm*. 2004;61(22).

Casciano JP, Dotiwala ZJ, Martin BC, Kwong WJ. The costs of warfarin underuse and nonadherence in patients with atrial fibrillation: A commercial insurer perspective. *J Manag Care Pharm*. 2013;19(4):302–16.

Chapman SA, St Hill CA, Little MM, Swanoski MT, Scheiner SR, Ware KB, et al. Adherence to treatment guidelines: The association between stroke risk stratified comparing CHADS2 and CHA2DS2-VASc score levels and warfarin prescription for adult patients with atrial fibrillation. *BMC Health Serv Res* [Internet]. 2017;17(1):1–8.

Chaudhry R, Usama SM, Babiker HM. Physiology, Coagulation Pathways. [In: StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; 2021.

Chen S. One-Year Adherence to Warfarin Treatment for Venous Thromboembolism in High-Risk Patients and Its Association with Long-term Risk of Recurrent Events. 2013;19(4).

Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, Singh D, Rienstra M, Benjamin EJ, et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: A global burden of disease 2010 study. *Circulation*. 2014;129(8):837–47.

Clark MA. *Farmacologia ilustrada; tradução e revisão técnica: Augusto Langeloh. - 5.ed. - Dados eletrônicos. - Porto Alegre: Artmed, 2013.*

Coleman CI, Tangirala M, Evers T. Treatment persistence and discontinuation with rivaroxaban, dabigatran, and warfarin for stroke prevention in patients with non-valvular atrial fibrillation in the United States. *PLoS One*. 2016;11(6):1–9.

Connolly SJ, Pogue J, Eikelboom J, Flaker G, Commerford P, Franzosi MG, et al. Benefit of oral anticoagulant over antiplatelet therapy in atrial fibrillation depends on the quality of international normalized ratio control achieved by centers and countries as measured by time in therapeutic range. *Circulation*. 2008;118(20):2029–37.

Connolly SJ, Pogue J, Eikelboom J, Flaker G, Commerford P, Franzosi MG, et al. Benefit of oral anticoagulant over antiplatelet therapy in atrial fibrillation depends on the quality of international normalized ratio control achieved by centers and countries as measured by time in therapeutic range. *Circulation*. 2008;118(20):2029–37.

Costa JM, Pimento MDC, Camila R, Groia DS, Auxiliadora M, Martins P, et al. Mensurações do Time in Therapeutical Range em pacientes em uso de anticoagulante oral. *Rev Bras Farm Hosp Serv Saúde São Paulo*. 2016;13–6.

Cramer JA, Mattson RH, Prevey ML, Scheyer RD, Ouellette VL. How often is medication taken as prescribed? *Eur J Cancer*. 1989;29:S260.

Cruess DG, A. Russell Localio, Platt AB, Colleen M. Brensinger, Jason D. Christie. Patient Attitudinal and Behavioral Factors. 2010;17(1):33–42.

Davis NJ, Billett HH, Cohen HW, Arnsten JH. Impact of adherence, knowledge, and quality of life on anticoagulation control. *Ann Pharmacother*. 2005;39(4):632–6.

Deitelzweig SB, Buysman E, Pinsky B, Lacey M, Jing Y, Wiederkehr D, et al. Warfarin Use and Stroke Risk Among Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation in a Large Managed Care Population. *Clin Ther*. 2013;35(8):1201–10.

Dubois EA, Cohen AF. Dabigatran etexilate: New drug mechanisms. *Br J Clin Pharmacol*. 2010;70(1):14–5.

Dunbar MR, Upadhyay PK, Karthikeyan S. The use of warfarin as thromboprophylaxis for lower limb arthroplasty. *Ann R Coll Surg Engl*. 2008;90(6):500–3.

Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, Granger CB, Kappetein AP, Meck MJ. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Mechanical Heart Valves. *N Engl J Med*. 2013; 369:1206-14.

Esmerio FG, Souza EN, Leiria TL, Lunelli R, Moraes MA. Constant use of oral anticoagulants: implications in the control of their adequate levels. *Arq Bras Cardiol*. 2009;93(5):549–54.

Ewen S, Rettig-Ewen V, Mahfoud F, Böhm M, Laufs U. Drug adherence in patients taking oral anticoagulation therapy. *Clin Res Cardiol*. 2014;103(3):173–82.

Fang MC, Machtiger EL, Wang F, Schillinger D. Health literacy and anticoagulation-related outcomes among patients taking warfarin. *J Gen Intern Med*. 2006;21(8):841–6.

Fareed J, Thethi I, Hoppensteadt D. Old versus new oral anticoagulants: Focus on pharmacology. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2012;52:79–99.

Ferreira-González I, Marsal JR, Ribera A, Permanyer-Miralda G, García-Del Blanco B, Martí G, et al. Background, incidence, and predictors of antiplatelet therapy discontinuation during the first year after drug-eluting stent implantation. *Circulation*. 2010;122(10):1017–25.

Figueirêdo TR, Costa CRB, Da Silveira MMBM, De Araújo HVS, Silva T, Bezerra SMM da S. Adesão farmacológica e conhecimento de pacientes anticoagulados. *Av en Enfermería*. 2018;36(2):143–52.

Food and Drug Administration. Warfarin INR Test Meters. 2019.

Foreman KJ, Marquez N, Dolgert A, Fukutaki K, Fullman N, McGaughey M, et al. Forecasting life expectancy, years of life lost, and all-cause and cause-specific mortality for 250 causes of death: reference and alternative scenarios for 2016–40 for 195 countries and territories. *Lancet*. 2018;392(10159):2052–90.

Ge B, Zhang Z, Zuo Z. Updates on the clinical evidenced herb-warfarin interactions. *Evidence-based Complement Altern Med*. 2014.

Gieling E, de Vries F, Williams R, van Onzenoort HAW, de Boer A, ten Cate V, et al. Mortality risk in atrial fibrillation: the role of aspirin, vitamin K and non-vitamin K antagonists. *Int J Clin Pharm* [Internet]. 2019;41(6):1536–44.

Girolami A, Ferrari S, Cosi E, Santarossa C, Randi ML. Vitamin K-Dependent Coagulation Factors That May be Responsible for Both Bleeding and Thrombosis (FII, FVII, and FIX). *Clin Appl Thromb*. 2018;24:42-47.

Go AS, Hylek EM, Borowsky LH, Phillips KA, Selby J V., Singer DE. Warfarin use among ambulatory patients with nonvalvular atrial fibrillation: The anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation (ATRIA) study. *Ann Intern Med*. 1999;131(12):927–34.

Golan DE, Tashjian AH. *Princípios de farmacologia: a base fisiopatológica da farmacoterapia*. Editor-chefe David E. Golan, co-editor Armen H. Tashjian, Jr., editores associados Ehrin J. Armstrong, revisão técnica Lenita Wannmacher; traduzido por Patricia Lydie Voeux, Maria de Fátima Azevedo. – [3. ed.] – Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2014.

Goodman, Gilman. *As Bases Farmacológicas da Terapêutica*. 13ª ed. Porto Alegre: Artmed, 2019.

Guyton AC, Hall JE. *Tratado de Fisiologia Médica*. Tradução Bárbara Alencar Martins et al. Rio de Janeiro: Elsevier, 2006.

Haas S, Cate H Ten, Accetta G, Angchaisuksiri P, Bassand JP, John Camm A, et al. Quality of vitamin k antagonist control and 1-year outcomes in patients with atrial fibrillation: A global perspective from the GARFIELD-AF registry. *PLoS One*. 2016;11(10):1–15.

Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2007;146(12):857–67.

Hart RG, Sherman DG, Easton JD, Cairns JA. Prevention of stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Neurology*. 1998;51(3):674–81.

Helgason CM. Thrombophilia in ischemic stroke subtypes: Implications for treatment. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2006;8(3):259–66.

Hirsh J, Dalen JE, Anderson DR, Poller L, Bussey H, Ansell J, et al. Oral anticoagulants: Mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range. *Chest*. 2001;119:8–21.

Holbrook AM, Pereira JA, Labiris R, McDonald H, Douketis JD, Crowther M, et al. Systematic overview of warfarin and its drug and food interactions. *Arch Intern Med*. 2005;165(10):1095–106.

Holford NHG. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Warfarin: Understanding the Dose-Effect Relationship. *Clin Pharmacokinet*. 1986;11(6):483–504.

Hugtenburg JG, Timmers L, Elders PJM, Vervloet M, van Dijk L. Definitions, variants, and causes of nonadherence with medication: A challenge for tailored interventions. *Patient Prefer Adherence*. 2013;7:675–82.

Hylek EM, Skates SJ, Sheehan MA, Singer DE. An Analysis of the Lowest Effective Intensity of Prophylactic Anticoagulation for Patients with Nonrheumatic Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 1996;335(8):540–6.

Hylek EM. Vitamin K antagonists and time in the therapeutic range: Implications, challenges, and strategies for improvement. *J Thromb Thrombolysis*. 2013;35(3):333–5.

Ikeda T, Yasaka M, Kida M, Imura M. A survey of reasons for continuing warfarin therapy in the era of direct oral anticoagulants in Japanese patients with atrial fibrillation: The SELECT study. *Patient Prefer Adherence*. 2018;12:135–43.

Javid M, Magee TR, Galland RB. Arterial Thrombosis Associated with Malignant Disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2008;35(1):84–7.

Kääriäinen M, Paukama M, Kyngäs H. Adherence with health regimens of patients on warfarin therapy. *J Clin Nurs*. 2012;22(1–2):89–96.

Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. *Farmacologia Básica e Clínica*. Tradução Ademar Valadares Fonseca et al., revisão técnica Almir Lourenço Fonseca. 12^a Edição. Porto Alegre, 2014.

Kim JH, Kim GS, Kim EJ, Park S, Chung N, Chu SH. Factors affecting medication adherence and anticoagulation control in Korean patients taking warfarin. *J Cardiovasc Nurs*. 2011;26(6):466–74.

Kornej J, Börschel CS, Börschel CS, Benjamin EJ, Benjamin EJ, Schnabel RB, et al. Epidemiology of Atrial Fibrillation in the 21st Century: Novel Methods and New Insights. *Circ Res*. 2020;4–20.

Kushner A, West WP, Pillarisetty LS. Virchow Triad. 2021 Sep 14. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan. PMID: 30969519.

Lam WY, Fresco P. Medication adherence measures: an overview. *BioMed Research International*. 2015:12.

Lamberts M, Staerk L, Olesen JB, Fosbøl EL, Hansen ML, Harboe L, et al. Major bleeding complications and persistence with oral anticoagulation in non-valvular atrial fibrillation: Contemporary findings in real-life Danish patients. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(2).

Lane DA, Skjøth F, Lip GYH, Larsen TB, Kotecha D. Temporal trends in incidence, prevalence, and mortality of atrial fibrillation in primary care. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(5):1–9.

Leitão JM, Moreira FMDS, Thiel IE, Spricido IY, Silva RHM, Zétola VF. Alarming Lack of Knowledge About Antithrombotic Therapy Among Patients With Atrial Fibrillation. *Arq. Neuro-Psiquiatr*. 2018;76(12):807-11.

Leite PM, Martins MA, Carvalho M, Castilho R. Biomedicine & Pharmacotherapy Mechanisms and interactions in concomitant use of herbs and warfarin therapy: An updated review. *Biomed Pharmacother*. 2021;143:112103.

Lin HJ, Wolf PA, Kelly-Haynes M, Beiser AS, Kase CS, Benjamin EJ, et al. Stroke severity in atrial fibrillation. *Stroke*. 1996;27:1760–64.

Lippi G, Sanchis-Gomar F, Cervellin G. Global epidemiology of atrial fibrillation: An increasing epidemic and public health challenge. *Int J Stroke*. 2021;16(2):217–21.

López-López JA, Sterne JAC, Thom HHZ, Higgins JPT, Hingorani AD, Okoli GN, et al. Oral anticoagulants for prevention of stroke in atrial fibrillation: Systematic review, network meta-Analysis, and cost effectiveness analysis. *BMJ*. 2017;359.

Marcolino MS, Palhares DMF, Benjamin EJ, Ribeiro AL. Atrial fibrillation: Prevalence in a large database of primary care patients in Brazil. *Europace*. 2015;17(12):1787–90.

Martins MAP, Carlos PPS, Ribeiro DD, Nobre VA, César CC, Rocha MOC, et al. Warfarin drug interactions: A comparative evaluation of the lists provided by five information sources. *Eur J Clin Pharmacol*. 2011;67(12):1301–8.

Martins MAP, Costa JM, Mambrini JVDM, Ribeiro ALP, Benjamin EJ, Brant LCC, et al. Health literacy and warfarin therapy at two anticoagulation clinics in Brazil. *Heart*. 2017;103(14):1089–95.

Mekaj YH, Mekaj AY, Duci SB, Miftari EI. New oral anticoagulants: Their advantages and disadvantages compared with vitamin K antagonists in the prevention and treatment of patients with thromboembolic events. *Ther Clin Risk Manag*. 2015;11:967–77.

Miller TA. Health Literacy and Adherence to Medical Treatment in Chronic and Acute Illness: A Meta-Analysis. *Patient Educ Couns*. 2016;99(7):1079–86.

Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ, Cha SS, Bailey KR, Abhayaratna WP, et al. Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence. *Circulation*. 2006;114(2):119–25.

Mountantonakis SE, Grau-Sepulveda M V., Bhatt DL, Hernandez AF, Peterson ED, Fonarow GC. Presence of atrial fibrillation is independently associated with adverse outcomes in patients hospitalized with heart failure an analysis of get with the guidelines-heart failure. *Circ Hear Fail*. 2012;5(2):191–201.

Mountantonakis SE, Grau-Sepulveda M V., Bhatt DL, Hernandez AF, Peterson ED, Fonarow GC. Presence of atrial fibrillation is independently associated with adverse outcomes in patients

hospitalized with heart failure an analysis of get with the guidelines-heart failure. *Circ Hear Fail.* 2012;5(2):191–201.

Mourão AOM, Ferreira WR, Martins MAP, Reis AMM, Carrillo MRG, Guimarães AG, et al. Pharmaceutical care program for type 2 diabetes patients in Brazil: A randomised controlled trial. *Int J Clin Pharm.* 2013;35(1):79–86.

Naderi SH, Bestwick JP, Wald DS. Adherence to drugs that prevent cardiovascular disease: Meta-analysis on 376,162 patients. *Am J Med [Internet].* 2012;125(9):882-887.e1.

Nelson WW, Song X, Coleman CI, Thomson E, Smith DM, Damaraju C V., et al. Medication persistence and discontinuation of rivaroxaban versus warfarin among patients with non-valvular atrial fibrillation. *Curr Med Res Opin.* 2014;30(12):2461–9.

O'Brien EC, Simon DN, Allen LA, Singer DE, Fonarow GC, Kowey PR, et al. Reasons for warfarin discontinuation in the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF). *Am Heart J [Internet].* 2014;168(4):487–94.

Obamiro KO, Chalmers L, Lee K, Bereznicki BJ, Bereznicki LR. Adherence to Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation: An Australian Survey. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2018;23(4):337–43.

Ogedegbe HO. An overview of hemostasis. *Lab Med.* 2002;33(12):948–53.

Organização Mundial da Saúde. Action plan for the global strategy for the prevention and control of non-communicable diseases. 2008;1–42.

Organização Mundial da Saúde. Adherence to long-term therapies - Evidence for action. *World Heal Organ.* 2003;1779–83.

Organização Mundial da Saúde. Cardiovascular disease (CVDs). 2021. Disponível em: <[https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))>

Organização Mundial da Saúde. Global Status Report On Noncommunicable Diseases 2014. Disponível em: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/148114/9789241564854_eng.pdf?sequence=1>.

Oscalices MIL, Okuno MFP, Lopes MCBT, Batista REA, Campanharo CRV. Literacia em saúde e adesão ao tratamento de pacientes com insuficiência cardíaca. *Rev da Esc Enferm da USP.* 2019;53(3):1–7.

- Osterberg, L; Blaschke T. Adherence to medication. *Pediatrics*. 2015;55(2):68–9.
- Parker CS, Chen Z, Price M, Gross R, Metlay JP, Christie JD, et al. Adherence to Warfarin Assessed by Electronic Pill Caps, Clinician Assessment, and Patient Reports: Results from the IN-RANGE Study. 2007;1254-59,
- Platt AB; Localio AR; Brensinger CM; Cruess D; Christie JD; Robert GR, et al. Risk factors for nonadherence to warfarin: results from the IN-RANGE study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2008;17(9);853–60.
- Pollack M, Chastek B, Williams SA, Moran J. Impact of treatment complexity on adherence and glycemic control: An analysis of oral antidiabetic agents. *J Clin Outcomes Manag*. 2010;17(6):20–30.
- Raebel MA, Carroll NM, Ellis JL, Schroeder EB, Bayliss EA. Importancia de incluir la no-adherencia temprana en los estimados de adherencia a medicamentos. *Ann Pharmacother*. 2011;45(9):1053–60.
- Raskob GE, Angchaisuksiri B, Blanco AN, Buller H, Gallus A, Hunt BJ et al. Thrombosis: a major contributor to global disease burden. 2014;134(5):931-38.
- Reading SR, Black MH, Singer DE, Go AS, Fang MC, Udaltsova N, et al. Risk factors for medication non-adherence among atrial fibrillation patients. *BMC Cardiovasc Disord*. 2019;19(1):1–12.
- Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: Rename 2020 [recurso eletrônico]/ Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. – Brasília: Ministério da Saúde, 2020.
- Rossi AP, Facchinetti R, Ferrari E, Nori N, Sant S, Masciocchi E, et al. Predictors of self-reported adherence to direct oral anticoagulation in a population of elderly men and women with non-valvular atrial fibrillation. *J Thromb Thrombolysis*. 2018;46(2):139–44.
- Sevilla-Cazes J; Finkleman BS; Chen J; Brensinger CM; Epstein AE; Streiff MB et al. Association Between Patient-Reported Medication Adherence and Anticoagulation Control. *Am J Med*. 2017;130(9);1092-98.

Shi L, Liu J, Koleva Y, Fonseca V, Kalsekar A, Pawaskar M. Concordance of adherence measurement using self-reported adherence questionnaires and medication monitoring devices. *Pharmacoeconomics*. 2010;28(12):1097–107.

Simon TA, Pan X, Kawabata H, Huang HY, Azoulay L. The Association Between Bleeding and the Incidence of Warfarin Discontinuation in Patients with Atrial Fibrillation. *Cardiovasc Ther*. 2016;34(2):94–9.

Simpson SH, Eurich DT, Majumdar SR, Padwal RS, Tsuyuki RT, Varney J, et al. A meta-analysis of the association between adherence to drug therapy and mortality. *Bmj*. 2006;333(7557):15.

Siqueira A de SE, De Siqueira-Filho AG, Land MGP. Análise do impacto econômico das doenças cardiovasculares nos últimos cinco anos no brasil. *Arq Bras Cardiol*. 2017;109(1):39–46.

Spiess JL. Can I stop the warfarin? A review of the risks and benefits of discontinuing anticoagulation. *J Palliat Med*. 2009;12(1):83–7.

Spivey CA, Qiao Y, Liu X, Mardekian J, Parker RB, Phatak H, et al. Discontinuation/interruption of warfarin therapy in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *J Manag Care Pharm*. 2015;21(7):596–606.

Spivey CA, Qiao Y, Liu X, Mardekian J, Parker RB, Phatak H, et al. Discontinuation/interruption of warfarin therapy in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *J Manag Care Pharm*. 2015;21(7):596–606.

Steffel J, Collins R, Antz M, Cornu P, Desteghe L, Haeusler KG, et al. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. *EP Eur*. 2021;23(10):1612–76.

Steffel J, Collins R, Antz M, Cornu P, Desteghe L, Haeusler KG, et al. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. *EP Eur*. 2021;23(10):1612–76.

Stevens B, Pezzullo L, Verdian L, Tomlinson J, George A, Bacal F. The economic burden of heart conditions in Brazil. *Arq Bras Cardiol*. 2018;111(1):29–36.

Sudlow M, Thomson R, Thwaites B, Rodgers H, Kenny RA. Prevalence of atrial fibrillation and eligibility for anticoagulants in the community. *Lancet*. 1998;352(9135):1167–71.

Suh DC, Choi JC, Schein J, Kim S, Nelson WW. Factors associated with warfarin discontinuation, including bleeding patterns, in atrial fibrillation patients. *Curr Med Res Opin.* 2013;29(7):761–71.

Valdelièvre E, Quéré I, Caré B, Laroche JP, Schved JF. Time in therapeutic range (TTR) and follow-up of patients on vitamin K antagonist: A cohort analysis. *JMV-Journal Med Vasc.* 2018;43(3):155–62.

Vianna MS, da Silva Praxedes MF, de Araújo VE, Ferreira CB, de Sousa WJFN, Viana CC, et al. Self-report instruments for assessing adherence to warfarin therapy: a systematic review. *Eur J Clin Pharmacol.* 2021;(0123456789).

Vrijens B, De Geest S, Hughes DA, Przemyslaw K, Demonceau J, Ruppard T, et al. A new taxonomy for describing and defining adherence to medications. *Br J Clin Pharmacol.* 2012;73(5):691–705.

Wadelius M, Pirmohamed M. Pharmacogenetics of warfarin: Current status and future challenges. *Pharmacogenomics J.* 2007;7(2):99–111.

Waterman AD, Milligan PE, Bayer L, Banet GA, Gatchel SK, Gage BF. Effect of warfarin nonadherence on control of the International Normalized Ratio. *Am J Heal Pharm.* 2004;61(12):1258–64.

Wells PS, Holbrook AM, Crowther NR, Hirsh J. Interactions of warfarin with drugs and food. *Ann Intern Med.* 1994;121(9):676–83.

Schulman S, Angerås U, Bergqvist D, et al. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in surgical patients. *J Thromb Haemost.* 2010;8(1):202-4.

Wolf PA, Abbot RD, Kannel WB. Is Atrial Fibrillation an Independent Risk Factor for Stroke? *Can J Neurol Sci / J Can des Sci Neurol.* 1990;17(2):163–9.

Wroe AL. Intentional and Unintentional Nonadherence: A Study of Decision Making. *J Behav Med.* 2002;25(4):355–72.

Yiin GC, Howard DPJ, Paul NLM, Li Linxin, Luengo-Fernandez R, Bull LM et al. Age-specific incidence, outcome, cost, and projected future burden of atrial fibrillation-related embolic vascular events: a population based study. *Circulation.* 2014;130(15):1236-44.

Zoni-Berisso M, Lercari F, Carazza T, Domenicucci S. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective. *Clin Epidemiol.* 2014;6(1):213–20.

ANEXO A - Aprovação do projeto de pesquisa pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - COEP

Projeto: CAAE – 23725213.5.0000.5149

Interessado(a): Prof. Manoel Otávio da Costa Rocha
Departamento de Clínica Médica
Faculdade de Medicina - UFMG

DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 07 de janeiro de 2014, o projeto de pesquisa intitulado "**Avaliação de fatores envolvidos na resposta farmacológica à varfarina: um estudo e coorte**" bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.

Prof. Maria Teresa Marques Amaral
Coordenadora do COEP-UFMG

ANEXO B: Protocolo de revisão sistemática na Revista Saúde Coletiva (Barueri)

**Fatores associados à não adesão ao uso
de anticoagulantes orais: protocolo de revisão sistemática**

**Factors associated with non-adherence to the use
of oral anticoagulants: a systematic review protocol**

**Factores asociados a la no adherencia al uso
de anticoagulantes orales: un protocolo de revisión sistemática**

Waleska Jaclyn Freitas Nunes de Sousa^{1,2}, Nathália Sernizon Guimarães¹, Catiane Costa Viana³, Pamela Thayna Silva Machado³, Amanda Fonseca Medeiros^{3,4}, Mayara Sousa Vianna³, Caryne Margotto Bertollo^{2,3}, Maria Auxiliadora Parreiras Martins^{1,2,3,4}

1. Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, Av. Prof. Alfredo Balena, 190, Bairro Santa Efigênia, Belo Horizonte, Minas Gerais 30130-100, Brasil

2. Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais, Av. Prof. Alfredo Balena, 110, Bairro Santa Efigênia, Belo Horizonte, Minas Gerais 30130-100, Brasil

3. Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais, Av. Pres. Antônio Carlos, 6627, Pampulha, Belo Horizonte, Minas Gerais 31270-901, Brasil

4. Hospital Risoleta Tolentino Neves, Rua das Gabirobas, 1, Bairro Vila Cloris, Belo Horizonte, Minas Gerais 31744-012, Brasil

Autor correspondente: Maria Auxiliadora Parreiras Martins, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais, Av. Antônio Carlos, 6627, Campus Pampulha, Belo Horizonte, Minas Gerais, CEP 31270-901, Brasil. E-mail: auxiliadorapmartins@hotmail.com

RESUMO

Objetivo: Descrever fatores associados à não adesão ao uso de derivados cumarínicos e anticoagulantes orais de ação direta. **Método:** Serão elegíveis os estudos observacionais e experimentais, com pacientes ≥ 18 anos em anticoagulação oral. A busca de artigos será nas bases MEDLINE (via PubMed), EMBASE, CINAHL e Literatura Latino-Americana e do Caribe, além de busca manual nas listas de referência dos estudos selecionados. As duplicatas serão removidas. Será feita leitura do título/resumo dos artigos para pré-seleção daqueles que serão lidos na íntegra para definir sobre sua inclusão na revisão. As informações serão extraídas, tabuladas e descritas de forma narrativa. **Resultado:** Na busca preliminar foram encontrados 1270 estudos, sendo selecionados 21 artigos para a revisão sistemática após realização das etapas metodológicas. **Conclusão:** O conhecimento dos fatores associados à não adesão à anticoagulação oral pode melhorar o entendimento sobre aspectos do tratamento. **Cadastro de registro da revisão sistemática (PROSPERO):** CRD 42020223555.

DESCRITORES: Anticoagulantes; Cumarínicos; Inibidores do fator Xa; Revisão sistemática; Tromboembolismo

ABSTRACT

Objective: To describe factors associated with non-adherence to the use of coumarin derivatives and direct acting oral anticoagulants. Method: Observational and experimental studies with patients ≥ 18 years on oral anticoagulation will be eligible. The search for articles will be conducted in MEDLINE (via PubMed), EMBASE, CINAHL and Latin American and Caribbean Literature, as well as a manual search of the reference lists of the selected studies. Duplicates will be removed. The title/summary of the articles will be read to pre-select those that will be read in full to define their inclusion in the review. The information will be extracted, tabulated and described in narrative form. Result: In the preliminary search 1270 studies were found, and 21 articles were selected for the systematic review after the methodological steps. Conclusion: Knowledge of factors associated with non-adherence to oral anticoagulation may improve understanding of treatment aspects. Systematic review registration (PROSPERO): CRD 42020223555.

DESCRIPTORS: Anticoagulants; Coumarins; Factor Xa inhibitors; Systematic review; Thromboembolism

RESUMEN

Objetivo: Describir los factores asociados a la falta de adherencia al uso de derivados cumarínicos y anticoagulantes orales de acción directa. **Método:** Serán elegibles los estudios observacionales y experimentales con pacientes ≥ 18 años en anticoagulación oral. La búsqueda de artículos se realizará en las bases de datos MEDLINE (a través de PubMed), EMBASE, CINAHL y Literatura Latinoamericana y del Caribe, además de una búsqueda manual en las listas de referencias de los estudios seleccionados. Se eliminarán los duplicados. Se leerá el título/resumen de los artículos para preseleccionar los que se leerán en su totalidad para definir su inclusión en la revisión. La información se extraerá, se tabulará y se describirá en forma de relato. **Resultados:** En la búsqueda preliminar se encontraron 1270 estudios, siendo seleccionados 21 artículos para la revisión sistemática tras realizar los pasos metodológicos. **Conclusión:** El conocimiento de los factores asociados a la no adherencia a la anticoagulación oral puede mejorar la comprensión de los aspectos del tratamiento. Registro de revisión sistemática (PROSPERO): CRD 42020223555.

DESCRIPTORES: Anticoagulantes; Cumarina; Inhibidores del factor Xa; Revisión sistemática; Tromboembolismo

Introdução

Os anticoagulantes orais são usados para prevenção primária e secundária de tromboembolismo em indivíduos com fatores de risco como, por exemplo, a fibrilação atrial (FA)^{1,2}. Em pessoas com diagnóstico de FA existe risco aumentado de desenvolvimento de acidente vascular cerebral (AVC)³, que é a terceira principal causa de morte em todo o mundo⁴. Apesar dos benefícios da anticoagulação oral, alguns pacientes são mais propensos a desenvolver eventos adversos a medicamentos, representados principalmente por tromboembolismo e sangramento, que estão relacionados à falha terapêutica e efeito anticoagulante excessivo, respectivamente⁵.

Os derivados cumarínicos têm sido utilizados há décadas como anticoagulantes orais^{1,6,7}. Para algumas indicações, esses fármacos têm sido substituídos, gradativamente, por anticoagulantes orais de ação direta, sendo que ambas as opções terapêuticas são eficazes na prevenção de AVC^{6,7,8,9,10,11,12}. Porém, os anticoagulantes orais de ação direta têm limitações de uso em pacientes com próteses cardíacas mecânicas, insuficiência renal grave e FA com doença cardíaca reumática associada a estenose mitral grave. Além disso, faltam evidências

para apoiar o uso de anticoagulantes orais de ação direta em pessoas com disfunção hepática moderada e grave¹³.

A varfarina é um derivado cumarínico amplamente utilizado com benefícios reconhecidos, embora apresente como desvantagens o índice terapêutico estreito⁷, ampla variabilidade dose-resposta¹⁴, potencial para interagir com plantas medicinais¹⁵, vários medicamentos^{6,16,17} e alimentos com alto teor de vitamina K⁶. O monitoramento da Razão Normalizada Internacional (RNI), obtido a partir do tempo de protrombina, é necessário para orientar os ajustes de dose da varfarina e aumentar a segurança na utilização do medicamento¹⁸.

Os anticoagulantes orais de ação direta são representados por inibidor direto da trombina (dabigatrana) e inibidores do fator Xa (edoxabana, rivaroxabana e apixabana)^{19,20,21,22}. Esses, ao contrário da varfarina, não requerem ajuste de dose individualizado⁶ e apresentam menos interações com alimentos e outros medicamentos²³. No entanto, o alto custo se apresenta como uma desvantagem²⁴ e a meia-vida mais curta em comparação aos derivados cumarínicos pode aumentar o risco de eventos tromboembólicos em pacientes com baixa adesão ao tratamento²⁰.

A obtenção de um controle ideal da anticoagulação oral é um desafio na prática clínica e a adesão é crucial para o sucesso do tratamento^{25,26,27}. Segundo a Organização Mundial da Saúde (2003), o conceito de adesão diz respeito à administração do medicamento pelo paciente e à adoção de comportamentos, como mudanças no estilo de vida e dieta de acordo com recomendações baseadas em evidências passadas pelos profissionais responsáveis pelo cuidado ao paciente. Desse modo, principalmente para aqueles que necessitam de tratamentos prolongados, a não adesão torna-se um problema importante a ser considerado²⁸ e que precisa ser abordado para assegurar efetividade e segurança da anticoagulação oral.

Para mensurar a adesão, podem ser utilizados métodos diretos e indiretos. Os métodos diretos compreendem medidas da concentração do fármaco ou metabólitos em fluidos como sangue e urina ou de marcadores biológicos no sangue²⁹. Os métodos indiretos englobam dispositivos de monitoramento eletrônico, avaliação da resposta clínica, contagem de comprimidos, aplicação de questionários e autorrelato de adesão ao tratamento. Esse último traz as vantagens de ser simples, de baixo custo e de grande utilidade no cenário clínico pela sua facilidade de aplicação. Ambos os métodos têm desvantagens, sendo que os diretos apresentam alto custo e os indiretos possuem a possibilidade de superestimar a adesão quando se realiza entrevista com o próprio paciente³⁰.

O conhecimento sobre os fatores associados à não adesão ao tratamento com anticoagulantes orais poderá melhorar o entendimento sobre aspectos do processo assistencial

voltado a esse perfil de pacientes. Desse modo, conhecer esses fatores pode ser útil para a prática clínica de farmacêuticos e outros profissionais para fundamentar intervenções visando melhoria na adesão ao medicamento e os resultados do tratamento. Esta revisão tem como objetivo descrever os fatores associados à não adesão à anticoagulação oral com derivados cumarínicos e anticoagulantes orais de ação direta.

Métodos

Este protocolo será conduzido de acordo com o checklist PRISMA-P³¹ e se encontra registrado no PROSPERO, sob o código CRD 42020223555.

Os estudos de interesse são aqueles que avaliaram os fatores associados à não adesão ao tratamento com derivados cumarínicos ou anticoagulantes orais de ação direta em pacientes ≥ 18 anos, de ambos os sexos, em anticoagulação oral para qualquer indicação de trombopprofilaxia. Os métodos diretos e indiretos serão considerados relevantes para obtenção de dados de não adesão.

Estudos observacionais (transversal, caso-controle e coorte) e experimentais em humanos (ensaios clínicos) serão avaliados para elegibilidade. Não haverá restrição de idioma ou de data de publicação.

Serão excluídas as revisões sistemáticas com ou sem meta-análise, revisões integrativas ou narrativas, séries de casos ou relatos de casos e estudos experimentais com animais.

Para melhorar a sensibilidade das estratégias de pesquisa, serão utilizados termos citados pelo *Medical Subject Heading* (MeSH), bem como termos não MeSH, caracterizados como jargões da prática clínica. A estratégia de busca inicial será adaptada e replicada para cada base de dados usando palavras-chave e termos indexados relacionados ao tema de interesse, compreendendo *Emtree* para Embase e DeCS para Literatura Latino-Americana e do Caribe (LILACS). Os termos indexados foram definidos para compor as estratégias de busca em abril de 2021 (Apêndice A).

Seguindo a estratégia PICO (P: pacientes; I: intervenção; C: controle; O: desfecho), os domínios definidos para as estratégias de busca serão a população do estudo (pacientes ≥ 18 anos, ambos os sexos), os métodos utilizados para medir a não adesão à anticoagulação oral (emprego de métodos diretos ou indiretos) e as variáveis de interesse (fatores associados à não

adesão à anticoagulação oral) (Apêndice B). O critério de controle não é aplicável para o propósito da revisão.

As bases de dados consideradas para as buscas eletrônicas serão MEDLINE (via PubMed), Embase, CINAHL e LILACS. Além disso, será realizada uma busca manual para encontro de estudos relevantes nas listas de referências dos artigos selecionados. A literatura cinza (Google Scholar, MedNar, OpenGray e ProQuest Dissertações e Teses) também será considerada para a busca de artigos.

Todos os artigos selecionados serão exportados para o programa Rayyan QCRI (Doha, Qatar, 2016)³², onde as duplicatas serão detectadas e removidas antes da triagem para elegibilidade. A seleção dos estudos ocorrerá com a leitura inicial do título e resumo por dois revisores independentes (WJFNS e NGS), seguida da leitura na íntegra dos artigos selecionados nesta etapa por dois revisores (WJFNS e NGS).

Os artigos que não atenderem aos critérios de inclusão após a leitura completa serão excluídos. O motivo da exclusão dos estudos em cada etapa será apresentado em fluxograma indicado pelo *PRISMA Statement: an Updated Guideline for Reporting Systematic Reviews*³³ (Apêndice C). Um terceiro revisor (MAPM) resolverá eventuais discordâncias que tenham ocorrido nas etapas anteriores, realizadas de forma independente pelos dois revisores.

A extração de dados será realizada por dois revisores (WJFNS e NGS) e as divergências serão resolvidas por meio de discussão com um terceiro revisor (MAPM). Para assegurar que as ferramentas de extração de dados capturem todas as informações necessárias, será feito estudo piloto incluindo três artigos selecionados aleatoriamente até que os dois autores sejam capazes de registrar as informações extraídas sem divergências.

Os estudos selecionados serão lidos e as informações de interesse extraídas da seguinte forma: informações do estudo (título, autor, ano, país, desenho do estudo, número de participantes, método de medida de não adesão (métodos diretos ou métodos indiretos), anticoagulante oral avaliado (derivados cumarínicos e anticoagulantes orais de ação direta), variáveis testadas, tempo de uso avaliado, medidas de associação e fatores associados à não adesão), dados sociodemográficos e comportamentais (idade, sexo masculino, escolaridade, consumo de bebidas alcoólicas e tabagismo), dados clínicos e farmacoterapêuticos (indicação da anticoagulação oral, comorbidades, ocorrência de eventos (tromboembolismo ou hemorragias) e outros medicamentos em uso crônico) (Apêndice D).

Os autores dos estudos serão contatados para solicitar informações faltantes, se necessário. Aqueles estudos sem resposta dos autores correspondentes terão as informações identificadas como "faltantes" na apresentação de resultados.

Os dados serão extraídos e descritos em tabelas. Os fatores associados à não adesão ao tratamento com derivados cumarínicos e anticoagulantes orais de ação direta são as variáveis de interesse e serão discutidos. Os resultados desta revisão sistemática fornecerão dados sobre os fatores associados à não adesão à anticoagulação oral e podem ser úteis para a tomada de decisão na assistência ao paciente.

Os estudos de caso-controle e de coorte terão sua qualidade metodológica avaliada por meio de *Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale*³⁴. Essa lista de verificação contém oito itens, com três domínios em cada um. A pontuação máxima que pode ser obtida é nove pontos. Os escores determinam o nível de qualidade do estudo, com pontos de corte indicando qualidade alta (7-9 pontos), moderada (4-6 pontos) e baixa (0-3 pontos). A Lista de verificação da metodologia da *Agency for Research and Health Quality* (ARHQ) para estudos transversais/de prevalência³⁵ será usada para avaliar a qualidade metodológica dos estudos transversais. Essa escala possui 11 itens com três domínios (“sim”, “não” e “pouco claro”) a serem preenchidos e os resultados são pontuados com a resposta “sim”. A pontuação final é categorizada como qualidade baixa (0-3 pontos), moderada (4-7 pontos) e alta (8-11 pontos).

A segunda versão da RoB 2 será utilizada para avaliação de estudos experimentais. Essa ferramenta da Cochrane foi validada para verificação da qualidade metodológica dos estudos experimentais e contém cinco domínios de avaliação de viés: (1) viés decorrente do processo de randomização; (2) enviesamento devido a desvios das intervenções pretendidas; (3) viés devido à falta de dados de resultado; (4) viés na medição dos resultados e (5) viés na seleção dos resultados relatados. As opções para responder às questões são “sim”, “provavelmente sim”, “provavelmente não”, “não” e “sem informação”. O risco de viés para cada domínio é avaliado como “baixo risco de viés”, “algumas preocupações” e “alto risco de viés”³⁶.

Resultados

Foram encontrados 1270 artigos na busca preliminar (Apêndice A), havendo a exclusão de 188 duplicatas. A etapa de leitura do título e do resumo com aplicação dos critérios de exclusão foi realizada com os 1082 estudos restantes, dos quais 91 foram considerados elegíveis e tiveram o conteúdo lido na íntegra. Desses, 21 estudos foram incluídos na revisão para extração e descrição dos dados.

Discussão

Entendendo que a adesão está relacionada a múltiplos fatores que precisam ser identificados para possibilitar medidas de intervenção³⁷, o presente tema é de relevância para a saúde pública, uma vez que o não alcance dos objetivos terapêuticos com o uso de anticoagulantes orais pode acarretar eventos adversos pela falha terapêutica e exacerbação do efeito anticoagulante, representados por tromboembolismo e sangramento, respectivamente, ou mesmo morte.

Assim sendo, é necessário construir pilares para apoiar o processo de assistência à saúde e produzir conhecimentos que proporcionem a elaboração de medidas para beneficiar o paciente, sendo a abordagem da não adesão ao tratamento um assunto de extrema relevância no cenário do cuidado ao paciente.

Os resultados desta revisão indicarão fatores associados à não adesão ao tratamento com derivados cumarínicos e anticoagulantes orais de ação direta. Uma análise crítica das informações coletadas será realizada e os achados podem ser relevantes para produzir conhecimento novo que possa promover a efetividade e segurança no uso do medicamento na prática clínica. Os resultados serão divulgados de forma narrativa por meio de artigos científicos, com descrição dos métodos empregados e avaliação crítica dos resultados.

Conclusão

O conhecimento dos fatores associados à não adesão à anticoagulação oral pode favorecer o planejamento de ações para melhoria assistencial ao paciente. Desse modo, espera-se que a revisão contribua para identificação desses fatores e que a abordagem dos mesmos na prática clínica resulte em melhoria na adesão e no alcance dos objetivos terapêuticos, contribuindo para implementação de um tratamento efetivo e seguro.

Financiamento

Este estudo foi parcialmente financiado pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES, Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior) - Código Financeiro 001. Nenhum outro financiamento foi recebido.

Conflito de interesse

Os autores declaram não haver conflito de interesse.

Agradecimentos

Este estudo recebeu apoio administrativo do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Infectologia e Medicina Tropical da Universidade Federal de Minas Gerais; Pró-Reitoria de Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (PRPq-UFMG); Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq); CAPES; Fundação de Amparo à Pesquisa de Minas Gerais (FAPEMIG). Os apoiadores não tiveram participação no desenho do estudo, coleta e análise de dados, decisão de publicação ou preparação do manuscrito.

Contribuições dos autores

WJFNS, NSG e MAPM elaboraram o estudo; WJFNS, NSG, PTSM, MSV e CMB atuaram como revisores independentes e realizaram a seleção dos artigos. WJFNS, NSG, CCV, PTSM, AFM, MSV, CMB e MAPM interpretaram os resultados e revisaram o texto. Todos os autores aprovaram a versão final do manuscrito.

Referências

- 1- 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(ns):695–1705.
- 2- Doherty JU, Gluckman TJ, Hucker WJ, Januzzi JL, Ortel TL, Saxonhouse SJ, et al. ACC Expert Consensus Decision Pathway for Periprocedural Management of Anticoagulation in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology Clinical Expert Consensus Document Task Force. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(7):871–898.
- 3- Beaser AD, Cifu AS. Management of Patients With Atrial Fibrillation. *JAMA Clinical Guidel Synopsis*. 2019;321(11):1100–1101.
- 4- Roth GA, Abate D, Abate KH, Abay SM, Abbafati C, Abbasi N, et al. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392(10159):1736–1788.
- 5- Fiumara K, Goldhaber SZ. A patient’s guide to taking coumadin/warfarin. *Circulation*.

2009;119(8):1–9.

6- Bauer KA. Pros and cons of new oral anticoagulants. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2013;1(ns):464–470.

7- Howard P. New oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation: More choices bring more challenges. *Hosp Pharm*. 2013;48(5):366–371.

8- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361(12):1139–1151.

9- Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(11):981–992.

10- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(10):883–891.

11- Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2013;369(ns):2093–2104.

12- Deshpande CG, Kogut S, Willey C. Real-world health care costs based on medication adherence and risk of stroke and bleeding in patients treated with novel anticoagulant therapy. *J Manag Care Spec Pharm*. 2018;24(5):430–439.

13- Caterina R de, Ageno W, Agnelli G, Chan NC, Diener HC, Hylek E, Raskob GE, Siegal DM, Verheugt FWA, Lip GYH, Weitz JI. The Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Heart Disease: Section V-Special Situations. *Thromb Haemost*. 2019; 119(1):14-38.

14- Kim S, Gaweda AE, Wu D, Li L, Rai SN, Brier ME. Simplified warfarin dose-response pharmacodynamic models. *Biomed Eng - Appl Basis Commun*. 2015;27(1):1–15.

15- Leite PM, Castilho RO, Ribeiro ALP, Martins MAP. Consumption of medicinal plants by patients with heart diseases at a pharmacist-managed anticoagulation clinic in Brazil. *Int J Clin Pharm*. 2016;38(2):223–227.

16- Holbrook AM, Pereira JA, Labiris R, McDonald H, Douketis JD, Crowther M. Systematic overview of warfarin and its drug and food interactions. *Arch Intern Med [Internet]*. 2005;165(10):1095–106.

Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed7&NEWS=N&AN=2>

005233410

- 17- Martins MAP, Carlos PPS, Ribeiro DD, Nobre VA, César CC, Rocha MOC, et al. Warfarin drug interactions: A comparative evaluation of the lists provided by five information sources. *Eur J Clin Pharmacol*. 2011;67(12):1301–1308.
- 18- Ageno W, Gallus AS, Wittkowsky A, Crowther M, Hylek EM, Palareti G. Oral Anticoagulant Therapy. *Chest*. 2012;141(2):44-88.
- 19- Fareed J, Thethi I, Hoppensteadt D. Old versus new oral anticoagulants: Focus on pharmacology. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2012;52(ns):79–99.
- 20- Mekaj YH, Mekaj AY, Duci SB, Miftari EI. New oral anticoagulants: Their advantages and disadvantages compared with vitamin K antagonists in the prevention and treatment of patients with thromboembolic events. *Ther Clin Risk Manag*. 2015;11(ns):967–977.
- 21- Beyer-Westendorf J, Ehlken B, Evers T. Real-world persistence and adherence to oral anticoagulation for stroke risk reduction in patients with atrial fibrillation. *Europace*. 2016;18(8):1150–1157.
- 22- Gieling E, de Vries F, Williams R, van Onzenoort HAW, de Boer A, ten Cate V, et al. Mortality risk in atrial fibrillation: the role of aspirin, vitamin K and non-vitamin K antagonists. *Int J Clin Pharm*. 2019;41(6):1536–1544.
- 23- Labovitz DL, Shafner L, Reyes GM, Virmani D, Hanina A. Using Artificial Intelligence to Reduce the Risk of Nonadherence in Patients on Anticoagulation Therapy. *Stroke*. 2017;48(5):1416–1419.
- 24- American Heart Association. What are Direct-Acting Oral Anticoagulants (DOACs)? 2017; Available from: https://www.heart.org/-/media/data-import/downloadables/4/5/6/abh-what-are-doacs-ucm_494807.pdf
- 25- Davis NJ, Billett HH, Cohen HW, Arnsten JH. Impact of adherence, knowledge, and quality of life on anticoagulation control. *Ann Pharmacother*. 2005;39(4):632–636.
- 26- Kimmel SE. The Influence of Patient Adherence on Anticoagulation Control With Warfarin. *Arch Intern Med*. 2007;167(3):229.
- 27- Kääriäinen M, Paukama M, Kyngäs H. Adherence with health regimens of patients on warfarin therapy. *J Clin Nurs*. 2012;22(1–2):89–96.

- 28- World Health Organization. Adherence to Long-Term Therapies: Evidence for Action. Geneva: World Health Organization. 2003. Available from: https://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_report/en/.
- 29- Osterberg L, Blaschke T. Adherence to Medication. *N Engl J Med*. 2005;353(5):487-497.
- 30- Shi L, Liu J, Koleva Y, Fonseca V, Kalsekar A, Pawaskar M. Concordance of Adherence Measurement Using Self-Reported Adherence Questionnaires and Medication Monitoring Devices. *Pharmacoeconomics*. 2010;28(12):1097-1107.
- 31- Moher D, Shamseer L, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, Shekelle P, Stewart LA. Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis Protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Syst Rev*. 2015;4(1):1. doi: 10.1186/2046-4053-4-1
- 32- Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan — a web and mobile app for systematic reviews. *Systematic Reviews*. 2016;5:210.
- 33- Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews.
- 34- Wells GA, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, P. Tugwell. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of non-randomised studies in meta-analyses, 2014. Available from: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp
- 35- Ma LL, Wang YY, Yang ZH, Huang D, Hong W, Zeng XT. Methodological quality (risk of bias) assessment tools for primary and secondary medical studies: what are they and which is better?. *Military Med Res*. 2020;7(7):1-11.
- 36- Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ (Clinical Research ed.)*. 2019;366(ns):1-8.
- 37- Alves EG, Martins NC, Santos RM, Miranda da Silva SS, Ferreira, SDRS. Adesão ao tratamento de usuários hipertensos assistidos por uma equipe de estratégia da saúde da família. *Saud Coletiv*. (Barueri) [Internet].2021;(11)N.65.

Apêndice A: Estratégias de busca e registro de estudos em abril de 2021, sem filtro por idioma ou data de publicação

| Bases de dados | Estratégia de pesquisa | Registros recuperados |
|----------------|---|-----------------------|
| MEDLINE | #1 Adult [Mesh Terms] OR (Adults) OR Aged [Mesh] OR (Elderly) | 574 |
| | #2 Coumarins [Mesh Terms] OR (Coumarines) OR (1,2-Benzopyrone Derviatives) OR (1,2 Benzopyrone Derviatives) OR (Derviatives, 1,2-Benzopyrone) OR (Benzopyran-2-ones) OR (Benzopyran 2 ones) OR (Coumarin Derivatives) OR (Derivatives, Coumarin) OR (1,2-Benzopyrones) OR (1,2 Benzopyrones) OR (1,2-Benzo-Pyrones) OR (1,2 Benzo Pyrones) OR “Factor Xa Inhibitors” [Mesh Terms] OR (Direct Factor Xa Inhibitors) OR (Direct-Acting Oral Anticoagulants) OR (Anticoagulants, Direct-Acting Oral) OR (Direct Acting Oral) OR (Anticoagulants) OR (Oral Anticoagulants, Direct-Acting) | |
| | #3 “Medication Adherence” [Mesh Terms] OR (Medication Non-Adherence) OR (Medication Non Adherence) OR (Non-Adherence, Medication) OR (Medication Nonadherence) OR (Medication Non-Compliance) OR (Medication Non Compliance) OR (Non-Compliance, Medication) | |
| | #1 AND #2 AND #3 | |
| EMBASE | #1 ‘Adult’/syn OR (Adult/exp) OR Aged/syn OR (Aged/exp) AND [embase]/lim | 653 |
| | #2 ‘coumarin derivative’/syn OR (‘coumarin derivative’/exp) OR ‘blood clotting factor 10a | |

| | | |
|-------------------|---|----|
| | <p>inhibitor'/syn OR ('blood clotting factor 10a inhibitor'/exp) AND [embase]/lim</p> <p>#3 'medication compliance'/syn OR ('medication compliance'/exp) AND [embase]/lim</p> <p>#1 AND #2 AND #3</p> | |
| CINAHL (EBSCO) | <p>(Adult [Mesh Terms] OR (Adults) OR Aged [Mesh] OR (Elderly)) AND (Coumarins [Mesh Terms] OR (Coumarines) OR (1,2-Benzopyrone Derviatives) OR (1,2 Benzopyrone Derviatives) OR (Derviatives, 1,2-Benzopyrone) OR (Benzopyran-2-ones) OR (Benzopyran 2 ones) OR (Coumarin Derivatives) OR (Derivatives, Coumarin) OR (1,2-Benzopyrones) OR (1,2 Benzopyrones) OR (1,2-Benzo-Pyrones) OR (1,2 Benzo Pyrones) OR "Factor Xa Inhibitors" [Mesh Terms] OR (Direct Factor Xa Inhibitors) OR (Direct-Acting Oral Anticoagulants) OR (Anticoagulants, Direct-Acting Oral) OR (Direct Acting Oral) OR (Anticoagulants) OR (Oral Anticoagulants, Direct-Acting)) AND ("Medication Adherence" [Mesh Terms] OR (Medication Non-Adherence) OR (Medication Non Adherence) OR (Non-Adherence, Medication) OR (Medication Nonadherence) OR (Medication Non-Compliance) OR (Medication Non Compliance) OR (Non-Compliance, Medication))</p> | 43 |
| LILACS | <p>#1 "Adult" OR "Adults" OR mh:"Idoso" OR "Aged" OR "Anciano"</p> <p>#2 "Cumarínicos" OR "Coumarins" OR "Cumarinas" OR "1,2-Benzopironas" OR "Benzopiran-2-Onas" OR "Cumarinas" OR "Inibidores do Fator Xa" OR "Factor Xa Inhibitors" OR "Inhibidores del Factor Xa" OR "Anticoagulantes Orais</p> | 0 |

| | | |
|--|--|--|
| | de Ação Direta" OR "Inibidor do Fator Xa" OR "Inibidores Diretos do Fator Xa" | |
| | #3 "Adesão à Medicação" OR "Medication Adherence" OR "Cumplimiento de la Medicación" OR "Não Aderência ao Medicamento" OR "Não Adesão ao Medicamento Submissão ao Medicamento" | |
| | #1 AND #2 AND #3 | |

Apêndice B: Descrição da estratégia de busca no Pubmed

Pesquisa: ((Adult [Mesh Terms] OR (Adults) OR Aged [Mesh] OR (Elderly)) AND (Coumarins [Mesh Terms] OR (Coumarines) OR (1,2-Benzopyrone Derviatives) OR (1,2 Benzopyrone Derviatives) OR (Derviatives, 1,2-Benzopyrone) OR (Benzopyran-2-ones) OR (Benzopyran 2 ones) OR (Coumarin Derivatives) OR (Derivatives, Coumarin) OR (1,2-Benzopyrones) OR (1,2 Benzopyrones) OR (1,2-Benzo-Pyrones) OR (1,2 Benzo Pyrones) OR "Factor Xa Inhibitors" [Mesh Terms] OR (Direct Factor Xa Inhibitors) OR (Direct-Acting Oral Anticoagulants) OR (Anticoagulants, Direct-Acting Oral) OR (Direct Acting Oral) OR (Anticoagulants) OR (Oral Anticoagulants, Direct-Acting))) AND ("Medication Adherence" [Mesh Terms] OR (Medication Non-Adherence) OR (Medication Non Adherence) OR (Non-Adherence, Medication) OR (Medication Nonadherence) OR (Medication Non-Compliance) OR (Medication Non Compliance) OR (Non-Compliance, Medication))

("adult"[MeSH Terms] OR ("adult"[MeSH Terms] OR "adult"[All Fields] OR "adults"[All Fields] OR "adult s"[All Fields]) OR "aged"[MeSH Terms] OR ("aged"[MeSH Terms] OR "aged"[All Fields] OR "elderly"[All Fields] OR "elderlies"[All Fields] OR "elderly s"[All Fields] OR "elderlys"[All Fields])) AND ("coumarins"[MeSH Terms] OR ("coumarin"[Supplementary Concept] OR "coumarin"[All Fields] OR "coumarinic"[All Fields] OR "coumarins"[MeSH Terms] OR "coumarins"[All Fields] OR "coumarine"[All Fields] OR "coumarines"[All Fields]) OR ("coumarins"[MeSH Terms] OR "coumarins"[All Fields] OR ("1 2"[All Fields] AND "benzopyrone"[All Fields] AND "derviatives"[All Fields])) OR ("coumarins"[MeSH Terms] OR "coumarins"[All Fields] OR ("1 2"[All Fields] AND "benzopyrone"[All Fields] AND "derviatives"[All Fields])) OR ("coumarins"[MeSH Terms]

OR "coumarins"[All Fields] OR ("derviatives"[All Fields] AND "1 2"[All Fields] AND "benzopyrone"[All Fields])) OR ("coumarins"[MeSH Terms] OR "coumarins"[All Fields] OR "benzopyran 2 ones"[All Fields]) OR ("coumarins"[MeSH Terms] OR "coumarins"[All Fields] OR "benzopyran 2 ones"[All Fields]) OR ("coumarins"[MeSH Terms] OR "coumarins"[All Fields] OR "benzopyran 2 ones"[All Fields]) OR ("coumarin"[All Fields] AND "derivatives"[All Fields]) OR "coumarin derivatives"[All Fields]) OR ("coumarins"[MeSH Terms] OR "coumarins"[All Fields] OR ("derivatives"[All Fields] AND "coumarin"[All Fields]) OR "derivatives coumarin"[All Fields]) OR ("coumarins"[MeSH Terms] OR "coumarins"[All Fields] OR ("1 2"[All Fields] AND "benzopyrones"[All Fields]) OR "1 2 benzopyrones"[All Fields]) OR ("coumarins"[MeSH Terms] OR "coumarins"[All Fields] OR ("1 2"[All Fields] AND "benzopyrones"[All Fields]) OR "1 2 benzopyrones"[All Fields]) OR ("coumarins"[MeSH Terms] OR "coumarins"[All Fields] OR ("1 2"[All Fields] AND "benzo"[All Fields] AND "pyrones"[All Fields])) OR ("coumarins"[MeSH Terms] OR "coumarins"[All Fields] OR ("1 2"[All Fields] AND "benzo"[All Fields] AND "pyrones"[All Fields])) OR "Factor Xa Inhibitors"[MeSH Terms] OR ("Factor Xa Inhibitors"[Pharmacological Action] OR "Factor Xa Inhibitors"[MeSH Terms] OR ("factor"[All Fields] AND "xa"[All Fields] AND "inhibitors"[All Fields]) OR "Factor Xa Inhibitors"[All Fields] OR ("direct"[All Fields] AND "factor"[All Fields] AND "xa"[All Fields] AND "inhibitors"[All Fields]) OR "direct factor xa inhibitors"[All Fields]) OR ("Factor Xa Inhibitors"[Pharmacological Action] OR "Factor Xa Inhibitors"[MeSH Terms] OR ("factor"[All Fields] AND "xa"[All Fields] AND "inhibitors"[All Fields]) OR "Factor Xa Inhibitors"[All Fields] OR ("direct"[All Fields] AND "acting"[All Fields] AND "oral"[All Fields] AND "anticoagulants"[All Fields]) OR "direct acting oral anticoagulants"[All Fields]) OR ("Factor Xa Inhibitors"[Pharmacological Action] OR "Factor Xa Inhibitors"[MeSH Terms] OR ("factor"[All Fields] AND "xa"[All Fields] AND "inhibitors"[All Fields]) OR "Factor Xa Inhibitors"[All Fields] OR ("anticoagulants"[All Fields] AND "direct"[All Fields] AND "acting"[All Fields] AND "oral"[All Fields])) OR (("direct"[All Fields] OR "directed"[All Fields] OR "directing"[All Fields] OR "direction"[All Fields] OR "directional"[All Fields] OR "directions"[All Fields] OR "directivities"[All Fields] OR "directivity"[All Fields] OR "directs"[All Fields]) AND ("acted"[All Fields] OR "acting"[All Fields]) AND ("mouth"[MeSH Terms] OR "mouth"[All Fields] OR "oral"[All Fields])) OR ("anticoagulants"[Pharmacological Action] OR "anticoagulants"[MeSH Terms] OR "anticoagulants"[All Fields] OR "anticoagulant"[All Fields] OR "anticoagulate"[All Fields] OR "anticoagulated"[All Fields] OR "anticoagulating"[All Fields] OR "anticoagulation"[All Fields] OR "anticoagulations"[All Fields] OR "anticoagulative"[All Fields]) OR ("Factor Xa

Inhibitors"[Pharmacological Action] OR "Factor Xa Inhibitors"[MeSH Terms] OR ("factor"[All Fields] AND "xa"[All Fields] AND "inhibitors"[All Fields]) OR "Factor Xa Inhibitors"[All Fields] OR ("oral"[All Fields] AND "anticoagulants"[All Fields] AND "direct"[All Fields] AND "acting"[All Fields])) AND ("Medication Adherence"[MeSH Terms] OR ("Medication Adherence"[MeSH Terms] OR ("medication"[All Fields] AND "adherence"[All Fields]) OR "Medication Adherence"[All Fields] OR ("medication"[All Fields] AND "non"[All Fields] AND "adherence"[All Fields]) OR "medication non adherence"[All Fields]) OR ("Medication Adherence"[MeSH Terms] OR ("medication"[All Fields] AND "adherence"[All Fields]) OR "Medication Adherence"[All Fields] OR ("medication"[All Fields] AND "non"[All Fields] AND "adherence"[All Fields]) OR "medication non adherence"[All Fields]) OR ("Medication Adherence"[MeSH Terms] OR ("medication"[All Fields] AND "adherence"[All Fields]) OR "Medication Adherence"[All Fields] OR ("non"[All Fields] AND "adherence"[All Fields] AND "medication"[All Fields]) OR "non adherence medication"[All Fields]) OR ("Medication Adherence"[MeSH Terms] OR ("medication"[All Fields] AND "adherence"[All Fields]) OR "Medication Adherence"[All Fields] OR ("medication"[All Fields] AND "nonadherence"[All Fields]) OR "medication nonadherence"[All Fields]) OR ("Medication Adherence"[MeSH Terms] OR ("medication"[All Fields] AND "adherence"[All Fields]) OR "Medication Adherence"[All Fields] OR ("medication"[All Fields] AND "non"[All Fields] AND "compliance"[All Fields]) OR "medication non compliance"[All Fields]) OR ("Medication Adherence"[MeSH Terms] OR ("medication"[All Fields] AND "adherence"[All Fields]) OR "Medication Adherence"[All Fields] OR ("medication"[All Fields] AND "non"[All Fields] AND "compliance"[All Fields]) OR "medication non compliance"[All Fields]) OR ("Medication Adherence"[MeSH Terms] OR ("medication"[All Fields] AND "adherence"[All Fields]) OR "Medication Adherence"[All Fields] OR ("non"[All Fields] AND "compliance"[All Fields] AND "medication"[All Fields]) OR "non compliance medication"[All Fields]))

Translations

Adult [Mesh Terms]: "adult"[MeSH Terms]

Adults: "adult"[MeSH Terms] OR "adult"[All Fields] OR "adults"[All Fields] OR "adult's"[All Fields]

Aged [Mesh]: "aged"[MeSH Terms]

Elderly: "aged"[MeSH Terms] OR "aged"[All Fields] OR "elderly"[All Fields] OR "elderlies"[All Fields] OR "elderly's"[All Fields] OR "elderlys"[All Fields]

Coumarins [Mesh Terms]: "coumarins"[MeSH Terms]

Coumarines: "coumarin"[Supplementary Concept] OR "coumarin"[All Fields] OR "coumarinic"[All Fields] OR "coumarins"[MeSH Terms] OR "coumarins"[All Fields] OR "coumarine"[All Fields] OR "coumarines"[All Fields]

1,2-Benzopyrone Derviatives: "coumarins"[MeSH Terms] OR "coumarins"[All Fields] OR ("1,2"[All Fields] AND "benzopyrone"[All Fields] AND "derviatives"[All Fields]) OR "1,2 benzopyrone derviatives"[All Fields]

1,2 Benzopyrone Derviatives: "coumarins"[MeSH Terms] OR "coumarins"[All Fields] OR ("1,2"[All Fields] AND "benzopyrone"[All Fields] AND "derviatives"[All Fields]) OR "1,2 benzopyrone derviatives"[All Fields]

Derviatives, 1,2-Benzopyrone: "coumarins"[MeSH Terms] OR "coumarins"[All Fields] OR ("derviatives"[All Fields] AND "1,2"[All Fields] AND "benzopyrone"[All Fields]) OR "derviatives, 1,2 benzopyrone"[All Fields]

Benzopyran-2-ones: "coumarins"[MeSH Terms] OR "coumarins"[All Fields] OR "benzopyran 2 ones"[All Fields]

Benzopyran 2 ones: "coumarins"[MeSH Terms] OR "coumarins"[All Fields] OR "benzopyran 2 ones"[All Fields]

Coumarin Derivatives: "coumarins"[MeSH Terms] OR "coumarins"[All Fields] OR ("coumarin"[All Fields] AND "derivatives"[All Fields]) OR "coumarin derivatives"[All Fields]

Derivatives, Coumarin: "coumarins"[MeSH Terms] OR "coumarins"[All Fields] OR ("derivatives"[All Fields] AND "coumarin"[All Fields]) OR "derivatives, coumarin"[All Fields]

1,2-Benzopyrones: "coumarins"[MeSH Terms] OR "coumarins"[All Fields] OR ("1,2"[All Fields] AND "benzopyrones"[All Fields]) OR "1,2 benzopyrones"[All Fields]

1,2 Benzopyrones: "coumarins"[MeSH Terms] OR "coumarins"[All Fields] OR ("1,2"[All Fields] AND "benzopyrones"[All Fields]) OR "1,2 benzopyrones"[All Fields]

1,2-Benzo-Pyrones: "coumarins"[MeSH Terms] OR "coumarins"[All Fields] OR ("1,2"[All Fields] AND "benzo"[All Fields] AND "pyrones"[All Fields]) OR "1,2 benzo pyrones"[All Fields]

1,2 Benzo Pyrones: "coumarins"[MeSH Terms] OR "coumarins"[All Fields] OR ("1,2"[All Fields] AND "benzo"[All Fields] AND "pyrones"[All Fields]) OR "1,2 benzo pyrones"[All Fields]

Direct Factor Xa Inhibitors: "factor xa inhibitors"[Pharmacological Action] OR "factor xa inhibitors"[MeSH Terms] OR ("factor"[All Fields] AND "xa"[All Fields] AND "inhibitors"[All Fields]) OR "factor xa inhibitors"[All Fields] OR ("direct"[All Fields] AND "factor"[All Fields] AND "xa"[All Fields] AND "inhibitors"[All Fields]) OR "direct factor xa inhibitors"[All Fields]

Direct-Acting Oral Anticoagulants: "factor xa inhibitors"[Pharmacological Action] OR "factor xa inhibitors"[MeSH Terms] OR ("factor"[All Fields] AND "xa"[All Fields] AND "inhibitors"[All Fields]) OR "factor xa inhibitors"[All Fields] OR ("direct"[All Fields] AND "acting"[All Fields] AND "oral"[All Fields] AND "anticoagulants"[All Fields]) OR "direct acting oral anticoagulants"[All Fields]

Anticoagulants, Direct-Acting Oral: "factor xa inhibitors"[Pharmacological Action] OR "factor xa inhibitors"[MeSH Terms] OR ("factor"[All Fields] AND "xa"[All Fields] AND "inhibitors"[All Fields]) OR "factor xa inhibitors"[All Fields] OR ("anticoagulants"[All Fields] AND "direct"[All Fields] AND "acting"[All Fields] AND "oral"[All Fields]) OR "anticoagulants, direct acting oral"[All Fields]

Direct: "direct"[All Fields] OR "directed"[All Fields] OR "directing"[All Fields] OR "direction"[All Fields] OR "directional"[All Fields] OR "directions"[All Fields] OR "directivities"[All Fields] OR "directivity"[All Fields] OR "directs"[All Fields]

Acting: "acted"[All Fields] OR "acting"[All Fields]

Oral: "mouth"[MeSH Terms] OR "mouth"[All Fields] OR "oral"[All Fields]

Anticoagulants: "anticoagulants"[Pharmacological Action] OR "anticoagulants"[MeSH Terms] OR "anticoagulants"[All Fields] OR "anticoagulant"[All Fields] OR "anticoagulate"[All Fields] OR "anticoagulated"[All Fields] OR "anticoagulating"[All Fields] OR "anticoagulation"[All Fields] OR "anticoagulations"[All Fields] OR "anticoagulative"[All Fields]

Oral Anticoagulants, Direct-Acting: "factor xa inhibitors"[Pharmacological Action] OR "factor xa inhibitors"[MeSH Terms] OR ("factor"[All Fields] AND "xa"[All Fields] AND "inhibitors"[All Fields]) OR "factor xa inhibitors"[All Fields] OR ("oral"[All Fields] AND "anticoagulants"[All Fields] AND "direct"[All Fields] AND "acting"[All Fields]) OR "oral anticoagulants, direct acting"[All Fields]

Medication Non-Adherence: "medication adherence"[MeSH Terms] OR ("medication"[All Fields] AND "adherence"[All Fields]) OR "medication adherence"[All Fields] OR ("medication"[All Fields] AND "non"[All Fields] AND "adherence"[All Fields]) OR "medication non adherence"[All Fields]

Medication Non Adherence: "medication adherence"[MeSH Terms] OR ("medication"[All Fields] AND "adherence"[All Fields]) OR "medication adherence"[All Fields] OR ("medication"[All Fields] AND "non"[All Fields] AND "adherence"[All Fields]) OR "medication non adherence"[All Fields]

Non-Adherence, Medication: "medication adherence"[MeSH Terms] OR ("medication"[All Fields] AND "adherence"[All Fields]) OR "medication adherence"[All Fields] OR ("non"[All Fields] AND "adherence"[All Fields] AND "medication"[All Fields]) OR "non adherence, medication"[All Fields]

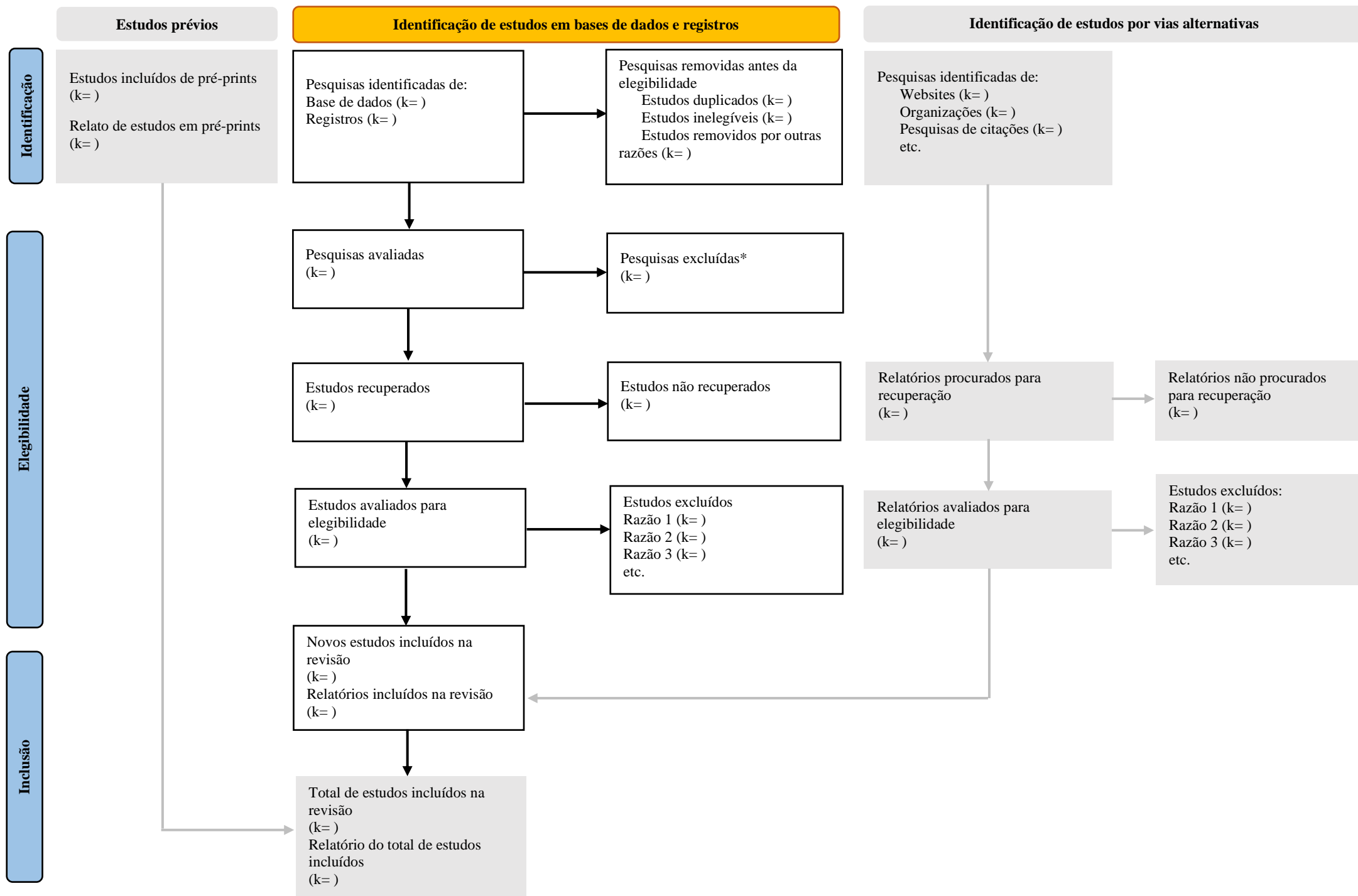
Medication Nonadherence: "medication adherence"[MeSH Terms] OR ("medication"[All Fields] AND "adherence"[All Fields]) OR "medication adherence"[All Fields] OR ("medication"[All Fields] AND "nonadherence"[All Fields]) OR "medication nonadherence"[All Fields]

Medication Non-Compliance: "medication adherence"[MeSH Terms] OR ("medication"[All Fields] AND "adherence"[All Fields]) OR "medication adherence"[All Fields] OR ("medication"[All Fields] AND "non"[All Fields] AND "compliance"[All Fields]) OR "medication non compliance"[All Fields]

Medication Non Compliance: "medication adherence"[MeSH Terms] OR ("medication"[All Fields] AND "adherence"[All Fields]) OR "medication adherence"[All Fields] OR ("medication"[All Fields] AND "non"[All Fields] AND "compliance"[All Fields]) OR "medication non compliance"[All Fields]

Non-Compliance, Medication: "medication adherence"[MeSH Terms] OR ("medication"[All Fields] AND "adherence"[All Fields]) OR "medication adherence"[All Fields] OR ("non"[All

Fields] AND "compliance"[All Fields] AND "medication"[All Fields]) OR "non compliance, medication"[All Fields

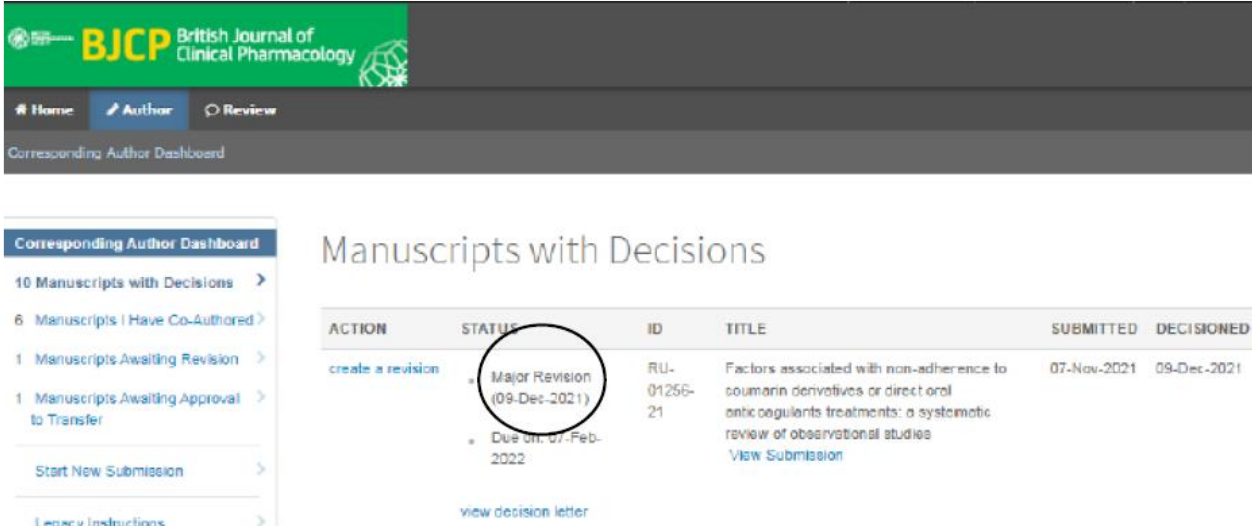


Apêndice D: Tabela de extração dos dados

| Informações do estudo | | | | | | | | Dados sociodemográficos e comportamentais | | | | | Dados clínicos e farmacoterapêuticos | | | | | | | | |
|-----------------------|------------|------|-------------------|---------------------|--------------------------------|-------------------|---|---|-----------------------|-----------------------|---------------------------------|---------------------|--------------------------------------|---------------------|-------------------------------|-----------|----------------------------------|--------------|-----------------------|-------------|------------------------------------|
| Título | Autor; ano | País | Desenho do estudo | Nº de participantes | Método de medida de não adesão | | Anticoagulante oral avaliado | Variáveis testadas | Tempo de uso avaliado | Medidas de associação | Fatores associados à não adesão | Idade (média ± DP*) | Sexo masculino (n; %) | Escolaridade (n; %) | Consumo de bebidas alcoólicas | Tabagismo | Indicação da anticoagulação oral | Comorbidades | Ocorrência de eventos | | Outros medicamentos em uso crônico |
| | | | | | Métodos diretos | Métodos indiretos | Derivados cumarínicos Anticoagulantes orais de ação direta | | | | | | | | | | | | Tromboembolismo | Hemorragias | |

*DP – desvio padrão

ANEXO C – Status da submissão da revisão sistemática



The screenshot displays the BJCP Corresponding Author Dashboard. The header includes the BJCP logo and navigation links for Home, Author, and Review. The main content area is titled 'Manuscripts with Decisions' and features a table with the following data:

| ACTION | STATUS | ID | TITLE | SUBMITTED | DECISIONED |
|-----------------------------------|---|-------------|---|-------------|-------------|
| create a revision | Major Revision (09-Dec-2021) Due on: 07-Feb-2022 | RU-01256-21 | Factors associated with non-adherence to coumarin derivatives or direct oral anticoagulants treatments: a systematic review of observational studies View Submission | 07-Nov-2021 | 09-Dec-2021 |

Additional dashboard elements include a sidebar with navigation options: 10 Manuscripts with Decisions, 6 Manuscripts I Have Co-Authored, 1 Manuscripts Awaiting Revision, 1 Manuscripts Awaiting Approval to Transfer, Start New Submission, and Legacy Instructions. A 'view decision letter' link is located below the table.

ANEXO D – Resumo publicado em evento nacional – I Congresso Brasileiro de Farmacoterapia e Farmácia Clínica, 2021



Capítulo 100

FREQUÊNCIA DE NÃO ADESÃO À ANTICOAGULANTES ORAIS: RESULTADOS PRELIMINARES DE UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Waleska Jaclyn Freitas Nunes de Sousa (1,2); Nathália Sernizon Guimarães (1); Catiane Costa Viana (3); Pamela Thayna Silva Machado (3,4); Amanda Fonseca Medeiros (3,4); Mayara Sousa Vianna (3); Caryne Margotto Bertollo (2,3); Renan Pedra de Souza (5); Maria Auxiliadora Parreiras Martins (1,2,3,4)

(1) *Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais;* (2) *Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais;* (3) *Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais;* (4) *Hospital Risoleta Tolentino Neves;* (5) *Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais*

waleska.jaclyn@gmail.com

Introdução: Os anticoagulantes orais (ACOs) são utilizados para prevenção primária e secundária de eventos tromboembólicos, especialmente em casos de fibrilação atrial (AF)¹⁻⁴. A não adesão ao tratamento se torna um problema de saúde pública por promover aumento no risco de eventos como o acidente vascular cerebral (AVC), que é a segunda principal causa de morte no mundo⁵. O objetivo deste estudo foi descrever a frequência de não adesão à derivados cumarínicos e ACOs de ação direta. **Metodologia:** Revisão sistemática da literatura registrada no PROSPERO pelo código CRD42020223555. Foi realizada a consulta nas bases de dados Medline (via PubMed), CINAHL, Embase e Literatura Latino-Americana e do Caribe (Lilacs) sem restrição de idioma ou data de publicação. Além disso, foi desenvolvida a busca manual nas listas de referências dos estudos selecionados para obtenção de novas publicações relevantes. Os critérios de inclusão foram estudos com pacientes ≥ 18 anos, de ambos os sexos e em uso dos ACOs de interesse para qualquer indicação clínica. Os critérios de exclusão englobaram revisões sistemáticas com ou sem meta-análise, série de casos ou relato de caso e estudos experimentais com animais. **Resultados e Discussão:** Foram encontrados 1.270 estudos, e após a exclusão das duplicatas e elegibilidade por título e resumo, o conteúdo de 91 artigos foi analisado na íntegra. Desses, 21 foram incluídos na revisão para extração dos dados, sendo todos observacionais, escritos em língua inglesa, publicados entre 2008 e 2020 e com uma amostra de 199.500 pacientes em uso dos ACOs. A frequência de não adesão foi igual a 30,3% (n=60.469), dos quais 56,0% (n=33.849) utilizavam derivados cumarínicos, 39,0% (n=23.610) ACOs de ação direta e para 5,0% (n=3.010) dos pacientes não foi detalhado qual era o ACO em uso. Os derivados cumarínicos ainda são amplamente empregados na prática clínica mesmo com opções terapêuticas que surgiram posteriormente, como os ACOs de ação direta. A frequência de não adesão é alta, sendo maior no grupo em uso de derivados cumarínicos quando comparada ao grupo em uso de ACOs de ação direta. É necessário identificar e descrever quais fatores são preditores para a não adesão, a fim de nortear condutas no cenário do cuidado ao paciente para promoção de uma farmacoterapia segura e efetiva. **Conclusão:** A não adesão aos ACOs é uma realidade na prática clínica, sendo um fenômeno que precisa ser entendido e abordado em todas as fases do cuidado.

Palavras-chaves: Anticoagulantes, farmacoterapia, não adesão, revisão sistemática, tromboembolismo

ANEXO E – Resumo publicado em evento internacional – ISTH 2021

Associated Factors of Adherence to the Use of Coumarin Derivatives or Direct Oral Anticoagulants: Protocol of a Systematic Review

W. Sousa^{1,2}, N. Guimarães¹, C. Viana¹, P. Machado¹, A. Medeiros^{1,3}, M. Vianna¹, M.A. Martins^{1,2,3}

¹Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil, ²Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil, ³Hospital Risoleta Tolentino Neves, Belo Horizonte, Brazil

Abstract Number: PO125

Meeting: ISTH 2021 Congress

Theme: Coagulation and Natural Anticoagulants » Regulation of Coagulation

Background: Thromboembolic events are a public health problem worldwide. Oral anticoagulants are widely used for primary and secondary thromboprophylaxis. Adherence to oral anticoagulation is essential to achieve therapeutic goals.

Aims: This systematic review will assess the factors associated with adherence to treatment with coumarin derivatives or direct oral anticoagulants (DOACs).

Methods: Search strategies will be based on indexed terms from Medical Subject Heading (MeSH) and applied on MEDLINE/PubMed, EMBASE, CINAHL, and Latin American and Caribbean Health Sciences Information System (LILACS). Additional articles will be searched from gray literature and by manual search in the reference lists of selected studies. There will be no date limit or language restriction. Inclusion criteria: participants' age >18 years, both sexes, on chronic anticoagulation with coumarin derivatives or DOACs, observational or experimental studies using any method to assess adherence to oral anticoagulation. Exclusion criteria: duplicates, experimental studies involving animals, narrative or systematic reviews and case reports/series. The titles and abstracts will be evaluated and the selected studies will be fully read. The data of interest will be extracted and presented in tables, including sociodemographic, behavioral, clinical, drug therapy data and analytical methods. Two independent reviewers will participate of the selection of articles and data extraction. The discrepancies will be resolved by a third reviewer, if necessary. Validated instruments will be used to assess the quality of studies according to the study design. The systematic review was approved by PROSPERO (code CRD42020223555) and will be conducted in accordance with the PRISMA 2020 statement.

Results: A total of 830 articles were retrieved in the initial search on MEDLINE (639), EMBASE (9), CINAHL (160) and LILACS (22).

Conclusions: Our findings are expected to contribute to the understanding of adherence to oral anticoagulation, bringing perspectives for the design of effective interventions in clinical practice.

To cite this abstract in AMA style:

Sousa W, Guimarães N, Viana C, Machado P, Medeiros A, Vianna M, Martins MA. Associated Factors of Adherence to the Use of Coumarin Derivatives or Direct Oral Anticoagulants: Protocol of a Systematic Review [abstract]. *Res Pract Thromb Haemost.* 2021; 5 (Suppl 2). <https://abstracts.isth.org/abstract/associated-factors-of-adherence-to-the-use-of-coumarin-derivatives-or-direct-oral-anticoagulants-protocol-of-a-systematic-review/>. Accessed December 8, 2021.