

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE FARMÁCIA**

Mayara Sousa Vianna

**DESENVOLVIMENTO DE UM INSTRUMENTO PARA
AVALIAÇÃO DA ADEÇÃO À FARMACOTERAPIA COM VARFARINA**

Belo Horizonte

2022

Mayara Sousa Vianna

**DESENVOLVIMENTO DE UM INSTRUMENTO PARA
AVALIAÇÃO DA ADESÃO À FARMACOTERAPIA COM VARFARINA**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do grau de Doutora em Medicamentos e Assistência Farmacêutica

Orientadora: Profa. Dra. Maria Auxiliadora Parreiras Martins

Coorientador: Prof. Dr. Marcus Fernando da Silva Praxedes

Belo Horizonte

2022

Vianna, Mayara Sousa.

V617d Desenvolvimento de um instrumento para avaliação da adesão à farmacoterapia com varfarina [recurso eletrônico] / Mayara Sousa Vianna. – 2022.
1 recurso eletrônico (162 f.) : pdf

Orientadora: Maria Auxiliadora Parreiras Martins.
Coorientador: Marcus Fernando da Silva Praxedes.

Tese (doutorado) – Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Farmácia, Programa de Pós-Graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica.

Exigências do sistema: Adobe Acrobat Reader.

1. Anticoagulantes – Teses. 2. Adesão à medicação – Teses. 3. Cooperação do paciente – Teses. 4. Cooperação e Adesão ao Tratamento – Teses. 5. Estudo de Validação – Teses. 6. Varfarina – Teses. I. Martins, Maria Auxiliadora Parreiras. II. Praxedes, Marcus Fernando da Silva. III. Universidade Federal de Minas Gerais. Faculdade de Farmácia. IV. Título.

CDD: 615.718



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE FARMÁCIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICAMENTOS E ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA
FOLHA DE APROVAÇÃO

**DESENVOLVIMENTO E VALIDAÇÃO DE UM INSTRUMENTO PARA AVALIAÇÃO DA ADESÃO À FARMACOTERAPIA
COM VARFARINA**

MAYARA SOUSA VIANNA

Tese submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em MEDICAMENTOS E ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA, como requisito para obtenção do grau de Doutora em MEDICAMENTOS E ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA, área de concentração MEDICAMENTOS E ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA.

Aprovada em 04 de AGOSTO de 2022, pela banca constituída pelos membros:

Maria Auxiliadora Parreiras Martins - Orientadora (FAFAR-UFMG)
Marcus Fernando da Silva Praxedes - Coorientador (UFRB)
Fabiana Rossi Varallo (USP)
Caryne Margotto Bertollo (FAFAR-UFMG)
Cristiane Baccin Bendo Neves (UFMG)
Daniel Nogueira Cortez (UFSJ)



Documento assinado eletronicamente por **Marcus Fernando da Silva Praxedes, Usuário Externo**, em 04/08/2022, às 16:55, 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 **Daniel Nogueira Cortez, Usuário Externo**, em 04/08/2022, às 16:56, 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 **Fabiana Rossi Varallo, Usuário Externo**, em 04/08/2022, às 16:58, 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 **Cristiane Baccin Bendo Neves, Professora do Magistério**



Superior, em 04/08/2022, às 17:16, 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 **Caryne Margotto Bertollo, Professora do Magistério Superior**, em 04/08/2022, às 17:16, 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 04/08/2022, às 17:17, 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 **1620072** e o código CRC **D3BD9B7D**.

AGRADECIMENTOS

À Deus, que me capacitou e sustentou em seus braços, por me guiar em todos os meus caminhos e pela paz concedida nos períodos de dificuldade.

À minha família, pelo apoio incondicional em todas as minhas decisões e incentivo na realização dos meus sonhos.

Aos meus amigos, pelo incentivo e apoio, agradeço por tê-los em minha vida.

Aos amigos e colegas do Departamento de Atenção à Saúde do Trabalhador da UFMG pelo apoio e facilitação para a realização desta pesquisa.

Aos pacientes do Ambulatório de Anticoagulação da UFMG, por colaborarem com esta pesquisa de maneira tão receptiva.

Aos integrantes do grupo de pesquisa e colegas do Ambulatório de Anticoagulação, pelos valiosos momentos de discussão e crescimento.

Às acadêmicas que colaboraram na coleta e digitação de dados, e outras parcerias: Carol, Ana Júlia, Bárbara, Iasmim, Raiane e Daniela. Sem a ajuda de vocês, esse trabalho não existiria.

A todos os professores, pelos ensinamentos e oportunidade de aprimoramento profissional e pessoal.

Aos membros da banca de qualificação e especialistas do comitê de juízes, por abrirem mão de seu tempo e dedicarem-se às valiosas contribuições.

Aos professores e colegas parceiros na produção de trabalhos científicos durante o doutorado, pelo aprendizado, apoio e colaborações.

Ao Programa de Pós-Graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica, pela disponibilidade e atenção ao longo dos anos de doutorado.

Agradeço especialmente,

Ao meu marido Lucas, meu grande incentivador, que sempre torceu pelo meu crescimento, apoiou e me deu forças para continuar.

Ao meu filho, João Gabriel, que torna todos os dias da minha vida mais leves, alegres e repletos de amor.

Aos meus pais Socorro e Aldenir, sustentadores dessa conquista, pelo imenso amor, dedicação e torcida desmedida.

À minha querida irmã Gabi, pela amizade e carinho e por entender as minhas dificuldades e vitórias.

Aos meus sobrinhos, Gu e Tê, e meu cunhado Márcio por trazerem mais leveza para essa caminhada.

Aos meus sogros, Leonice e Afonso, pelo apoio e comemoração a cada etapa vencida.

Às minhas grandes amigas Ritinha, Paty e Cintia, pelo incentivo a continuar sempre, força, companheirismo e amizade incondicional.

À Kátia, pela amizade, companheirismo e por me proporcionar momentos de tranquilidade.

À Prof^a. Dora, pela oportunidade oferecida, confiança, constante incentivo, ensinamentos e ajuda.

Ao Prof^o. Marcus, pelo incentivo, ensinamentos, disponibilidade e ajuda nos momentos que mais precisei.

A todos que contribuíram direta ou indiretamente para a realização deste estudo, muito obrigada!

RESUMO

A varfarina é recomendada para trombopprofilaxia primária e secundária em diferentes condições clínicas. Trata-se de fármaco com estreito índice terapêutico e predisposição para eventos adversos, que podem ser consequência da não adesão ao tratamento. Adesão pode abranger comportamentos relacionados à saúde, além da administração dos medicamentos. Sua avaliação é relevante na busca pelas metas do tratamento e prevenção de complicações. A avaliação da adesão pode ser realizada de forma adequada utilizando escalas de medida validadas e adequadas ao tratamento. O objetivo do presente trabalho foi desenvolver um instrumento de avaliação da adesão à farmacoterapia com varfarina. Esse trabalho foi dividido em 3 etapas, a saber: 1) Elaboração de protocolo para realização de revisão sistemática da literatura, registrado na Base de registro de protocolos de revisões sistemáticas (PROSPERO), sob o código CRD42019128324; 2), Revisão sistemática para investigar instrumentos validados usados para avaliar a adesão à farmacoterapia com varfarina; 3) Desenvolvimento do “Instrumento para avaliação da adesão à terapia com varfarina”. Estudos observacionais e experimentais foram buscados nas bases MEDLINE (PubMed), LILACS, EMBASE e Cochrane Library. Critérios de inclusão: participantes com idade ≥ 18 anos, de ambos os sexos, em anticoagulação crônica com varfarina e uso de instrumentos validados para avaliar a adesão à terapia com varfarina. Dois revisores realizaram a busca independente e discrepâncias foram resolvidas por um terceiro revisor. O instrumento foi elaborado considerando a administração do medicamento e dimensões relacionadas ao tratamento. O desenvolvimento do instrumento compreendeu: i) construção de um mapa conceitual; ii) proposta de uma versão preliminar da ferramenta; iii) análise de conteúdo por especialistas; e iv) análise semântica por meio de pré-teste. Foram selecionados 19 artigos para a revisão, incluindo 17 estudos transversais, um estudo de coorte e um estudo quase experimental, publicados em 2009-2019. Dos 35 itens elaborados para o instrumento, 14 foram descartados e 19 modificados, resultando em 21 itens abrangendo as dimensões: uso de comprimidos de varfarina (n=10), autocuidado associado ao uso de varfarina (n=7) e acompanhamento da saúde (n=4). O instrumento apresentou validade de conteúdo adequada, bem como boa aceitação e compreensão dos itens pelos pacientes. A fundamentação teórica resultante da revisão sistemática foi útil para as diferentes etapas de desenvolvimento do instrumento. Além disso, a revisão sistemática destacou uma lacuna no conhecimento, a escassez de instrumentos validados para

avaliar a adesão à terapia com varfarina. Foram encontradas limitações nos instrumentos como a avaliação do uso isolado de medicamentos e a falta de análise de outros aspectos terapêuticos relevantes. Mais testes psicométricos são necessários para garantir a validade de construto, confiabilidade e estabilidade do instrumento, que poderá ser útil para uma avaliação global da adesão à terapia com varfarina e planejamento de estratégias para melhorar a segurança e a adesão à terapia.

Palavras-chave: anticoagulantes; adesão à medicação; cooperação do paciente; cooperação e adesão ao tratamento; estudo de validação; varfarina.

ABSTRACT

The warfarin is recommended for primary and secondary thromboprophylaxis in different clinical conditions. It's a drug with narrow therapeutic index and predisposition to adverse events, which may be a consequence of medication non-adherence. Adherence can encompass health-related behaviors in addition to medication administration. Its assessment is relevant in the pursuit of treatment goals and prevention of complications. Adherence assessment can be performed properly using validated and treatment-appropriate measurement scales. The objective of the present study was to develop an instrument to assess adherence to warfarin therapy. This study was divided into three stages, namely: 1) Elaboration of a protocol to carry out a systematic review of the literature; registered in the International prospective register of systematic (PROSPERO), under code CRD42019128324, 2) Systematic review to investigate validated instruments used to assess adherence to warfarin therapy; 3) Development of the instrument "Tool to assess adherence to warfarin therapy". Observational and experimental studies were searched in the MEDLINE (PubMed), LILACS, EMBASE and Cochrane Library databases. Inclusion criteria: participants of ≥ 18 years of age, from both sexes, on chronic anticoagulation with warfarin and the use of validated instruments to assess adherence to warfarin therapy. Two reviewers performed the independent search and discrepancies were resolved by a third reviewer. The tool was designed considering the medication administration and treatment-related dimensions. The development of the instrument comprised: i) construction of a conceptual map; ii) proposal of a preliminary version of the tool; iii) content analysis by experts; and iv) semantic analysis through a pre-test. Nineteen articles were selected for the review, including 17 cross-sectional studies, a cohort study and a quasi-experimental study, published in 2009-2019. Of the 35 items developed for the tool, 14 were discarded and 19 were modified, resulting in 21 items covering the following dimensions: intake of warfarin pills (n=10), self-care associated with the use of warfarin (n=7) and health monitoring (n=4). The tool showed adequate content validity, as well as good acceptance and understanding of the items by patients. The theoretical framework resulting from the systematic review was useful for the different stages of instrument development. Furthermore, the systematic review highlighted a gap in knowledge, the scarcity of validated instruments to assess adherence to warfarin therapy. Limitations were found in instruments as the assessment of the isolated use of

medication and the lack of analysis of other relevant therapeutic aspects. More psychometric tests are needed to ensure the construct validity, reliability and stability of the instrument, which could be useful for a global assessment of adherence to warfarin therapy and planning strategies to improve safety and adherence to therapy.

Keywords: Anticoagulants; Medication adherence; Treatment adherence and compliance; Treatment adherence and compliance; Validation study; Warfarin.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- ACOs — Anticoagulantes orais
- AVE — Acidente vascular encefálico
- BMQ — *Beliefs about Medicines Questionnaire*
- CAAE — Certificado de Apresentação de Apreciação Ética
- CCI — Coeficiente de correlação intraclasse
- COVID-19 — *Corona vírus disease 2019*
- CVC — Coeficiente de Validade de Conteúdo
- DOACs — Anticoagulantes orais de ação direta
- DP — Desvio padrão
- FA — Fibrilação atrial
- HAS — Hipertensão arterial sistêmica
- HC-UFGM — Hospital das Clínicas da UFGM
- HR — *Hazard Ratio*
- IAGAM — Instrumento de Avaliação Global da Adesão Medicamentosa
- IC — intervalo de confiança
- ISI — *International Sensitivity Index*
- IVC — Índice de Validade de Conteúdo
- MAT — *Measurement of Treatment Adherence*
- MEMS — *Medication Event Monitoring Systems*
- MESH — *Medical Subject Heading*
- MMAS — *Morisky Medication Adherence Scale*
- MMAS-8 — *Eight Item Morisky Medication Adherence Scale*
- OR — *Odds Ratio*
- PRISMA-P — *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*
- ProMAS — Probabilística de Adesão a Medicamentos
- PROSPERO — Base de registro de protocolos de revisões sistemáticas
- QATHAS — Questionário de Adesão ao Tratamento da Hipertensão Arterial Sistêmica
- RENAME — Relação Nacional de Medicamentos
- RNI — Relação Normalizada Internacional
- RP — Razão de prevalência
- TP — Tempo de protrombina
- TTR — Tempo de intervalo terapêutico

WRKT — *Warfarin Related Knowledge Test*

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	15
2. REVISÃO DA LITERATURA	17
2.1 Propriedades farmacológicas dos anticoagulantes derivados cumarínicos	17
2.2 Manejo do tratamento com varfarina	18
2.3 Indicações da anticoagulação oral	20
2.4 Adesão a farmacoterapia	22
2.5 Medidas de adesão à farmacoterapia	27
2.6 Medidas de autorrelato para avaliar a adesão à farmacoterapia	28
2.7 Fatores associados à adesão ao tratamento com varfarina	34
2.8 Construção em instrumentos em saúde	36
3. OBJETIVOS	41
4. MATERIAL E MÉTODOS	42
4.1 Desenho do estudo	42
4.2 Processo de desenvolvimento do instrumento	42
4.3 Protocolo e revisão sistemática	43
4.4 Desenvolvimento do “Instrumento para avaliação da adesão à terapia com varfarina”	43
4.5 Local e amostra	44
4.6 Aspectos éticos	45
5. RESULTADOS	47
5.1 Artigo 1: <i>Instruments for the assessment of patient adherence to oral anticoagulation with warfarin: protocol for a systematic review</i>	47
5.2 Artigo 2: <i>Self-report instruments for assessing adherence to warfarin therapy: a systematic review.</i>	55
5.3 Artigo 3: <i>Development of a multidimensional tool to assess adherence to warfarin therapy: a methodological report.</i>	80
6. DISCUSSÃO	103
7. CONTINUIDADE DO ESTUDO	105
8. CONCLUSÃO	106
9. PRODUÇÕES RELACIONADAS AO TEMA DA TESE	107

APRESENTAÇÃO

Minha formação acadêmica iniciou com a participação em projetos de iniciação científica e de extensão durante a graduação em enfermagem concluída em 2010, e posteriormente o mestrado em enfermagem concluído em 2016, ambos realizados na Escola de Enfermagem da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). Além disso, realizei a Pós-Graduação em Enfermagem do Trabalho pela Universidade Cândido Mendes (2013) e a Residência Multiprofissional em Saúde Cardiovascular pelo Hospital das Clínicas da UFMG com término em 2014. Atualmente, sou servidora pública federal e atuo como enfermeira na promoção da saúde no Departamento de Atenção à Saúde do Trabalhador (DAST) na UFMG.

Procurei a Faculdade de Farmácia da UFMG para realizar o curso de doutorado diante do meu interesse em ampliar meus conhecimentos sobre uso de medicamentos no âmbito da assistência farmacêutica, em especial na saúde pública. Considero altamente relevante a qualificação dos profissionais de saúde para o cuidado prestado à população e a formação adequada de pesquisadores com formação para a produção de conhecimentos novos dentro desse contexto. Optei pelo Programa de Pós-Graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica devido à valorização do trabalho multidisciplinar com foco na formação de profissionais com conhecimentos necessários à promoção do uso racional de medicamentos e à gestão da assistência farmacêutica.

Minha aproximação com a assistência farmacêutica se deu principalmente durante o curso de residência. Dentre as atividades desenvolvidas, foram realizadas consultas de enfermagem a pacientes com agravos cardiovasculares. O uso de diversos medicamentos por esse público demanda dos profissionais de saúde conhecimento sobre os cuidados que devem ser empregados para obter efetividade e segurança do tratamento. Ficaram claras as dificuldades dos pacientes no autocuidado relacionado à

terapia farmacológica, principalmente quanto a mudanças nos hábitos de vida e regime posológico dos medicamentos. Diante do grande risco de complicações que podem ser causadas pelo uso incorreto de medicamentos, surgiu o interesse em pesquisar sobre os cuidados envolvidos na farmacoterapia.

A minha dissertação de mestrado teve como foco idosos que realizavam o tratamento de diabetes com insulina nos centros de saúde de Belo Horizonte. Essa experiência aumentou meu interesse em relação às pesquisas que abordam a utilização de insumos farmacêuticos e aos cuidados envolvidos na farmacoterapia. Acompanhando pessoas no momento da administração de insulina em seus domicílios, ficaram evidentes os cuidados para que o tratamento com insulina seja efetivo o que envolve também a adequação dietética e o armazenamento adequado dos medicamentos. Muitas vezes, esses pontos não são devidamente abordados pelos profissionais de saúde.

A partir do meu interesse em ingressar no doutorado, iniciei a participação no Projeto de Extensão “Cuidado farmacêutico a cardiopatas chagásicos e não chagásicos atendidos em clínica de anticoagulação do Hospital das Clínicas da UFMG”, coordenado pela professora Maria Auxiliadora Parreiras Martins. Nos atendimentos aos pacientes que utilizam varfarina, ficou evidente a necessidade de uma atenção voltada às particularidades envolvidas na utilização desse medicamento, diante do risco de ocorrência de eventos tromboembólicos e hemorrágicos quando utilizado de maneira inadequada. Essa vivência endossou meu interesse acerca da assistência farmacêutica e o desejo que realizar o doutorado.

No doutorado, pude aprofundar meu conhecimento em relação aos aspectos farmacológicos do tratamento com varfarina, aprimorar meus conhecimentos sobre o emprego do método científico e melhorar as habilidades para elaboração de artigos científicos de qualidade que possam trazer avanços no conhecimento e contribuir para o cuidado assertivo e integral aos pacientes em uso de varfarina. Durante esse período tive a oportunidade, junto ao grupo de pesquisa, de participar contribuir com outros

projetos de pesquisa que resultaram na coautoria de cinco publicações de artigos científicos e três trabalhos apresentados em eventos científicos.

1. INTRODUÇÃO

A terapia de anticoagulação é recomendada para trombopprofilaxia primária e secundária, podendo ser realizada com anticoagulantes orais (ACOs) inibidores da vitamina K, como a varfarina, ou de ação direta, como os inibidores diretos do fator Xa e o inibidor do fator IIa. Países de baixa e média renda, como o Brasil, tem a varfarina como o ACO de primeira escolha, e esse medicamento está incluído na Relação Nacional de Medicamentos (RENAME) para distribuição na rede pública de saúde no país (BRASIL, 2020).

A utilização da varfarina requer do indivíduo mudanças nos hábitos de vida, tais como controle do consumo de alimentos ricos em vitamina K (ANSEL *et al.*, 2008), monitorização laboratorial regular por meio do tempo de protrombina (TP), expressa pela Relação Normalizada Internacional (RNI), restrições ao uso concomitante de alguns medicamentos (HOLBROOK *et al.*, 2012) e atenção a sinais de eventos tromboembólicos e hemorrágicos. Dessa forma, avaliar a adesão à farmacoterapia com varfarina tem potencial utilidade clínica, permitindo melhor entendimento do comportamento do paciente frente ao tratamento anticoagulante oral e auxiliando no manejo adequado das doses e prevenção de eventos adversos.

Uma avaliação adequada do comportamento de adesão é necessária para a comunicação assertiva do profissional de saúde e paciente no tratamento e para assegurar que mudanças nos resultados de saúde possam ser atribuídas ao tratamento recomendado. Apesar de várias estratégias terem sido relatadas na literatura, não se identificou instrumento padrão-ouro para medir o comportamento de adesão. Questionários que avaliam comportamentos decorrentes de orientações sobre o tratamento podem ser úteis para avaliar a adesão (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2003).

A adesão é considerada um fenômeno multidimensional pela *World Health Organization* (2003). Embora muitas pesquisas abordem a adesão ao uso de medicamentos, conforme prescrição, utilizando escalas de medida, a adesão também abrange comportamentos relacionados à saúde que se estendam além da adequada administração dos medicamentos prescritos.

Um estudo de coorte prospectivo, realizado em três clínicas de anticoagulação para avaliar o efeito da adesão no controle da anticoagulação com varfarina, utilizando o *Medication Event Monitoring Systems* (MEMS) e pacientes com

RNI-alvo de 2,0 a 3,0, concluiu que a baixa adesão é potencialmente uma importante fonte de controle inadequado da anticoagulação oral. A omissão de 20% a 30% das doses por semana foi associada a um aumento de até duas vezes na probabilidade de anticoagulação subterapêutica. Os autores trouxeram como uma das limitações do estudo, o fato de haver muitas outras razões potenciais para o controle insatisfatório da anticoagulação oral, tais como fatores sócio-demográficos, a utilização medicamentos e nutrientes com interações potenciais (KIMMEL *et al.*, 2007).

Diante do contexto, a utilização de um instrumento que avalie a adesão ao tratamento com varfarina com abordagem de comportamentos mais amplos é de grande relevância diante das particularidades necessárias à terapia com esse medicamento e dificuldades potenciais para controle da RNI.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Propriedades farmacológicas dos anticoagulantes derivados cumarínicos

Os derivados cumarínicos são uma classe de ACOs, sendo os mais utilizados a varfarina, a femprocumona e o acenocumarol (LIP *et al.*, 2018). O efeito anticoagulante desses medicamentos é produzido pela inibição do ciclo de interconversão da vitamina K e 2,3 epóxido (vitamina K epóxido), o que reduz a quantidade de vitamina K ativa. Essa vitamina é o cofator na reação de carboxilação dos resíduos de ácido glutâmico nos fatores II, VII, IX, X, proteína S e proteína C da coagulação, e com a diminuição da atividade desses, o tempo de protrombina (TP) é prolongado (AGENO *et al.*, 2012).

A varfarina é uma mistura racêmica de dois isômeros ativos, os enantiômeros R e S, sendo altamente solúvel em água e rapidamente absorvida pelo trato gastrointestinal. Com alta biodisponibilidade, a varfarina atinge as concentrações sanguíneas máximas em cerca de 90 minutos após administração oral e possui uma meia-vida de 36 a 42 horas. A varfarina circula ligada às proteínas plasmáticas e se acumula no fígado, onde os dois enantiômeros são transformados metabolicamente. O enantiômero S sofre aproximadamente 90% do metabolismo oxidativo e o enantiômero R aproximadamente 60%. O restante do metabolismo dos enantiômeros envolve redução a álcoois diastereoméricos (AGENO *et al.*, 2012).

A relação entre dose e resposta de varfarina é modificada por fatores genéticos e ambientais que podem influenciar sua farmacocinética e sua farmacodinâmica. Existem várias mutações no gene de codificação do citocromo P450, subfamília CYP2C9, do sistema enzimático microsomal hepático, que é responsável pela oxidação no metabolismo do enantiômero S da varfarina, e essas mutações irão alterar a farmacocinética de varfarina. Os alelos mais comuns, 2C9*2, 2C9*3 e 2C9*1, estão associados à redução da capacidade de metabolizar o enantiômero S da varfarina, resultando em aumento de sua meia-vida de eliminação (ANSEL *et al.*, 2008).

A ação da varfarina pode ser alterada por interações com outros fármacos (como anti-inflamatórios não esteroidais e agentes antiplaquetários) e alimentos com alto teor de vitamina K. Alguns fármacos diminuem a absorção ou aumentam a depuração da varfarina, reduzindo o efeito anticoagulante e outros medicamentos potencializam o efeito, inibindo sua depuração. Assim, a utilização concomitante de

medicamentos que podem interagir com a varfarina deve ser monitorada, a fim de minimizar os riscos de eventos adversos (HOLBROOK *et al.*, 2012).

A inibição do metabolismo do enantiômero S é mais importante clinicamente porque este enantiômero é cinco vezes mais potente do que o enantiômero R. Fenilbutazona, sulfonpirazona, metronidazol e sulfametoxazol-trimetoprima inibem a depuração do enantiômero S e cada um deles potencializa o efeito da varfarina e prolonga o TP. Já a cimetidina e o omeprazol, que inibem a depuração do enantiômero R, tem menor efeito de prolongamento do TP. A amiodarona é um inibidor potente da depuração metabólica dos enantiômeros S e R, potencializando o efeito anticoagulante da varfarina (ANSEL *et al.*, 2008).

O aumento da ingestão de vitamina K, pelo consumo dietético ou de suplementos contendo vitamina K, pode reduzir a resposta anticoagulante da varfarina. Em contrapartida, disfunção hepática e estados hipermetabólicos, produzidos por febre ou hipertireoidismo, podem potencializar a resposta à varfarina por meio da síntese comprometida dos fatores de coagulação e do aumento do catabolismo de fatores de coagulação dependentes de vitamina K, respectivamente (ANSEL *et al.*, 2008).

2.2 Manejo do tratamento com varfarina

O tratamento com varfarina apresenta ampla variabilidade dose-resposta e risco aumentado para eventos adversos. A monitorização laboratorial é importante para nortear ajustes adequados de dose da varfarina e é realizada pelo TP, expresso pela RNI. O teste de TP é realizado adicionando-se cálcio e tromboplastina ao plasma citratado (KIRKWOOD, 1983). Devido a grande variação das tromboplastinas comerciais, houve padronização da execução do exame para melhorar sua precisão. O cálculo da RNI é realizado com a seguinte fórmula:

$$RNI = \frac{\text{TP do paciente}}{(\text{TP normal médio})^{\text{ISI}}}$$

Nessa fórmula, a abreviatura RNI se refere a Relação Normalizada Internacional, TP ao tempo de protrombina e *International Sensitivity Index* (ISI) denota o índice de sensibilidade da tromboplastina usada no laboratório onde foi realizada a medição do TP (KIRKWOOD, 1983).

A monitorização da RNI deve ser feita com maior frequência no início do tratamento para titulação da dose e quando os valores de RNI estão fora do alvo proposto, e depois para verificar a estabilidade da dose de manutenção do tratamento com varfarina (AGENO *et al.*, 2012) ou quando qualquer medicamento, suplemento dietético ou fitoterápico é iniciado, tem a dose modificada ou é suspenso (ANSEL *et al.*, 2008). O RNI alvo é de 2,00 a 3,00 para a maioria das indicações de uso de derivados cumarínicos (LIP *et al.*, 2018; STEFFEL *et al.*, 2018). Porém, em alguns casos o valor alvo é diferente, como em pacientes com FA portadores de próteses valvares mecânicas, que o RNI deve manter-se maior que 2,5 (LORGA *et al.*, 2013). Deve-se evitar o uso de sobredoses que aumentam o risco de sangramento, ou subdoses que podem aumentar o risco de tromboembolismo.

Foi realizado um estudo na Suécia para avaliar o impacto do tempo de do RNI em faixa terapêutica (TTR) e da variabilidade do RNI no risco de eventos tromboembólicos, principais complicações hemorrágicas e morte após implantação de válvula mecânica cardíaca. Foi identificado maior risco de sangramento no grupo com $TTR < 70\%$ (*Hazard Ratio* (HR) = 2,43, intervalo de confiança (IC) 95% 2,02-2,89, $p < 0,001$). Pacientes com $TTR \geq 70\%$ com maior variabilidade de RNI ($\geq 0,40$) apresentaram risco significativamente maior de sangramentos (HR=2,15; 1,75-2,61, $p < 0,001$) quando comparado com os com menor variabilidade. Para reduzir o risco de complicações, todo esforço deve ser feito para manter o TTR do paciente mais alto e a variabilidade do INR o mais baixa possível. Um intervalo de RNI de 2,00-3,00 pode ser razoável para a maioria dos pacientes com prótese de válvula mecânica cardíaca tanto em posição aórtica quanto mitral (GRZYMALA-LUBANSKI *et al.*, 2016).

Diante da complexidade no manejo do tratamento com varfarina, é necessária a implementação de estratégias educativas que melhorem o entendimento dos pacientes e contribuam para a adesão ao tratamento. Assim, o envolvimento de cuidadores familiares pode favorecer o sucesso do tratamento, principalmente devido à predominância de faixa etária avançada na população tratada. O tratamento requer vigilância e seguimento de orientações para prevenir complicações potencialmente graves (PRAXEDES *et al.*, 2016).

O instrumento *Oral Anticoagulation Knowledge Test* foi desenvolvido para avaliar o conhecimento dos pacientes sobre o uso da varfarina. Um estudo que avaliou as propriedades psicométricas desse instrumento traduzido para o português do Brasil identificou que pacientes com déficit no conhecimento sobre interações

medicamentosas e dietéticas com a varfarina, apresentaram menos de 50% das respostas corretas. O instrumento foi considerado confiável e válido para a avaliação do conhecimento de pacientes brasileiros sobre a terapia anticoagulante oral empregando varfarina. Seus resultados podem auxiliar na melhoria do planejamento e individualização das práticas educativas de acordo com as necessidades dos pacientes (PRAXEDES *et al.*, 2016).

2.3 Indicações da anticoagulação oral

As principais indicações para o uso de varfarina são a prevenção primária e secundária de tromboembolismo em FA com ou sem valvopatia, próteses valvares metálicas, trombo intracavitário e outras condições de risco embólico (LORGA *et al.*, 2013). Apesar de várias vantagens potenciais que os anticoagulantes orais de ação direta (DOACs) têm em relação à varfarina e a conveniência de não requerer monitorização terapêutica para ajuste de dose, os DOACs são alternativas terapêuticas mais recentes e a identificação de efeitos adversos graves e raros ainda está sendo caracterizada (MANTHA; CABRAL; ANSELL, 2013).

A utilização dos DOACs não é isenta de risco. É importante que o profissional prescritor conheça as indicações, contra-indicações e esquemas posológicos específicos para cada indicação. Além disso, caso a utilização de DOACs seja indicada e não seja possível adesão satisfatória dos pacientes ao tratamento, deve ser considerado o tratamento com derivados cumarínicos e monitoramento regular da RNI (SPRYNGER; LANCELLOTTI, 2020).

A terapia de anticoagulação é recomendada para prevenção, tratamento e redução da recorrência de tromboembolismo venoso e prevenção de acidente vascular cerebral em pessoas com FA. Porém, pacientes com valva protética mecânica ou estenose mitral hemodinamicamente significativa foram excluídos dos principais estudos com DOACs em pacientes com de FA (MAGALHÃES *et al.*, 2016).

Os DOACs são aprovados para a prevenção de acidente vascular encefálico (AVE) na FA não valvar. Porém, antes de prescrever esses medicamentos, devem ser avaliados os riscos e benefícios para cada paciente. As características do medicamento, fatores clínicos e a preferência do paciente também precisam ser levados em consideração para tomada de decisão (STEFFEL *et al.*, 2018).

A prevenção de AVE em pacientes idosos com FA deve ser realizada, pois o risco de desenvolver esse acometimento aumenta muito com a idade. Importante ressaltar que a possibilidade de utilização dos DOACs melhorou as taxas de prescrição em idosos. As taxas de AVE foram igualmente reduzidas em idosos tratados com DOACs em comparação com os derivados cumarínicos, porém os resultados são mais favoráveis quando utilizados os DOACs (STEFFEL *et al.*, 2021).

De acordo com recente revisão sistemática e metanálise que compara a varfarina e DOACs no tratamento da fibrilação atrial (FA) e cardiopatia valvar, novos ensaios clínicos randomizados são necessários para estabelecer a eficácia e a segurança dos DOACs em comparação com a varfarina, principalmente em pacientes com estenose mitral e válvulas mecânicas e bioprostéticas (BITAR *et al.*, 2019). A *European Society of Cardiology* (2017) contraindica o uso de DOACs nesses casos, devido à falta de dados e ao alto risco tromboembólico.

As doenças valvares aumentam o risco de eventos tromboembólicos, que devem ser prevenidos por meio do uso dos anticoagulantes. Estudos são realizados para avaliar os riscos e benefícios dos DOACs em comparação com os derivados cumarínicos em alguns grupos de pacientes com lesão valvar ou próteses valvares (PAVANELLO, 2017), porém a atualização das Diretrizes Brasileiras de Valvopatias de 2017 mantém a contraindicação da utilização dos DOACs nos grupos de maior risco: estenose mitral reumática e prótese mecânica (TARASOUTCHI *et al.*, 2017).

Caso a terapia com antagonistas da vitamina K for realmente impossível para os pacientes com doença cardíaca valvar, o uso de um dos DOACs pode ser uma opção de tratamento, tendo em vista a falta de outras alternativas estudadas, seguras e eficazes, com consentimento informado do paciente quanto ao uso *off-label* para o tratamento nesse caso. Porém, no contexto de válvulas cardíacas mecânicas, particularmente no cenário de substituição mecânica, a utilização de DOACs deve ser desencorajada (STEFFEL *et al.*, 2021).

Os DOACs são recomendados para o tratamento de tromboembolismo venoso em indivíduos sem câncer, visto que possibilitam a mesma redução de trombose recorrente em relação aos ACOs derivados cumarínicos, com risco de sangramento mais baixo e maior conveniência de utilização. A mesma recomendação ocorre para os casos de trombose venosa profunda distal da extremidade inferior (CESARMAN-MAUS E RUIZ-ARGÜELLES, 2017).

A anticoagulação com DOACs pode ser uma possibilidade em pacientes com FA e câncer e também no tratamento de TEV relacionado ao câncer, porém com base em poucos estudos. Além disso, é importante a abordagem de equipe multidisciplinar e a redução temporária da dose ou a interrupção da terapia precisa ser sempre avaliada a partir dos resultados de exames realizados (STEFFEL *et al.*, 2021).

Os DOACs são contraindicados na gravidez, e mulheres em idade fértil devem utilizar medidas contraceptivas confiáveis antes de iniciar a terapia. Crianças não devem utilizar DOACs, mas a utilização desses medicamentos pode ser considerada para adolescentes com peso corporal acima de 50 kg. A escolha e dose de DOACs para pessoas com doença renal crônica devem ser avaliadas cuidadosamente pelo médico de acordo com a função renal do paciente. A eficácia e segurança da utilização em pacientes com disfunção renal terminal e em diálise ainda não são claras (STEFFEL *et al.*, 2021).

Os fenômenos tromboembólicos são complicações frequentes da cardiopatia chagásica crônica e, de acordo com Nunes *et al.* (2018), a utilização de antiagregantes orais é benéfica para os pacientes com FA paroxística ou persistente/permanente, eventos tromboembólicos prévios e trombos. Além disso, ressalta-se que os DOACs podem ser considerados como uma alternativa à utilização da varfarina.

Em países de baixa e média renda, os derivados cumarínicos ainda são amplamente prescritos devido ao seu baixo custo e à alta prevalência de indicações não estabelecidas para DOACs. O acesso aos DOACs é reduzido e há sobrecarga dos serviços de saúde, sendo necessários modelos alternativos de acompanhamento para pacientes em uso de ACO. Dentre os ACO apenas a varfarina é amplamente distribuída pelo sistema público de saúde brasileiro (MASSARO; LIP, 2016). Dessa forma, no Brasil, o tratamento de diversos acometimentos cardíacos engloba a utilização de varfarina na prevenção de eventos tromboembólicos. Assim, considera-se relevante a condução de estudos que permitam melhorar a compreensão de aspectos relativos ao uso desses medicamentos em diferentes populações.

2.4 Adesão a farmacoterapia

São muitas as teorias e terminologias relacionadas à adesão, inclusive classificação, descrição de causas e barreiras, o que contribui para a complexidade do tema e contradições de informações. Atualmente, o termo MESH (*Medical Subject*

Heading) adherence é o termo internacional mais frequentemente utilizado pelos pesquisadores. A tradução do *adherence* para o português pode ser adesão e aderência, porém no Brasil os termos são utilizados em contextos diferentes. Para o contexto do uso dos medicamentos deve ser utilizada a expressão adesão (OLIBONI e CASTRO, 2018).

O termo adesão ou aderência foi definido como o cumprimento da prescrição médica, sendo farmacológica ou não, com a finalidade de alcançar os resultados terapêuticos (CAR; PIEREN; AQUINO, 1991). A *World Health Organization* (2003) considera a adesão um fenômeno multidimensional determinado por fatores sociais e econômicos, e relacionados ao sistema e equipe de saúde, à condição de saúde, à terapia e ao paciente.

A adesão à prescrição de medicamentos é atualmente um dos maiores obstáculos ao sucesso na farmacoterapia em pacientes ambulatoriais (VRIJENS *et al.*, 2012). Mudanças no conceito de adesão vêm ocorrendo, de forma que a responsabilidade de adesão ao tratamento é compartilhada entre profissional de saúde e paciente. Atualmente, ressalta-se que o paciente deve assumir envolvimento ativo nas decisões sobre seu tratamento, mantendo uma relação de parceria com o profissional de saúde (RODRIGUES, 2012).

De acordo com as diretrizes do EMERGE (Medication Adherence Reporting Guideline), o processo de adesão pode ser dividido em três fases: início, implementação e descontinuação (DE GEST *et al.*, 2018). Diante da complexidade e diversidade de conceitos de adesão ao longo dos anos, Oliboni e Castro (2018), trazem uma sequência desses conceitos encontrados em revisão da literatura científica, conforme a Figura 1.

Figura 1 – Mudanças e adaptações do conceito de adesão

Tabela 1: Mudanças e adaptações do conceito original de adesão ao longo dos anos.

Conceitos de adesão	Ano	Autores
A adesão (<i>compliance</i>) é a extensão em que o comportamento do paciente (em termos de tomar os medicamentos, seguir as dietas ou realizar outras mudanças de estilo de vida) corresponde com a prescrição clínica.	1976	Sackett e Haynes apud Vrijens et al. ¹⁵ (p. 695)
A adesão (<i>compliance</i>) é a extensão em que o comportamento do paciente corresponde com a prescrição clínica, independentemente de como a última foi gerada.	1976	Sackett e Haynes apud Vrijens et al. ¹⁵ (p. 695)
A adesão (<i>compliance</i>) é a extensão em que o comportamento de uma pessoa (em termos de tomar o medicamento, seguir as dietas ou realizar outras mudanças de estilo de vida) corresponde com a recomendação médica ou de saúde.	1979	Haynes, Taylor e Sackett apud Vrijens et al. ¹⁵ (p. 695)
A adesão (<i>compliance</i>) é a extensão em que um indivíduo escolhe comportamentos que correspondem com uma prescrição clínica. O regime deve ser consensual, isto é, alcançado por meio de negociações entre o profissional de saúde e o paciente.	1982	Dracup e Meleis apud Vrijens et al. ¹⁵ (p. 695)
A adesão (<i>adherence</i>) é o grau em que um paciente segue as instruções, proscricões e prescrições do seu médico.	1987	Meichenbaum e Turk apud Vrijens et al. ¹⁵ (p. 695)
A adesão (<i>adherence</i>) é a extensão em que o comportamento de uma pessoa – tomar o medicamento, seguir uma dieta e/ou realizar mudanças de estilo de vida – corresponde às recomendações acordadas com um profissional de saúde.	2003	Sabaté ⁹ (OMS)
A adesão (<i>adherence</i>) é a extensão em que um paciente participa de um regime de tratamento depois que ele ou ela concorda com este regime.	2005	Balkrishnan apud Vrijens et al. ¹⁵ (p. 695)
A adesão (<i>adherence</i>) é um termo genérico usado para abranger vários componentes envolvidos no processo de uso dos medicamentos conforme prescrito: “Aceitação”, “Persistência” e “Cumprimento”.	2005	Wahl et al. ¹⁷
A adesão (<i>adherence</i>) aos medicamentos é o processo pelo qual os pacientes tomam os seus medicamentos conforme prescritos, dividido em três fases quantificáveis: “Iniciação”, “Implementação” e “Descontinuação”.	2012	Vrijens et al. ¹⁵
Proposta de um Modelo conceitual de Interação de Adesão (<i>adherence</i>) entre três aspectos relacionados ao tratamento: plano do profissional (prescrição); plano adotado pelo paciente (ressignificação) e plano executado pelo paciente (atuação)	2017	Diemert et al. ¹⁸

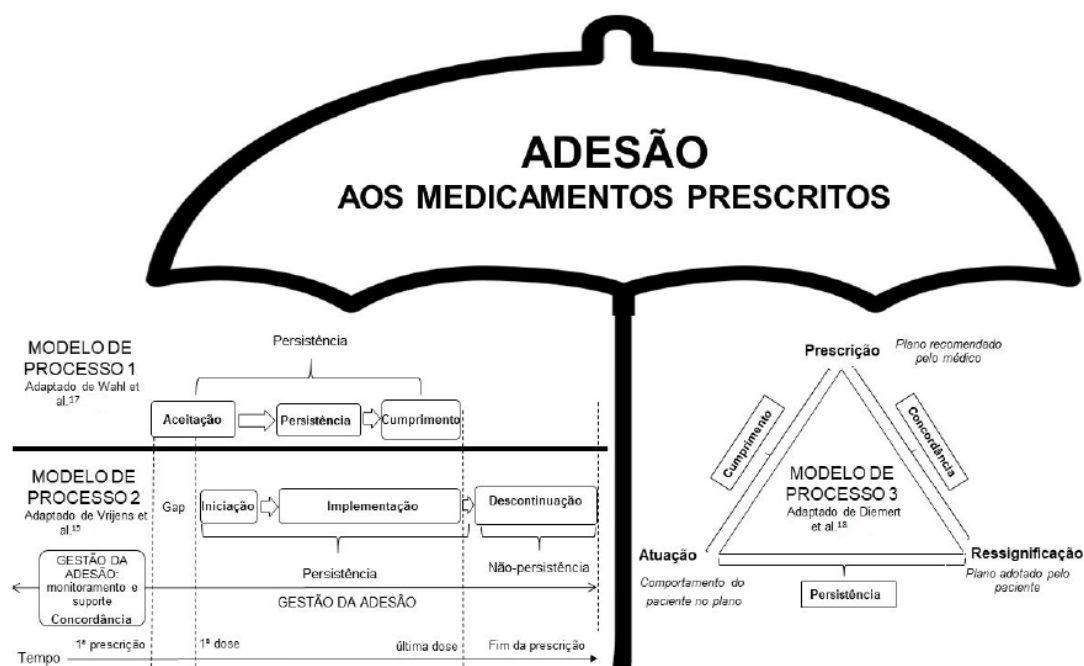
Fonte: Adaptado¹⁵; OMS = Organização Mundial de Saúde.

Fonte: Oliboni e Castro (2018).

Dentre alguns conceitos de adesão, Wahl *et al.* (2005) considera que a adesão abrange os componentes: “Aceitação”, “Persistência” e “Cumprimento”. Vrijens *et al.* (2012) considera que a adesão pode ser dividida em três fases: iniciação, implementação e descontinuação. Já Diemert *et al.* (2017), propõe um “Modelo Conceitual de Interação de Adesão” baseado nos planos do profissional (prescrição); adotado pelo paciente (ressignificação) e executado pelo paciente (atuação).

Oliboni e Castro (2018) enfatizam a necessidade de padronização e uniformização de conceitos e terminologias da adesão, e que a escolha de apenas um dos termos na contextualização da adesão é insuficiente. Considerando três modelos conceituais descritos na literatura (Wahl *et al.* (2005), Vrijens *et al.* (2012) e Diemert *et al.* (2017)), uma adaptação desses modelos foi apresentada de forma esquemática na tentativa de facilitar o entendimento sobre a adesão à farmacoterapia, demonstrado na Figura 2 (OLIBONI e CASTRO, 2018).

Figura 2 - Modelo de conceito de adesão



Fonte: Oliboni e Castro (2018).

Para a tomada de decisões compartilhadas e comunicação efetiva entre pacientes e profissionais de saúde, devem ser exploradas as ideias, medos e expectativas dos pacientes e a construção de um relacionamento ao longo do tempo (KAMBHAMPATI *et al.*, 2016). Gerenciar os medos e adequar o tratamento medicamentoso às necessidades e preferências dos pacientes durante os atendimentos pode melhorar a adesão ao tratamento. O tratamento de doenças crônicas a longo prazo pode ser percebido pelos pacientes como um fardo ou uma oportunidade para recuperar o estado de saúde e melhorar a qualidade de vida (PUIGDEMONT *et al.*, 2016).

Um estudo que avaliou como a tomada de decisão compartilhada afeta a adesão ao tratamento medicamentoso em pacientes com hipertensão encontrou pacientes mais aderentes ao tratamento quando realizaram um papel compartilhado ou ativo em suas decisões do que aqueles que assumiram um papel passivo. Os pacientes com tomada de decisão ativa (realizada pelo paciente) (N=18) apresentaram média de adesão de 89,3% (Desvio Padrão (DP)=17,7%). Já os que preferiram a tomada de decisão compartilhada (realizada pelo paciente e profissional de saúde) (N=43) a média foi de 83,8% (DP=19,5). Os pacientes com estilo passivo (decisão realizada pelo profissional de saúde) (N=14) exibiram menor taxa de adesão resultando em 63,0% (DP=30,2) (SCHOENTHALER *et al.*, 2018).

Uma revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados, comparando intervenções com e sem tomada de decisão compartilhada, encontrou que os estudos que mostraram melhoria na satisfação, adesão, depressão e bem-estar tinham em comum intervenções que envolviam programas de tratamento com mais de uma sessão. Os pacientes com doenças crônicas ativamente envolvidos na tomada de decisões em saúde tiveram maior probabilidade de adotar e aderir a comportamentos de saúde, bem como se envolver em outras ações de promoção da saúde (JOOSTEN *et al.*, 2008).

A fim de identificar estratégias orientadas para o empoderamento com foco na mudança comportamental em pacientes com doenças crônicas, Barbosa *et al.* (2021), em uma revisão integrativa, apontaram que essas estratégias de intervenções podem estimular a autonomia e confiança dos indivíduos na tomada de decisão compartilhada e apresentar efeitos positivos nos desfechos em relação às doenças crônicas, como o aumento da adesão ao tratamento e comportamentos de autogestão.

A adesão ao tratamento medicamentoso é um componente essencial na manutenção do autocuidado e requer do paciente motivação, atitude favorável e conhecimento, a fim de contribuir com a tomada de decisão a respeito da implementação do regime terapêutico (MARQUES, 2016). Identificar os objetivos terapêuticos é importante tanto para os pacientes quanto para os profissionais de saúde no planejamento de estratégias de promoção da adesão e modificações do regime terapêutico, de acordo com as necessidades dos pacientes. Viver com doença crônica abrange comportamentos múltiplos e complexos que devem ser incorporados na rotina diária dos pacientes e são determinados por múltiplos fatores (PUIGDEMONT *et al.*, 2016).

A influência de vários fatores na adesão justifica a complexidade da sua abordagem. Esses podem ser considerados facilitadores ou barreiras à adesão, classificados como perceptivos ou práticos. Os fatores perceptivos surgem principalmente de processos cognitivos internos (motivação, emoções ou percepções e crenças do paciente sobre a doença e o tratamento), e os fatores práticos são os fatores ambientais externos relacionados ao indivíduo, tratamento ou sociedade (HORNE *et al.*, 2019). Os fatores perceptivos e práticos influenciam um ao outro, mudanças nas barreiras práticas de um indivíduo podem ocasionar mudanças nas barreiras perceptivas (CHAN *et al.*, 2020).

Chan *et al.* (2020) dividiram as barreiras práticas para a adesão em sete temas principais: 1-Formulação; 2-Instruções de uso; 3-Problemas para lembrar; 4-

Capacidade - conhecimento e habilidades; 5-Financeiro; 6-Suprimento de medicação; 7-Ambiente social. A identificação das barreiras práticas possibilita que os profissionais de saúde façam intervenções simples para melhorar a adesão, antes da tentativa de modificar barreiras perceptivas, o que demanda intervenções mais complexas.

2.5 Medidas de adesão à farmacoterapia

Identificar os indivíduos que precisam de intervenções de apoio à adesão é de grande importância durante o atendimento clínico de rotina, visto que essas intervenções podem reduzir o risco da ocorrência de eventos indesejáveis no tratamento medicamentoso (STIRRATT *et al.*, 2015).

A mensuração da adesão à farmacoterapia pode ser feita utilizando medidas diretas e/ou indiretas. As medidas diretas envolvem a detecção da concentração de fármacos e seus metabólicos, ou marcadores químicos, em fluidos biológicos, sendo possível avaliar, por exemplo, se o paciente segue o regime posológico prescrito. Já os métodos indiretos abrangem consulta aos registros farmacêuticos, relatos profissionais, contagem de comprimidos, medida de desfechos clínicos, monitoramento eletrônico de doses e relatos de pacientes, como questionários estruturados e escalas visuais (MILSTEIN-MOSCATI; PERSANO; CASTRO, 2000).

As medidas diretas são consideradas mais objetivas do que as indiretas devido à fonte de mensuração na qual se baseiam. Entretanto, envolvem técnicas mais onerosas, pois podem requerer a utilização de equipamentos sofisticados e equipe qualificada, limitando sua aplicação como rotina na prática clínica. Apesar de serem menos exatos e tenderem a superestimar a adesão, os métodos indiretos são simples para serem aplicados na prática clínica, e em especial na saúde pública apresentando menor custo e facilidade da aplicação (MILSTEIN-MOSCATI; PERSANO; CASTRO, 2000).

O monitoramento eletrônico de administração de medicamentos, como o MEMS, pode ser considerado como a melhor medida de comportamento relacionada a tomar medicamentos do paciente em muitos contextos, porém é uma medida cara e não está prontamente disponível para todos os medicamentos e doses. São necessárias escalas fáceis de administrar e que possam identificar corretamente tanto o comportamento de administrar medicamentos como também as principais barreiras à

adesão e as crenças associadas ao uso de medicamentos (NGUYEN, CAZ e, COTTRELL, 2014).

A adesão à farmacoterapia desempenha papel importante no alcance de resultados de tratamentos de doenças crônicas. O autorrelato, apesar da tendência de superestimação de comportamentos de adesão, é a medida indireta mais utilizada para avaliar esse comportamento. Há uma escassez relativa de medidas rigorosamente testadas e validadas, e assim a necessidade de mais investigações sobre o desempenho de diferentes instrumentos (STIRRATT *et al.*, 2015). A entrevista clínica é a forma mais acessível para os profissionais de saúde avaliarem a adesão (GELLAD *et al.*, 2017).

Devido à ausência de uma diretriz universal sobre medidas de adesão a farmacoterapia, pesquisas sobre medidas (ou combinação delas) mais apropriadas para diferentes populações-alvo e problemas de saúde devem ser realizadas. Devem ser exploradas também pesquisas sobre o aprimoramento das medidas disponíveis e/ou o desenvolvimento de novas medidas que abrangem os motivos por trás da não adesão. (LAM; FRESCO, 2015).

As medidas existentes de não adesão à farmacoterapia contêm apenas indicadores de efeito (usados para avaliar a extensão da não adesão) ou apenas indicadores causais (usados para avaliar as razões para a não-adesão). Nas medidas em que são combinados, os indicadores de efeito e causal se encontram em uma única pontuação, sem usar as informações exclusivas fornecidas por cada um. Para uma melhor avaliação do comportamento de adesão é necessária a distinção entre os indicadores causais e de efeito (VOILS *et al.*, 2011).

2.6 Medidas de autorrelato para avaliar a adesão à farmacoterapia

As medidas de autorrelato têm vantagens exclusivas sobre outros métodos de avaliação de adesão, tais como ser breve, de custo baixo, aplicável em vários ambientes, possibilidade de fornecer *feedback* imediato e poder detectar problemas subjacentes que contribuem para a não adesão (VOILS *et al.*, 2011). Porém, há alguns desafios, como a validade do autorrelato devido à sua vulnerabilidade à deseabilidade social e vieses de memória que tendem a superestimar a adesão e a escassez de pesquisas que abordem a otimização da validade das medidas de adesão autorrelatadas (STIRRATT *et al.*, 2015).

Nguyen, Caze e Cottrell (2014) dividiram as escalas de autorrelato para avaliar a adesão, encontradas em uma revisão sistemática, em cinco grupos de acordo com a busca pelas seguintes informações: 1) comportamento de administrar medicamentos, 2) comportamento de administrar medicamentos e barreiras à adesão, 3) barreiras à adesão, 4) crenças associadas à adesão e 5) barreiras e crenças associadas à adesão. A identificação das barreiras e crenças que estão influenciando a adesão pode ser de grande utilidade, além de informações precisas sobre o comportamento de tomar a medicação.

Alguns instrumentos de autorrelato de medida da adesão à farmacoterapia são encontrados na literatura científica, sendo principalmente encontradas as escalas *Morisky Medication Adherence Scale* (MMAS) (MORISKY *et al.*, 1986) e *Eight Item Morisky Medication Adherence Scale* (MMAS-8) (MORISKY *et al.*, 2008). A consistência interna é um dos critérios para avaliar a confiabilidade dos instrumentos, normalmente avaliada pelo cálculo do coeficiente α de Cronbach, sendo considerado adequado por STREINER e NORMAN (2015) quando $\alpha > 0,70$. FREITAS e RODRIGUES (2005) interpretaram a confiabilidade de acordo com as seguintes categorias: muito baixa ($\alpha \leq 0,30$), baixa ($0,30 < \alpha \leq 0,60$), moderada ($0,60 < \alpha \leq 0,75$), alta ($0,75 < \alpha \leq 0,90$) e muito alta ($\alpha > 0,90$).

Apesar de utilizada em alguns estudos para avaliar a adesão ao tratamento com varfarina, a confiabilidade escala MMAS de quatro itens não foi testada para essa finalidade. A escala MMAS-8 é um dos questionários de avaliação de adesão à farmacoterapia mais utilizados no Brasil, mas apresentou confiabilidade baixa ou moderada nos estudos que avaliaram as propriedades psicométricas dessa escala em pacientes em uso de varfarina (WANG; KONG; KO, 2012; SHILBAYEH *et al.*, 2017; ZHAO *et al.*, 2017) e nenhum deles avaliou o instrumento na língua portuguesa do Brasil. Além disso, devido ao registro da marca, sua utilização envolve cobrança de valor em dólar americano, o que limita sua aplicação em muitos países de média e baixa renda, tal como o Brasil.

Um estudo de delineamento transversal foi realizado em Singapura com o objetivo validar a MMAS-8 para pacientes em uso de varfarina. Com uma amostra de 151 indivíduos usando como referência o RNI na faixa terapêutica, a escala apresentou confiabilidade baixa (α de Cronbach = 0,56). Foram validados os seguintes itens:

- (1) *Do you sometimes forget to take your warfarin?*, (2) *Over the past 2 weeks, were there any days when you did not take your warfarin?*, (3) *Have you ever reduced or stopped taking your warfarin without*

telling your doctor or pharmacist because you felt worse when you took it?, (4) When you travel or leave home, do you sometimes forget to bring along your warfarin?, (5) Did you take your warfarin yesterday?, (6) When you feel like your blood thickness (INR) is within the control range, do you sometimes stop taking your warfarin?, (7) Do you ever feel troublesome about sticking to your warfarin regimen plan?, (8) How often do you have difficulty remembering to take your warfarin? (WANG; KONG; KO, 2012).

Os autores concluíram que outros itens precisariam ser adicionados para cobrir dimensões relacionadas à adesão mais específicas à farmacoterapia com varfarina. Nesse mesmo estudo, o coeficiente α de Cronbach aumentou para 0,61 após a inserção de dois novos itens, que investigavam se o paciente tomava varfarina regularmente todos os dias e se o paciente tomava a dose de acordo com a prescrição. Segundo os autores, vários fatores não contemplados no instrumento, como dieta e estilo de vida, não relacionados diretamente ao uso da varfarina também podem afetar o controle do RNI dos pacientes (WANG; KONG; KO, 2012).

O estudo de Ababneh *et al.* (2016) teve como objetivo medir a adesão em 331 pacientes ambulatoriais que utilizavam varfarina, empregando MMAS-8 e dados de RNI presentes em prontuários. Mais da metade (54%) dos participantes do estudo foram considerados aderentes (MMAS-8=8) os quais apresentaram melhor controle do RNI (*Odds Ratio* (OR) 2,21, IC 95% [1,05, 4,89], $p=0,036$) em comparação aos não aderentes (MMAS-8<8) (ABABNEH *et al.*, 2016).

Outros estudos mais recentes utilizaram o MMSA-8 para avaliar a adesão ao uso de varfarina e também avaliaram a confiabilidade do instrumento por meio da consistência interna, como o estudo de Shilbayeh *et al.* (2017) realizado na Arábia Saudita com coeficiente α de Cronbach de 0,65 e o estudo de ZHAO *et al.* (2017) com melhor consistência interna entre eles (α de Cronbach=0,71).

Zhao *et al.* (2017) realizaram estudo transversal com 288 pacientes com FA, na China, com o objetivo de compreender os fatores associados à adesão do paciente à terapia com varfarina. Foram utilizados os instrumentos: MMAS-8 para medir a adesão autorreferida, *Beliefs about Medicines Questionnaire* (BMQ) para avaliar as crenças sobre medicamentos e *Warfarin Related Knowledge Test* (WRKT) para verificar o conhecimento sobre varfarina. Pacientes com altos escores de conhecimento avaliado pelo WRKT (OR=1,81, IC=1,51-2,15) e crenças mais fortes na necessidade de utilização da varfarina, de acordo com o BMQ (OR=1,17, 95% IC=1,06-1,29) eram

mais propensos a aderir ao tratamento. Os itens do MMSA-8 utilizados para avaliar a adesão foram os seguintes:

(1) Do you sometimes forget to take warfarin?, (2) Thinking over the past 2 weeks, were there any days when you forgot to take warfarin?, (3) Have you ever cut back or stopped taking warfarin because you felt worse when you took it?, (4) When you travel or leave home, do you sometimes forget to bring warfarin?, (5) Didn't you take warfarin yesterday?, (6) When you feel better, do you sometimes stop taking warfarin?, (7) Do you ever feel has sled about sticking to warfarin anticoagulant regimen?, (8) How often do you have difficulty remembering to take warfarin? (ZHAO et al., 2017).

O questionário de MMSA-8 foi considerado moderadamente confiável no referido estudo, visto que os índices de consistência interna foram validados com coeficiente α de Cronbach de 0,71. No entanto, segundo os autores, a escala MMAS pode ser afetada por respostas distorcidas, como a conveniência social do respondente e o viés de recordação (ZHAO et al., 2017).

Souza, Colet e Heineck (2018) realizaram um estudo transversal com 60 pacientes para verificar o nível de informação e a adesão ao tratamento com varfarina em pacientes acompanhados em ambulatório de atenção primária à saúde utilizando a MMAS-8. Foi observado que 86,7% dos pacientes foram classificados como não aderentes ao tratamento pela MMAS-8 e 63,3% estavam fora do RNI-alvo. Os dados foram analisados estimando-se a prevalência, a razão de prevalência (RP) e o intervalo de confiança de 95%. Utilizando o valor da RNI como padrão, a MMAS-8 apresentou boa sensibilidade, mas baixa especificidade, não sendo considerado um método adequado para verificar a adesão ao tratamento com varfarina.

A partir a MMAS, foi desenvolvida e validada a escala denominada *Measurement of Treatment Adherence* (MAT), acrescentando alguns itens. Participaram do estudo 167 indivíduos com diferentes doenças crônicas, sendo que 76% com hipertensão arterial sistêmica (HAS) e 10,8% com diabetes mellitus tipo II. A MAT apresentou confiabilidade adequada (α de Cronbach de 0,74) na condição de resposta utilizando escala Likert (DELGADO; LIMA, 2001).

Um estudo foi realizado no Brasil para adaptar e analisar as propriedades psicométricas do instrumento MAT na terapêutica de anticoagulação oral com inclusão de 178 pacientes em uso de ACOs (diretos ou derivados cumarínicos). A hipótese do estudo foi que haveria correlações positivas e de moderada e forte intensidades, entre as

medidas de adesão (MAT) e do estado de saúde (*Medical Outcomes Study 36 - Item Short-Form Health Survey - SF-36*). Foram utilizados os seguintes itens:

- (1) Quantas vezes esqueceu de tomar o anticoagulante?,
- (2) Quantas vezes tomou o anticoagulante fora do horário?,
- (3) Quantas vezes deixou de tomar o anticoagulante por se sentir melhor?,
- (4) Quantas vezes deixou de tomar o anticoagulante por se sentir pior?,
- (5) Quantas vezes mudou a dose do anticoagulante por ter se esquecido no dia anterior?,
- (6) Quantas vezes deixou de tomar o anticoagulante por falta do medicamento?,
- (7) Quantas vezes deixou de tomar o anticoagulante por motivos alheios à sua vontade? (CARVALHO *et al.*, 2010).

O referido estudo trouxe evidências fracas para confirmar as propriedades psicométricas do MAT, quando adaptado para indivíduos em uso de ACOs, indicando fraca evidência da validade avaliada pela correlação da medida de adesão com as medidas dos domínios do SF-36 menores do que 0,30 e confiabilidade (α de Cronbach=0,60) da versão adaptada do MAT para usuários de ACOs. Uma dificuldade relatada pelos pesquisadores para avaliar adesão aos medicamentos foi falta de instrumentos válidos, confiáveis, de fácil utilização e de baixo custo (CARVALHO *et al.*, 2010).

Em 2015, foi desenvolvida a Escala Probabilística de Adesão a Medicamentos (ProMAS) abordando diversos comportamentos de adesão com vários níveis de dificuldade, a partir de instrumentos anteriores, literatura, entrevistas com pacientes e um pré-teste. Os itens não abordam cognições ou determinantes de não adesão, de modo a distinguir de forma mais confiável entre as diferenças no comportamento de adesão à farmacoterapia. A escala foi testada na Holanda em 370 idosos recebendo medicamentos para doenças crônicas e apresentou confiabilidade adequada (α de Cronbach = 0,81). Segundo os autores, a adição de itens que medem os comportamentos de adesão para uma população específica pode melhorar a escala e facilitar a identificação dos participantes aderentes ou não ao tratamento, diante de uma pontuação mais precisa (KELLEP *et al.*, 2015). Um estudo que utilizou a escala ProMAS com o objetivo de identificar preditores psicológicos de adesão a agentes hipoglicemiantes orais identificou que essa escala é mais adequada para lidar com as falhas presentes nos instrumentos de autorrelato (VLUGGEN *et al.*, 2020).

A escala *Brief Medication Questionnaire* (BMQ) abrange aspectos além do comportamento de administrar medicamentos e pode direcionar para intervenções que melhorarem os resultados do tratamento (SVARSTAD *et al.*, 1999; NGUYEN, CAZE, COTTRELL, 2014). Os indivíduos são classificados nas seguintes categorias: elevada

adesão terapêutica se nenhuma resposta positiva, provável alta adesão terapêutica quando apenas uma resposta positiva, provável baixa adesão terapêutica caso duas respostas forem positivas e baixa adesão terapêutica se três ou mais respostas forem positivas (FERNANDES *et al.*, 2019).

Escalas como o BMQ não são escalas de adesão abrangentes e independentes para essa avaliação, mas quantificam os fatores perceptivos que influenciam a adesão, permitindo uma avaliação mais abrangente da adesão e dos motivadores por trás dessa adesão, diferente das medidas objetivas que se concentram em medir apenas o comportamento de tomar medicamentos (NGUYEN, CAZE, COTTRELL, 2014; CHAN *et al.*, 2020).

O Instrumento de Avaliação Global da Adesão Medicamentosa – IAGAM foi desenvolvido no Brasil com o objetivo de criar uma medida acurada de adesão à farmacoterapia, um instrumento de autorrelato que se refere ao comportamento de aderir à administração dos medicamentos no último mês, não considerando somente as doses administradas, mas os cuidados associados ao uso dos medicamentos. Com a proposta de analisar as propriedades de medida do IAGAM, o instrumento foi utilizado para pacientes em uso de ACOs inibidores de vitamina K em acompanhamento ambulatorial. O IAGAM mostrou-se específico (0,76), porém pouco sensível (0,43), e com VPP = 0,70. O estudo encontrou correlações significativas positivas de fraca e moderada magnitude entre a proporção de doses do IAGAM (últimas semana e mês) e os escores da MMAS-8 ($r=0,26$ e $r=0,22$, respectivamente) e MAT ($r=0,22$ e $r=0,30$, respectivamente). Além disso, encontrou fraca concordância entre a classificação de adesão pelo IAGAM e pela MMAS-8 ($\kappa=0,11$, $k=0,22$) e MAT ($k=0,11$). O instrumento pode ser útil para a avaliação do motivo da não adesão e sua classificação em causas intencionais e não intencionais (MARQUES, 2016).

Identificou-se um instrumento que propôs uma avaliação mais ampla da adesão, abordando inclusive aspectos não medicamentosos referentes ao tratamento da HAS, o “Questionário de adesão ao tratamento da HAS (QATHAS)”. O estudo foi realizado no Brasil e validou o instrumento com coeficiente α de Cronbach de 0,81, conseguindo distinguir indivíduos com alta adesão e com baixa adesão à farmacoterapia de HAS. Os itens do instrumento elaborado referem-se a aspectos que foram além da terapia medicamentosa. Assim, avaliou o uso do medicamento, dose, horário de administração, sintomas, rotina do tratamento medicamentoso, uso do sal e gordura, consumo de carnes brancas, consumo de doces e bebidas com açúcar, exercício físico,

rotina do tratamento não medicamentoso e comparecimento às consultas (RODRIGUES; MOREIRA; ANDRADE, 2014). Seguem os itens referentes ao instrumento QATHAS:

(1) Alguma vez deixou de tomar sua medicação para HAS?, (2) Alguma vez deixou de tomar sua medicação da HAS, conforme a dose prescrita?, (3) Alguma vez deixou de tomar sua medicação da HAS nos horários estabelecidos?, (4) Faz uso do medicamento para o tratamento da HAS somente quando apresenta algum sintoma?, (5) Seguir o tratamento medicamentoso da HAS tornou-se uma rotina em sua vida?, (6) Ao iniciar o tratamento para HAS, diminuiu o sal da alimentação?, (7) Ao iniciar o tratamento para HAS, diminuiu a gordura da alimentação?, (8) Ao iniciar o tratamento para HAS, passou a preferir o consumo de carnes brancas (aves, peixe)?, (9) Ao iniciar o tratamento para HAS, diminuiu o uso de doces e bebidas com açúcar?, (10) Com o início do tratamento para a HAS, passou a realizar pelo menos 30 minutos de exercício físico (caminhada, natação, ciclismo)?, (11) Seguir o tratamento não medicamentoso da HAS tornou-se uma rotina em sua vida?, (12) Comparece às consultas agendadas para o tratamento da HAS? (RODRIGUES, 2012)

2.7 Fatores associados à adesão ao tratamento com varfarina

A não-adesão ao tratamento com varfarina é um dos principais contribuintes para o RNI fora da faixa terapêutica, aumentando o risco de eventos adversos. Avaliar a adesão é essencial, pois permite a identificação de pacientes com dificuldades de adesão ao tratamento e melhora a compreensão das barreiras existentes. Essas informações podem ajudar os profissionais de saúde e os pacientes a estabelecerem estratégias para melhoria do controle da anticoagulação oral.

Estudos que avaliaram a adesão ao tratamento com varfarina utilizando a MMAS ou a MMAS-8 identificaram como principais características associadas à não adesão: baixo nível educacional (ABABNEH *et al.*, 2016; BALKHI *et al.*, 2018; ZHAO *et al.*, 2017), maior idade (ABABNEH *et al.*, 2016; CASTELLUCCI *et al.*, 2015; OBAMIRO *et al.*, 2018; ZHAO *et al.*, 2017) e sexo masculino (CASTELLUCCI *et al.*, 2015; OBAMIRO *et al.*, 2018).

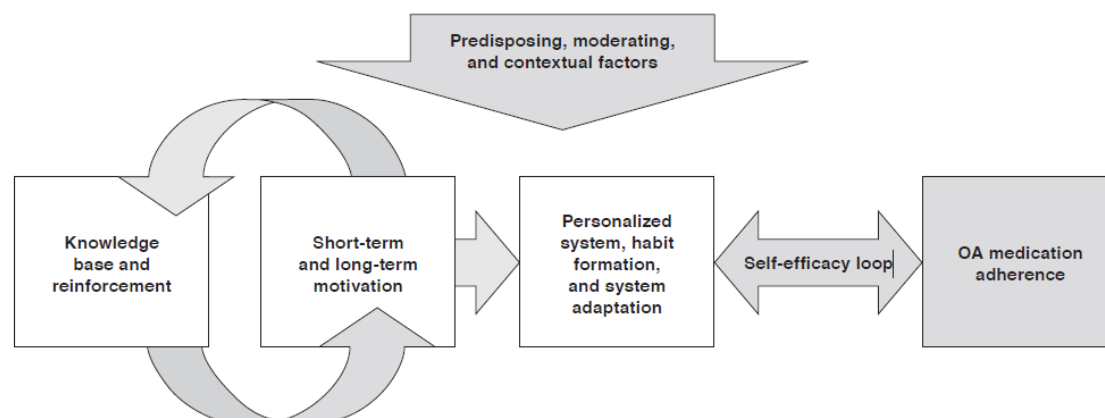
Um estudo realizado nas Ilhas Fiji (n=127) procurou identificar preditores de adesão à varfarina após cirurgia de substituição da válvula para doença reumática. Um quarto (26%) relatou baixa adesão à terapia e 13,4% relataram a interrupção do tratamento com varfarina. A idade mais jovem foi significativamente associada à não adesão (p=0,008), os participantes que haviam parado totalmente o tratamento tinham média de idade de 23,4 anos e aqueles que permaneceram com o tratamento tinham

média de 32,5 anos. As pessoas que interromperam a terapia por conta própria também relataram problemas associados à utilização da varfarina ($p < 0,03$), como esquecer de administrar o medicamento, interferir na rotina de vida e falta de conhecimento (MANGNALL *et al.*, 2016).

O controle insatisfatório da RNI em pacientes usuários de varfarina pode ocorrer devido aos fatores complexos de variação genética e adesão do paciente ao tratamento. Os preditores para não adesão ao uso de varfarina, identificados em uma recente revisão de literatura, incluíram: não ser casado, não ter um veículo para transporte, níveis de educação além do ensino médio, saúde mental comprometida, funcionamento cognitivo deficiente, maior complexidade da utilização de medicamentos e insatisfação do paciente com o cuidado no tratamento (SCHEIN *et al.*, 2016).

Um estudo foi realizado por Brown *et al.* (2012) para desenvolver um modelo conceitual de adesão à farmacoterapia para ACOs com base em uma revisão da literatura, em que todos os artigos identificados envolveram o uso de varfarina, e *feedback* do paciente com FA por meio de pesquisa qualitativa (89,5% dos participantes eram tratados com varfarina). Foram escolhidos como base os seguintes conceitos: (a) base de conhecimento da doença e reforço contínuo; (b) motivação de curto e longo prazo; (c) sistema personalizado, formação de hábito e adaptação do sistema; e (d) ciclo de autoeficácia e adesão ao tratamento com anticoagulante oral. Outros fatores predisponentes à diminuição da adesão podem ser considerados: menores de 65 anos, emprego em tempo integral, homens, homens não brancos, educação mais do que o ensino médio, dificuldades financeiras, pessimismo, problemas de saúde mental (por exemplo, depressão), déficits cognitivos, percepção de falta de apoio social, relacionamento ruim ou insatisfação com o profissional de saúde.

O modelo conceitual demonstra que o processo de tomada de medicamentos é individual e a importância do envolvimento ativo do paciente no desenvolvimento, manutenção, monitoramento e adaptação deste hábito. O modelo sugere a importância da família e envolvimento do cuidador nesse processo, podendo ser visualizado nas Figuras 3 e 4 (BROWN *et al.*, 2012).

Figura 3 - Modelo conceitual de adesão ao tratamento com anticoagulantes orais**FIGURE 2** Conceptual Model of Adherence to Oral Anticoagulants

OA = oral anticoagulant.

Fonte: Brown *et al.* (2012)

Figura 4 - Resumo dos Fatores e Processos do Modelo Conceitual de adesão ao tratamento com anticoagulantes orais**TABLE 3** Summary of Conceptual Model Factors and Processes

Factor or Process	Description
Knowledge base and reinforcement	<ul style="list-style-type: none"> • May require years of education and knowledge building • Reinforcing role of health care provider • Understanding long-term need and purpose of oral anticoagulant • Understanding importance of adherence and what is nonadherence • Incorporation/involvement of family/caregiver
Short-term and long-term motivation	<ul style="list-style-type: none"> • Perceived health risks and consequences of nonadherence (e.g., death, stroke, being a burden on family) • Incorporation/involvement of family/caregiver
Personalized system, habit formation, and system adaptation ^a	<ul style="list-style-type: none"> • Identification and removal or minimization of barriers^a • Reminders or feedback to address forgetting, re-taking, and dose changes^a • Incorporation of family or external reminders^a • Organizational skill development^a
Self-efficacy loop and oral anticoagulant adherence	<ul style="list-style-type: none"> • Patients' personalized systems are reinforced as their adherence efficacy increases. • Patients become more and more confident in their systems, their abilities to be consistent and regimented, and their abilities to adapt their systems as needed.
Other factors ^b (predisposing, moderating, and contextual factors decreasing adherence)	<ul style="list-style-type: none"> • Younger than 65 years/full-time employment^b • Males/nonwhite males^b • Highly educated (i.e., more than high school)^b • Financial difficulties (e.g., copayments)^b • Personality/attitude/value system (e.g., pessimism)^b • Mental health issues (e.g., depression)^b • Cognitive deficits^b • Perceived lack of social support^b • Poor relationship or dissatisfaction with health care professional^b

^aDenotes a factor that was not specifically supported by the literature review but included in the model based on focus group themes.

^bDenotes a factor or aspect of a factor that was not mentioned or sufficiently supported by focus group participants but included in the model based on the literature review.

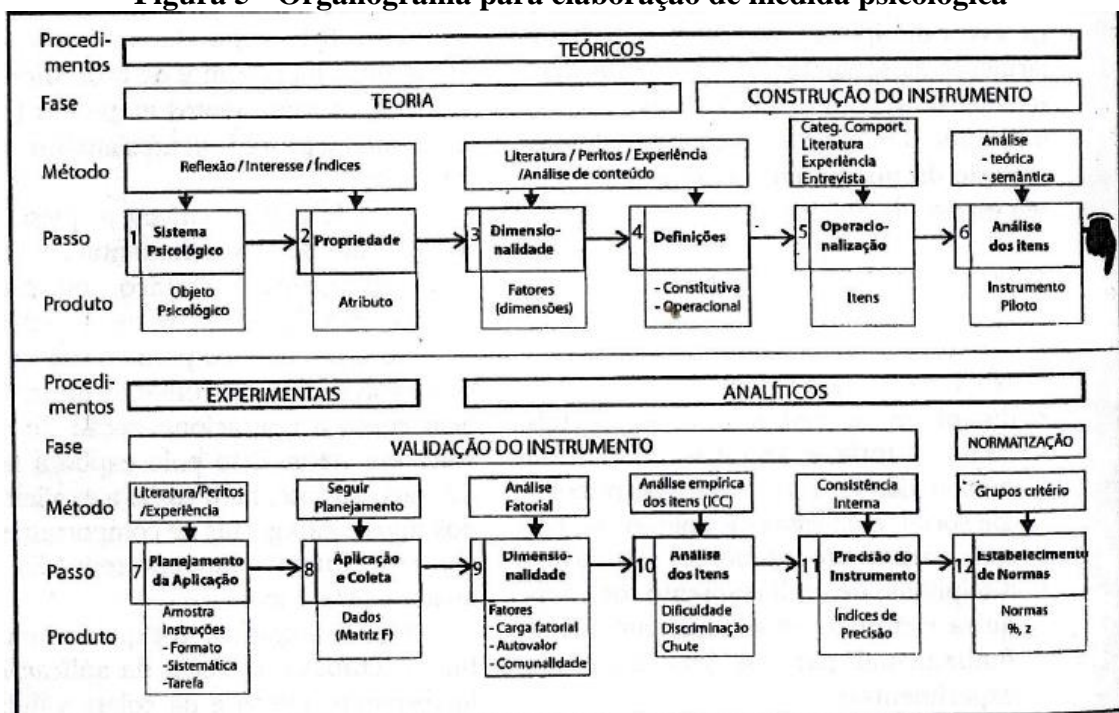
Fonte: Brown *et al.* (2012)

2.8 Construção de instrumentos em saúde

Para a elaboração de um instrumento de medida psicológica baseada em contrutos, Pasquali *et al.* (2010) sugerem um modelo baseado em três grandes pólos, de acordo com o organograma da Figura 5. O pólo teórico se refere à explicitação da teoria

sobre o objeto psicológico para o qual o instrumento de medida será desenvolvido e das categorias de comportamentos que constituem uma representação adequada do traço latente em questão. O pólo empírico (experimental) diz respeito às etapas e técnicas de aplicação do instrumento piloto e coleta de informações para a avaliação da qualidade psicométrica do instrumento. Já o pólo analítico define os procedimentos de análises estatísticas para o estabelecimento de um instrumento válido e normatizado.

Figura 5 - Organograma para elaboração de medida psicológica



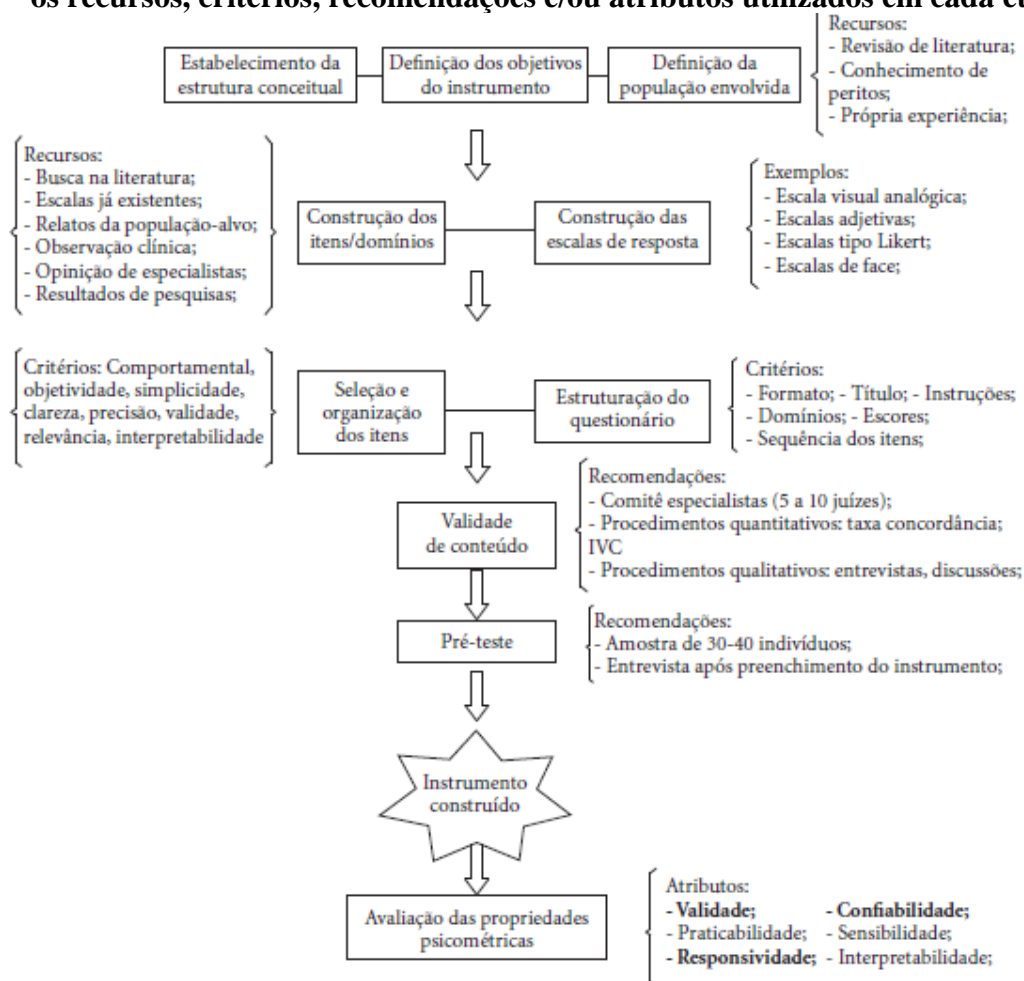
Fonte: Pasquali et al. (2010).

A fim de melhorar a qualidade dos instrumentos a serem elaborados na área da saúde, Coluci, Alexandre e Milani (2015) sugeriram a divisão do processo em etapas e métodos padronizados e sistemáticos, de acordo com a Figura 6: 1) Estabelecimento da estrutura conceitual; 2) Definição dos objetivos do instrumento e da população envolvida; 3) Construção dos itens e das escalas de resposta; 4) Seleção e organização dos itens; estruturação do instrumento; 5) Validade de Conteúdo; 6) Pré-teste e Avaliação das propriedades psicométricas.

Estudo recente, com objetivo de oferecer um conjunto de princípios norteadores sobre os possíveis caminhos a serem seguidos para o desenvolvimento de instrumentos de medida na área da saúde, propõe duas fases do processo. A primeira fase elabora e detalha o construto a ser medido, também chamada de “protótipo”, pois envolve a elaboração do instrumento. Ela é composta pela elaboração teórica,

elaboração de conteúdo de itens, elaboração semântica de itens, elaboração operacional e pré-testes. Essa fase bem planejada e desenvolvida auxilia na obtenção de bons resultados na segunda fase, composta pela avaliação de adequação da estrutura interna do instrumento, validade dimensional, e avaliação da conexão com o construto/teoria, validade de construto externa (REICHENHEIM e BASTOS, 2021).

Figura 6 - As etapas do processo de desenvolvimento de instrumentos de medida e os recursos, critérios, recomendações e/ou atributos utilizados em cada etapa



Fonte: COLUCI, ALEXANDRE e MILANI (2015).

Para a elaboração adequada dos itens, devem ser seguidos os critérios de: comportamento, objetividade, simplicidade, clareza, relevância, precisão, variedade, modalidade, tipicidade, credibilidade, amplitude e equilíbrio (PASQUALI *et al.*, 2010). É importante usar uma linguagem clara e compreensível, evitando termos técnicos, jargões e que causem ambiguidades (KESZEI; NOVAK; STREINER, 2010).

Para validação de conteúdo e clareza, o instrumento deve ser submetido a um comitê de juízes para avaliação de especialistas sobre a pertinência dos itens ao

construto que representam. A concordância do comitê pode ser verificada por meio do Índice de Validade de Conteúdo (IVC), que mede a proporção de juízes que estão em concordância sobre determinados aspectos do instrumento e de seus itens (COLUCI; ALEXANDRE; MILANI, 2015). Para a composição do comitê, são necessários em torno de seis juízes e a concordância de, pelo menos, 80% entre eles deve ser considerada para a decisão de descartar algum item do instrumento piloto (PASQUALI *et al.*, 2010).

Conforme Pasquali (2010), na análise semântica dos itens, uma das maneiras para medir a magnitude do atributo a que os itens se referem e verificação do nível de compreensão dos itens do instrumento pela população-alvo, é realizar um pré-teste com em torno de 30 indivíduos e discutir com eles as dúvidas que os itens suscitarem.

Escalas e questionários são parte integrante da prática clínica e pesquisa e para serem realmente úteis, os instrumentos devem demonstrar adequadas propriedades psicométricas, sendo elas principalmente a confiabilidade e a validade (COLUCI; ALEXANDRE; MILANI, 2015). A confiabilidade é a capacidade de um instrumento medir “algo” de uma maneira reproduzível, não sendo uma propriedade fixa de uma escala visto que varia com o tipo de população e circunstâncias. Uma escala que é confiável em um conjunto de circunstâncias pode não ser confiável, sob condições diferentes (KESZEI; NOVAK; STREINER, 2010).

Os procedimentos mais utilizados para a avaliação da confiabilidade são: consistência interna e estabilidade. A consistência interna é baseada em uma única administração de um teste, podendo medir a correlação média entre todos os itens da medida pelo α de Cronbach. Já a estabilidade refere-se à confiabilidade teste-reteste, a estabilidade do construto ao longo do tempo e diferentes estados do paciente (COLUCI; ALEXANDRE; MILANI, 2015; KESZEI; NOVAK; STREINER, 2010).

A validade está relacionada com o significado e interpretação das pontuações e nos orienta sobre as conclusões em uma determinada pontuação. A validade também não é inerente ao instrumento, varia com a população e condições, podendo ser realizadas as validações de critério, de conteúdo e de constructo. A validação de critério correlaciona a nova escala com uma medida amplamente aceita das mesmas características ("padrão ouro"). Na avaliação de conteúdo deve ser avaliado se todos os aspectos relevantes são incluídos e retirados os irrelevantes. Para estabelecer a validade de construto é preciso gerar previsões baseadas em um construto hipotético que

podem ser testadas para dar suporte à validade do instrumento (KESZEI; NOVAK; STREINER, 2010).

Diante do contexto, a elaboração de um instrumento que avalie a adesão ao tratamento com varfarina com abordagem de comportamentos mais amplos é de grande relevância diante das particularidades necessárias à terapia com esse medicamento e dificuldades de controle da RNI.

3. OBJETIVOS

Objetivo Geral

Desenvolver instrumento de avaliação de adesão à farmacoterapia com varfarina.

Objetivos Específicos

- Elaborar protocolo para realização de uma revisão sistemática sobre instrumentos utilizados para avaliar a adesão à farmacoterapia com varfarina;
- Realizar revisão sistemática da literatura sobre instrumentos utilizados para avaliar a adesão à farmacoterapia com varfarina;
- Elaborar instrumento de avaliação da adesão de pacientes à farmacoterapia com varfarina;
- Realizar validação de conteúdo e análise semântica do instrumento elaborado.

4. MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Desenho do estudo

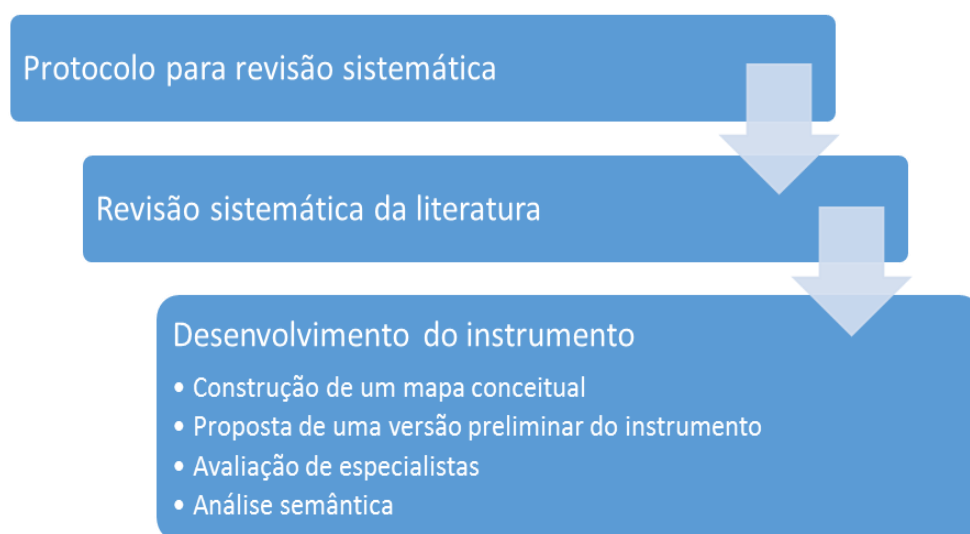
Trata-se de um estudo metodológico para o desenvolvimento de um questionário sobre adesão dos pacientes à farmacoterapia com varfarina, baseado nos modelos propostos por Pasquali *et al.* (2010) e Coluci, Alexandre e Milani (2015) e Reichenheim e Bastos (2021)

4.2 Processo de desenvolvimento do instrumento

O processo de construção do instrumento foi dividido nas seguintes etapas, de acordo com a Figura 7:

- 1) Elaboração de protocolo para realização de revisão sistemática da literatura;
- 2) Revisão sistemática para investigar instrumentos validados usados para avaliar a adesão à farmacoterapia com varfarina;
- 3) Desenvolvimento do instrumento "Instrumento para avaliação da adesão à terapia com varfarina", seguindo as fases: i) Construção de um mapa conceitual; ii) Proposta de uma versão preliminar do instrumento; iii) Avaliação de especialistas; iv) Análise semântica.

Figura 7 - Etapas do processo de construção de instrumento para avaliação de adesão ao tratamento com varfarin



4.3 Protocolo e revisão sistemática

A revisão sistemática foi realizada para identificar possíveis instrumentos validados de autorrelato utilizados para avaliar adesão à terapia com varfarina disponíveis na literatura científica até o ano de 2019, e também para compor a estrutura teórica necessária para o desenvolvimento de instrumentos.

A revisão de literatura seguiu as diretrizes metodológicas para desenvolvimento de protocolos de revisões sistemáticas, *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* – PRISMA-P (MOHER *et al.*, 2009). O protocolo da revisão foi registrado no *International Prospective Register of Ongoing Systematic Reviews* (PROSPERO), sob o código CRD42019128324 e publicado no periódico científico *Medicine* (ISSN 1536-5964, fator de impacto=1,817 (2021), Qualis (2013-2016) Farmácia B1) (PRAXEDES *et al.*, 2019). A revisão sistemática intitulada “Self-report instruments for assessing adherence to warfarin therapy: a systematic review” foi publicada no periódico *European Journal of Clinical Pharmacology* (ISSN 1432-1041, fator de impacto= 3,064 (2021), Qualis (2013-2016) Farmácia B1. (VIANNA *et al.*, 2021).

4.4 Desenvolvimento do Instrumento para avaliação da adesão à terapia com varfarina

A estratégia de mapa conceitual foi realizada a fim de facilitar e promover uma aprendizagem mais significativa sobre a representação adequada do traço latente em questão, a adesão à farmacoterapia com varfarina (MOREIRA, 2012).

Para a elaboração dos itens e organização dos mesmos em domínios (APÊNDICE A), foram utilizadas informações extraídas da revisão sistemática realizada, do mapa conceitual elaborado (APÊNDICE B) e de estudos que abordam fatores que podem interferir na adesão ao tratamento com varfarina. Além disso, foram consideradas as discussões com especialistas que trabalham na área de anticoagulação, a experiência dos pesquisadores nos atendimentos aos pacientes no ambulatório de anticoagulação do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFMG) e os trabalhos publicados na temática de adesão à farmacoterapia com varfarina.

A versão preliminar do instrumento com 35 itens (APÊNDICE C) foi julgada por especialistas escolhidos intencionalmente em função de sua formação e experiência em anticoagulação ou linguística. Os critérios de inclusão para compor o comitê de juízes foram: possuir título de graduação na área da saúde e ter experiência na assistência em anticoagulação ou na realização de pesquisas para construção e validação de instrumentos, ou possuir título de graduação na área de linguística e ter experiência na realização de pesquisas para construção e validação de instrumentos.

O convite foi enviado via correio eletrônico a cada profissional, contendo a apresentação do estudo, a solicitação de informações pessoais e de experiência profissional dos avaliadores e a solicitação de avaliação do conteúdo do instrumento por meio da utilização de um questionário eletrônico, utilizando o *Google Forms* (APÊNDICE D). Para cada avaliação, havia um campo destinado às considerações e observações dos especialistas a respeito da avaliação do conteúdo proposto.

As avaliações de todos os especialistas foram compiladas em uma planilha e analisadas de forma qualitativa e quantitativa. A análise quantitativa foi realizada calculando-se o coeficiente de validade de conteúdo (CVC) para a instrução e para cada item, sendo aceitos valores superiores a 0,70 como indicativos da qualidade do item (HERNÁNDEZ-NIETO, 2002).

A fim de verificar se os itens e alternativas são compreensíveis para os membros da população-alvo, 30 pacientes em acompanhamento pelos profissionais do Ambulatório de Anticoagulação do HC-UFMG foram convidados para participarem de um pré-teste por contato telefônico, todos eles concordaram em participar e foram entrevistados por um único pesquisador. Para essa fase de análise semântica foi utilizada a segunda versão do instrumento (APÊNDICE E), posteriormente modificada para as adequações sugeridas pelos pacientes gerando a versão final (APÊNDICE F).

Mais detalhes da metodologia de elaboração do instrumento estão apresetadas no artigo científico intitulado “Development of a multidimensional tool to assess adherence to warfarin therapy: a methodological report” e submetido para publicação no periódico “International Journal of Nursing Studies”, ISSN 0020-7489, fator de impacto= 6,612 (2021).

4.5 Local e Amostra

O estudo contou com a participação de pacientes atendidos no Ambulatório de Anticoagulação do HC-UFMG para a investigação do nível de compreensão dos itens do novo instrumento pela população-alvo. Esses pacientes são egressos do próprio hospital ou referenciados pela rede de saúde do estado de Minas Gérias. O HC-UFMG, localizado no sudeste do Brasil, é referência na assistência de média e alta complexidades do Sistema Único de Saúde.

O controle da anticoagulação oral realizado em clínicas de anticoagulação podem contribuir para melhores medidas de TTR, devido à interação próxima dos pacientes com os profissionais de saúde e maior frequência de atendimentos (SILVA *et al.*, 2017).

Para compor a amostra, participaram 30 pacientes para a etapa de pré-teste, realizada por contato telefônico. A amostra foi selecionada de forma não intencional do banco de dados do sistema informatizado de atendimento aos pacientes do ambulatório. Todos os pacientes convidados para participar aceitaram o convite.

Os critérios de seleção dos pacientes participantes dos testes foram: idade igual ou superior a 18 anos, tratamento com varfarina por pelo menos três meses, atualmente em acompanhamento com os profissionais de saúde do referido ambulatório. Foram excluídos pacientes que dependiam de cuidador para atividades de vida diária e para uso de medicamentos.

Os pacientes acompanhados no Ambulatório de Anticoagulação do HC-UFMG são orientados em consultas individuais que ocorrem pelo menos uma vez a cada seis semanas ou, em casos específicos, a realização de entrevistas e orientações aos pacientes por telefone. Com o advento da pandemia do novo coronavírus 2019 (COVID-19), houve a interrupção de muitos atendimentos presenciais e uma potencialização da utilização de contato telefônico para fornecer os serviços necessários aos pacientes.

O contato telefônico pode ajudar a identificar aqueles que precisam de avaliação adicional, como, por exemplo, quando há relato de reação adversa à varfarina com classificação de moderada ou grave, e também fornece uma visão muito necessária sobre os suportes primários que podem ser colocados em prática enquanto o paciente aguarda uma avaliação presencial (CARLEW *et al.*, 2020). Estudos de validação, na área da saúde, comparando entrevistas face a face com entrevistas por telefone, têm demonstrado resultados satisfatórios com o uso dessa ferramenta remota (CARLEW *et*

al., 2020; DALTROZO; PAUPITZ; NEVES, 2020; DA SILVA *et al.*, 2014; WAGER; BARTH; STAHLSCHEIDT; ZERNIKOW, 2017).

4.6 Aspectos éticos

Esse estudo faz parte do projeto intitulado “Fatores de risco para complicações da anticoagulação oral em pacientes com doenças cardiovasculares atendidos em ambulatórios de referência em Belo Horizonte: um estudo de coorte”, o qual foi submetido ao Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais para avaliação e aprovado sob o parecer número CAAE 08136613.4.0000.5149 (ANEXO A).

Todos os participantes forneceram consentimento informado, seguindo a Resolução 466/2012 sobre pesquisas envolvendo seres humanos (BRASIL, 2012). Não foi realizado qualquer tipo de intervenção no plano de cuidados do paciente. Foram adotados procedimentos para preservar a confidencialidade dos dados e para que nenhuma informação individual fosse divulgada em nenhum momento.

5. RESULTADOS

Os três artigos científicos serão apresentados na íntegra na sequência do texto.

5.1 Artigo 1

Artigo publicado no periódico *Medicine* (ISSN 1536-5964), em 2019, <http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000017323>.

Instruments for the assessment of patient adherence to oral anticoagulation with warfarin protocol for a systematic review

Marcus Fernando da Silva Praxedes, RN, PhD^a, Mayara Sousa Vianna, RN, MS^{cb,c,*}, Waleska Jaclyn Freitas Nunes de Sousa, RPh^c, Frederico Bartolazzi, MD^c, Vânia Eloisa de Araújo, PhD^b, Maria Auxiliadora Parreiras Martins, RPh, PhD^{b,c}

^a Centro de Ciências da Sa_ude, Universidade Federal do Recôncavo da Bahia, Santo Antônio de Jesus, Bahia;

^b Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte;

^c Faculdade de Medicina and Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil.

* Correspondence: Mayara Sousa Vianna, Universidade Federal de Minas Gerais, Avenida Antônio Carlos 6627, Pampulha, Belo Horizonte CEP 31270-901, Minas Gerais, Brazil (e-mail: mayarasv@yahoo.com.br).

Abstract

Background: Non-adherence can be highlighted as one of the main contributors to the occurrence of adverse events in patients treated with warfarin. The usefulness of self-reporting measures of drug adherence could be improved by following psychometric properties in the development of the measurement scales. Thus, we aimed to describe the protocol of a systematic literature review designed to investigate and describe validated instruments used to assess adherence to warfarin therapy.

Methods: We will perform a systematic review will include observational and experimental studies involving the use of validated instruments to assess adherence to warfarin therapy. Dimensions of adherence raised by the selected studies will be extracted to be compared. We will systematically search electronic databases including MEDLINE, LILACS, EMBASE, and Cochrane Library using a comprehensive strategy from inception to June 31, 2019. Two reviewers will revise the literature independently using a standardized form and assess the potential bias. After the comparison of results, discrepancies will be solved after the analysis of a third reviewer.

Result: The development of the present systematic will help to summarize and evaluate the validated instruments that have been previously published to assess adherence to warfarin therapy.

Conclusion: This review will substantiate the discussion of relevant topics that should be assessed while providing care to patients taking warfarin. This knowledge will enable a comprehensive approach for healthcare professionals to improve treatment outcomes and the design of future investigations.

Registration: The systematic review is registered in the PROSPERO international prospective register of systematic review (PROSPERO# CRD42019128324).

Abbreviations: INR = international normalized ratio, OR = odds ratio, PRISMA = Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis.

Keywords: anticoagulants, medication adherence, validation studies, warfarin

Introduction

Warfarin is an oral anticoagulant extensively used worldwide, especially in low- and middle-income countries.[1] This coumarinic derivative is indicated for primary and secondary thromboprophylaxis. Although recognized as an important therapeutic alternative, warfarin presents as disadvantages a narrow therapeutic index and increased risk for adverse reactions, mainly represented by bleeding. Oral anticoagulation control is challenging due to the wide variability in dose-response that contributes to the unpredictability of drug effect.[2,3] Therefore, strategies to control oral anticoagulation should consider aspects that may interfere with treatment success. Among these aspects, physiological factors, interactions with other medications, variations in the intake of food containing vitamin K, patient knowledge on drug therapy, genetic characteristics and treatment adherence should be taken into account while providing patient care.[1,4,5] Non-adherence can be highlighted as one of the main contributors to the occurrence of adverse events, such as thromboembolism and bleeding in warfarin users. A prospective cohort study was developed in the United States involving 22,425 adults with atrial fibrillation and venous thromboembolism to investigate adherence warfarin therapy. The authors found nonadherence in 21% of studied patients which has been related to the level of education (odds ratio (OR) 1.8 (95%CI 1.2–2.7)), mental health condition (OR 1.4 (1.1–1.6) and impaired cognition (OR 2.9 (1.7–4.8)).[6] According to the World Health Organization, drug adherence is the degree to which the behavior of a person represented by medication intake, diet follow-up, lifestyle changes corresponds and agrees with the recommendations of a physician or other health professional.[7,8] Self-reporting has been referred as a valid method to assess adherence behaviors, despite its tendency to overestimations. They are widely used in research and clinical

practice, given that clinical interview is the most accessible way for health professionals. In addition, self-report measures may help evaluating the reasons and levels of non-adherence.[9,10] Although several instruments to measure self-reported adherence are available, few were subjected to the assessment of convergent validity or criteria, internal consistency and reliability.[11] The usefulness of self-reporting measures of drug adherence could be improved by following psychometric properties in the development of the measurement scales. The assessment of adherence to warfarin therapy should consider the specificities of this type of treatment that requires from patients beyond adherence to dosing regimen, frequent international normalized ratio (INR) monitoring, knowledge on dietary vitamin K intake and recognition of signs of adverse events. In addition, there is a scarcity of validated instruments adapted to this broad approach, assessing patient behavior towards warfarin therapy. Thus, we aimed to describe the protocol of a systematic literature review designed to investigate and describe validated instruments used to assess adherence to warfarin therapy.

Methods

1.1 Study registration

This systematic review protocol has been registered on PROSPERO as CRD42019128324. Available at: https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?RecordID=128324. This protocol was developed in accordance with the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analysis Protocol (PRISMA).[12] No ethic approval is needed for the development of this study because it will not involve individual patient data.

1.2. Eligibility criteria

1.2.1. Types of studies. This study will include observational and experimental studies involving the use of validated instruments to assess adherence to warfarin therapy.

Inclusion criteria

- Studies involving validated instruments used to assess adherence to warfarin therapy;
- Patients aged 18 years or older;
- Patients taking warfarin for more than 3 months;
- Any indication for chronic oral anticoagulation.

Exclusion criteria

- Duplicate articles;

- Narrative or systematic review and meta-analysis;
- Case reports/series;
- Experimental studies involving animals.

1.2.2. Types of interventions. Intervention(s), exposure(s): Studies involving validated instruments used to assess adherence to warfarin therapy. Comparator(s)/control: This review will involve the selection of articles including validated instruments used to assess adherence to warfarin therapy. Dimensions of adherence raised by the selected studies will be extracted to be compared.

1.2.3. Type of outcomes. The primary outcome will be the assessment of validated instruments used to assess adherence to warfarin therapy. The secondary outcomes involve the identification of the level of adherence to warfarin treatment, risk factors and consequences related to non-adherence.

1.3. Strategy of literature searches We will systematically search electronic databases from inception to June 31, 2019, including MEDLINE, LILACS, EMBASE, and Cochrane Library. The research strategy will combine indexing terms and text words. There will be no date and language restriction. Additional references can be added after examination of the list of references cited by the selected articles. Search strategy of PubMed was as follows: (('questionnaire'/exp OR questionnaire OR 'validation study'/exp OR 'validation study' OR 'surveys and questionnaires'/exp OR 'surveys and questionnaires') AND ('patient compliance'/exp OR 'patient compliance' OR 'treatment adherence and compliance'/exp OR 'treatment adherence and compliance' OR 'medication adherence'/ exp OR 'medication adherence') AND ('warfarin'/exp OR warfarin OR 'anticoagulant agent'/exp OR 'anticoagulant agent')). This strategy served as a basis for the electronic search in the other databases.

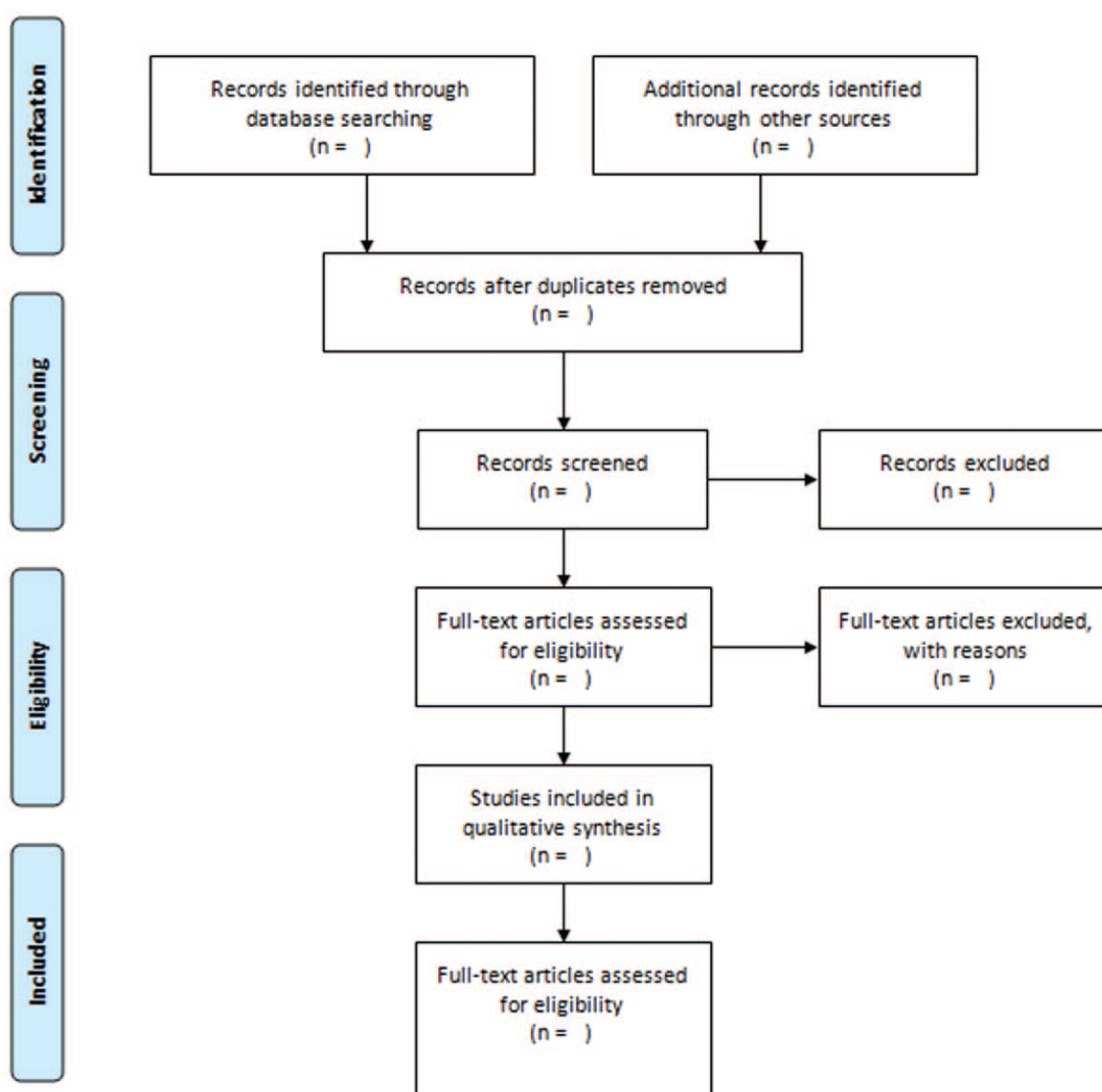
1.4. Data collection and analysis

1.4.1. Selection of studies. We search the specified databases to obtain relevant literature, import them into a database created by Endnote X5 and screen out the duplicate documents. Studies will be selected following 2 steps using the program Rayyan.[13] First, studies will be selected by reading titles and abstracts, according to eligibility criteria. Then, the selected studies will be fully read for final step of paper selection and data will be extracted. All steps will be performed by 2 independent reviewers. After the comparison of results, discrepancies will be solved after the

analysis of a third reviewer. The screening flow diagrams of this study will be shown in Figure 1.

1.4.2. Data extraction and management. Files will be sent to reviewers for extraction and documentation of data. The following information will be documented after assessing the selected articles:

1. Edition of the publication: Title, journal, author, year, country, type of publication and financing;
2. Study design: type of study, aims, method of data collection and sampling, eligibility criteria, use of instruments/deadline;



From: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(6): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097

Figure 1. The preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses flow chart.

3. Study participants: number of study participants and their description, according to: age, sex, indication for warfarin use, duration of warfarin treatment, type and setting of follow-up, presence or absence of comorbidities, types of comorbidities, drugs in chronic use;

4. Evaluation of the instrument used, treatment adherence rate;

5. Limitations: information bias, verification tools, editing tools, tools used for minimum as constraints.

1.4.3. Dealing with missing data. Any missing data or insufficient information will be searched by contacting the paper corresponding author. If those data are not obtained, we will consider only the available data for discussion, emphasizing its impact as a limitation.

1.4.4. Risk of bias of included studies. The risk of bias will be minimized by involving 2 reviewers for blind and independent review of articles. Disagreements will be clarified by discussing with a third reviewer. The following items will be assessed: generation of allocation sequence (selection bias), concealment of allocation sequence (selection bias), blinding (detection and performance bias), blinding of participants and staff for evaluation of results, incomplete data results (attrition bias), reports with selective results (information bias).

1.4.5. Quality appraisal for included studies. The methodological quality of studies will be assessed by using the Newcastle– Ottawa checklist. Score range is 0 to 9 with the following stratification: low quality (≤ 3 points), medium quality (4–6 points) and high quality (≥ 7 scores).[14] Any disagreement will be discussed with a third investigator. The results will be summarized on a table and we will evaluate the risk of bias in the selected studies.

1.4.6. Data synthesis and analysis. A quantitative synthesis will be developed if study data is considered sufficiently homogenous. If they are deemed to be heterogeneous, data will be summarized using a narrative (descriptive) synthesis.

Discussion

Even in the era of direct oral anticoagulants (e.g., dabigatran and rivaroxaban) that present less potential of drug interactions and no requirement of laboratorial monitoring,[2,3,10] warfarin is widely prescribed to prevent thromboembolism. The use of oral anticoagulants is crescent due to the rapid ageing of the population around the globe and the increase of the prevalence of cardiovascular diseases and risk factors for

stroke and other thromboembolic complications. In low- and middle-income countries, such as Brazil, warfarin is the main oral anticoagulant available in the public health system. In this context, adherence is crucial to improve effectiveness and safety of warfarin therapy.[1,15]

The development of the present systematic will help to summarize and evaluate the validated instruments that have been previously published to assess adherence to warfarin therapy. Besides, this review will substantiate the discussion of relevant topics that should be assessed while providing care to patients taking warfarin. This knowledge will enable a comprehensive approach for healthcare professionals to improve treatment outcomes and the design of future investigations.

Author contributions

Conceptualization: Marcus Fernando da Silva Praxedes, Mayara Sousa Vianna, Maria Auxiliadora Parreiras Martins.

Funding acquisition: Maria Auxiliadora Parreiras Martins.

Investigation: Marcus Fernando da Silva Praxedes, Mayara Sousa Vianna, Waleska Jaclyn Freitas Nunes de Sousa, Frederico Bartolazzi.

Methodology: Marcus Fernando da Silva Praxedes, Mayara Sousa Vianna, Maria Auxiliadora Parreiras Martins.

Project administration: Mayara Sousa Vianna.

Software management for selecting articles: Marcus Fernando da Silva Praxedes, Mayara Sousa Vianna.

Supervision: Maria Auxiliadora Parreiras Martins.

Writing – original draft: Marcus Fernando da Silva Praxedes, Mayara Sousa Vianna.

Writing – review & editing: Marcus Fernando da Silva Praxedes, Mayara Sousa Vianna, Maria Auxiliadora Parreiras Martins.

References

- [1] Praxedes MF, de Abreu MH, Paiva SM, et al. Assessment of psychometric properties of the Brazilian version of the oral anticoagulation knowledge test. *Health Qual Life Outcomes* 2016;14:96.
- [2] Ageno W, Gallus AS, Wittkowsky A, et al. 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 Suppl):e44S–88S.

- [3] Martins MA, Carlos PP, Ribeiro DD, et al. Warfarin drug interactions: a comparative evaluation of the lists provided by five information sources. *Eur J Clin Pharmacol* 2011;67:1301–8.
- [4] Apostolakis S, Sullivan RM, Olshansky B, et al. Factors affecting quality of anticoagulation control among patients with atrial fibrillation on warfarin: the SAME-TT(2)R(2) score. *Chest* 2013;144:1555–63.
- [5] de Oliveira MMA, Braga GK, Afonso RE, et al. Algorithm for predicting low maintenance doses of warfarin using age and polymorphisms in genes CYP2C9 and VKORC1 in Brazilian subjects. *Pharmacogenomics J* 2019;9:019–091.
- [6] Platt AB, Localio AR, Brensinger CM, et al. Risk factors for nonadherence to warfarin: results from the IN-RANGE study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2008;17:853–60.
- [7] Sabate E. Adherence to long-term therapies: evidence for action. Geneva: World Health Organization, 2003. Available at: http://www.who.int/chronic_conditions/en/adherence_report.pdf. [access date Feb 1, 2019].
- [8] Vrijens B, De Geest S, Hughes DA, et al. A new taxonomy for describing and defining adherence to medications. *Br J Clin Pharmacol* 2012; 73:691–705.
- [9] Gellad WF, Thorpe CT, Steiner JF, et al. The myths of medication adherence. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2017;26:1437–41.
- [10] Patel SI, Cherington C, Scherber R, et al. Assessment of patient adherence to direct oral anticoagulant vs warfarin therapy. *J Am Osteopath Assoc* 2017;117:7–15.
- [11] Stirratt MJ, Dunbar-Jacob J, Crane HM, et al. Self-report measures of medication adherence behavior: recommendations on optimal use. *Transl Behav Med* 2015;5:470–82.
- [12] Shamseer L, Moher D, Clarke M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation. *BMJ* 2015;50:g7647.
- [13] Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, et al. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev* 2016;5:210.
- [14] Wells GA, Shea B, O’Connell D, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in metaanalyses, 2014. Available at: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp [access date October 1, 2018].
- [15] Martins MAP, Costa JM, Mambrini JVM, et al. Health literacy and warfarin therapy at two anticoagulation clinics in Brazil. *Heart* 2017;103:1089–95.

5.2 Artigo 2

Artigo publicado no periódico *European Journal of Clinical Pharmacology* (ISSN 1432-1041), no ano 2021, <https://doi.org/10.1007/s00228-021-03168-z>

Self-report instruments for assessing adherence to warfarin therapy: a systematic review.

Mayara Sousa Vianna¹, Marcus Fernando da Silva Praxedes², Vânia Eloisa de Araújo³, Carolina Barbosa Ferreira¹, Waleska Jaclyn Freitas Nunes de Sousa⁴, Catiane Costa Viana¹, Maria Auxiliadora Parreiras Martins^{1,4}

¹ Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais, Av. Pres. Antônio Carlos, 6627, Pampulha, Belo Horizonte, MG 31270- 901, Brazil;

² Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal Do Recôncavo da Bahia, Av. do Cajueiro, Cajueiro, Santo Antonio de Jesus, BA, Brazil;

³ Faculdade de Odontologia, Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais, Av: Dom José Gaspar, 500 Coração Eucarístico, Belo Horizonte, MG 30535- 901, Brazil;

⁴ Faculdade de Medicina da, Universidade Federal de Minas Gerais, Av. Prof. Alfredo Balena, 190, Bairro Santa Efigênia, Belo Horizonte, MG 30130- 100, Brazil.

Abstract

Background: The assessment of adherence to warfarin therapy is useful in clinical practice due to its wide variability in dose–response and risks of complications. The aim of this study was to investigate validated instruments used to assess adherence to warfarin therapy.

Methods: Information was collected from the MEDLINE (PubMed), LILACS, EMBASE, and Cochrane Library databases. Search strategies were applied for each database, with no time limit or language restriction. Inclusion criteria consisted of study participants of ≥ 18 years of age, from both sexes, on chronic anticoagulation with warfarin for any indication and the use of validated instruments to assess adherence to warfarin therapy. Exclusion criteria consisted of duplicate articles, narrative or systematic reviews, and meta-analyses, as well as case reports/series and experimental studies involving animals. Two independent reviewers performed the following steps: evaluation of titles/abstracts, selection of studies after full reading, data extraction, and evaluation of potential bias. Discrepancies were resolved by a third reviewer.

Results: Overall, 19 articles were selected for this systematic review, including 17 cross-sectional studies, one cohort study, and one quasi-experimental study, published

from 2009 to 2019. The validated instruments identified in this review were Morisky Medication Adherence Scale (MMAS), the eight-item Morisky Medication Adherence Scale (MMAS-8), Measurement of Treatment Adherence (MTA), and Brief Medication Questionnaire (BMQ). Only MMAS-8 was tested for reliability, using the internal consistency assessment, with Cronbach's α range 0.56–0.71.

Conclusions: This review highlighted a gap in knowledge regarding the scarcity of validated instruments to assess adherence to warfarin therapy. Limitations were found in instruments that comprised the assessment of the isolated use of medication and the lack of analysis of other relevant therapeutic aspects. Future studies are needed to develop and validate more comprehensive instruments in an attempt to assess adherence to warfarin therapy.

PROSPERO Registration number CRD42019128324

Keywords: Anticoagulants, Medication Adherence, Validation studies, Warfarin.

Key points

- Adherence to prescribed drugs is currently a major obstacle for outpatients to achieve success in drug therapy. The assessment of adherence behaviors is useful to substantiate intervention strategies that seek to bring about changes in health outcomes as a consequence of drug therapies.
- No adapted and validated instruments addressing specificities of warfarin therapy were found in this review. Current instruments to assess adherence to warfarin therapy address the isolated use of the medication with no items covering other relevant aspects of therapy, such as diet and drug interactions.
- Further studies are needed to investigate specific scales in order to evaluate adherence to warfarin therapy, employing the assessment of their psychometric properties and applicability in clinical practice

Introduction

Oral anticoagulation is the mainstream for primary and secondary thromboprophylaxis. Over the decades, coumarin derivatives (e.g., warfarin) have been prescribed worldwide for this purpose. However, in many medical recommendations, they have been gradually replaced by direct-acting oral anticoagulants (DOACs) with the advantage of a more predictable dose–response and a lower incidence of intracranial hemorrhage,

when compared to coumarin derivatives. DOACs are represented by direct factor Xa inhibitors (rivaroxaban, apixaban, and edoxaban) and factor IIa inhibitor (dabigatran) [1]. Despite their benefits, there are contraindications in patients with mechanical heart valves, atrial fibrillation (AF) with rheumatic heart disease and mitral stenosis, renal failure, pregnancy, and breastfeeding [2]. Thus, warfarin continues to be extensively used worldwide, and the care associated with this pharmacotherapy is of great importance.

Warfarin continues to be an important oral anticoagulant. This drug exhibits a narrow therapeutic index and the need for frequent laboratorial monitoring, requiring vigilance due to a risk of complications. The promotion of patient safety involves the monitoring of warfarin-drug and warfarin-food interactions and dose adjustments to minimize the risk of bleeding or therapeutic failure [3].

In this context, the process of monitoring and supporting patient adherence to prescribed medications is extremely important in both determining appropriate uses and improving effectiveness and safety of drug therapy [4]. The assessment of adherence behaviors is useful to substantiate intervention strategies. Adherence is a multidimensional phenomenon determined by the interaction of five sets of factors related to (1) social and economic aspects, (2) health system and team, (3) clinical condition, (4) drug therapy, and (5) patient aspects [5].

Indirect measures using self-report strategies are widely employed to assess adherence in research and clinical practice. Despite the risk of memory bias, self-report adherence tools are low cost and easy to be applied in healthcare settings. However, few tools have been rigorously tested with measures for validation or convergence of criteria, internal consistency (Cronbach's α), and requirements [6].

The evaluation of adherence to warfarin therapy has a potential use in clinical practice in the sense of identifying patients who need closer monitoring and educational interventions to enhance treatment outcomes. Thus, the objective of this systematic review was to identify the self-report instruments available in the scientific literature, which were validated to assess adherence to warfarin therapy.

Methods

This systematic review followed the recommendations of Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) [7]. The PRISMA checklist is included in Fig. 1. The protocol was published in the PROSPERO website (<https://>

www.crd.york.ac.uk/prosp/ero/) with the registration code CRD42019128324 and described elsewhere [8].

Section/ topic	#	Checklist item	Reported on page #
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review, meta-analysis, or both.	1
ABSTRACT			
Structured summary	2	Provide a structured summary including, as applicable: background; objectives; data sources; study eligibility criteria, participants, and interventions; study appraisal and synthesis methods; results; limitations; conclusions and implications of key findings; systematic review registration number.	2
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of what is already known.	3
Objectives	4	Provide an explicit statement of questions being addressed with reference to participants, interventions, comparisons, outcomes, and study design (PICOS).	4
METHODS			
Protocol and registration	5	Indicate if a review protocol exists, if and where it can be accessed (e.g., Web address), and, if available, provide registration information including registration number.	4
Eligibility criteria	6	Specify study characteristics (e.g., PICOS, length of follow-up) and report characteristics (e.g., years considered, language, publication status) used as criteria for eligibility, giving rationale.	4
Information sources	7	Describe all information sources (e.g., databases with dates of coverage, contact with study authors to identify additional studies) in the search and date last searched.	4,5
Search	8	Present full electronic search strategy for at least one database, including any limits used, such that it could be repeated.	4,5
Study selection	9	State the process for selecting studies (i.e., screening, eligibility, included in systematic review, and, if applicable, included in the meta-analysis).	5
Data collection process	10	Describe method of data extraction from reports (e.g., piloted forms, independently, induplicate) and any processes for obtaining and confirming data from investigators.	6
Data items	11	List and define all variables for which data were sought (e.g., PICOS, funding sources) and any assumptions and simplifications made.	6
Risk of bias in individual studies	12	Describe methods used for assessing risk of bias of individual studies (including specification of whether this was done at the study or outcome level), and how this information is to be used in any data synthesis.	6
Summary measures	13	State the principal summary measures (e.g., risk ratio, difference in means).	6
Synthesis of results	14	Describe the methods of handling data and combining results of studies, if done, including measures of consistency (e.g., I^2) for each meta-analysis.	6
Risk of bias across studies	15	Specify any assessment of risk of bias that may affect the cumulative evidence (e.g., publication bias, selective reporting within studies).	-
Additional analyses	16	Describe methods of additional analyses (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression), if done, indicating which were pre-specified.	-
RESULTS			
Study selection	17	Give numbers of studies screened, assessed for eligibility, and included in the review, with reasons for exclusions at each stage, ideally with a flow diagram.	6
Study characteristics	18	For each study, present characteristics for which data were extracted (e.g., study size, PICOS, follow-up period) and provide the citations.	7
Risk of bias within studies	19	Present data on risk of bias of each study and, if available, any outcome level assessment (see item 12).	7

Results of individual studies	20	For all outcomes considered (benefits or harms), present, for each study: (a) simple summary data for each intervention group (b) effect estimates and confidence intervals, ideally with a forest plot.	7,8
Synthesis of results	21	Present results of each meta-analysis done, including confidence intervals and measures of consistency.	-
Risk of bias across studies	22	Present results of any assessment of risk of bias across studies (see Item 15).	-
Additional analysis	23	Give results of additional analyses, if done (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression [see Item 16]).	-
DISCUSSION			
Summary of evidence	24	Summarize the main findings including the strength of evidence for each main outcome; consider their relevance to key groups (e.g., healthcare providers, users, and policy makers).	9-11
Limitations	25	Discuss limitations at study and outcome level (e.g., risk of bias), and at review-level (e.g., incomplete retrieval of identified research, reporting bias).	12,13
Conclusions	26	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence, and implications for future research.	13
FUNDING			
Funding	27	Describe sources of funding for the systematic review and other support (e.g., supply of data); role of funders for the systematic review.	13,14

Fig. 1 PRISMA checklist

Eligibility criteria

The inclusion criteria considered for eligibility assessment were study participants of \geq 18 years of age, of both sexes, on chronic use of warfarin for any indication of oral anticoagulation, studies involving the use of validated self-report instruments to assess adherence to warfarin therapy. Exclusion criteria involved duplicate articles, narrative or systematic review and meta-analysis, case reports/series, and studies involving plasma drug determinations.

Search strategy and information sources

Electronic databases were searched from any period until July 13, 2020, with no language restriction. The sources of information included MEDLINE, LILACS, EMBASE, and Cochrane Library. The unpublished literature was searched using the following databases: clinicaltrials.gov, Who Library Database, and Open Gray. The reference lists of the included studies and a systematic review [9] of interest were searched to identify additional articles.

The search strategy, combining free and indexing terms, was developed initially for MEDLINE (PubMed), applying Medical Subject Heading (MeSH) terms, and was then adapted to the other databases. The search strategies used are described in Table 1.

Table 1 Search strategy for database Medline (via PubMed), LILACS, EMBASE, and the Cochrane Library

Databases	Strategies	Number of studies
MEDLINE	((questionnaire'/exp OR questionnaire OR 'validation study'/exp OR 'validation study' OR 'surveys and questionnaires'/exp OR 'surveys and questionnaires') AND ('patient compliance'/exp OR 'patient compliance' OR 'treatment adherence and compliance'/exp OR 'treatment adherence and compliance' OR 'medication adherence'/exp OR 'medication adherence') AND ('warfarin'/exp OR warfarin OR 'anticoagulant agent'/exp OR 'anticoagulant agent'))	326
LILACS	tw:((tw: "Surveys and Questionnaires" OR "Encuestas y Cuestionarios" OR "Inquéritos e Questionários" OR "Enquetes e Questionários" OR inquérito OR inquéritos OR "Levantamentos e Questionários" OR "Métodos de Inquérito" OR "Pesquisas e Questionários" OR "Questionários" OR "questionário" OR "Validation Studies as Topic" OR "Estudios de Validación como Asunto" OR "Estudos de Validação como Assunto") AND (tw: "Patient Compliance" OR "Cooperación del Paciente" OR "Cooperação do Paciente" OR "Adesão do Paciente" OR "Observância do Paciente" OR "Falta de Cooperação do Paciente" OR "Conformidade Terapêutica" OR "Conformidade com o Tratamento" OR "Treatment Adherence and Compliance" OR "Cumplimiento y Adherencia al Tratamiento" OR "Cooperação e Adesão ao Tratamento" OR "Aderência ao Tratamento" OR "Aderência Terapêutica" OR "Adesão Terapêutica e Cumprimento" OR "Adesão e Cumprimento do Tratamento" OR "Adesão e Cumprimento Terapêutico" OR "Adesão ao Tratamento" OR "Adesão e Concordância com o Tratamento" OR "Adesão e Conformidade com o Tratamento" OR "Adesão e Cooperação com o Tratamento" OR "Adesão Terapêutica e Concordância" OR "Concordância e Adesão ao Tratamento" OR "Conformidade e Adesão ao Tratamento" OR "Cooperação e Adesão Terapêutica" OR "Cumprimento e Adesão ao Tratamento" OR "Observância e Adesão ao Tratamento" OR "Submissão ao Tratamento" OR "Medication Adherence" OR "Cumplimiento de la Medicación" OR "Adesão à Medicação" OR "Aderência ao Tratamento Medicamentoso" OR "Adesão ao Tratamento Farmacológico" OR "Adesão ao Tratamento Medicamentoso" OR "Aderência ao Medicamento" OR "Adesão ao Medicamento" OR "Submissão ao Medicamento" OR "Cumprimento do Tratamento Medicamentoso" OR "Não Adesão ao Medicamento" OR "Não Aderência ao Medicamento") AND (tw: warfarin OR warfarina OR varfarina OR anticoagulants OR anticoagulantes OR anticoagulantes OR "Agentes Anticoagulantes" OR anticoagulante)) AND (instance:"regional") AND (db:("LILACS" OR "BDENF"))	8
EMBASE	((questionnaire'/exp OR questionnaire OR 'validation study'/exp OR 'validation study' OR 'surveys and questionnaires'/exp OR 'surveys and questionnaires') AND ('patient compliance'/exp OR 'patient compliance' OR 'treatment adherence and compliance'/exp OR 'treatment adherence and compliance' OR 'medication adherence'/exp OR 'medication adherence') AND ('warfarin'/exp OR warfarin OR 'anticoagulant agent'/exp OR 'anticoagulant agent')) AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)	654
Cochrane Library	(Warfarin OR "Warfarin Sodium" OR "Sodium, Warfarin" OR Warfant OR Coumadine OR "Apo-Warfarin" OR "Gen-Warfarin" OR "Potassium, Warfarin" OR "Warfarin Potassium" OR Tedicumar OR Aldocumar OR Marevan OR Coumadin OR Anticoagulants OR "Drugs, Anticoagulant" OR "Agents, Anticoagulant" OR "Anticoagulant Agents" OR "Anticoagulation Agents" OR Anticoagulant OR "Agents, Anticoagulation" OR "Anticoagulant Drugs" OR "Thrombin Inhibitors, Indirect" OR "Inhibitors, Indirect Thrombin" OR "Indirect Thrombin Inhibitors") AND ("Patient Compliance" OR "Patient Adherence" OR "Cooperation, Patient" OR "Adherence, Patient" OR "Compliance, Patient" OR "Patient Cooperation" OR "Non-Adherence, Patient" OR "Patient Non Adherence" OR "Patient Non Compliance" OR "Patient Non-Adherence" OR "Patient Noncompliance" OR "Non-Compliance, Patient" OR "Nonadherence, Patient" OR "Patient Nonadherence" OR "Patient Non-Compliance" OR "Noncompliance, Patient" OR "Treatment Compliances" OR "Compliance, Treatment" OR "Treatment Compliance" OR "Therapeutic Compliances" OR "Therapeutic Compliance" OR "Compliances, Therapeutic" OR "Compliance, Therapeutic" OR "Treatment Adherence and Compliance" OR "Therapeutic Adherence and Compliance" OR "Treatment Adherence" OR "Adherence, Treatment" OR "Adherence, Therapeutic" OR "Therapeutic Adherence" OR "Medication Adherence" OR "Medication Noncompliance" OR "Medication Nonadherence" OR "Medication Non-Adherence" OR "Non-Adherence, Medication" OR "Nonadherence, Medication" OR "Noncompliance, Medication" OR "Medication Non Adherence" OR "Non-Compliance, Medication" OR "Medication Non	168

Compliance" OR "Medication Non-Compliance" OR "Medication Compliance" OR "Compliance, Medication" OR "Adherence, Medication" OR "Persistence, Medication" OR "Medication Persistence") AND ("Surveys and Questionnaires" OR "Community Surveys" OR "Surveys, Community" OR "Community Survey" OR "Survey, Community" OR "Questionnaires and Surveys" OR Survey OR Questionnaires OR Questionnaire OR Surveys OR Nonrespondent OR Nonrespondents OR "Questionnaire Designs" OR "Questionnaire Design" OR "Design, Questionnaire" OR "Designs, Questionnaire" OR "Baseline Survey" OR "Surveys, Baseline" OR "Survey, Baseline" OR "Baseline Surveys" OR "Survey Method" OR "Methods, Survey" OR "Survey Methods" OR "Survey Methodology" OR "Methodology, Survey" OR "Repeated Rounds of Survey" OR Respondents OR Respondent OR "Validation Studies as Topic")

Study selection

The EndNote® 7.5 was used to remove duplicates. The online application Rayyan QCRI was employed for the selection process of the studies, which was developed in two steps. Firstly, titles and abstracts were screened, and second, a full read was performed to select the articles. Two reviewers (MFSP and MSV) performed independent screenings of retrieved articles. Disagreements were resolved with the participation of a third reviewer (MAPM).

Extraction of data

A data extraction form was used for data collection. The information of interest encompassed author, year, country, study design, number of study participants, age, sex, indications of oral anticoagulation, length of warfarin use, quality assessment of studies, instrument to measure adherence, cutoff points, data collection method, study setting, adherence rates, and factors associated with adherence.

The risk of bias was minimized by involving two independent reviewers (MFSP and MSV) in the process of selecting articles and data extraction. Disagreements were also resolved by the participation of a third reviewer (MAPM). A meta-analysis was not performed due to the heterogeneity of studies and the observational design of most of them. The results were compiled as an in-depth narrative summary.

Quality assessment

Two authors (MFSP and MSV) independently performed a critical appraisal of the selected studies. The evaluation of cross-sectional studies was performed using the Agency for Research and Health Quality (AHRQ) Methodology Checklist tool for Cross Sectional/Prevalence Studies [10], which consists of 11 items, with the answers “yes,” “no,” or “unclear.” The studies were rated with “low quality” (0–3 “yes”), “moderate quality” (4–7 “yes”), or “high quality” (8–11 “yes”). The cohort study was

assessed as proposed by Newcastle–Ottawa Scale [11], considering high (8–9 stars), medium (6–7 stars), or low (< 6 stars) quality. Non-randomized controlled studies were evaluated using the Cochrane Collaboration’s ROBINS-I tool [12] to assess the risk of bias of the studies at four levels (low, moderate, serious, and critical risk of bias).

Results

Flow of included studies

A total of 1156 records were retrieved after running the initial search. Overall, 19 studies [13–31] met the inclusion criteria of this systematic review, being selected for qualitative synthesis. A manual search was performed, with no identification of any study meeting the eligibility criteria. The flowchart of the process of selecting studies is depicted in Fig. 2.

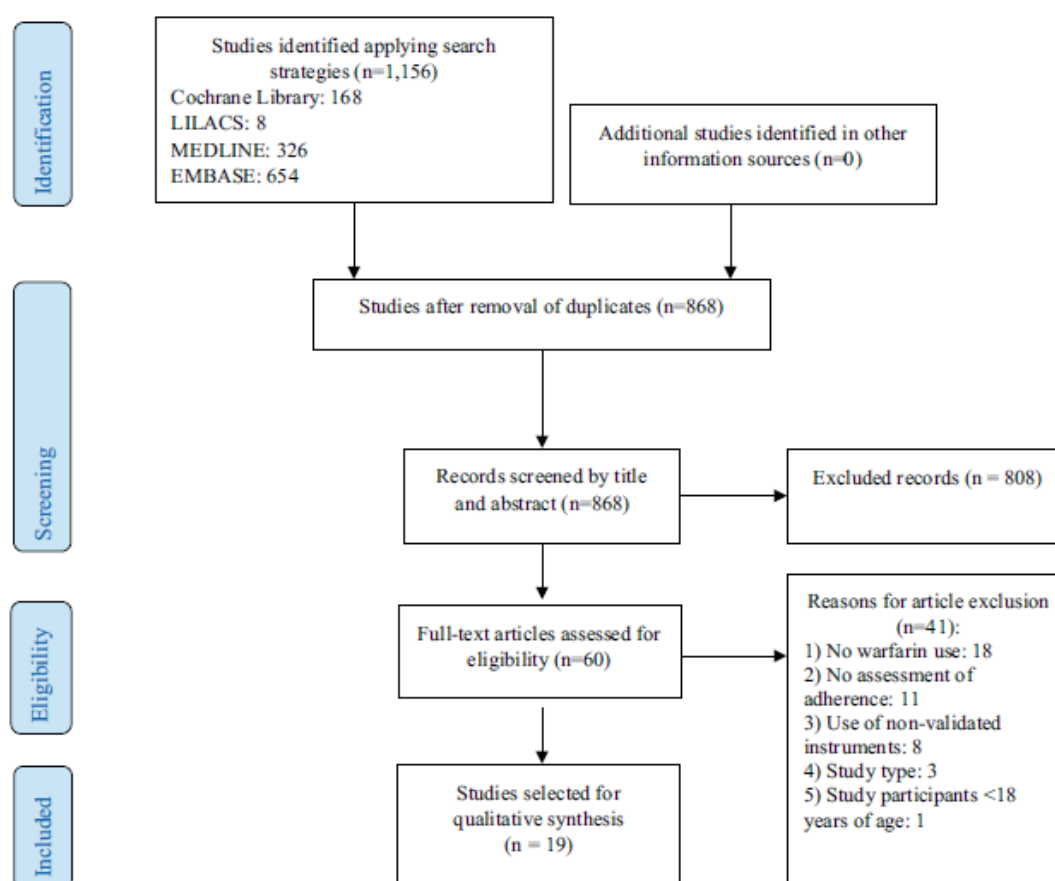


Fig. 2 Selection of articles using instruments to assess adherence to oral anticoagulation with warfarin

General characteristics of included studies

Data extracted from the selected studies are summarized in Table 2. Seventeen cross-sectional studies, one cohort study, and one quasi-experimental study were included, with a publication range from 2009 to 2019. Brazil was the most cited country for the conduction of studies [19, 22, 25], followed by Australia [21, 23], Saudi Arabia [14, 24], and China [26, 31]. The language of publication was English for most articles, except for one article [17] published in Portuguese from Portugal and for three articles [19, 22, 25], published in Brazilian Portuguese.

The number of participants ranged from 18 to 1742 individuals, with the proportion of male sex ranging from 31.9 to 78.0%. The mean age was 65.2 years, even though four studies [14, 19, 21, 26] presented participant ages by categories. The main indication for long-term oral anticoagulation was AF, found in 11 studies [13–15, 17–19, 21, 23, 26, 28, 30, 31]. Only six studies [13, 14, 20, 27, 29, 31] presented the minimum length of oral anticoagulation, ranging from three to six months. Some of these [16, 22, 25, 27] reported the average time of oral anticoagulation, with a range of 2.0–5.8 years, that is, during the treatment persistence period.

Quality assessment

The application of the AHRQ Checklist tool of the Methodology for Cross-Sectional/Prevalence Studies [10] revealed that 16 of 17 studies were considered of moderate quality [13–17, 19, 21–25, 27–31] (Table 2) and one of low quality [18]. The cohort study [26] was considered to be of high quality when assessed by the Newcastle-Ottawa Scale [11], while the quasi-experimental study [20] was assessed with a risk of severe bias by the ROBINS-I tool [12]. The details of the quality assessments for each of the studies are described in Appendixes 1 (Newcastle-Ottawa), 2 (ROBINS-I), and 3 (AHRQ).

Table 2 Characteristics of included studies and instruments in the systematic review and quality assessment.

Author/ year	Country	Study design	Number of study participants	Age (years)	Male sex	Indications for oral anticoagulation	Warfarin use time	Quality Assessment	Instrument to measure adherence	Cutoff points	Data collection method	Study setting	Adherence rates	Factors associated with adherence
Ababneh et al., 2016 [13]	Jordan	cross- sectional	331	56.7± 15.1	47%	AF (40%), DVT (26%), HVP (20%)	at least six months	moderate quality (AHRQ)	MMAS-8 (Arabic version)	<8: non- adherence 8: adherence	face-to-face interview	hospital	54%	secondary education level and above_(OR 2.05, 95% CI [1.07-3.99]), patients 40-59 years (OR 3.08, 2.77, 95% CI [1.39-7.03, 1.26-6.2], education on warfarin therapy (OR=2.06, 95% CI [1.29-3.30] p=0.002).
Balkhi et al., 2018 [14]	Saudi Arabia	cross- sectional	298	41.3% >60.0 years	65.1%	AF (37%), HVP (36%)	at least six months	moderate quality (AHRQ)	MMAS	at least 1 positive: non- adherence	face-to-face interviews	AC	31.8%	secondary education level and above [OR 1.8 (1.1–3.0), (p=0.022)], satisfaction with anticoagulation therapy [OR 2.2 (1.3–3.7), (p=0.002)]

Author/ year	Country	Study design	Number of study participants	Age (years)	Male sex	Indications for oral anticoagulation	Warfarin use time	Quality Assessment	Instrument to measure adherence	Cutoff points	Data collection method	Study setting	Adherence rates	Factors associated with adherence
Bennaghmouch et al., 2019 [15]	Netherlands	cross- sectional	765, warfarin 50.9%,	warfarin 70.6± 8.8, and DOACs 70.3±9.1	70.4% warfarin, 64.6% DOACs	AF (100%)	not reported	moderate quality (AHRQ)	MMAS-8 (Dutch version)	<8: non- adherence; 8: adherence,	self-report questionnaires	hospital	warfarin: 24.4%, DOACs: 18.1%	not reported
Castellucci et al., 2015 [16]	Canada	cross- sectional	500, warfarin 74%	63.0 (18.0- 92.0)	57%	VTE (72%), AF (18%)	mean 2 years	moderate quality (AHRQ)	MMAS	at least 1 positive: non- adherence	self-report questionnaires	AC	warfarin: 56.2%, DOACs: 57.1%	age (OR 1.02; 95% CI [1.01- 1.03]), female sex (OR 1.58; 95% CI [1.10- 2.27]), use of concomitant oral medications (OR 2.78; 95% CI [1.67-4.63])
Fernandes et al., 2019 [17]	Portugal	cross- sectional	60, warfarin 30%	78.6±8.0	51.7%	AF (100%)	not reported	moderate quality (AHRQ)	BMQ and MTA (Portuguese version)	2 or more positive responses: non- adherence (BMQ), higher values: higher adherence (MTA)	face-to-face interviews	hospital	BMQ: 63.3% (warfarin: 83.3%, DOAC: 54.8%), MTA: 5.6±0.6, (warfarin: 5.9±0.3, NOAC:	not reported

Author/ year	Country	Study design	Number of study participants	Age (years)	Male sex	Indications for oral anticoagulation	Warfarin use time	Quality Assessment	Instrument to measure adherence	Cutoff points	Data collection method	Study setting	Adherence rates	Factors associated with adherence
													5.5± 0.7)	
Jorgensen et al., 2013 [18]	United Kingdom	cross- sectional	311	66.0 (19.0- 95.0)	59%	AF (53%), pulmonary embolism (24%), DVT (14%)	not reported	low quality (AHRQ)	BMQ	1 or more to first question and/or took warfarin for less for seven days: non- adherence	face-to-face interviews	AC	76%	no association was found
Kitahara et al., 2014 [19]	Brazil	cross- sectional	50	(47.0- 102.0)	58%	AF (64%), events embolic (18%), HVP (18%).	one month - 21 years	moderate quality (AHRQ)	MMAS	at least 1 positive: non- adherence	face-to-face interviews	AC	64.0%	not reported
Lee et al., 2016 [20]	United States	quasi- experime ntal	18	67.3	78%	Not reported	four months-29 years	risk of severe bias (ROBINS-1 tool)	MMAS-8	a higher score: better adherence	Not reported	AC	baseline: 7.18 (4.75- 8.00), 3- month follow-up: 7.15 (5.00- 8.00)	not reported
Obamiro et al., 2018 [21]	Australia	cross- sectional	386, warfarin 25.9%	69.1% > 65.0 years	31.9%	AF (100%)	<2 years: 38.6%	moderate quality (AHRQ)	MMAS-8	<6: low adherence, 6- 7: medium	online	online using Facebook	54.9%, warfarin: 28.3%	women (OR 1.7; 95% CI [1.1-2.6];

Author/ year	Country	Study design	Number of study participants	Age (years)	Male sex	Indications for oral anticoagulation	Warfarin use time	Quality Assessment	Instrument to measure adherence	Cutoff points	Data collection method	Study setting	Adherence rates	Factors associated with adherence
										adherence, 8: high adherence				P=0.02), ≥ 65 years (OR 0.5; 95% CI [0.3- 0.9]; P=0.01)
Oliveira- Kamakura et al., 2019 [22]	Brazil	cross- sectional	99	58.6	55.6%	ischemic stroke (100%)	mean 5.5 years	moderate quality (AHRQ)	MTA (Brazilian Portuguese version)	1-4: non- adherence, ≥ 5 : adherence	face-to-face interviews	hospital	75.8%	not reported
Rolls et al., 2017 [23]	Australia	cross- sectional	48, warfarin 35.4%	76.4 \pm 8.7	77.1%	nonvalvular AF (100%)	<3 months: 2.1%, 3-12 months: 10.4%, 1-2 years: 12.5%, >2 years: 75%	moderate quality (AHRQ)	MMAS-8 (Chinese version)	<8: non- adherence; 8: adherence	face-to-face interviews	patients' home	47.9%	knowledge on anticoagulation (OR 1.050, 95% CI [1.003- 1.100] P=0.036)
Shilbayeh et al., 2018 [24]	Saudi Arabia	cross- sectional	101	55.1 \pm 17.4	40%	DVT (43%), Stroke (11%), AF (42%)	not reported	moderate quality (AHRQ)	MMAS-8 (Arabic version)	<8: non- adherence; 8: adherence,	self-report questionnaires	AC	32.7%	no association
Souza, Colet and Heineck, 2018 [25]	Brazil	cross- sectional	60	65.3 \pm 13.7	48.3%	thromboembolic diseases (42%), HVP (38%)	mean 5.8 \pm 5.0 years, <24 months: 31.7%, >24 months: 68.3%	moderate quality (AHRQ)	MMAS-8 (Brazilian Portuguese version)	<8: non- adherence; 8: adherence,	face-to-face interviews	primary health setting	13.30%	not reported

Author/ year	Country	Study design	Number of study participants	Age (years)	Male sex	Indications for oral anticoagulation	Warfarin use time	Quality Assessment	Instrument to measure adherence	Cutoff points	Data collection method	Study setting	Adherence rates	Factors associated with adherence
Tang et al., 2017 [26]	China	cohort	TEF: 174, N: 25	TEF: 36.0- 91.0, N: 39.0-89.0	TEF: 60.3%, N: 56.0%	acute ischemic stroke combined with AF (100%)	not reported	high quality (Newcas-tle- Ottawa)	MMAS-8 (Chinese version)	<6: low adherence, 6 to 7.75: medium adherence, 7.75-8: high adherence	face-to-face interviews	hospital	TEF: 58.0%, group N: 36.0%	not reported
Tulek et al., 2019 [27]	Turkey	cross- sectional	99	68.6± 8.9 (46.0- 93.0)	54.5%	stroke (100%)	at least six months - 4.2±3.3	moderate quality (AHRQ)	MMAS	0-3: moderate or low adherence, 4: high adherence	face-to-face interviews	hospital	79.8%	school, literate patient (3.00±1.26 vs. 3.57±0.95, p=0.007), married (3.02±1.32 vs3.50±0.95, p=0.053), Non- dependence on medication (2.97 ± 1.21 vs 3.50 ± 1.05, p=0.005), no history of adverse effect (2.93 ± 1.32 vs 3.49 ± 1.00, p=0.018)

Author/ year	Country	Study design	Number of study participants	Age (years)	Male sex	Indications for oral anticoagulation	Warfarin use time	Quality Assessment	Instrument to measure adherence	Cutoff points	Data collection method	Study setting	Adherence rates	Factors associated with adherence
Volterrani et al., 2018 [28]	Italy	cross- sectional	1742, warfarin 43.9%	72.51 (30.0– 90.0)	54.6%	AF (100%)	not reported	moderate quality (AHRQ)	MMAS	0-2: poor adherence, 3- 4: good adherence	face-to-face interview	hospital	warfarin: 75.7% DOACs: 88.5%	not reported
Wang, Kong and Ko, 2012 [29]	Singapore	cross- sectional	151	56.0 ± 14.4	52.3%	AF (24%), DVT (47%)	at least three months	moderate quality (AHRQ)	MMAS-8	a higher score: better adherence.	face-to-face interview	AC	31.1%	not reported
Yahaya et al., 2009 [30]	Malaysia	cross- sectional	52	58.7 ± 9.5	48.0%	AF with factors for stroke (61%), HVP (25%)	not reported	moderate quality (AHRQ)	MMAS	0-1: good adherence, 2- 4: poor adherence	face-to-face interview	AC	76.1%	not reported
Zhao et al., 2017 [31]	China	cross- sectional	288	59.2± 12.2	62.2%	AF (100%)	at least six months	moderate quality (AHRQ)	MMAS-8 (Chinese version)	0-5: non- adherence, 6- 8: adherence	face-to-face interview	hospital	67.7%	high knowledge scores (OR 1.81, 95% CI [1.51–2.15]), stronger beliefs in the need for warfarin (OR 1.17, 95% CI [1.06-1.29]), ≥50 years (p=0.01), cardiovascular disorders (p<0.05)

Abbreviations: AF, atrial fibrillation; AHRQ, Agency for Research and Health Quality; BMQ, Brief Medication Questionnaire; CI confidence interval; DOACs, direct oral anticoagulants; DVT, deep vein thrombosis; HVP, heart valve prosthesis; MMAS, Morisky Medication Adherence Scale; MMAS-8, Morisky Medication Adherence Scale; MTA, Measurement of Treatment Adherence; AC, anticoagulation clinic; OR, odds ratio; TEF, Treatment-Education-Follow-up; VTE, venous thromboembolism.

Content of adherence scales

Overall, four scales of medication adherence to warfarin therapy were identified in the selected studies, encompassing MMAS, MMAS-8, and Measurement of Treatment Adherence (MTA), contained items with specific questions about patients' behavior on the use of the medication. At last, Brief Medication Questionnaire (BMQ) appearing in two studies [17, 18], contained items that led to information about barriers and determinants of adherence, such as patients' difficulties in buying and unpacking the medication. One of the studies employed a combination of two instruments to assess adherence (BMQ and MTA) [17]. All these adherence scales explored forgetfulness as a barrier to adherence and contain items that seek to identify if there was discontinuation of treatment.

The MMAS instrument was used in its original format in studies that used it [14, 16, 19, 27, 28, 30], while MMAS-8 was used in the original format in only three studies [20, 21, 29]. The MTA scale was used in the Portuguese version developed in Portugal in two studies [17, 22], while the BMQ scale was used in its original version in one of the studies [18] and in the Portuguese version developed in Brazil in another [17].

Each instrument has a different number of items. The MMAS has four items, the MMAS-8 eight, and the MTA seven. The BMQ has three groups of items, the first with six items, the second with two, and the third with five. The scales were applied in different ways, as presented in Table 2. Fourteen studies [13, 14, 17–19, 22, 23, 25–31] employed the scales by face-to-face interviews, three [15, 16, 24] by self-report questionnaires, and one [21] using online forms. The study settings were predominantly anticoagulation clinics [14, 16, 18–20, 24, 29, 30], followed by hospital environment, with no department specifications [17, 22, 26, 31].

Adherence to warfarin therapy

The rate of adherence to warfarin therapy ranged from 13.3 to 83.3% (Table 2). Regarding the scales, the proportion of adherence to warfarin therapy ranged from 31.8 to 79.8%, 13.3 to 67.7%, and 76 to 83.3% of patients, using the MMAS, the MMAS-8, and the BMQ, respectively. As for adherence to the MTA scale, one study [22] showed a rate of 75.8%, while the other [17] presented no adherence rate, only the result of the average score found (5.9 ± 0.3) on the applied scale.

Regarding the cutoff points to assess adherence to drug therapy, studies that used the original version of the MMAS-8 used three categories to assess adherence (< 6: low adherence, 6–7: medium adherence, 8: high adherence) [21] or considered the highest score for better adherence [20, 29].

Most studies that used adapted versions (Arabic, Dutch, Portuguese, Chinese) established eight exact points to classify adherence to the treatment [13, 15, 23–25]. Studies that used MMAS considered non-adherence when there was at least one positive response [14, 16, 19] or used different adherence categories [27, 28, 30]. The studies employing the MTA [17, 22] and the BMQ [17, 18] used different methods to categorize the results of adherence.

The study performed by Kitahara et al. [19] assessed adherence to warfarin therapy, as well as the factors associated with the adequate use of the medication [19]. The authors highlighted that the risk of bleeding was one of the biggest concerns among respondents (62.0%), followed by the occurrence of minor bleeding (40.0%) and the need for frequent blood tests (34.0%).

Approaches to assess adherence scales

Self-reported adherence scales were evaluated in five selected studies [22, 24, 25, 29, 31], according to Table 3. Four scales [22, 24, 25, 29] used the international normalized ratio (INR) values within the therapeutic range for comparison of results. Sensitivity and specificity ranged from 0.33 to 0.84 and 0.09 to 0.68, respectively.

Three studies assessed the psychometric properties of the MMAS-8 [24, 29, 31], all of which assessed reliability according to internal consistency, with an interval of 0.56–0.71 for Cronbach's α coefficient. The only study [31] that presented an adequate reliability of the instrument did not evaluate other psychometric properties, sensitivity, specificity, or positive and negative predictive values.

Discussion

Summary of evidence Through this systematic review, including 19 studies, four scales (MMAS, MMAS-8, MTA, BMQ) were identified to measure adherence to warfarin therapy. This assessment of adherence is particularly relevant in the context of warfarin use due to its narrow therapeutic index and the risk of adverse drug events. The use of validated instruments may contribute to the appropriate assessment of drug therapy;

however, there are few validated instruments to assess adherence to treatment with warfarin, specifically.

Most selected studies did not specify if adherence has been assessed in the initiation, implementation, or discontinuation phase of the medication process. Some studies [13, 14, 27, 29, 31] mentioned the lower limit of warfarin use, which varied from three to six months, but did not differentiate adherence aspects related to the initiation phase, which requires the adaptation to drug use from patients. Non-adherence to medications can occur, such as the delay or failure to start the prescribed treatment, in the suboptimal implementation of the dosage regimen or early discontinuation of treatment [4]. Thus, the identification of the adherence phase may contribute to establishing more effective interventions to improve treatment outcomes.

In general, the evaluation of the methodological quality of the selected studies indicated moderate quality. It is noteworthy that the studies did not follow a standard method for the application of the scales, both with regard to the study design and technique in the application of the instrument to assess treatment adherence. This fact brought difficulties in the attempt to compare adherence rates among studies, including those who used the same self-report instrument.

In view of the different versions of adherence scales, several cutoff points were presented to identify non-adherent patients. This finding runs in line with a previous systematic review, which reported that the self-report medication adherence scales used several cutoff points to assess medication adherence [9], which in turn makes it difficult to compare the results of assessing adherence to warfarin treatment among studies that used the same instrument. It is important to state that adaptations of the validated scales, including cutoff points, must undergo validation procedures in order to maintain the reliability of the scale. Scales containing modifications not systematically evaluated must be analyzed before use in clinical practice or research.

Most studies included in this review employed instruments with a general approach to assess medication adherence, targeting no specific disease or treatment, as well as specificities of drug therapy. Regarding warfarin therapy, there are relevant recommendations apart from drug administration that should be taken into account for treatment success, involving the risk of bleeding, dietary vitamin- K intake, drug-drug interactions, alcohol use, and herbal medicines.

Considering the definition of adherence suggested by the World Health Organization, the selected articles did not employ the approach of the multidimensional concept in the studied instruments. Adherence is an essential aspect to achieve success in drug therapy and requires health-related behaviors that extend beyond the proper administration of prescribed drugs [5]. Some articles included in this review used international normalized ratio (INR) control or time in therapeutic range (TTR) as a measure of comparison in the context of validation of instruments applied in the studies (Table 3). It is noteworthy that INR control or TTR may bring limitations to measure adherence given that variations in the oral anticoagulation control are not influenced only by adherence failures. Even a patient deemed to be adherent to drug therapy may present poor INR control or undesirable TTR levels due to inadequate warfarin dose adjustments or modifications in the use of concomitant medications.

Table 3 Assessment of adherence scales for warfarin treatment.

Author/year	Instrument used	Comparison measure of adherence	Sensitivity	Specificity	Estimates of Cronbach's α	Other assessments
Oliveira-Kamakura et al., 2019 [22]	MTA	INR	0.77	0.26	Not reported	Not reported
Shilbayeh et al., 2018 [24]	MMAS-8	INR	0.33	0.68	0.65	Convergent validity - was not demonstrated ($r=-0.012$, $p=0.908$)
Souza, Colet, and Heineck, 2018 [25]	MMAS-8	INR	0.84	0.09	Not reported	PPV: 61.5% of the non-adherent had poor INR control NPV: 25.0% of the adherent had good INR control
Wang, Kong, and Ko, 2012 [29]	MMAS-8	INR	0.73	0.35	0.56	Confirmatory factor analysis: unidimensional (RMSEA = 0.03) PPV: 49.5% of the non-adherent had poor INR control NPV: 60.5% of the adherent had good INR control
Zhao et al., 2017 [31]	MMAS-8	Not reported	Not reported	Not reported	0.71	Not reported

Abbreviations: MMAS-8, Morisky Medication Adherence Scale; MTA, Measurement of Treatment Adherence; INR, International Normalized Ratio; r , Spearman's rank-order correlation coefficients; RMSEA, root mean square error of approximation; PPV, positive predictive value; NPV, negative predictive value

The MMAS was developed and validated in 1986 to assess self-reported adherence to the treatment of systemic arterial hypertension with inadequate reliability (Cronbach's $\alpha = 0.61$). The scale items address barriers to the use of medications and allow health professionals to reinforce positive compliance behaviors [32]. The employment of Cronbach's α coefficient to verify internal consistency is considered adequate when $\alpha > 0.70$ [33]. The MMAS was used in six studies [14, 16, 19, 27, 28, 30] of this review. Although it has been used in some studies to assess adherence to warfarin treatment, the instrument's psychometric properties have not been tested for this purpose.

The MTA is comprised of seven items that assess the individual's behavior in relation to the daily use of drugs [17]. The scale was adapted in 2001 from the MMAS scale by validating additional items and presented a good internal consistency (Cronbach's $\alpha = 0.74$) when applied to individuals with hypertension and type II diabetes [34]. In the context of oral anticoagulation, however, the MTA presented inadequate reliability (Cronbach's $\alpha = 0.60$) [35]. One of the included studies [22] demonstrated the capacity of MTA to correlate adherence to warfarin therapy with INR values within a therapeutic range, presenting high sensitivity, although with low specificity.

The MMAS-8 was developed in 2008 from the MMAS scale, complemented with items that address the circumstances surrounding the adherence behavior, presenting good validity and high reliability (Cronbach's $\alpha = 0.83$) for patients with hypertension. The scale is simple to understand and easy to administer, and can be easily incorporated into clinical practice [36]. The scale was validated in patients with chronic diseases, including hypertension, diabetes mellitus, inflammatory bowel disease, and postmenopausal osteoporosis. However, among the studies that evaluated the application of the MMAS-8 in patients on warfarin, only one [31] found adequate instrument reliability, but did not evaluate other psychometric properties, such as sensitivity, specificity, or positive and negative predictive values. None of them presented items that investigated aspects beyond the administration of warfarin [24, 29, 31].

Despite the adaptations of the MMAS-8, conducted by Wang, Kong, and Ko [29] regarding the context of warfarin use, after the evaluation of psychometric properties, the reliability of the MMAS-8 was deemed to be inadequate. The authors related the result to the low variability of the scale scores, discussing that the items should cover specific dimensions of warfarin use to improve the internal consistency of the scale [29]. The low specificity found by Souza, Colet, and Heineck [25] led to the conclusion that the MMAS-8 was not a good method to verify adherence to warfarin therapy [25]. The BMQ scale, developed in 1999, was the only scale identified that measured other aspects besides the behavior of taking medication.

The BMQ consisted of three groups that identify the regimen, beliefs, and treatment memories, which can influence medication adherence and guide the design of personalized interventions to improve treatment results [9, 17, 37]. None of the selected studies evaluated reliability, sensitivity, or specificity of the BMQ, and did not add

specific aspects of warfarin therapy, such as frequent laboratory monitoring and appointments, dosing regimen, consumption of foods rich in vitamin K and attention to signs of thromboembolic and hemorrhagic events. These aspects involve adherence and can affect INR control [29].

Most articles have been developed in low- and middleincome countries, portraying the utility of warfarin in these countries and reinforce the need of additional studies on the topic. Thus, methodological studies involving the application instruments to assess adherence to warfarin therapy play an important role in these countries, even with the introduction of DOACs.

Future directions

Assessing adherence to warfarin treatment can be useful for patients, healthcare professionals, and managers, since this information could facilitate the planning of medication safety strategies and the facing of problems resulting from non-adherence. The use of reliable instruments to assess adherence could enable professionals to design more effective patient-centered strategies for those on warfarin, including lifestyle changes to improve INR control.

The studies selected for this systematic review were limited to the assessment of adherence to the isolated use of the medication. In the case of warfarin, the success of treatment also depends on other factors, such as diet, laboratory monitoring, and caution while taking concomitant medications. The development of a more comprehensive instrument addressing additional domains of warfarin therapy would be more complete in the identification of non-adherent patients with higher risk of complications and would bring potential benefits for patient care. Future studies should broaden the investigation of adherence scales to warfarin therapy to be validated for research and clinical practice.

Limitations

Although we strictly follow the recommended methodology for systematic reviews and comprehensive measures for recovering the literature, relevant or unpublished studies may not have been found in our search. In addition, most of the studies found were observational and classified with moderate quality. We should also consider the wide heterogeneity of the scales, studied population, data collection methods, applicability in

a specific environment, and methods to assess medication adherence. Thus, based on these findings, it was impossible to indicate an adherence scale to be applied in clinical practice.

Conclusion

In this systematic review, four validated instruments were found to assess adherence to warfarin therapy, even though focused solely on the isolated use of the medication. No adapted and validated instruments addressing the specificities of warfarin therapy were found in this review. Future studies should broaden the investigation of adherence scales applied to warfarin therapy with additional domains of treatment to allow for a more complete assessment of non-adherence and potentially contribute to improvements in patient care.

Author contribution

MSV, MFSP, and MAPM participated in the conception and design of the study; MSV and MFSP independently screened articles according to inclusion criteria. MAPM acted as the third reviewer of article selection. MSV and MFSP extracted data from selected articles. MSV, MFSP, and MAPM participated in the plan and conduction of statistical analysis. MSV drafted the manuscript. MSV, MFSP, CCV, CBF, WJFNS, VEA, and MAPM interpreted results. All authors made substantial contributions to the interpretation of data, critically reviewed and revised the work, approved the version to be published, and agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

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.

Data availability Data sharing is not applicable to this article as no datasets were generated or analyzed during the current study.

Declarations

Conflict of interest The authors declare no competing interests.

References

1. Sucker C, Litmathe J, Berthold HK (2019) Oral anticoagulation in atrial fibrillation: differential therapy with non vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOAC) and vitamin K antagonists (VKA). *MMW Fortschr Med* 161(6):15–23
2. De Caterina R, Ageno W, Agnelli G, Chan NC, Diener HC, Hylek E, Raskob GE, Siegal DM, Verheugt FWA, Lip GYH, Weitz JI (2019) The non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in heart disease: Section V—special situations. *Thromb Haemost* 119(1):14–38
3. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, Albaladejo P, Antz M, Desteghe L, Haeusler KG, Oldgren J, Reinecke H, Roldan-Schilling V, Rowell N, Sinnaeve P, Collins R, Camm AJ, Heidbüchel H (2018) ESC Scientific Document Group. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 39(16):1330–1393
4. Vrijens B, De Geest S, Hughes DA, Przemyslaw K, Demonceau J, Ruppard T, Dobbels F, Fargher E, Morrison V, Lewek P, Matyjaszczyk M, Mshelia C, Clyne W, Aronson JK, Urquhart J (2012) A new taxonomy for describing and defining adherence to medications. *Br J Clin Pharmacol* 73(5):691–705
5. World Health Organization (2003) Adherence to long term therapies: evidence for action. http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_report/en/. Accessed 20 jul. 2020
6. Stirratt MJ, Dunbar-Jacob J, Crane HM, Simoni JM, Czajkowski S, Hilliard ME, Aikens JE, Hunter CM, Velligan DI, Huntley K, Ogedegbe G, Rand CS, Schron E, Nilsen WJ (2015) Self-report measures of medication adherence behavior: recommendations on optimal use. *Transl Behav Med* 5(4):470–482
7. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Group P (2009) Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS medicine* 6(7):e1000097–e1000097
8. Praxedes MFS, Vianna MS, de Sousa WJFN, Bartolazzi F, de Araújo VE, Martins MAP (2019) Instruments for the assessment of patient adherence to oral anticoagulation with warfarin protocol for a systematic review. *Medicine (Baltimore)* 98(42):e17323.
9. Nguyen TMU, Caze AL, Cottrell N (2014) What are validated self-report adherence scales really measuring?: a systematic review. *British Journal of Clinical Pharmacology* 77(3):427–445
10. Rostom A, Dubé C, Cranney A, Saloojee N, Sy R, Garrity C, Sampson M, Zhang L, Yazdi F, Mamaladze V, Pan I, McNeil J, Moher D, Mack D, Patel D (2004) Celiac Disease. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US). Evidence Reports/Technology Assessments, No. 104. Appendix D. Quality Assessment Forms. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK35156/>. Accessed 20 jul. 2020
11. Wells G, Shea B, O’Connell D, Peterson j, Welch V, Losos M, Tugwell P (2000) The Newcastle–Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of non-randomized studies in meta-analysis. http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp Accessed 20 jul. 2020
12. Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, Savovic J, Schulz KF, Weeks L, Sterne JÁ (2011) The cochrane collaboration’s tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 343:d5928
13. Ababneh MA, Al-Azzam SI, Alzoubi KH, Rababa’h AM (2016) Adherence in outpatients taking warfarin and its effect on anticoagulation control in Jordan. *Int J Clin Pharm* 38:816–821

14. Balkhi B, Al-Rasheedi M, Elbur AI, Alghamadi A (2018) Association between satisfaction with and adherence to warfarin therapy on the control of international normalized ratio: a hospital-based study in Saudi Arabia. *Saudi Pharm J* 26:145–149
15. Bennaghmouch N, de Veer AJWM, Zivelonghi C, van Dijk L, Ten Berg JM (2019) First report of a comparative patient-oriented perspective on the use of non-vitamin-K oral anticoagulants or vitamin-K antagonists in atrial fibrillation: patients' experiences, side-effects and practical problems leading to non-adherence. *Neth Heart J* 27(12):596–604
16. Castellucci LA, Shaw J, van der Salm K, Erkens P, Le Gal G, Petrcich W, Carrier M (2015) Self-reported adherence to anticoagulation and its determinants using the Morisky medication adherence scale. *Thromb Res* 136(4):727–731
17. Fernandes L, Sargento-Freitas J, Milner J, Silva A, Novo A, Gonçalves T, Marinho AV, Mariano Pego G, Cunha L, António N (2019) Ischemic stroke in patients previously anticoagulated for non-valvular atrial fibrillation: Why does it happen? *Rev Port Cardiol* 38(2):117–124
18. Jorgensen AL, Hughes DA, Hanson A, van Eker D, Toh CH, Pirmohamed M, Williamson PR (2013) Adherence and variability in warfarin dose requirements: assessment in a prospective cohort 14(2):151–163
19. Kitahara ST, Silva EA, Fagundes DJ, Costa LMA, Ferraz RF, Costa FAA (2014) Avaliação da variação de razão normalizada internacional em pacientes anticoagulados através de metodologia diferenciada. *Rev bras cardiol* 27(5):342–348
20. Lee JA, Evangelista LS, Moore AA, Juth V, Guo Y, Gago-Masague S, Lem CG, Nguyen M, Khatibi P, Baje M, Amin AN (2016) Feasibility study of a mobile health intervention for older adults on oral anticoagulation therapy. *Gerontol Geriatr Med* 2(2333721416672970)
21. Obamiro KO, Chalmers L, Lee K, Bereznicki BJ, Bereznicki LR (2018) Adherence to oral anticoagulants in atrial fibrillation: an Australian survey. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 23(4):337–343
22. Oliveira-Kumakura ARS, Pacheco I, de Oliveira HC, Rodrigues RCM (2019) Relationship between anticoagulant medication adherence and satisfaction in patients with stroke. *J Neurosci Nurs* 51(5):229–234
23. Rolls CA, Obamiro KO, Chalmers L, Bereznicki LRE (2017) The relationship between knowledge, health literacy, and adherence among patients taking oral anticoagulants for stroke thromboprophylaxis in atrial fibrillation. *Cardiovasc Ther* 35(6):<https://doi.org/10.1111/1755-5922.12304>
24. Shilbayeh SAR, Almutairi WA, Alyahya SA, Alshammari NH, Shaheen E, Adam A (2018) Validation of knowledge and adherence assessment tools among patients on warfarin therapy in a Saudi hospital anticoagulant clinic. *Int J Clin Pharm* 40(1):56–66
25. Souza TF, Colet CF, Heineck I (2018) Knowledge and information levels and adherence to oral anticoagulant therapy with warfarin in patients attending primary health care services. *J vasc brasileiro* 17(2):109–116
26. Tang T, Zhang X, Tao T, Sun A, Qiu S, Zhang F, Xie B, Jiao X, Liu X, Tan L (2017) Impact of the disease management model of “treatment-education-follow-up” on anticoagulant therapy in patients with stroke and atrial fibrillation. *Biomedical Research (India)* 28(16):7195–7201
27. Tülek Z, Dünya CP, Çiftçioğlu RR, Dereci H (2019) Determination of factors that impact adherence to warfarin in patients with stroke. *Turk J Neurol* 25(3):146–152
28. Volterrani M, Iellamo F, Alberto C, Pasquale A, Salvatore P, Massimo P, Marco M, Lucia U, Cesare P, Bruno R, Enrico P (2018) SICOA (Società Italiana Cardiologia

- Ospedalità Accreditata) Investigators. NOAC in “real world” patients with atrial fibrillation in Italy: results from the ISPAF-2 (Indagine Sicoa Paziente Con Fibrillazione Atriale) survey study. *Intern Emerg Med* 13(7):1069–1075
29. Wang Y, Kong MC, Ko Y (2012) Psychometric properties of the 8-item Morisky Medication Adherence Scale in patients taking warfarin. *Thromb Haemost* 108(4):789–795
30. Yahaya AM, Hassali MA, Awaisu A, Shafie AA (2009) Factors associated with warfarin therapy knowledge and anticoagulation control among patients attending a warfarin clinic in Malaysia. *J Clin Diagn Res* 3:1663–1670
31. Zhao S, Zhao H, Wang X, Gao C, Qin Y, Cai H, Chen B, Cao J (2017) Factors influencing medication knowledge and beliefs on warfarin adherence among patients with atrial fibrillation in China. *Patient Prefer Adherence* 11:213–220
32. Morisky DE, Green LW, Levine DM (1986) Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care* 24:67–74
33. Streiner DL, Norman GR (2015) Health measurement scales. A practical guide to their development and use. 5th ed. Oxford: Oxford University Press
34. Delgado AB, Lima ML (2001) Contributo para validação concorrente de uma medida de adesão aos tratamentos. *Psicologia, Saude & Doenças* 2(2):81–100
35. Carvalho ARS, Dantas RAS, Pelegrino FM, Corbi ISA (2010) Adaptation and validation of an oral anticoagulation measurement of treatment adherence instrument. *Rev Latino-Am Enfermagem* 18(3):301–308
36. Morisky DE, Ang A, Krousel-Wood M, Ward HJ (2008) Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 10(5):348–354
37. Svarstad BL, Chewning BA, Sleath BL, Claesson C (1999) The Brief Medication Questionnaire: a tool for screening patient adherence and barriers to adherence. *Patient Educ Couns* 37(2):113–124

5.3 Artigo 3

Artigo submetido para publicação no periódico ‘*International Journal of Nursing Studies*’ (ISSN 0020-7489), no ano 2022.

Development of a multidimensional tool to assess adherence to warfarin therapy: a methodological report

Mayara Sousa Vianna¹, Marcus Fernando da Silva Praxedes², Adriana Silvina Pagano³, Carolina Barbosa Ferreira⁴, Raiane Costa Viana⁵, Daniella Vieira Nascimento⁶, Ilka Afonso Reis⁷, Maria Auxiliadora Parreiras Martins^{8*}

¹ Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais, Av. Pres. Antônio Carlos, 6627, Pampulha, Belo Horizonte, Minas Gerais 31270-901, Brazil. mayarasv@yahoo.com.br

² Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Recôncavo da Bahia, Av. do Cajueiro, Cajueiro, Santo Antonio de Jesus, Bahia, Brazil. marcusfera@yahoo.com.br

³ Faculdade de Letras, Universidade Federal de Minas Gerais, Av. Pres. Antônio Carlos, 6627, Pampulha, Belo Horizonte, Minas Gerais 31270-901, Brazil. apagano@ufmg.br

⁴ Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais, Av. Pres. Antônio Carlos, 6627, Pampulha, Belo Horizonte, Minas Gerais 31270-901, Brazil. carolfbarbosa7@gmail.com

⁵ Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais, Av. Pres. Antônio Carlos, 6627, Pampulha, Belo Horizonte, Minas Gerais 31270-901, Brazil. raiane.vian@gmail.com

⁶ Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais, Av. Pres. Antônio Carlos, 6627, Pampulha, Belo Horizonte, Minas Gerais 31270-901, Brazil. daniellavn@hotmail.com

⁷ Instituto de Ciências Exatas, Universidade Federal de Minas Gerais, Av. Pres. Antônio Carlos, 6627, Pampulha, Belo Horizonte, Minas Gerais 31270-901, Brazil. ilka.reis@gmail.com

⁸ Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais, Av. Pres. Antônio Carlos, 6627, Pampulha, Belo Horizonte, Minas Gerais 31270-901, Brazil. auxiliadorapmartins@hotmail.com

*Corresponding author

ABSTRACT

Introduction: Warfarin therapy is prone to great variability in dose response and risk of complications. The assessment of medication adherence is relevant in clinical practice to help achieving treatment goals and prevent drug-related events.

Objective: To describe the development of a multidimensional tool to evaluate adherence to warfarin therapy.

Methods: The "Tool to assess adherence to warfarin therapy" (TAAW) was conceived considering warfarin intake and other treatment-related dimensions, including causal and effect items of adherence. The development comprised: i) construction of a concept map; ii) proposal of a preliminary version of the tool; iii) assessment by six experts; and iv) semantic analysis through a pre-test with 30 participants.

Results: Fourteen from 35 initially drafted items were discarded and 19 modified, resulting in 21 items covering the following dimensions: intake of warfarin pills (n=10), self-care associated with the use of warfarin (n=7) and health monitoring (n=4). The final version of TAAW included 14 causal and seven effect items.

Conclusion: The multidimensional tool herein developed will be useful for an overall assessment of adherence to warfarin therapy. The TAAW showed adequate content validity, as well as good acceptance and understanding of the items by patients. Further psychometric testing is needed to ensure construct validity and reliability of the instrument. The tool is expected to be used by patients and health professionals, since it will allow planning strategies to improve medication safety and to cope with non-adherence to warfarin therapy.

KEYWORDS: anticoagulants, medication adherence, treatment adherence and compliance, validation study, warfarin

CONTRIBUTION OF THE PAPER

Warfarin therapy involves multiple dimensions.

Adherence assessment is useful in health care.

The TAAW may support treatment safety strategies.

The TAAW presented adequate valid content.

BACKGROUND

Warfarin is a coumarin derivative widely used for oral anticoagulation, being considered a high-risk drug due to its narrow therapeutic index and propensity for adverse events.¹ It is used for primary and secondary thromboprophylaxis, especially when direct oral anticoagulants are contraindicated.² The use of warfarin requires patients to introduce changes in their lifestyle, such as controlling the consumption of foods rich in vitamin K, outpatient monitoring of the International Normalized Ratio, restrictions to take some medications and attention to signs of thromboembolic and hemorrhagic events.³

A recent systematic review identified a higher frequency of non-adherence to treatment among warfarin users (59.0%) when compared to direct oral anticoagulants (36.0%).⁴ Accurate assessment of medication adherence is necessary to help identifying if changes in health outcomes could be attributed to the misuse of medications and to support strategies to improve health interventions. Adherence encompasses health-related behaviors that extend beyond the proper administration of prescribed medications and although several scales have been reported in the literature, there is no golden standard instrument to measure adherence behaviors.⁵

According to the ESPACOMP Medication Adherence Reporting Guideline, the process of adherence can be divided into three phases: initiation, implementation, and discontinuation.⁶ Initiation refers to the beginning of drug therapy and the process continues with the implementation of the dosing regimen. Discontinuation is related to the end of drug therapy. The persistence period occurs between the start and the last dose, just before discontinuation.⁷

Self-report is the most common method for assessing adherence behavior in research and clinical practice. Although self-report measures are available, there is a paucity of rigorously tested measures for convergent or criterion validity, internal consistency, and reliability.⁸ Existing measures of medication non-adherence contain either only causal or effect indicators. Causal indicators can be used to assess the reasons for non-adherence, whereas effect indicators assess the extent of non-adherence. In order to accurately portray medication use behavior, it is necessary to distinguish between causal and effect indicators.⁹ Causal indicators can be classified as perceptual or practical. Perceptual factors arise mainly from internal cognitive processes which include motivation, emotions, or patient perceptions and beliefs about the disease and drug therapy. Practical factors would cover the external environmental factors related to the individual, drug therapy, or society.¹⁰

Assessment of medication adherence is relevant in clinical practice to screen patients in need of more frequent follow-up visits and/or educational interventions. This can be facilitated with the employment of reliable instruments to assess adherence to warfarin therapy. A recent systematic review investigated validated instruments to assess adherence to warfarin therapy. Limitations were found in existing instruments, due to assessment of medication use solely and lack of analysis of other relevant therapeutic aspects. The relevance of the development and validation of more comprehensive instruments was highlighted, since no adapted and validated instruments addressing the specificities of warfarin therapy were found.¹¹

The process to develop measurement instruments in the health sciences comprises two phases: i) elaborating and detailing the construct to be measured, including the development of the instrument with analysis of content and semantics of the items; ii) evaluating adequacy of the internal structure of the instrument, dimensional validity, connection of the items with the construct/theory and external construct validity.¹² Studies reporting the step-by-step development of measurement

instruments are scarce in the current literature. Thus, our study aimed to describe the elaboration of an assessment tool to measure adherence to warfarin therapy, encompassing the use of medication and other aspects of this drug therapy.

METHODS

This methodological study for development of the instrument "Tool to assess adherence to warfarin therapy" (TAAW) according to the procedures for construction of instruments.^{12,13,14} The following steps were undertaken: i) construction of a concept map; ii) proposal of a preliminary version of the tool; iii) Experts' assessment; iv) semantic analysis.

Construction of a Concept Map

To build a concept map, key points that make up the expanded concept of adherence to warfarin therapy and treatment aspects were identified and organized, using Lucid Softwarwe, 2021(South Jordan, United States).

The concept map was based on a systematic review performed by our research group^{11,15} to find existing instruments to assess adherence to warfarin therapy; and on discussions with experts on the management of this treatment. Published studies on adherence to warfarin therapy were also reviewed to support the construction of the concept map.

Adherence to warfarin therapy may be impacted by the interference from practical causal indicators which are associated with memory, organization/discipline, and knowledge/skills, as well as from perceptual causal indicators related to motivation, safety of treatment, and comfort/discomfort.

The dimension "self-care associated with the use of warfarin" covers the effect indicators: consumption of food with vitamin K and the behaviors towards adverse events related to the use of warfarin. The dimension "health monitoring" covers the effect indicators related to blood collection for the International Normalized Ratio monitoring test, attendance to routine appointments, and communication with healthcare professionals. The "use of warfarin" dimension specifically covers the effect indicator represented by the use of warfarin itself.

Proposal of a preliminary version of the tool

The items were elaborated and organized into the following dimensions: i) intake of warfarin pills; ii) self-care associated with use of warfarin; and iii) health monitoring. The criteria adopted to select the items were the need to eliminate ambiguous, incomprehensible or value judgment items. Besides, objectivity, simplicity, clarity, relevance, accuracy, variety, modality, typicality, credibility, breadth, balance and behavioral were considered in the selection of items and preparation of instructions for patients.¹³ Initially, 35 items were proposed, with the most adequate items for the purpose of the instrument.

For the response alternatives, a three-point Likert-type scale was proposed, in which the response options refer to attitudes or thoughts regarding “non-adherence”, “medium adherence” and “full adherence” behaviors to warfarin therapy. Two of the items elaborated have four response options and in these items, two of the options refer to the behavior of "adherence", maintaining the three proposed classifications.

Experts' assessment

For content validation, the draft version of the instrument with 35 items was assessed by six experts invited to participate on account of their training and experience in the management of oral anticoagulation with warfarin or experience in conducting research for construction and validation of instruments, as recommended in the literature.¹³

The invitation was sent via e-mail. An overview of the research project and a consent letter to participate were presented, and then comments on the content of the items of the instrument were requested through an electronic questionnaire. For each item, there was a field for the experts to add comments and suggestions of amendments.

The experts were asked to evaluate the clarity of the instructions, the content of the items and the alternative answers, as well as the relevance and pertinence of each of the items. The degree of clarity refers to the adequacy of the language used for the target audience, evaluated as little clear, clear or very clear. Relevance pertains to whether each item assesses the concept of interest ("adherence to warfarin therapy") and whether the content of the items truly represents them, classified as little relevant, relevant or very relevant. Pertinence represents a measure of the degree of association

between the item and the concept of interest, assessed as little pertinent, pertinent or very pertinent.¹³

The experts' answers were analyzed qualitatively and quantitatively. The quantitative analysis was performed by calculating the Content Validity Coefficient (CVC) for the instruction and for each item, with values higher than 0.70 being accepted as an indicative of item quality.¹⁶ The CVC refers to the range of variation of the response scores, which ranged from one ("little clear/relevant/pertinent") to three ("very clear/relevant/pertinent). Items with CVC less than 0.70 were excluded or modified for improvement. Items with suggestion from the researchers of changes to improve the item were also considered to add modifications.

To calculate the final CVC of each item, the average of the scores for each item was calculated divided by three, the maximum score that the item could receive. Subsequently, the value found from the error calculation was subtracted to discount possible biases of the evaluators.

Semantic analysis

A pre-test was carried out to verify if the instructions, the content of the items and the alternative answers were understandable by the target population. This test was performed by one of the researchers over the phone with 30 patients that were recruited at the anticoagulation clinic of a university hospital. This hospital is a reference in medium and high complexity healthcare, located in the city of Belo Horizonte, Southeast Brazil. Its anticoagulation clinic has been operating for 12 years and currently assists nearly 500 patients, who are monitored at this clinic at least once a month.

The selection criteria for patients were: being ≥ 18 years, being treated with warfarin for at least three months and on regular follow-up by health professionals at the anticoagulation clinic. Patients were invited to answer the questionnaire and to share their general impression on the instrument regarding its clarity, time of completion and doubts. The items with the respective alternatives were presented one at a time by the interviewer and before starting to read the next item, the interviewee had the opportunity to make his/her considerations about it.

The information was considered for improvement of the scale items in an updated version of the instrument. All comments were analyzed and, upon discussion

among the researchers, the items and alternatives were redrafted to enhance the understanding of the questionnaire.

Ethical approval

The study was approved by the Research Ethics Committee of the Federal University of Minas Gerais (CAAE 08136613.4.0000.5149). All participants provided an informed consent. The study complied with the principles outlined in the Declaration of Helsinki.

RESULTS

Concept map

The conceptual map demonstrates that adherence to warfarin therapy has causal indicators and effect indicators (see supplementary material Figure A). Among the causal indicators there are the perceptual causal indicators and practical causal indicators that can be barriers and/or facilitators related to adherence. As for the perceptual indicators, the safety in the treatment, the motivations and the comfort or discomfort in the treatment are evident. In addition, practical indicators are exemplified by organization and discipline, knowledge and skills and the indicative memory factor of each patient.

Regarding the effect indicators, these are grouped into three dimensions, namely: the use of warfarin, self-care associated with the use of warfarin and health monitoring. Self-care associated with the use of warfarin is characterized by the consumption of foods that contain vitamin K and the behavior of patients in the face of adverse events resulting from the use of this drug. In addition, patient health monitoring refers to routine consultations, blood collection to perform the INR exam and communication with health professionals involved in the care process. In this context, from the causal and effect indicators, it is possible to identify interferences that may correspond to adherence to warfarin therapy.

Preliminary version of the instrument

The items were elaborated, selected and organized to allow the assessment of the adherence of patients to warfarin therapy, covering the use of the medication and aspects pertinent to the treatment (figure B). The 35 selected items were organized in a questionnaire format and instructions were prepared for completion.

The response alternatives followed a 3-point Likert scale, to facilitate the application of the instrument and analysis of the data obtained. In all items, the first answer alternative refers to low adherence, the second to medium adherence and the third (and fourth in two of the items) to high adherence of patients to warfarin treatment.

FIGURE B - Dimensions, causal indicators and effect indicators associated with adherence to warfarin therapy

Dimensions	Effect indicators	Effect Items	Causal Indicators		Causal items
Use of warfarin	Use of warfarin itself	Did you take the warfarin pills on the days as the prescription says?	Practical factors	Memory	Do you forget to take your warfarin pills with you when you leave the house?
				Organization and discipline	Do you always have warfarin pills at home to take?
			Do you take warfarin when you are away from home?		
		Perceptual factors	Motivations	Do you think it's important to take warfarin?	
			Safety for treatment	Are you afraid of having to use warfarin forever?	
		Did you take as many warfarin pills as the prescription says?	Perceptual factors	Comfort or discomfort	Do you feel sick when you take warfarin?
			Practical factors	Knowledge and skills	Do you have any difficulty taking the amount of warfarin that the prescription says?
Did you take the warfarin pills on time?	Practical factors	Memory	Do you forget to take warfarin pills?		
Self-care associated with the use of warfarin	Consumption of foods containing vitamin K	Did you eat the same amount of foods containing vitamin K (green leafs, liver, avocado) every week?	Practical factors	Knowledge and skills	Do you know which foods contain vitamin K?
				Organization and discipline	Can you organize yourself to choose what you're going to eat on a daily basis?
		Can you control what you eat with vitamin K when you're away from home (travel, outings, work)?			
	Did you change your diet on your own?	Perceptual factors	Motivations	Do you think it's important to eat foods containing vitamin K in the same way every week?	
	Behaviors towards adverse events resulting from the	Have you changed the way you take warfarin pills on your own?	Practical factors	Knowledge and skills	Do you stop taking warfarin when you see skin blemishes?
					Do you stop taking warfarin when you have bleeding?
		Perceptual	Safety for	Are you afraid of the effects of warfarin?	

	use of warfarin		factors	treatment	Do you think warfarin is bad for your health? Are you afraid of giving a problem if you take warfarin with some other medicine?
Health monitoring	Blood collection to perform INR test	Did you take the blood collection to perform INR test on the right day?	Perceptual factors	Comfort or discomfort	Is the blood collection to perform INR test bad for you (hurts, bothers, makes you feel uncomfortable)?
			Practical factors	Organization and discipline	Can you arrange to perform the blood test?
	Attendance to routine appointments	Did you come to the attendance to routine appointments on the scheduled day?	Practical factors	Organization and discipline	Can you organize yourself to go to outpatient appointments?
			Perceptual factors	Motivations	Are you satisfied with the day and time of attendance to routine appointments? Do you like the treatment you are having at the routine appointments?
	Communication with healthcare professionals	Did you notify the person who attended you if any of the medications you had to take?	Perceptual factors	Safety for treatment	Do you trust the people who see you at the routine appointments?
		Did you notify the person who attended you if you had changed any of the foods contain vitamin K?			
		Did you tell the person who attended you if you had any discomfort or bleeding?		Motivations	Do you miss the family's help in the treatment?

INR: International Normalized Ratio

Experts' Assessment

Upon accepting the invitation to participate in the experts' assessment, each professional performed an independent evaluation of the items, instructions, and alternatives. Content validation was accomplished by the consensus of the panel of experts regarding the relevance of each item and if the items actually measure what it proposes.

The six experts' ages ranged from 29 to 56 years, five of the experts being female (83.3%). The experts comprised two pharmacists, two nurses, one physician and one linguist. Two professionals had postdoctoral degrees (33%), three held PhD degrees (50%), and one had a Master degree (16.7%). Five of them (83.3%) had experience in

monitoring oral anticoagulation, being four of them with expertise acquired for a period over three years.

Considering the pertinence and relevance of each of the items, the CVC values ranged from 0.50 to 0.83 for both characteristics. Regarding clarity, the instructions presented a CVC of 0.66, the items presented a range for CVC values from 0.39 to 0.89 and the CVC values for the alternatives ranged from 0.44 to 0.83. The CVC of each item is shown in table 1.

TABLE 1 - Content Validity Coefficient (CVC) of Experts' assessment responses - Tool to assess adherence to warfarin therapy

	Items	Degree of clarity of items (CVC)	Degree of clarity of alternatives (CVC)	Degree of pertinence of items (CVC)	Degree of relevance of items (CVC)
1	Did you take the warfarin pills on the days as the prescription says?	0,55	0,61	0,78	0,83
2	Did you take as many warfarin pills as the prescription says?	0,55	0,55	0,78	0,78
3	Did you take the warfarin pills on time?	0,55	0,55	0,72	0,67
4	Did you eat the same amount of foods containing vitamin K (green leaves, liver, avocado) every week?	0,44	0,50	0,72	0,72
5	Did you change your diet on your own?	0,44	0,61	0,72	0,72
6	Have you changed the way you take warfarin pills on your own?	0,67	0,61	0,72	0,72
7	Did you take the blood collection to perform INR test on the right day?	0,67	0,67	0,72	0,72
8	Did you come to the attendance to routine appointments on the scheduled day?	0,72	0,44	0,78	0,78
9	Did you notify the person who attended you if any of the medications you had to take?	0,50	0,67	0,67	0,61
10	Did you notify the person who attended you if you had changed any of the foods contain vitamin K?	0,44	0,55	0,67	0,61
11	Did you tell the person who attended you if you had any discomfort or bleeding?	0,39	0,55	0,72	0,67
12	Do you forget to take your warfarin pills with you when you leave the house?	0,78	0,78	0,83	0,83
13	Do you always have warfarin pills at home to take?	0,67	0,78	0,78	0,78
14	Do you take warfarin when you are away from home?	0,83	0,83	0,83	0,83
15	Do you feel sick when you take warfarin?	0,67	0,72	0,83	0,78
16	Do you have any difficulty taking the amount of warfarin that the prescription says?	0,61	0,72	0,78	0,67
17	Do you forget to take warfarin pills?	0,78	0,72	0,78	0,72
18	Do you know which foods contain vitamin K?	0,61	0,72	0,72	0,72
19	Can you organize yourself to choose what you're going to eat on a daily basis?	0,50	0,55	0,55	0,55

20	Can you control what you eat with vitamin K when you're away from home (travel, outings, work)?	0,55	0,61	0,61	0,61
21	Do you stop taking warfarin when you see skin blemishes?	0,67	0,67	0,78	0,78
22	Do you stop taking warfarin when you have bleeding?	0,61	0,61	0,78	0,78
23	Is the blood collection to perform INR test bad for you (hurts, bothers, makes you feel uncomfortable)?	0,67	0,83	0,61	0,61
24	Can you arrange to perform the blood test?	0,61	0,72	0,55	0,55
25	Can you organize yourself to go to outpatient appointments?	0,67	0,61	0,67	0,67
26	Do you think it's important to take warfarin?	0,83	0,83	0,83	0,83
27	Are you afraid of having to use warfarin forever?	0,89	0,78	0,72	0,72
28	Do you think it's important to eat foods containing vitamin K in the same way every week?	0,61	0,67	0,67	0,67
29	Are you afraid of the effects of warfarin?	0,61	0,55	0,61	0,61
30	Do you think warfarin is bad for your health?	0,78	0,72	0,78	0,72
31	Are you afraid of giving a problem if you take warfarin with some other medicine?	0,67	0,61	0,72	0,72
32	Are you satisfied with the day and time of attendance to routine appointments?	0,83	0,78	0,61	0,61
33	Do you like the treatment you are having at the routine appointments?	0,72	0,72	0,50	0,50
34	Do you trust the people who see you at the routine appointments?	0,83	0,72	0,55	0,55
35	Do you miss the family's help in the treatment?	0,78	0,83	0,72	0,72

Abbreviation: CVC - Content Validity Coefficient; INR: International Normalized Ratio.

Initially, 13 items were removed from the instrument, for not meeting the CVC criterion of relevance and pertinence, and one of them was fused to an existing item. Subsequently, considering the clarity assessment, the instructions for patients, the items and alternatives were updated to improve understanding. Upon compilation of the comments provided by the experts, a new version of the instrument was elaborated by the researchers.

Only two items in the instrument did not require any redrafting. Fifteen items were redrafted because they did not reach the expected CVC criterion in the assessment of clarity and four of them due to the qualitative criterion. The main changes involved writing adjustments, such as changing certain term or expression and restructuring the sentence to increase clarity in the wording of the items. The experts also suggested including examples in some items, aiming to enhance understanding by the target population.

Of the 11 items developed to represent the effect indicators, seven did not require any redrafting for the new version of the instrument. Among the practical and perceptual items that represent the causal indicators, 14 out of the 24 items were kept. The new version resulting from the experts' analysis process comprised 21 items, seven items for the dimension "self-care associated with the use of warfarin", four for "health monitoring" and ten for "intake of warfarin pills".

Semantic analysis

Aiming to verify the level of understanding of the items by the target population¹³, a pre-test of the new version of the instrument was performed by telephone with a sample of 30 patients. These patients had taken part of an appointment with a healthcare professional at the anticoagulation clinic within less than 30 days before the pre-test date. The interviewed patients presented a mean age of 58 years and a range of 27-78 years, 60% of them being female. Regarding seducation, 33.5% of participants had incomplete higher education, 13.3% had concluded high school, 3.3% had incomplete high school, 3.3% had concluded elementary school, and 10% had incomplete elementary school.

The participants analyzed the instrument individually and pointed out possible difficulties in understanding the items or in choosing the response alternatives. Regarding the arrangement of the items, each half of the participants answered a version of the questionnaire, with variations only in the order of the items. No differences in understanding and ease of response were identified between the groups of respondents. Among them, 76.6% reported full understanding of the questionnaire items and made no remarks. Among the items with suggestions or comments, only one of them was addressed by more than one patient in the sample.

The suggestions provided by the respondents were analyzed. The semantic analysis revealed the need to redraft three of the 21 items of the questionnaire. Of these, two items belonged to the dimension "intake of warfarin pills" and one item to the dimension "monitoring health". The remaining items were considered clear by the participants or with no need of redrafting after the revision of the researchers. The changes involved inclusion and modification of alternatives and inclusion of terms in

the wording. No items were removed from the questionnaire at this stage. The final version of the instrument is depicted in supplementary material Figure C.

DISCUSSION

The TAAW items were elaborated to cover the adherence to warfarin therapy and the tool presented adequate content validity, as well as good acceptance and understanding of the items by patients. Research in the field of psychological instrument construction has a fragile theoretical frame, which makes existing instruments precarious.¹³ Given the scarcity of articles that describe in detail the process of elaborating the instruments, this study can facilitate the reproducibility of the method for other health treatments and countries.

The items of a scale can be constructed from various sources, such as existing scales, reports of individuals' subjective experiences, clinical observations, expert opinions, and research findings.¹⁷ Structuring the instrument is an important step to consolidate the steps, to organize the items into domains, establishing the general format of the instrument.¹⁴

The planning and rigor in the conduction of the first phase of the development of an instrument contributes to obtaining good results and better psychometric properties, which contribute to solve potential problems or to avoid them early in the process.¹² Systematic reviews are useful to help compiling information from a set of independent studies with convergent or discrepant results. In addition, they favor the identification of themes that lack evidence which deserve further investigations.¹⁸

Frequent doubts reported by patients on warfarin and that may interfere with medication adherence include concerns about adverse effects (especially bleeding), missed pills (missed dose or delayed administration), drug-drug interactions (report of drug therapy changes), diet (modification in the consumption of foods containing vitamin K), and alcohol consumption.¹⁹ Therefore, the items of the TAAW cover both the use of the medication and other areas associated with its use and care, i.e., perceptions and daily activities, and self-care encompassing adherence to warfarin therapy.

For content evaluation, it should be assessed whether all relevant aspects are included in the sequence of items developed and the irrelevant ones removed.¹⁷ Throughout the construction of the instrument, 14 items were removed and 19 items were modified, being the stage with the highest number of modifications in the study. The exclusion of 40% of the items considered unnecessary in this study was essential for the quality of the instrument under development, an expected percentage when compared to studies that also performed content validation.^{20,21}

The integration of theory and practical experience of the experts who acted as judges of the instrument was essential for the improvement of the TAAW. The experts' knowledge on linguistics and on the use of research questionnaires was helpful and resulted in several modifications added to improve the instrument in this stage.

The pre-test allowed a thorough review by the researchers in the development and refinement of the items. The evaluation carried out by the expert committee was considered of high quality, generating a version with few changes necessary in the semantic analysis phase, with only 14% of the items modified. Thus, the importance of expert judgment is observed, since not excluding items at this stage can lead to many changes after the semantic analysis, as in some studies found in the literature.^{22,23}

Assessing adherence behaviors is different from assessing reasons for non-adherence, patient knowledge or understanding of treatment, barriers or facilitators of adherence, self-efficacy of adherence, and attitudes or beliefs about medications.⁹ The TAAW includes causal and effect items, with the causal items related to factors perceptual or practical.

Perceptual factors refer to the patient's motivation, emotions, or perceptions and beliefs. Practical factors are related to the individual, treatment, or society that may affect behavior.¹⁰ Perceptual and practical factors influence each other. For example, increased motivation for treatment when the medication regimen is simplified and easy to perform.²⁴ In the first version, 34.3% of the causal items were related to perceptive factors which were also maintained in the final version (33.3%).

The effect items are related to warfarin use, consumption of foods with vitamin K, behaviors when facing adverse events, blood collection for International Normalized Ratio tests, attendance to routine appointments and communication with health professionals. The first version, with 35 items, presented 31.4% of the effect

items, whereas the updated version, with 21 items, remained with a similar percentage (33.3%), which demonstrates the maintenance of the proportion of causal and effect items. In addition, the unintentional "balancing" of items in the last version stands out, with seven effect items, seven practical causal items, and seven perceptual causal items.

The purposes for measuring adherence are diverse, including evaluating a health intervention, determining the factors that influence adherence to treatment for specific diseases, and identifying patients who require education or support to improve medication use.²⁵ Factors such as population aging and advances in the treatment of chronic heart diseases contribute to the increase in the number of individuals undergoing treatment with warfarin, and given the difficulties in its management, reliable instruments to assess the adherence process are essential to build knowledge on the subject. The results of adherence assessment may be the basis for interventions to improve treatment and, consequently, the success of drug therapy.

Considering the complexity of warfarin therapy and its wide use in several countries around the world, this questionnaire can be tested and validated for different populations. The instrument developed will allow health professionals planning a more assertive shared-health care with their patients, given the changes in lifestyle habits necessary for warfarin therapy and difficulties in controlling International Normalized Ratio.

Limitations

As limitations of this study, problems inherent to the tests of psychological instruments stand out, such as discomfort for the patient when answering a question, choosing an incorrect alternative by mistake and choosing not to speak the truth in the face of his health condition. In addition, the need to advance in the next phases foreseen in the process of elaboration of instruments, the empirical and analytical procedures used in the evaluation of reliability and validation of the instrument's construct is pointed out.

Conclusions

The study described the elaboration of an assessment tool to measure adherence to warfarin therapy, encompassing the use of medication and other aspects of this drug therapy. By conducting studies to test the questionnaire, data obtained with the

instrument can probably be used to develop estimates of the ways individuals behave when facing adherence to warfarin therapy. This assessment can be useful for patients and professionals involved in health care, in planning safety strategies and solving problems as a result of non-adherence to warfarin treatment.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors would like to acknowledge the collaboration of the experts who took part in the Expert committee, participating patients, and thank the university hospital for access to data from the anticoagulation clinic.

CONFLICTS OF INTEREST: none

FUNDING SOURCES

This study was funded in part by Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brazil (CAPES, Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior) - Financial Code 001. No other specific grants were received from any funding agency in the public, commercial or non-profit sectors.

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. Chest. 2012; 141(2): 44-88.
- 2- 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 (1): 14-38.
- 3- Holbrook A, Schulman S, Witt DM, Vandvik PO, Fish J, Kovacs MJ, *et al.* Evidence-based management of anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed. Chest. 2012; 141 (2): 152-184.
- 4- de Sousa WJFN, Guimarães NS, Viana CC, Machado PTS, Medeiros AF, Vianna MS, *et al.* Factors associated with non-adherence to the use of coumarin derivatives or direct oral anticoagulants: a systematic review of observational studies. Br J Clin Pharmacol. 2022; Ahead of print. <https://doi.org/10.1111/bcp.15437>

- 5- World Health Organization. Adherence to long term therapies: evidence for action. 2003. http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_report/en/. (12 jun 2018)
- 6- De Geest S, Zullig LL, Dunbar-Jacob J, Helmy R, Hughes DA, Wilson IB, Vrijens B. ESPACOMP Medication Adherence Reporting Guideline (EMERGE). *Ann Intern Med*. 2018; 169 (1): 30-35.
- 7- 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 (5): 691-705.
- 8- Stirratt MJ, Dunbar-Jacob J, Crane HM, Simoni JM, Czajkowski S, Hilliard ME, *et al*. Self-report measures of medication adherence behavior: recommendations on optimal use. *Transl Behav Med*. 2015; 5 (4): 470-82.
- 9- Voils CI, Hoyle RH, Thorpe CT, Maciejewski ML, Yancy Junior WS. Improving the measurement of self-reported medication nonadherence. *J Clin Epidemiol*. 2011; 64 (31): 250-254.
- 10- Horne R, Cooper V, Wileman V, Chan A. Supporting Adherence to Medicines for Long-Term Conditions. *Eur Psychol*. 2019; 24 (1): 82-96.
- 11- Vianna MS, da Silva Praxedes MF, de Araújo VE, Ferreira CB, de Sousa WJFN, Viana CC, *et al*. Report instruments for assessing adherence to warfarin therapy: a systematic review. *Eur J Clin Pharmacol*. 2021; 77: 1765-1781.
- 12- Reichenheim M, Bastos JL. What, what for and how? Developing measurement instruments in epidemiology. *Rev. Saude Publica*. 2021; 55: 40.
- 13- Pasquali L. Instrumentação psicológica: Fundamentos e práticas. *Artmed*. 2010: 165-198, 506-520.
- 14- Coluci MZO, Alexandre NMC, Milani D. Construção de instrumentos de medida na área da saúde. *Ciênc. saúde coletiva*. 2015; 20 (3): 925-936.
- 15- Praxedes MFS, Vianna MS, de Sousa WJFN, Bartolazzi F, de Araújo VE, Martins MAP. Instruments for the assessment of patient adherence to oral anticoagulation with warfarin protocol for a systematic review. *Medicine (Baltimore)*. 2019, 98(42): e17323.
- 16- Hernández-Nieto RA. Contributions to Statistical Analysis Mérida: Universidad de Los Andes. 2002: 119.
- 17- Keszei AP, Novak M, Streiner DL. Introduction to health measurement scales. *J Psychosom Res*. 2010; 28 (4): 319-23.
- 18- Sampaio RF, Mancini MC. Systematic review studies: a guide for careful synthesis of the scientific evidence. *Braz. J. Phys*. 2007; 11 (1): 83-89.

- 19- Akinwunmi F. Common concerns of warfarin patients. *Pharmaceutical. Journal.* 2011; 287: 255.
- 20- Lana FCF, Lanza FM, De Oliveira MMC , Vieira NF. Instrumento para avaliação das ações de controle da hanseníase na Atenção Primária. *Rev Bras Enferm.* 2014; 67 (3): 339-346.
- 21- Rosa PLFS, Borges ALV, Araújo EM. Content validity of the scale Perceptions on Interpersonal Racial Discrimination in Brazilian Healthcare Facilities (Driss). *Saúde Soc.* 2021; 30(1): e200410.
- 22- França AB, Schelini PW. Semantic analysis and validity evidence of the Metacognitive Scale for the Elderly. *Aval. psicol.* 2014; 13 (3): 333-341.
- 23- Silva LMC, Surniche CA, Sicsú AN, Mitano F, Nogueira JA, Santos CB, *et al.* Elaboração e validação semântica de um instrumento de avaliação da transferência do tratamento diretamente observado como política de controle da tuberculose. *Rev Panam Salud Publica.* 2015; 38 (2): 129–35.
- 24- Chan AHY, Cooper V, Lycett H, Horne R. Practical Barriers to Medication Adherence: what do current self- or observer-reported instruments assess? *Front Pharmacol.* 2020; 11: 11-572.
- 25- Nguyen TMU, Caze AL, Cottrell N. What are validated self-report adherence scales really measuring?: a systematic review. *British Journal of Clinical Pharmacology.* 2014; 77 (3): 427-445.

SUPPLEMENTARY MATERIAL

FIGURE A - Concept Map: Adherence to warfarin treatment

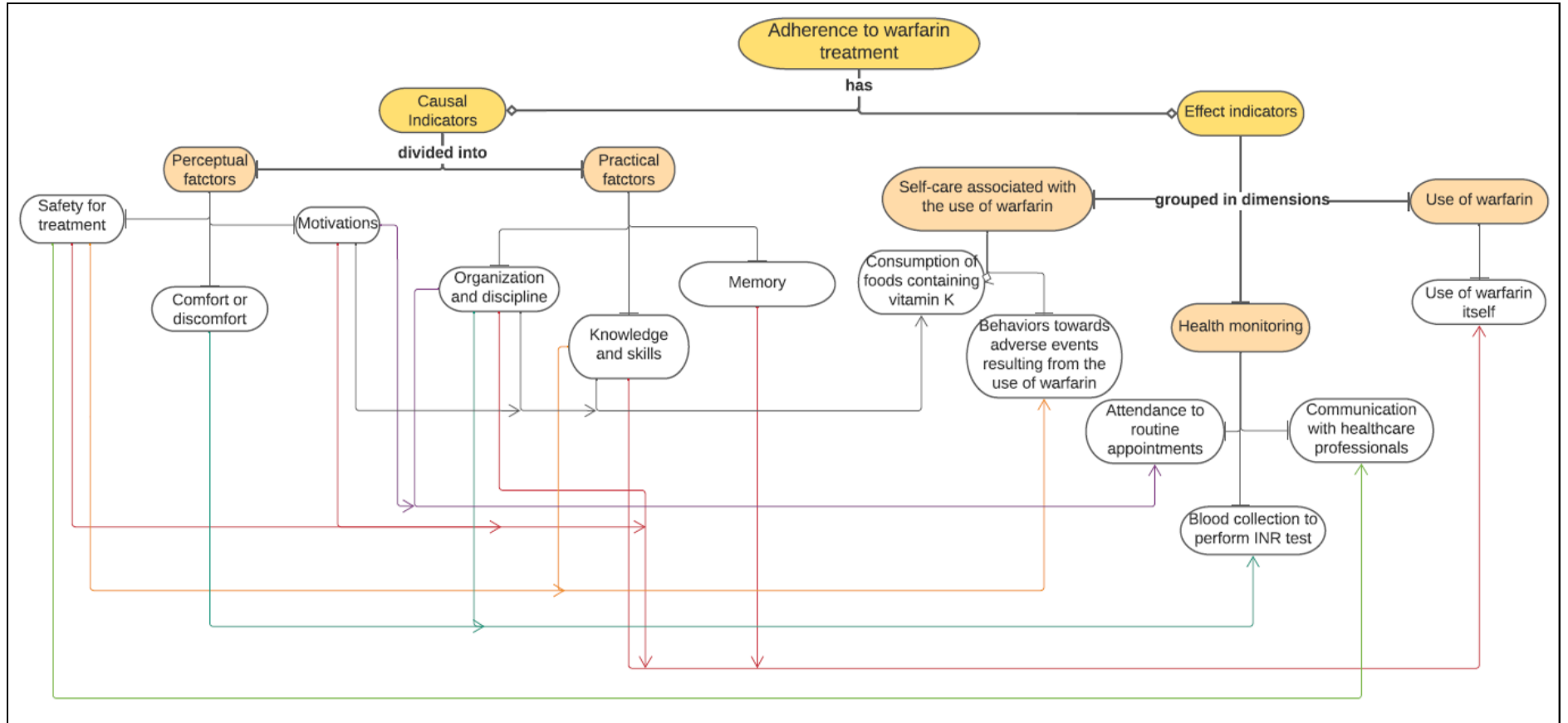


FIGURE C - Tool to assess adherence to warfarin therapy: final version in Portuguese

Instrumento para avaliação da adesão à terapia com varfarina

Nome: _____

Nº de registro: _____ Data de nascimento: __/__/____ Telefone: _____

"Obrigado por participar da nossa pesquisa! Queremos saber o que você acha do seu tratamento com a varfarina (Marevan®). Responda cada pergunta abaixo, escolhendo a melhor resposta para você. Não existe resposta certa ou errada. O importante é sua opinião."

Pensando nos últimos 30 dias:

- 1) Você tomou a varfarina nos dias orientados pelo profissional de saúde?
 1. () Não tomei nenhum dos dias.
 2. () Alguns dias não tomei.
 3. () Tomei todos os dias.

- 2) Você tomou a quantidade de comprimidos de varfarina (Marevan®) como orientado pelo profissional de saúde?
 1. () Tomei diferente do orientado todas as vezes.
 2. () Alguns dias tomei diferente do orientado.
 3. () Tomei igual foi orientado durante todo o mês.

- 3) Você tomou a varfarina (Marevan®) no mesmo horário em todos os dias?
 1. () Cada dia tomei num horário diferente.
 2. () Alguns dias tomei num horário diferente.
 3. () Tomei no mesmo horário todas as vezes.

- 4) Você comeu a mesma quantidade de alimentos com vitamina K (folhas verdes, açaí, chás, fígado, abacate) em todas as semanas?
 1. () Cada semana comi uma quantidade diferente.
 2. () Em uma das semanas comi quantidade diferente.
 3. () Comi a mesma quantidade todas as semanas.

- 5) Você mudou o modo de tomar a varfarina (Marevan[®]), número de comprimidos por dia ou horário, por conta própria?
1. Acabei mudando sempre por minha conta.
 2. Algumas vezes mudei por conta própria.
 3. Não mudei por minha conta.
- 6) Você fez o exame de sangue RNI no dia em que estava marcado?
1. Não fiz o exame.
 2. Fiz o exame dois dias antes ou mais.
 3. Fiz o exame no dia da consulta ou no dia anterior.
- 7) Você avisou ao profissional de saúde que te atendeu se chegou a ter algum mal-estar ou sangramento?
1. Eu não avisei quando tive esses problemas.
 2. Algumas vezes que tive esses problemas, eu não avisei.
 3. Avisei todas as vezes que tive esses problemas.
 4. Não tive esses problemas.

Sobre a varfarina (Marevan[®]) no seu dia-a-dia:

- 8) Quando sai de casa, você se lembra de levar a varfarina (Marevan[®]) para tomar?
1. Muitas vezes esqueço de levar.
 2. Às vezes esqueço de levar.
 3. Sempre lembro de levar.
 4. Sempre estou em casa nesse horário
- 9) Você sempre busca no centro de saúde ou compra na farmácia particular os comprimidos de varfarina (Marevan[®]) antes de acabarem?
1. Não, sempre falta e fico sem tomar.
 2. Às vezes deixo de comprar ou de pegar no centro de saúde antes de acabar.
 3. Sim, sempre tenho em casa e não deixo faltar.
- 10) Você toma a varfarina (Marevan[®]) mesmo quando está fora de casa (passeios, viagens, consultas)?
1. Nunca tomo.
 2. Às vezes deixo de tomar.
 3. Mesmo estando fora de casa, sempre tomo.

11) Você sente mal (febre, náuseas, diarreia, mal estar) quando toma varfarina (Marevan®)?

1. Sempre sinto mal.
2. Às vezes sinto mal.
3. Não sinto mal.

12) Você tem alguma dificuldade para tomar varfarina (Marevan®) quando a quantidade de comprimidos é modificada pelo profissional de saúde?

1. Sempre tenho dificuldade.
2. Às vezes tenho dificuldade.
3. Não tenho dificuldade.

13) Você se esquece de tomar a varfarina (Marevan®)?

1. Sempre esqueço.
2. Às vezes esqueço.
3. Sempre lembro.

14) Você sabe quais são os alimentos que têm vitamina K e interferem no tratamento com varfarina (Marevan®)?

1. Não sei.
2. As vezes confundo.
3. Sei sim.

15) Você deixa de tomar varfarina (Marevan®) quando vê sangramento ou manchas na pele, sem conversar com um profissional de saúde?

1. Sim, deixo de tomar a varfarina.
2. Às vezes deixo de tomar a varfarina.
3. Não deixo de tomar a varfarina por isso.

16) Você consegue ir às consultas agendadas no ambulatório?

1. Muitas vezes não vou às consultas.
2. Às vezes não vou às consultas.
3. Sim, sempre vou às consultas sem problemas.

17) Você acha que é importante tomar a varfarina (Marevan®)?

1. Não acho importante.
2. Não sei se é tão importante.
3. Acho importante.

18) Você tem medo dos efeitos (sangramento, manchas na pele, anemia) que a varfarina (Marevan[®]) pode causar?

1. Sim, tenho medo.
2. Às vezes tenho medo.
3. Não tenho medo.

19) Você acha que a varfarina (Marevan[®]) faz mal para a sua saúde?

1. Sim, faz mal para minha saúde.
2. Não sei se faz bem ou mal.
3. Não me faz mal.

20) Você tem medo de ter problema de saúde se tomar a varfarina (Marevan[®]) com algum outro remédio, mesmo que o profissional de saúde esteja sabendo?

1. Sim, tenho.
2. Às vezes tenho.
3. Não tenho medo.

21) Você sente falta da ajuda da sua família, vizinhos ou amigos para realizar o tratamento (uso dos comprimidos, controle da alimentação, comparecimento às consultas agendadas, realização de exames, apoio psicológico não profissional)?

1. Sinto falta.
2. Às vezes sinto falta.
3. Não sinto falta

6. DISCUSSÃO

O presente trabalho descreveu a construção do “Instrumento para avaliação da adesão à terapia com varfarina” seguindo os critérios e rigor teórico e metodológico das recomendações da literatura relacionada à construção de instrumentos, a saber: Pasquali *et al.* (2010), Coluci, Alexandre e Milani (2015) e Reichenheim e Bastos (2021). Os instrumentos de medida demandam um nível de rigor metodológico no processos de desenvolvimento tal como os encontrados para medicamentos ou outras tecnologias em saúde (REICHENHEIM e BASTOS, 2021).

A realização da revisão sistemática e do mapa conceitual colaboraram para a identificação da necessidade de elaboração de um instrumento para avaliar a adesão à farmacoterapia com varfarina que pudesse englobar as particularidades desse tratamento. Além disso, esses materiais foram essenciais para o arcabouço teórico utilizado na elaboração dos itens do instrumento. Segundo Moreira (2011), os mapas conceituais indicam relações entre conceitos ou entre palavras usadas para representar conceitos, mas diferente de organogramas ou diagramas de fluxo, que não implicam sequência, temporalidade ou direcionalidade.

Os itens foram construídos de forma a cobrir todo o traço latente, sendo que, dependendo do aspecto conceitual abrangido, foram necessárias diferentes quantidades de itens em cada uma das dimensões. A elaboração do questionário conciliou pressupostos teóricos e consulta a instrumentos reconhecidos, além de ter envolvido várias fases de refinamento dos itens. Assim, considera-se que o método utilizado para construção dos itens foi satisfatório para garantia de validade de conteúdo.

A análise semântica foi realizada por contato telefônico devido à pandemia de COVID-19. A investigação em pesquisas durante esse período requer ligações de duração mais longa do que o esperado. Nesse momento, é importante explicar claramente o propósito, os riscos e os benefícios do estudo para evitar o surgimento de falsas expectativas (KHALIL *et al.*, 2021). Os pesquisadores conduziram entrevistas conforme a conveniência dos entrevistados, algumas vezes ligando de volta em outro momento, e evitando proporcionar sensações de invasão de privacidade e constrangimento. Além disso, foram pacientes e empáticos, a fim de proporcionar o bem-estar dos entrevistados e identificar sinais de desconforto.

Ao longo da construção do instrumento, a análise de conteúdo foi a etapa com maior número de modificações nos itens elaborados. A formação teórico-prática dos juízes que avaliaram o instrumento foi essencial para a melhoria do questionário. Houve uma conciliação entre teoria e experiências práticas na construção do instrumento, o que justifica o grande número de modificações nessa etapa.

O instrumento elaborado foi constituído por 21 itens, sendo seis itens na dimensão “Cuidados associados ao uso de medicamentos”, quatro na dimensão “Acompanhamento de saúde” e 10 na “Utilização do medicamento”. Os itens da dimensão “Cuidados associados ao uso de medicamentos” contemplam competência em termos de conhecimentos acadêmicos e habilidades de resolução de problemas. A dimensão “Acompanhamento de saúde” abarca a inteligência social, ou seja, a competência do jovem nas relações sociais e percepções acerca do outro, necessárias à comunicação e interação social. A dimensão “Utilização do medicamento” abrange a capacidade de aprendizagem e autogestão em vários contextos da vida.

Atualmente o conceito de adesão envolve a coincidência do comportamento do paciente com as recomendações dos profissionais de saúde, compreendendo medidas farmacológicas e comportamentais, sendo ambas corresponsáveis pelo tratamento (RODRIGUES, 2012). Os itens do novo instrumento abrangem tanto o uso do medicamento, como outras áreas associadas à sua utilização e cuidados necessários, ou seja, percepções e atividades cotidianas e de cuidados que envolvem a adesão ao tratamento com a varfarina.

7. CONTINUIDADE DO ESTUDO

A fim de testar as propriedades psicométricas, a versão final do “Instrumento para avaliação da adesão à terapia com varfarina” está sendo aplicada por contato telefônico a uma amostra de 10 indivíduos representantes da população-alvo para cada item do instrumento, totalizando 210 indivíduos. A amostra é proveniente dos pacientes atendidos no Ambulatório de Anticoagulação do HC-UFMG. Estão sendo coletados também dados sociodemográficos e clínicos para caracterizar os participantes (DEVELLIS, 2003), alguns deles também coletados no prontuário eletrônico do serviço.

Para validação do instrumento elaborado, as propriedades testadas serão confiabilidade e validade. Para avaliação da confiabilidade, a consistência interna será avaliada pelo cálculo do coeficiente α de Cronbach e interpretada segundo os seguintes valores: muito baixa ($\alpha \leq 0,30$), baixa ($0,30 < \alpha \leq 0,60$), moderada ($0,60 < \alpha \leq 0,75$), alta ($0,75 < \alpha \leq 0,90$) e muito alta ($\alpha > 0,90$), visto que são considerados satisfatórios os questionários que apresentarem valor de $\alpha > 0,60$ (FREITAS; RODRIGUES, 2005).

A validação de constructo será concretizada a partir da hipótese de associação significativa entre a medida de adesão pelo instrumento elaborado e TTR cada paciente. A estabilidade será avaliada pela confiabilidade teste-reteste, ou reprodutibilidade, por meio do cálculo do coeficiente de correlação intraclassa (CCI).

8. CONCLUSÃO

A demanda de utilização de ACOs é crescente no atual contexto de envelhecimento populacional mundial e de aumento da prevalência de doenças cardiovasculares, com conseqüente elevação do número de pessoas com fatores de risco para fenômenos tromboembólicos. Apesar da variedade de DOACs disponíveis no mercado atualmente, com eficácia comprovada por estudos científicos e sem exigência de monitorização laboratorial periódica ao longo do tratamento, a varfarina é um ACO amplamente distribuído pela rede pública de saúde no Brasil.

O presente estudo identificou através de uma revisão sistemática da literatura científica que a avaliação da adesão ao conjunto de orientações pertinentes ao tratamento com varfarina representa uma lacuna no conhecimento. Os instrumentos encontrados na literatura enfocam apenas a adesão ao uso isolado do medicamento e não possuem itens relacionados às particularidades do tratamento com varfarina.

Diante desse contexto, o “Instrumento para avaliação da adesão à terapia com varfarina” foi elaborado nesse estudo. Essa escala específica de adesão poderá ser utilizada em pacientes em terapia com varfarina no Brasil, com potencial utilidade na prática clínica, e pode ser relevante para validação e posterior aplicação em outros países com contextos semelhantes.

O instrumento desenvolvido e devidamente validado em continuidade do estudo possibilitará que profissionais de saúde possam planejar um cuidado compartilhado em saúde mais assertivo com seus pacientes em tratamento com varfarina, diante das modificações de hábitos de vida necessários ao tratamento com esse medicamento e dificuldades de controle da RNI. Além disso, o estudo pode estimular discussões acadêmicas e assistenciais que abordem o tema da adesão ao uso de anticoagulantes no cenário nacional e internacional, fundamentando a elaboração de estratégias assistenciais e protocolos clínicos.

9. PRODUÇÕES RELACIONADAS AO TEMA DA TESE

Durante o período do doutorado foram apresentados quatro trabalhos em eventos científicos, submetido um artigo científico em periódico internacional e publicados dois artigos científicos em periódicos internacionais relacionados ao tema da tese, são eles:

1) “*Instruments for the assessment of patient adherence to oral anticoagulation with warfarin protocol for a systematic review*”. Artigo publicado no periódico *Medicine* (ISSN 1536-5964), no ano 2019, <http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000017323> (APÊNDICE G).

2) “Instrumentos para avaliar a adesão à anticoagulação oral com varfarina: uma revisão sistemática”. Trabalho apresentado no V Congresso Brasileiro de Ciências Farmacêuticas, em 2020 (APÊNDICE H).

3) “*Instruments for assessing adherence to oral anticoagulation with warfarin: a systematic review*”. Trabalho apresentado no International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) 2021 (APÊNDICE I).

4) “Desenvolvimento de um instrumento para avaliação da adesão à farmacoterapia com varfarina”. Trabalho apresentado no 10º Congresso Brasileiro de Avaliação Psicológica, em 2021 (APÊNDICE J).

5) “*Self-report instruments for assessing adherence to warfarin therapy: a systematic review*” Artigo publicado no periódico *European Journal of Clinical Pharmacology* (ISSN 1432-1041), no ano 2021, <https://doi.org/10.1007/s00228-021-03168-z> (APÊNDICE K).

6) “*Multi-dimensional instrument assessment of adherence to warfarin therapy: methodological study*”. Trabalho apresentado no International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) 2022 (APÊNDICE L).

7) *Development of a multidimensional tool to assess adherence to warfarin therapy: a methodological report.* Artigo submetido para publicação no periódico ‘*International Journal of Nursing Studies*’ (ISSN 0020-7489), no ano 2022 (APÊNDICE M).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABABNEH, M.A. *et al.* Adherence in outpatients taking warfarin and its effect on anticoagulation control in Jordan. **Int J Clin Pharm**, v. 38, p. 816–821, ago. 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27015937>. Acesso em: 12 jun. 2018.
- AGENO, W. *et al.* Oral Anticoagulant Therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. **Chest**, v. 141, n. 2, supl. e, p. 44-88, fev. 2012. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3278051/>. Acesso em: 12 jun. 2018.
- ANSELL, J. *et al.* American College of Chest Physicians Pharmacology and management of the vitamin K antagonists, 8th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. **Chest**, v. 133, n. 6, p. 160-198, jun. 2008. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18574265/>. Acesso em: 04 Mai. 2020.
- BALKHI, B. *et al.* Association between satisfaction with and adherence to warfarin therapy on the control of international normalized ratio: a hospital-based study in Saudi Arabia. **Saudi Pharm J**, v. 26, p. 145–149, 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5783818/>. Acesso em: 04 Mai. 2020.
- BARBOSA, H.C. *et al.* Empowerment-oriented strategies to identify behavior change in patients with chronic diseases: an integrative review of the literature. **Patient Educ. Couns.**, v. 104, n. 4, p. 689-702, 2021. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pec.2021.01.011>. Acesso em: 07 Jan. 2022.
- BITAR, Y.S.L. *et al.* Comparison of the New Oral Anticoagulants and Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation and Valvular Heart Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. **Drugs R D**, v. 19, n. 2, p. 117-126, jun. 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6544604/>. Acesso em: 04 Mai. 2020.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. **Resolução n. 466, de 12 de dezembro de 2012. Aprova diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos.** Brasília, Diário Oficial da União, 12 dez. 2012. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/cns/2013/res0466_12_12_2012.html. Acesso em: 18 mai. 2020.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: Rename 2020.** Brasília: Ministério da Saúde, 2020. 217 p. Disponível em: <http://conitec.gov.br/en/renome18>. Acesso em: 04 Mai. 2020.

BROWN, T.M. *et al.* Development of a Conceptual Model of Adherence to Oral Anticoagulants to Reduce Risk of Stroke in Patients with Atrial Fibrillation. **J. Manag. Care Pharm.**, v. 18, n. 5, p. 351-362, 2012. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.18553/jmcp.2012.18.5.351>. Acesso em: 04 Mai. 2020.

CABRAL, K.P. Pharmacology of the new target-specific oral anticoagulants. **J Thromb Thrombolysis**, v. 36, n. 2, p. 133-140, 2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23645472/>. Acesso em: 04 Mai. 2020.

CAR, M.R.; PIEREN, A.M.G.; AQUINO, A.L. Estudo sobre a influência do processo educativo no controle da hipertensão arterial. **Rev. Esc. Enferm. USP**, v. 25, n. 3, p. 259-269, dez. 1991. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0080-62341991000300259&lng=en&nrm=iso&tlng=pt. Acesso em: 12 jun. 2018.

CARLEW, A. R. *et al.* Cognitive Assessment via Telephone: A Scoping Review of Instruments. **Arch Clin Neuropsychol**, v. 35, n. 8, p. 1215–1233, 27 out. 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33106856/>>. Acesso em: 15 jun. 2022.

CARVALHO, A.R.S. *et al.* Adaptation and validation of an oral anticoagulation measurement of treatment adherence instrument. **Rev. Latino-Am. Enfermagem**, v. 18, n. 3, p. 301-308, jun. 2010. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-11692010000300002&lng=en. <http://dx.doi.org/10.1590/S0104-11692010000300002>. Acesso em: 12 jun. 2018.

CASTELLUCCI, L.A. *et al.* Self-reported adherence to anticoagulation and its determinants using the Morisky medication adherence scale. **Thromb Res**, v.136, n. 4, p. 727-731, 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26272305/>. Acesso em: 04 Mai. 2020.

CESARMAN-MAUS, G.; RUIZ-ARGÜELLES, G.J. News in the Indications of Direct Oral Anticoagulants According to the American College of Chest Physicians 2016 Guidelines. **Curr Drug Metab**, v. 18, n. 7, p. 651-656, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28412908/>. Acesso em: 04 Mai. 2020.

CHAN, A.H.Y., *et al.* Practical Barriers to Medication Adherence: what do current self- or observer-reported instruments assess? **Frontiers In Pharmacology**, v. 11, p. 11-572, 13 maio 2020. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3389/fphar.2020.00572>. Acesso em: 15 jun. 2022.

COLUCI, M.Z.O.; ALEXANDRE, N.M.C.; MILANI, D. Construção de instrumentos de medida na área da saúde. **Ciênc. saúde coletiva**, v. 20, n. 3, p. 925-936, mar. 2015. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232015000300925&lng=en. Acesso em: 04 Mai. 2020.

DA SILVA, G. F. *et al.* Comparison of face-to-face interview and telephone interview administration of COPD assessment test: a randomized study. **Quality of Life**

- Research**, v. 23, n. 4, p. 1193–1197, 2013. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24178631/>>. Acesso em: 15 jun. 2022.
- DALTROZO, J. B.; PAUPITZ, J. A.; NEVES, F. S. Validity of fibromyalgia survey questionnaire (2016) assessed by telephone interview and cross-cultural adaptation to Brazilian Portuguese language. **Adv Rheumatol**, v. 60, n. 1, 16 jul. 2020. Disponível em <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32678035/>>. Acesso em: 15 jun. 2022.
- DE CATERINA, R., *et al.* The Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Heart Disease: Section V-Special Situations. **Thromb Haemost**, v. 119, n. 1, p. 14-38, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30597497/>. Acesso em: 04 Mai. 2020.
- DE GEETS, S., *et al.* ESPACOMP Medication Adherence Reporting Guideline (EMERGE). **Ann Intern Med.**; v.169, n. 1, p. 30-35, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29946690/>. Acesso em: 15 jul. 2022.
- DELGADO, A.B.; LIMA, M.L. Contributo para validação concorrente de uma medida de adesão aos tratamentos. **Psicol. saúde doenças**, v. 2, n. 2, p. 81-100, nov. 2001. Disponível em: <http://www.scielo.mec.pt/pdf/psd/v2n2/v2n2a06.pdf>. Acesso em: 12 jun. 2018.
- DEVELLIS, R.F. **Scale development: theory and applications**. 2. ed. California: Sage Publications, 2003. p. 171.
- DIEMERT, S.; WEBER, J.; PRICE, M. An engagement model for medication management: from prescription to description and conscription. **Stud. Health Technol. Inform.**, v. 234, p. 81–86, 2017. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28186020/>>. Acesso em: 16 jul. 2022.
- EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY (ESC). **Guidelines for the management of valvular heart disease: The Task Force for the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)**. *Eur Heart J*, p. 1–53, 2017. Disponível em: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/38/36/2739/4095039>. Acesso em: 18 mai. 2020.
- FERNANDES, L., *et al.* Ischemic stroke in patients previously anticoagulated for non-valvular atrial fibrillation: Why does it happen? **Rev Port Cardiol**, v. 38, n. 2, p. 117–24, 2019. Disponível em: <https://www.revportcardiol.org/en-ischemic-stroke-in-patients-previously-articulo-S2174204919300510>. Acesso em: 04 Mai. 2020.
- FREITAS, A. L. P.; RODRIGUES, S. G. A avaliação da confiabilidade de questionários: uma análise utilizando o coeficiente alfa de Cronbach. In: **Simpósio de engenharia de produção, 12**. Bauru: UNESP, 2005. Disponível em: https://simpep.feb.unesp.br/anais/anais_12/copiar.php?arquivo=Freitas_ALP_A%20avalia%20E7%E3o%20da%20confiabilidade.pdf. Acesso em: 04 Mai. 2020.

GELLAD, W.F. *et al.* The myths of medication adherence. **Pharmacoepidemiol Drug Saf**, v. 26, n. 12, p. 1437-1441, dez. 2017. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/pds.4334>. Acesso em: 12 jun. 2018.

GRZYMALA-LUBANSKI, B., *et al.* Warfarin treatment quality and prognosis in patients with mechanical heart valve prosthesis. **Heart (British Cardiac Society)**, v. 103, n. 3, p. 198–203, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27590664/>. Acesso em: 04 Mai. 2020.

HÉCTOR HERNÁNDEZ NIETO. **Contributions to statistical analysis : sensibility (estability and consistency) of different coefficients of relative variance and the coefficient of proportional variance (Cvp) : the coefficient of content validity (Ccv) and the Kappa coefficient (K), to determine content validity according to the technique of experts panel**. Mérida, Venezuela: Universidad De Los Andes, 2002.

HOLBROOK, A. *et al.* Evidence-based management of anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines, **Chest**, v. 141, n. 2, p. 152-184, fev. 2012. Disponível em: [https://journal.chestnet.org/article/S0012-3692\(12\)60122-6/fulltext](https://journal.chestnet.org/article/S0012-3692(12)60122-6/fulltext). Acesso em: 04 Mai. 2020.

HORNE, R., *et al.* Supporting Adherence to Medicines for Long-Term Conditions. **Eur. Psychol.**, v. 24, n. 1, p. 82-96, jan. 2019. Hogrefe Publishing Group. <http://dx.doi.org/10.1027/1016-9040/a000353>.

INSTITUTE FOR HEALTH METRICS AND EVALUATION (IHME). **Findings from the Global Burden of Disease Study 2017**. Seattle: WA: IHME, 2018.

JOOSTEN, E.A.G. *et al.* Systematic Review of the Effects of Shared Decision-Making on Patient Satisfaction, Treatment Adherence and Health Status. **Psychother Psychosom**, v. 77, n. 219–226, 2008. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18418028/>. Acesso em: 04 Mai. 2020.

JORGENSEN, A.L. *et al.* Adherence and variability in warfarin dose requirements: assessment in a prospective cohort. **Pharmacogenomics**, v. 14, n. 2, p. 151-63, jan. 2013. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23327576>. Acesso em: 12 jun. 2018.

KAMBHAMPATI, S. *et al.* Shared Decision-Making and Patient Empowerment in Preventive Cardiology. **Curr. Cardiol. Rep.**, v. 18, n. 5, p. 49, 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27098670/>. Acesso em: 15 jun.2022.

KHALIL, K. *et al.* Ethical considerations of phone-based interviews from three studies of COVID-19 impact in Bihar, India. **BMJ Global Health**, v. 6, n. Suppl 5, p. e005981, ago. 2021. Disponível em: https://gh.bmj.com/content/bmjgh/6/Suppl_5/e005981.full.pdf. Acesso em: 15 jun.2022.

KESZEI, A.P.; NOVAK, M.; STREINER, D.L. Introduction to health measurement scales. **J Psychosom Res.**, v. 68, n. 4, p. 319-23, abr. 2010. Disponível em: [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022-3999\(10\)00011-5](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022-3999(10)00011-5). Acesso em: 12 jun. 2018. Acesso em: 18 mai. 2020.

KIMMEL, S.E. The Influence of Patient Adherence on Anticoagulation Control With Warfarin. **Archives Of Internal Medicine**, [S.L.], v. 167, n. 3, p. 229-235, 12 fev. 2007. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/411612>. Acesso em: 08 fev. 2021.

KIRKWOOD, T.B. Calibration of reference thromboplastins and standardisation of the prothrombin time ratio. **Thromb Haemost**, v. 49, n. 3, p. 238-244, 1983. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6879511/>. Acesso em: 04 Mai. 2020.

KLEPPE, M. *et al.* The development of the ProMAS: a probabilistic medication adherence scale. **Patient Prefer Adherence**, p. 355-367, mar. 2015. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.2147/ppa.s76749>. Acesso em: 04 Mai. 2020.

LAM, W.Y.; FRESCO, P. Medication Adherence Measures: An Overview. **Biomed Res Int**, v. 2015, p. 217047, 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26539470/>. Acesso em 18 mai. 2020.

LEE, J.A. *et al.* Feasibility Study of a Mobile Health Intervention for Older Adults on Oral Anticoagulation Therapy. **Gerontol Geriatr Med**, v. 2, n. 2333721416672970, out, 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28680940/>. Acesso em: 04 Mai. 2020.

LIP, G.Y.H. *et al.* Antithrombotic Therapy for Atrial Fibrillation: CHEST Guideline and Expert Panel Report. **Chest**, v. 154, n.5, p. 1121-1201, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30144419/>. Acesso em: 04 Mai. 2020.

LORGA, A.M.F. *et al.* Diretrizes brasileiras de antiagregantes plaquetários e anticoagulantes em cardiologia. **Arq. Bras. Cardiol.**, v. 101, n. 3, supl. 3, p. 01-95, set. 2013. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2013003900001&lng=pt. <http://dx.doi.org/10.5935/abc.2013S009>. Acesso em: 12 jun. 2018.

MAGALHÃES, L.P. *et al.* II Diretrizes Brasileiras de Fibrilação Atrial. **Arq. Bras. Cardiol.**, v. 106, n. 4, supl. 2, p. 1-22, abr. 2016. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066782X2016003100001&lng=en. Acesso em: 12 jun. 2018.

MANGNALL, L.J.T. *et al.* Predictors of warfarin non-adherence in younger adults after valve replacement surgery in the South Pacific. **Heart Asia**, v. 8, n. 2, p. 18–23, 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4916564/>. Acesso em: 04 Mai. 2020.

MANTHA, S.; CABRAL, K.; ANSELL, J. New avenues for anticoagulation in atrial fibrillation. **Clin Pharmacol Ther**, v. 93, n.1, p. 68-77, dec. 2013. Disponível em:

<https://ascpt.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1038/clpt.2012.197>. Acesso em: 12 jun. 2018.

MARQUES, M. D. **Propriedades da medida do instrumento de avaliação global da adesão medicamentosa – iagam**. Disponível em:

<https://sucupira.capes.gov.br/sucupira/public/consultas/coleta/trabalhoConclusao/viewTrabalhoConclusao.jsf?popup=true&id_trabalho=3994662>. Acesso em: 15 jun. 2022.

MASSARO, A.R.; LIP, G.Y.H. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation: Focus on Latin America. **Arq. Bras. Cardiol.**, v. 107, p. 576-589, 2016. Disponível em:

https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2016004500576. Acesso em: 04 Mai. 2020.

MILSTEIN-MOSCATI, I.; PERSANO, S.; CASTRO, L.L.C. Aspectos metodológicos e comportamentais da adesão a terapêutica. In: Castro LLC. **Fundamentos da farmacoepidemiologia**. São Paulo: AG, 2000.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Panorama da doença de Chagas no Brasil. **Boletim epidemiológico**. v.50, n. 36, p. 1-14, nov. 2019. Disponível em:

<https://www.saude.gov.br/images/pdf/2019/novembro/29/Boletim-epidemiologico-SVS-36-interativo.pdf>. Acesso em: 04 Mai. 2020.

MOHER, D. *et al.* Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. **PLoS Medicine**, v. 6, n. 7, p. e1000097-e1000097, 2009.

Disponível em:

<https://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.1000097>. Acesso em: 04 Mai. 2020.

MOREIRA, M.A. **Mapas conceituais e aprendizagem significativa**. Instituto de Física - UFRGS, Porto Alegre - RS, Brasil, 2012. p.1-14. Disponível em:

<http://www.if.ufrgs.br/~moreira/mapasport.pdf>. Acesso em: 04 Mai. 2020.

MORISKY, D.E. *et al.* Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. **Med Care**, v. 24, p. 67-74, 1986. Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3945130/>. Acesso em: 04 Mai. 2020.

MORISKY, D.E. *et al.* Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting. **J Clin Hypertens**, v. 10, n. 5, p. 348-354, 2008. Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18453793/>. Acesso em: 04 Mai. 2020.

NGUYEN, T.M.U.; CAZE, A.L.; COTTRELL, N. What are validated self-report adherence scales really measuring?: a systematic review. **Br. J. Clin. Pharmacol.**, v. 77, n. 3, p. 427-445, mar. 2014. Disponível em:

<https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/bcp.12194>. Acesso em: 12 jun. 2018.

- NORGARD, N.B. *et al.* Novel anticoagulants in atrial fibrillation stroke prevention. **Ther Adv Chronic Dis**, v. 3, n. 3, p.123-136, mai. 2012. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3513906/>. Acesso em: 12 jun. 2018.
- NUNES, M.C. *et al.* Chagas cardiomyopathy: an update of current clinical knowledge and management: a scientific statement from the American Heart Association. **Circulation**, v. 138, p. 138:169–209, 2018. Disponível em: <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/CIR.0000000000000599>. Acesso em: 04 Mai. 2020.
- OBAMIRO K.O. *et al.* Adherence to Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation: An Australian Survey. **J Cardiovasc Pharmacol Ther**, v. 23, n.4, p. 337-343, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29658327/>. Acesso em: 04 Mai. 2020.
- OLIBONI, L.S.; CASTRO, M.S. Adesão à farmacoterapia, que universo é esse? Uma revisão narrativa. **Clinical & Biomedical Research**, v. 38, n. 2. 2018. Disponível em: <https://seer.ufrgs.br/hcpa/article/view/80552>. Acesso em: 08 abr. 2021.
- PASQUALI, L. **Instrumentação psicológica: Fundamentos e práticas**. Porto Alegre: Artmed, 2010. p. 165-198, 506-520.
- PAVANELLO, R. Terapia anticoagulante nas valvopatias / Anticoagulant therapy in valvulopathies. **Rev. Soc. Cardiol**, São Paulo, v. 27, n. 3, p. 228-1:233, jul.-set, 2017. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-875463>. Acesso em: 18 mai. 2020.
- PRAXEDES, M.F.S. *et al.* Assessment of psychometric properties of the Brazilian version of the oral anticoagulation knowledge test. **Health Qual. Life Outcomes**, v. 14, p. 96, 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4921033/>. Acesso em: 20 jul. 2018.
- PRAXEDES, M.F.S. *et al.* Instruments for the assessment of patient adherence to oral anticoagulation with warfarin protocol for a systematic review. **Medicine (Baltimore)**, v. 98, n.42: e17323, 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6824815/>. Acesso em: 04 Mai. 2020.
- PUIGDEMONT, N. P. *et al.* Patients' Perspective of Medication Adherence in Chronic Conditions: A Qualitative Study. **Adv Ther**, Barcelona, v. 33, p. 1740–1754, ago 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27503082/>. Acesso em: 04 Mai. 2020.
- REICHENHEIM, M.; BASTOS, J. L. O quê, para quê e como? Desenvolvendo instrumentos de aferição em epidemiologia. **Rev. Saúde Pública**, v. 55, p. 40, 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.11606/s1518-8787.2021055002813>>. Acesso em: 15 jun. 2022.
- RODRIGUES, M.T.P.; MOREIRA, T.M.M.; ANDRADE, D.F. Elaboração e validação de instrumento avaliador da adesão ao tratamento da hipertensão. **Rev. Saúde Pública**, v. 48, n. 2, p. 232-240, abr. 2014. Disponível em:

http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S003489102014000200232&lng=en. Acesso em: 12 jun. 2018.

RODRIGUES, Malvina Thaís Pacheco. **Adesão ao tratamento da hipertensão arterial sistêmica: desenvolvimento de um instrumento avaliativo com base na Teoria da Resposta ao Item (TRI)**. 2012. Tese (Doutorado em Saúde Coletiva em Associação Ampla) - Universidade Estadual do Ceará, Fortaleza, 2012. Disponível em: http://www.uece.br/dsc/index.php/arquivos/doc_download/179-tese-malvina-t-p-rodrigues-2012. Acesso em: 12 jun. 2018.

SCHEIN, J.R. *et al.* Vitamin K antagonist use: evidence of the difficulty of achieving and maintaining target inr range and subsequent consequences. **Thrombosis Journal**, [S.L.], v. 14, n. 1, 13 jun. 2016. Springer Science and Business Media LLC. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27303213/>. Acesso em: 06 nov. 2020.

SCHOENTHALER, A. *et al.* Medication Adherence Improvement Similar for Shared Decision-Making Preference or Longer Patient-Provider Relationship. **JABFM**, v. 31, n. 5, p. 752-760, out, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30201671/>. Acesso em: 04 Mai. 2020.

SHILBAYEH SAR, A.W.A. *et al.* Validation of knowledge and adherence assessment tools among patients on warfarin therapy in a Saudi hospital anticoagulant clinic. **Int J Clin Pharm**, v. 40, n. 1, p. 56-66, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29189976/>. Acesso em: 04 Mai. 2020.

SILVA, R.G.L., *et al.* Assessment of oral anticoagulation control at two pharmacist-managed clinics in Brazil. **Int J Clin Pharm**, v. 39, n. 6, p. 1157-1161, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11096-017-0511-x>. Acesso em: 04 Mai. 2022.

SOARES, A.M. Rheumatic Heart Disease - How are We in 2019, Have We Evolved? **Int. J. Cardiovasc. Sci.**, v. 32, n. 5, p. 435-437, Oct. 2019. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S235956472019000500435&lng=en&nrm=iso. Acesso em: 04 Mai. 2020.

SOUZA, T.F.; COLET, C.F.; HEINECK, I. Knowledge and information levels and adherence to oral anticoagulant therapy with warfarin in patients attending primary health care services. **J Vasc Bras.**, v. 17, n. 2, p. 109-116, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30377419/>. Acesso em: 04 Mai. 2020.

SPRYNGER, M.; LANCELLOTTI, P. Anticoagulants oraux directs. Avancée thérapeutique de la décennie. **Rev. Med. Liege.**, v. 75, n. 5-6, p. 310-315, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32496672/>. Acesso em: 14 Jul. 2022.

STEFFEL, A. *et al.* The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. **Eur Heart J**, v. 39, n. 16, p. 1330-1393, 2018. Disponível em: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/39/16/1330/4942493>. Acesso em: 04 Mai. 2020.

STEFFEL, J. *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 Europace**, v. 23, n. 10, p. 1612–1676, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33895845/>. Acesso em: 14 Jul. 2022.

STIRRATT, M.J. *et al.* Self-report measures of medication adherence behavior: recommendations on optimal use. **Transl Behav Med**, v. 5, n. 4, p. 470-82, dez. 2015. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4656225/>. Acesso em: 12 jun. 2018.

STREINER, D.L.; NORMAN, G.R. **Health measurement scales. A practical guide to their development and use.** 5th ed. Oxford: Oxford University Press; 2015.

SVARSTAD, Bonnie L; A CHEWNING, Betty; SLEATH, Betsy L; CLAESSION, Cecilia. The brief medication questionnaire: a tool for screening patient adherence and barriers to adherence. **Patient Educ Couns**, v. 37, n. 2, p. 113-124, jun. 1999. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/s0738-3991\(98\)00107-4](http://dx.doi.org/10.1016/s0738-3991(98)00107-4). Acesso em: 04 Mai. 2020.

TARASOUTCHI, F. *et al.* Atualização das Diretrizes Brasileiras de Valvopatias: Abordagem das Lesões Anatomicamente Importantes. **Arq. Bras. Cardiol**, São Paulo, v. 109, n. 6, supl. 2, p. 1-34, dez. 2017. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2017001700001&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 04 Mai. 2020.

TARASOUTCHI, F. *et al.* Diretriz Brasileira de Valvopatias - SBC 2011/ I Diretriz Interamericana de Valvopatias - SIAC 2011. **Arq. Bras. Cardiol**, São Paulo, v. 97, n. 5, supl. 1, p. 01-67, 2011. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2011002000001&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 04 Mai. 2020.

VIANNA, M. S. *et al.* Self-report instruments for assessing adherence to warfarin therapy: a systematic review. **Eur. J. Clin. Pharmacol.**, v. 77, n. 12, p. 1765–1781, 22 jul. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00228-021-03168-z>>. Acesso em: 15 jun. 2022.

VLUGGEN, S. *et al.* Psychological predictors of adherence to oral hypoglycaemic agents: an application of the promas questionnaire. **Psychol Health**, [S.L.], v. 35, n. 4, p. 387-404, 7 out. 2019. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1080/08870446.2019.1672873>. Acesso em: 18 mai. 2020.

VOILS, C.I. *et al.* Improving the measurement of self-reported medication nonadherence. **J Clin Epidemiol**, v. 64, n. 3, p. 250-254, mar. 2011. Elsevier BV. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2010.07.014>. Acesso em: 18 mai. 2020.

VRIJENS, B. *et al.* A new taxonomy for describing and defining adherence to medications. **Br J Clin Pharmacol**, v. 73, n. 5, p. 691-705, mai. 2012. Disponível em:

<https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1365-2125.2012.04167.x>.
Acesso em: 12 jun. 2018.

WAGER, J. *et al.* Testing the validity of telephone interviews to assess chronic pain in children and adolescents: A randomized cross-over trial. **Eur J Pain**, v. 21, n. 10, p. 1707–1716, 1 nov. 2017. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28758312/>>. Acesso em: 15 jun. 2022.

WAHL, C.; GREGOIRE, J.; TEO, K.; *et al.* Concordance, Compliance and Adherence in Healthcare: Closing Gaps and Improving Outcomes. **Healthc Q**, v. 8, n. 1, p. 65–70, 2005. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15715337/>>. Acesso em: 16 jul. 2022.

WANG, N. *et al.* Comparison of effectiveness and safety of direct oral anticoagulants versus vitamin-k antagonists in elderly patients with atrial fibrillation: a systematic review and cost-effectiveness analysis protocol. **Ann Transl Med**, v. 8, n.6, p. 391. Mar, 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7186719/>. Acesso em: 18 mai. 2020.

WANG, Y.; KONG, M.C.; KO, Y. Psychometric properties of the 8-item Morisky Medication Adherence Scale in patients taking warfarin. **Thromb Haemost**, v. 108, n. 4, p. 789-795, 2012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22836920/>. Acesso em: 04 Mai. 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Chagas' disease (American trypanoso- miasis) fact sheet (revised in June 2010). **Wkly. Epidemiol.** 2010. Rec. 34, 334–336.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Adherence to long term therapies: evidence for action.** 2003. Disponível em: http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_report/en/. Acesso em: 12 jun 2018.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Chagas disease (American trypanosomiasis).** Geneva, 2020. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs340/en/>. Acesso em: 18 mai. 2020.

ZHAO, S., *et al.* Factors influencing medication knowledge and beliefs on warfarin adherence among patients with atrial fibrillation in China. **Patient Prefer Adherence**, v. 11, p. 213-220, 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5308593/>. Acesso em: 04 Mai. 2020.

APÊNDICES

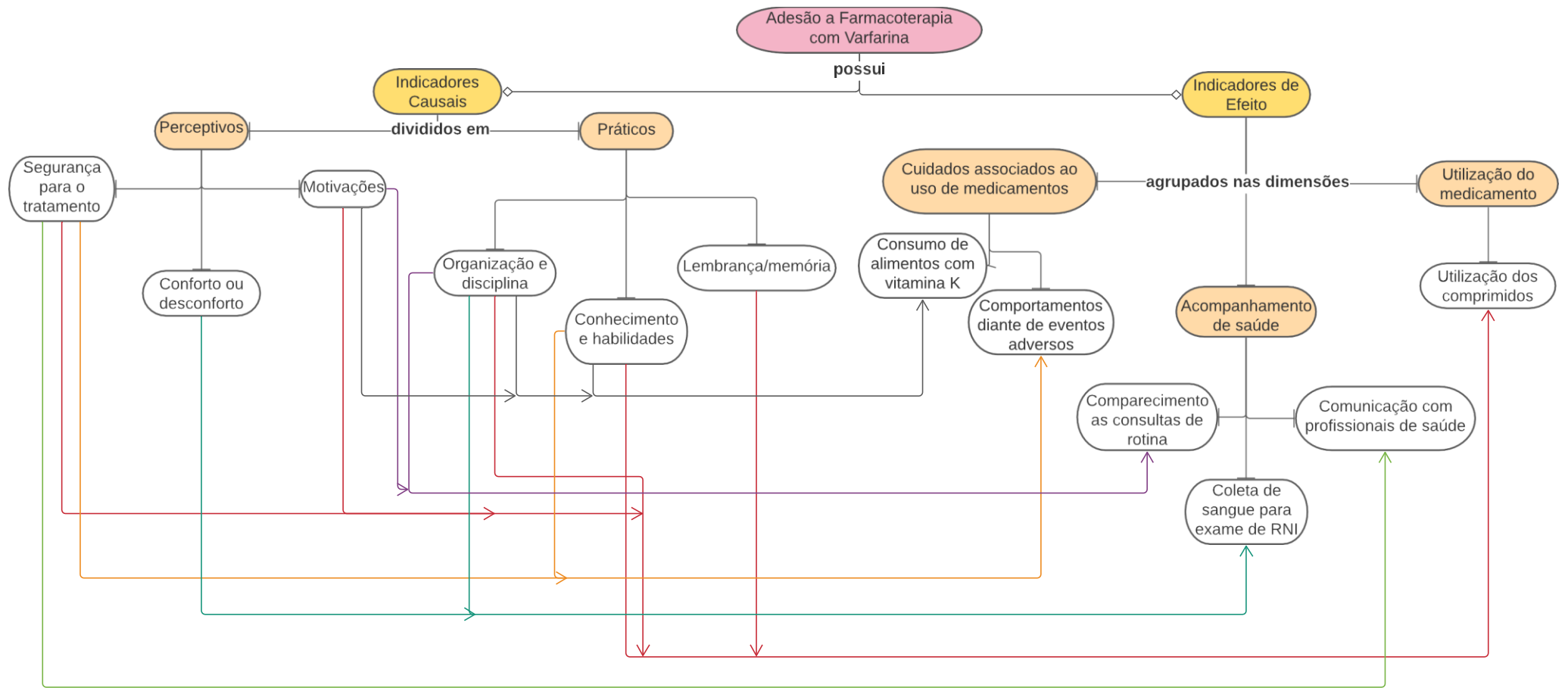
APÊNDICE A - Itens de efeito e causais, organizados em domínios e indicadores relacionados

Dimensões	Indicadores de efeito	Itens de efeito	Indicadores causais		Itens causais
Utilização dos comprimidos	Utilização do medicamento	1- Você tomou a varfarina nos dias como manda a receita?	Práticos	Lembrança/memória	12- Você esquece de levar a varfarina para tomar quando sai de casa?
				Organização e disciplina	13- Você sempre tem a varfarina em casa para tomar? 14- Você toma a varfarina quando está fora de casa?
			Perceptivos	Motivações	26- Você acha que é importante tomar a varfarina?
		Segurança para o tratamento		27- Você tem medo de ter que usar a varfarina para sempre?	
		2- Você tomou a quantidade de comprimidos de varfarina como manda a receita?	Perceptivos	Conforto ou desconforto	15- Você sente mal quando toma varfarina?
			Práticos	Conhecimento e habilidades	16- Você tem alguma dificuldade para tomar a quantidade de varfarina que manda na receita?
		3- Você tomou a varfarina no horário que mandava?	Práticos	Lembrança/memória	17- Você esquece de tomar a varfarina?
Cuidados associados ao uso do medicamento	Consumo alimentos com vitamina k	4- Você comeu a mesma quantidade de alimentos com vitamina K (por exemplo, verduras, fígado ou abacate) toda semana?	Práticos	Conhecimento e habilidades	18- Você sabe quais são os alimentos que têm vitamina K?
				Organização e disciplina	19- Você consegue se organizar para escolher o que vai comer no dia-a-dia?
					20- Você consegue controlar o que come com vitamina K quando está fora de casa (viagens, passeios, trabalho)?

		5- Você mudou a alimentação por sua conta?	Perceptivos	Motivações	28- Você acha que é importante comer alimentos que têm vitamina K da mesma forma toda semana?
	Comportamentos diante de eventos adversos	6- Você mudou a forma de tomar a varfarina por conta própria?	Práticos	Segurança para o tratamento	21- Você deixa de tomar a varfarina quando vê manchas na pele?
					22- Você deixa de tomar a varfarina quando tem sangramento?
			Perceptivos	Segurança para o tratamento	29- Você tem medo dos efeitos que a varfarina pode dar?
					30- Você acha que a varfarina faz mal para a sua saúde?
					31- Você tem medo de dar problema se tomar a varfarina com algum outro medicamento?
Acompanha- mento de saúde	Coleta de sangue para exame de RNI	7- Você fez o exame de sangue de RNI no dia certo?	Perceptivos	Conforto ou desconforto	23- Tirar sangue para o exame de RNI é ruim para você (dói, incomoda, dá mal-estar)?
			Práticos	Organização e disciplina	24- Você consegue se organizar para realizar o exame de sangue?
	Comparecimento às consultas de rotina	8- Você veio no ambulatório para consultar no dia marcado?	Práticos	Organização e disciplina	25- Você consegue se organizar para ir às consultas no ambulatório?
			Perceptivos	Motivações	32- Você está satisfeito com o dia e horário de consulta no ambulatório?
					33- Você gosta do tratamento que está fazendo no ambulatório?
	Comunicação com profissionais de saúde	9- Você avisou a quem lhe atendeu se tinha mudado algum dos medicamentos que você toma?	Perceptivos	Segurança para o tratamento	34- Você confia nas pessoas que atendem você no ambulatório?
		10- Você avisou a quem lhe atendeu se tinha mudado algum dos alimentos com vitamina K?			

		11- Você avisou a que lhe atendeu se tinha tido algum mal-estar ou sangramento?		Motivações	35- Você sente falta da ajuda da família no tratamento?
--	--	---	--	------------	---

APÊNDICE B - Mapa conceitual de adesão à farmacoterapia com varfarina



APÊNDICE C - Versão preliminar do "Instrumento para avaliação da adesão à terapia com varfarina" com 35 itens para a validação de conteúdo

Questionário de avaliação multidimensional de adesão ao tratamento com varfarina

"Obrigado por participar da nossa pesquisa! Queremos saber o que você acha do seu tratamento com a varfarina aqui no ambulatório. Leia cada pergunta abaixo e escolha a melhor resposta para você. Não existe resposta certa ou errada. O importante é sua opinião."

• **Avaliação - Item 1**

Pensando nos últimos 30 dias:

Você tomou a varfarina nos dias como manda a receita?

- Não tomei nenhum dos dias.
- Alguns dias que mandava tomar, não tomei.
- Tomei todos os dias que mandava tomar.

• **Avaliação - Item 2**

Pensando nos últimos 30 dias:

Você tomou a quantidade de comprimidos de varfarina como manda a receita?

- Tomei diferente da receita muitas vezes.
- Alguns dias tomei diferente da receita.
- Tomei como estava na receita no mês todo.

• **Avaliação - Item 3**

Pensando nos últimos 30 dias:

Você tomou a varfarina no horário que mandava?

- Cada dia tomei em um horário diferente.
- Alguns dias tomei em horário diferente.
- Tomei no mesmo horário todas as vezes.

- **Avaliação - Item 4**

Pensando nos últimos 30 dias:

Você comeu a mesma quantidade de alimentos com vitamina K (verduras, fígado ou abacate) toda semana?

- () Cada semana comi uma quantidade diferente.
- () Algumas semanas comi quantidade diferente.
- () Comi a mesma quantidade todas as semanas.

- **Avaliação - Item 5**

Pensando nos últimos 30 dias:

Você mudou a alimentação por sua conta?

- () Acabei mudando sempre por minha conta.
- () Algumas vezes mudei.
- () Não mudei por minha conta.

- **Avaliação – Item 6**

Pensando nos últimos 30 dias:

Você mudou a forma de tomar a varfarina por conta própria?

- () Acabei mudando sempre por minha conta.
- () Algumas vezes mudei.
- () Não mudei por minha conta.

- **Avaliação – Item 7**

Pensando nos últimos 30 dias:

Você fez o exame de sangue de RNI no dia certo?

- () Não fiz o exame.
- () Fiz o exame em um outro dia.
- () Fiz o exame no dia certo.

- **Avaliação – Item 8**

Pensando nos últimos 30 dias:

Você veio no ambulatório para consultar no dia marcado?

- () Faltei às consultas.
- () Faltei a uma das consultas.
- () Vim a todas as consultas.

- **Avaliação – Item 9**

Pensando nos últimos 30 dias:

Você avisou a quem lhe atendeu se tinha mudado algum dos medicamentos que você toma?

- () Eu não avisei que mudei.
- () Algumas vezes eu não avisei.
- () Avisei todas as vezes que mudei.
- () Não mudei os medicamentos que tomo.

- **Avaliação – Item 10**

Pensando nos últimos 30 dias:

Você avisou a quem lhe atendeu se tinha mudado o consumo de algum dos alimentos com vitamina K?

- () Eu não avisei que mudei.
- () Algumas vezes eu não avisei que mudei.
- () Avisei todas as vezes que mudei.
- () Eu não mudei nenhum alimento com vitamina K.

- **Avaliação – Item 11**

Pensando nos últimos 30 dias:

Você avisou a quem lhe atendeu se tinha tido algum mal-estar ou sangramento?

- () Eu não avisei quando tive esses problemas.
- () Algumas vezes que tive esses problemas, eu não avisei.
- () Avisei todas as vezes que tive esses problemas.
- () Não tive esses problemas.

- **Avaliação – Item 12**

Sobre a varfarina no seu dia-a-dia:

Você esquece de levar a varfarina para tomar quando sai de casa?

- Muitas vezes esqueço de levar.
- Às vezes esqueço de levar.
- Sempre lembro de levar.

- **Avaliação – Item 13**

Sobre a varfarina no seu dia-a-dia:

Você sempre tem a varfarina em casa para tomar?

- Não, sempre falta e fico sem tomar.
- Às vezes deixo de comprar ou de pegar no posto de saúde.
- Sim, sempre tenho em casa e não deixo faltar.

- **Avaliação – Item 14**

Sobre a varfarina no seu dia-a-dia:

Você toma a varfarina quando está fora de casa?

- Nunca tomo.
- Às vezes deixo de tomar.
- Quando estou fora de casa, sempre tomo.

- **Avaliação – Item 15**

Sobre a varfarina no seu dia-a-dia:

Você sente mal quando toma varfarina?

- Sempre sinto mal.
- Às vezes sinto mal.
- Não sinto mal.

- **Avaliação – Item 16**

Sobre a varfarina no seu dia-a-dia:

Você tem alguma dificuldade para tomar a quantidade de varfarina que manda na receita?

- Sempre tenho dificuldade.
- Às vezes tenho dificuldade.

() Não tenho dificuldade.

• **Avaliação - Item 17**

Sobre a varfarina no seu dia-a-dia:

Você esquece de tomar a varfarina?

() Sempre esqueço.

() Às vezes esqueço.

() Sempre lembro.

• **Avaliação – Item 18**

Sobre a varfarina no seu dia-a-dia:

Você sabe quais são os alimentos que têm vitamina K?

() Não sei.

() As vezes confundo.

() Sei sim.

• **Avaliação – Item 19**

Sobre a varfarina no seu dia-a-dia:

Você consegue se organizar para escolher o que vai comer no dia-a-dia?

() Não consigo me organizar.

() Às vezes não consigo me organizar.

() Sempre consigo me organizar.

• **Avaliação – Item 20**

Sobre a varfarina no seu dia-a-dia:

Você consegue controlar o que come com vitamina K quando está fora de casa (de viagem, a passeio, no trabalho)?

() Como tudo diferente fora de casa.

() Tento controlar o que como fora de casa mas às vezes não consigo.

() Consigo controlar normalmente quando estou fora de casa.

• **Avaliação – Item 21**

Sobre a varfarina no seu dia-a-dia:

Você deixa de tomar a varfarina quando vê manchas na pele?

- Sim, deixo de tomar a varfarina.
- Às vezes deixo de tomar a varfarina.
- Não deixo de tomar a varfarina por isso.

- **Avaliação – Item 22**

Sobre a varfarina no seu dia-a-dia:

Você deixa de tomar a varfarina quando tem sangramento?

- Sim, deixo de tomar a varfarina.
- Às vezes deixo de tomar a varfarina.
- Não deixo de tomar a varfarina por isso.

- **Avaliação – Item 23**

Sobre a varfarina no seu dia-a-dia:

Tirar sangue para o exame de RNI é ruim para você (dói, incomoda, dá mal-estar)?

- É muito ruim.
- Incomoda um pouco.
- Tiro sangue sem problemas.

- **Avaliação – Item 24**

Sobre a varfarina no seu dia-a-dia:

Você consegue se organizar para realizar o exame de RNI?

- Muitas vezes não faço o exame.
- Às vezes deixo de fazer.
- Sim, sempre faço o exame de RNI sem problemas.

- **Avaliação – Item 25**

Sobre a varfarina no seu dia-a-dia:

Você consegue se organizar para ir às consultas no ambulatório?

- Muitas vezes falto às consultas.
- Às vezes falto às consultas por não conseguir me organizar.

() Sim, sempre vou às consultas sem problemas.

• **Avaliação – Item 26**

Sobre a varfarina no seu dia-a-dia:

Você acha que é importante tomar a varfarina?

() Não acho importante.

() Não sei se é tão importante.

() Acho importante.

• **Avaliação – Item 27**

Sobre a varfarina no seu dia-a-dia:

Você tem medo de ter que usar a varfarina para sempre?

() Tenho medo.

() Às vezes tenho medo.

() Não tenho medo.

• **Avaliação – Item 28**

Sobre a varfarina no seu dia-a-dia:

Você acha que é importante comer alimentos que têm vitamina K da mesma forma toda semana?

() Não acho importante.

() Não sei se é tão importante.

() Acho importante.

• **Avaliação – Item 29**

Sobre a varfarina no seu dia-a-dia:

Você tem medo dos efeitos que a varfarina pode causar?

() Sim, tenho medo.

() Às vezes tenho medo.

() Não tenho medo.

• **Avaliação – Item 30**

Sobre a varfarina no seu dia-a-dia:

Você acha que a varfarina faz mal para a sua saúde?

- Sim, faz mal para minha saúde.
- Não sei se faz bem ou mal.
- Tenho certeza que me faz bem.

- **Avaliação – Item 31**

Sobre a varfarina no seu dia-a-dia:

Você tem medo de dar problema se tomar a varfarina com algum outro medicamento?

- Sim, tenho medo.
- Às vezes tenho medo.
- Não tenho medo.

- **Avaliação – Item 32**

Sobre a varfarina no seu dia-a-dia:

Você está satisfeito com o dia e horário de consulta no ambulatório?

- Não estou satisfeito.
- Às vezes acho ruim.
- Vou à consulta sem problemas.

- **Avaliação – Item 33**

Sobre a varfarina no seu dia-a-dia:

Você gosta do tratamento que está fazendo no ambulatório?

- Não gosto.
- Gosto mais ou menos.
- Gosto do tratamento.

- **Avaliação – Item 34**

Sobre a varfarina no seu dia-a-dia:

Você confia nas pessoas que atendem você no ambulatório?

- Não confio nas pessoas que me atendem no ambulatório.
- Confio em algumas pessoas.

() Eu confio em todos que me atendem no ambulatório.

- **Avaliação – Item 35**

Sobre a varfarina no seu dia-a-dia:

Você sente falta da ajuda da família no tratamento?

() Sinto falta.

() Às vezes sinto falta.

() Tenho o apoio da minha família.

APÊNDICE D - Questionário eletrônico para valiação de conteúdo, utilizando o *Google Forms*.

Questionário de avaliação multidimensional de adesão ao tratamento com varfarina

Prezado (a),

Convidamos você a contribuir com o estudo para elaboração do "Questionário de avaliação multidimensional de adesão ao tratamento com varfarina", sob responsabilidade da doutoranda Mayara Sousa Vianna, do Programa de Pós-graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica da UFMG, sob orientação da Dra. Maria Auxiliadora Parreiras Martins e Dr. Marcus Fernando da Silva Praxedes.

A varfarina é o anticoagulante oral de primeira escolha no Brasil e requer controle do consumo de alimentos ricos em vitamina K, monitorização laboratorial da Relação Normalizada Internacional (RNI), cuidados com potencial interação medicamentosa e atenção a sinais/sintomas de eventos tromboembólicos e hemorrágicos. Avaliar adesão à farmacoterapia com varfarina pode ter utilidade clínica, permitindo examinar comportamentos relacionados ao tratamento. A pesquisa será conduzida no Ambulatório de Anticoagulação do Hospital das Clínicas da UFMG, aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa (COEP) da UFMG - 08136613.4.0000.5149.

O objetivo desta fase é validar o conteúdo do questionário. A sua contribuição será muito valiosa tendo em vista a sua trajetória acadêmica e/ou profissional. Ao iniciar o preenchimento, você confirma que está ciente do objetivo deste questionário e manifesta concordância em participar da pesquisa. Sua participação é voluntária e seus dados de identificação serão mantidos em sigilo. Agradecemos a sua participação.

*Obrigatório

Avaliação
pelo
comitê
de Juízes

Prezado revisor,

O objetivo do Questionário é avaliar a adesão de pacientes à farmacoterapia com varfarina. Solicitamos que você avalie as instruções para o preenchimento do Questionário, os 35 itens da escala e as respectivas alternativas de respostas do questionário que será aplicado por entrevista face-a-face ou por telefone. Os dados sobre você serão mantidos em sigilo e somente utilizados para fins estatísticos.

Nas seções 3 em diante, apresentaremos cada uma das partes do Questionário e as opções para avaliar a clareza, pertinência e relevância das mesmas, tendo em vista que o público alvo será de pacientes atendidos em um ambulatório de hospital público com variação nos níveis de letramento funcional em saúde, em alguns casos muito baixos.

Caso tenha alguma dúvida sobre como proceder nessa tarefa de análise pedimos a gentileza de contatar com a pesquisadora Mayara Sousa Vianna, telefone: (31) 98888-7071, e-mail: mayarasv@yahoo.com.br.

Identificação

1. Qual o seu nome completo? *

2. Data de nascimento *

Exemplo: 7 de janeiro de 2019

3. Qual a sua formação de graduação? *

4. Qual a sua titulação? *

Marcar apenas uma oval.

- Graduado(a)
 Pós-graduado(a)
 Mestre
 Doutor(a)
 Pós-doutor(a)

5. Onde trabalha atualmente? *

6. Qual a sua área de atuação? *

7. Em algum momento da sua prática profissional você teve contato com paciente *
em uso de anticoagulante oral?

Marcar apenas uma oval.

- Sim
 Não

8. Se sim, por quanto tempo?

Marcar apenas uma oval.

- Até 1 ano
 De 1 a 3 anos
 Mais de 3 anos

Avaliação das
"Instruções
para o
preenchimento"
destinadas aos
pacientes

"Obrigado por participar da nossa pesquisa! Queremos saber o que você acha do seu tratamento com a varfarina aqui no ambulatório. Leia cada pergunta abaixo e escolha a melhor resposta para você. Não existe resposta certa ou errada. O importante é sua opinião."

9. Grau de CLAREZA: Considere a linguagem utilizada na formulação das instruções, tendo em vista o público alvo. *

Marcar apenas uma oval.

- Pouco claro
 Claro
 Muito claro

10. Se você selecionou "pouco claro", escreva, neste espaço, os motivos e sugestões de aprimoramento.

Avaliação - Item 1

Pensando nos últimos 30 dias:

Você tomou a varfarina nos dias como manda a receita?

- () Não tomei nenhum dos dias.
() Alguns dias que mandava tomar, não tomei.
() Tomei todos os dias que mandava tomar.

11. Grau de CLAREZA do item: Considere a linguagem utilizada na formulação do ITEM, tendo em vista o público alvo. *

Marcar apenas uma oval.

- Pouco claro
 Claro
 Muito claro

12. Se você selecionou "pouco claro", escreva, neste espaço, os motivos e sugestões de aprimoramento.

13. Grau de CLAREZA das alternativas: Considere a linguagem utilizada na formulação das ALTERNATIVAS, tendo em vista o público alvo. *

Marcar apenas uma oval.

- Pouco claro
 Claro
 Muito claro

14. Se você selecionou "pouco claro", escreva, neste espaço, os motivos e sugestões de aprimoramento.

15. Grau de PERTINÊNCIA do item: Considere se cada ITEM foi elaborado de forma a avaliar o conceito de interesse ("adesão ao tratamento com varfarina") e se de fato o conteúdo do item o representa. *

Marcar apenas uma oval.

- Pouco pertinente
 Pertinente
 Muito pertinente

16. Se você selecionou "pouco pertinente", escreva, neste espaço, os motivos e sugestões de aprimoramento.

17. Grau de RELEVÂNCIA do item: Considere o grau de associação entre o ITEM e a "adesão ao tratamento com varfarina". Analise o quanto o item é relevante para medir a adesão. *

Marcar apenas uma oval.

- Pouco relevante
 Relevante
 Muito relevante

18. Se você selecionou "pouco relevante", escreva, neste espaço, os motivos e sugestões de aprimoramento.

APÊNDICE E – Segunda versão do “Instrumento para avaliação da adesão à terapia com varfarina” para a fase de análise semântica com 21 itens

Questionário de avaliação multidimensional de adesão ao tratamento com varfarina

"Obrigado por participar da nossa pesquisa! Queremos saber o que você acha do seu tratamento com a varfarina (Marevan®). Leia cada pergunta abaixo e escolha a melhor resposta para você. Não existe resposta certa ou errada. O importante é sua opinião."

Pensando nos últimos 30 dias:

• **Item 1**

Você tomou a varfarina nos dias orientados pelo profissional de saúde?

- () Não tomei nenhum dos dias.
- () Alguns dias não tomei.
- () Tomei todos os dias.

• **Item 2**

Você tomou a quantidade de comprimidos de varfarina (Marevan®) como orientado pelo profissional de saúde?

- () Tomei diferente do orientado todas as vezes.
- () Alguns dias tomei diferente do orientado.
- () Tomei igual foi orientado durante todo o mês.

• **Item 3**

Você tomou a varfarina (Marevan®) no mesmo horário em todos os dias?

- () Cada dia tomei num horário diferente.
- () Alguns dias tomei num horário diferente.
- () Tomei no mesmo horário todas as vezes.

• **Item 4**

Você comeu a mesma quantidade de alimentos com vitamina K (folhas verdes, açáí, chás, fígado, abacate) em todas as semanas?

- Cada semana comi uma quantidade diferente.
- Em uma das semanas comi quantidade diferente.
- Comi a mesma quantidade todas as semanas.

- **Item 6**

Você mudou o modo de tomar a varfarina (Marevan[®]), número de comprimidos por dia ou horário, por conta própria?

- Acabei mudando sempre por minha conta.
- Algumas vezes mudei.
- Não mudei por minha conta.

- **Item 7**

Você fez o exame de sangue RNI no dia em que estava marcado?

- Não fiz o exame.
- Fiz o exame dois dias antes ou mais.
- Fiz o exame no dia da consulta ou no dia anterior.

- **Item 11**

Você avisou ao profissional de saúde que te atendeu se chegou a ter algum mal-estar ou sangramento?

- Eu não avisei quando tive esses problemas.
- Algumas vezes que tive esses problemas, eu não avisei.
- Avisei todas as vezes que tive esses problemas.
- Não tive esses problemas.

Sobre a varfarina (Marevan[®]) no seu dia-a-dia:

- **Item 12**

Quando sai de casa, você se lembra de levar a varfarina (Marevan[®]) para tomar?

- Muitas vezes esqueço de levar.

() Às vezes esqueço de levar.

() Sempre lembro de levar.

• **Item 13**

Você sempre busca no centro de saúde ou compra os comprimidos de varfarina (Marevan®) antes de acabarem?

() Não, sempre falta e fico sem tomar.

() Às vezes deixo de comprar ou de pegar no centro de saúde antes de acabar.

() Sim, sempre tenho em casa e não deixo faltar.

• **Item 14**

Você toma a varfarina (Marevan®) mesmo quando está fora de casa (passeios, viagens, consultas)?

() Nunca tomo.

() Às vezes deixo de tomar.

() Mesmo estando fora de casa, sempre tomo.

• **Item 15**

Você sente mal (febre, náuseas, diarreia, mal estar) quando toma varfarina (Marevan®)?

() Sempre sinto mal.

() Às vezes sinto mal.

() Não sinto mal.

• **Item 16**

Você tem alguma dificuldade para tomar varfarina (Marevan®) quando a quantidade de comprimidos é modificada pelo profissional de saúde?

() Sempre tenho dificuldade.

() Às vezes tenho dificuldade.

() Não tenho dificuldade.

• **Item 17**

Você se esquece de tomar a varfarina (Marevan®)?

- Sempre esqueço.
- Às vezes esqueço.
- Sempre lembro.

- **Item 18**

Você sabe quais são os alimentos que têm vitamina K e interferem no tratamento com varfarina (Marevan®)?

- Não sei.
- As vezes confundo.
- Sei sim.

- **Item 21**

Você deixa de tomar varfarina (Marevan®) quando vê sangramento ou manchas na pele, sem conversar com um profissional de saúde?

- Sim, deixo de tomar a varfarina.
- Às vezes deixo de tomar a varfarina.
- Não deixo de tomar a varfarina por isso.

- **Item 25**

Você consegue ir às consultas agendadas no ambulatório?

- Muitas vezes não vou às consultas.
- Às vezes não vou às consultas.
- Sim, sempre vou às consultas sem problemas.

- **Item 26**

Você acha que é importante tomar a varfarina (Marevan®)?

- Não acho importante.
- Não sei se é tão importante.
- Acho importante.

- **Item 29**

Você tem medo dos efeitos (sangramento, manchas na pele, anemia) que a varfarina (Marevan[®]) pode causar?

- Sim, tenho medo.
- Às vezes tenho medo.
- Não tenho medo.

- **Item 30**

Você acha que a varfarina (Marevan[®]) faz mal para a sua saúde?

- Sim, faz mal para minha saúde.
- Não sei se faz bem ou mal.
- Não me faz mal.

- **Item 31**

Você tem medo de ter problema de saúde se tomar a varfarina (Marevan[®]) com algum outro remédio, mesmo que o profissional de saúde esteja sabendo?

- Sim, tenho.
- Às vezes tenho.
- Não tenho medo.

- **Item 35**

Você sente falta da ajuda da sua família, vizinhos ou amigos no tratamento (uso dos comprimidos, controle da alimentação, comparecimento às consultas agendadas, realização de exames)?

- Sinto falta.
- Às vezes sinto falta.
- Tenho o apoio da minha família.

APÊNDICE F - Versão final do "Instrumento para avaliação da adesão à terapia com varfarina" com 21 itens

Instrumento para avaliação da adesão à terapia com varfarina

"Obrigado por participar da nossa pesquisa! Queremos saber o que você acha do seu tratamento com a varfarina (Marevan®). Leia cada pergunta abaixo e escolha a melhor resposta para você. Não existe resposta certa ou errada. O importante é sua opinião."

Pensando nos últimos 30 dias:

- 1) Você tomou a varfarina nos dias orientados pelo profissional de saúde?
 1. Não tomei nenhum dos dias.
 2. Alguns dias não tomei.
 3. Tomei todos os dias.

- 2) Você tomou a quantidade de comprimidos de varfarina (Marevan®) como orientado pelo profissional de saúde?
 1. Tomei diferente do orientado todas as vezes.
 2. Alguns dias tomei diferente do orientado.
 3. Tomei igual foi orientado durante todo o mês.

- 3) Você tomou a varfarina (Marevan®) no mesmo horário em todos os dias?
 1. Cada dia tomei num horário diferente.
 2. Alguns dias tomei num horário diferente.
 3. Tomei no mesmo horário todas as vezes.

- 4) Você comeu a mesma quantidade de alimentos com vitamina K (folhas verdes, açaí, chás, fígado, abacate) em todas as semanas?
 1. Cada semana comi uma quantidade diferente.
 2. Em uma das semanas comi quantidade diferente.
 3. Comi a mesma quantidade todas as semanas.

- 5) Você mudou o modo de tomar a varfarina (Marevan®), número de comprimidos por dia ou horário, por conta própria?

1. () Acabei mudando sempre por minha conta.
 2. () Algumas vezes mudei por conta própria.
 3. () Não mudei por minha conta.
- 6) Você fez o exame de sangue RNI no dia em que estava marcado?
1. () Não fiz o exame.
 2. () Fiz o exame dois dias antes ou mais.
 3. () Fiz o exame no dia da consulta ou no dia anterior.
- 7) Você avisou ao profissional de saúde que te atendeu se chegou a ter algum mal-estar ou sangramento?
1. () Eu não avisei quando tive esses problemas.
 2. () Algumas vezes que tive esses problemas, eu não avisei.
 3. () Avisei todas as vezes que tive esses problemas.
 4. () Não tive esses problemas.

Sobre a varfarina (Marevan®) no seu dia-a-dia:

- 8) Quando sai de casa, você se lembra de levar a varfarina (Marevan®) para tomar?
1. () Muitas vezes esqueço de levar.
 2. () Às vezes esqueço de levar.
 3. () Sempre lembro de levar.
 4. () Sempre estou em casa nesse horário
- 9) Você sempre busca no centro de saúde ou compra na farmácia particular os comprimidos de varfarina (Marevan®) antes de acabarem?
1. () Não, sempre falta e fico sem tomar.
 2. () Às vezes deixo de comprar ou de pegar no centro de saúde antes de acabar.
 3. () Sim, sempre tenho em casa e não deixo faltar.
- 10) Você toma a varfarina (Marevan®) mesmo quando está fora de casa (passeios, viagens, consultas)?
1. () Nunca tomo.
 2. () Às vezes deixo de tomar.
 3. () Mesmo estando fora de casa, sempre tomo.
- 11) Você sente mal (febre, náuseas, diarreia, mal estar) quando toma varfarina (Marevan®)?
1. () Sempre sinto mal.

2. () Às vezes sinto mal.
3. () Não sinto mal.

12) Você tem alguma dificuldade para tomar varfarina (Marevan®) quando a quantidade de comprimidos é modificada pelo profissional de saúde?

1. () Sempre tenho dificuldade.
2. () Às vezes tenho dificuldade.
3. () Não tenho dificuldade.

13) Você se esquece de tomar a varfarina (Marevan®)?

1. () Sempre esqueço.
2. () Às vezes esqueço.
3. () Sempre lembro.

14) Você sabe quais são os alimentos que têm vitamina K e interferem no tratamento com varfarina (Marevan®)?

1. () Não sei.
2. () Às vezes confundo.
3. () Sei sim.

15) Você deixa de tomar varfarina (Marevan®) quando vê sangramento ou manchas na pele, sem conversar com um profissional de saúde?

1. () Sim, deixo de tomar a varfarina.
2. () Às vezes deixo de tomar a varfarina.
3. () Não deixo de tomar a varfarina por isso.

16) Você consegue ir às consultas agendadas no ambulatório?

1. () Muitas vezes não vou às consultas.
2. () Às vezes não vou às consultas.
3. () Sim, sempre vou às consultas sem problemas.

17) Você acha que é importante tomar a varfarina (Marevan®)?

1. () Não acho importante.
2. () Não sei se é tão importante.
3. () Acho importante.

18) Você tem medo dos efeitos (sangramento, manchas na pele, anemia) que a varfarina (Marevan®) pode causar?

1. () Sim, tenho medo.

2. () Às vezes tenho medo.
3. () Não tenho medo.

19) Você acha que a varfarina (Marevan®) faz mal para a sua saúde?

1. () Sim, faz mal para minha saúde.
2. () Não sei se faz bem ou mal.
3. () Não me faz mal.

20) Você tem medo de ter problema de saúde se tomar a varfarina (Marevan®) com algum outro remédio, mesmo que o profissional de saúde esteja sabendo?

1. () Sim, tenho.
2. () Às vezes tenho.
3. () Não tenho medo.

21) Você sente falta da ajuda da sua família, vizinhos ou amigos para realizar o tratamento (uso dos comprimidos, controle da alimentação, comparecimento às consultas agendadas, realização de exames, apoio psicológico não profissional)?

1. () Sinto falta.
2. () Às vezes sinto falta.
3. () Não sinto falta

APÊNDICE G – Primeira página do artigo 1 publicado: *Instruments for the assessment of patient adherence to oral anticoagulation with warfarin protocol for a systematic review*

Study Protocol Systematic Review

Medicine®

OPEN

Instruments for the assessment of patient adherence to oral anticoagulation with warfarin protocol for a systematic review

Marcus Fernando da Silva Praxedes, RN, PhD^a, Mayara Sousa Vianna, RN, MSc^{b,c,*},
Waleska Jaclyn Freitas Nunes de Sousa, RPh^c, Frederico Bartolazzi, MD^f, Vânia Eloisa de Araújo, PhD^d,
María Auxiliadora Parreiras Martins, RPh, PhD^{b,c}

Abstract

Background: Non-adherence can be highlighted as one of the main contributors to the occurrence of adverse events in patients treated with warfarin. The usefulness of self-reporting measures of drug adherence could be improved by following psychometric properties in the development of the measurement scales. Thus, we aimed to describe the protocol of a systematic literature review designed to investigate and describe validated instruments used to assess adherence to warfarin therapy.

Methods: We will perform a systematic review will include observational and experimental studies involving the use of validated instruments to assess adherence to warfarin therapy. Dimensions of adherence raised by the selected studies will be extracted to be compared. We will systematically search electronic databases including MEDLINE, LILACS, EMBASE, and Cochrane Library using a comprehensive strategy from inception to June 31, 2019. Two reviewers will revise the literature independently using a standardized form and assess the potential bias. After the comparison of results, discrepancies will be solved after the analysis of a third reviewer.

Result: The development of the present systematic will help to summarize and evaluate the validated instruments that have been previously published to assess adherence to warfarin therapy.

Conclusion: This review will substantiate the discussion of relevant topics that should be assessed while providing care to patients taking warfarin. This knowledge will enable a comprehensive approach for healthcare professionals to improve treatment outcomes and the design of future investigations.

Registration: The systematic review is registered in the PROSPERO International prospective register of systematic review (PROSPERO# CRD42019128324).

Abbreviations: INR = international normalized ratio, OR = odds ratio, PRISMA = Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis.

Keywords: anticoagulants, medication adherence, validation studies, warfarin

1. Introduction

Warfarin is an oral anticoagulant extensively used worldwide, especially in low- and middle-income countries.⁽¹⁾ This coumarinic derivative is indicated for primary and secondary thromboprophylaxis. Although recognized as an important therapeutic alternative, warfarin presents as disadvantages a narrow therapeutic index and increased risk for adverse reactions,

mainly represented by bleeding. Oral anticoagulation control is challenging due to the wide variability in dose-response that contributes to the unpredictability of drug effect.⁽²⁻³⁾

Therefore, strategies to control oral anticoagulation should consider aspects that may interfere with treatment success. Among these aspects, physiological factors, interactions with other medications, variations in the intake of food containing

This study was supported by Pró-Reitoria de Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais—PRPq-UFMG (02/2019); and it was partially supported by the Programa de Pós-Graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica da Universidade Federal de Minas Gerais, by the Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde (Imunologia e Medicina Tropical), da Universidade Federal de Minas Gerais, by the Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico—CNPq, Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) and by the Fundação de Amparo à Pesquisa de Minas Gerais (FAPEMG). The authors had no participation in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

The authors have no conflicts of interests to disclose.

^a Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Santo Antônio de Jesus, Bahia, ^b Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, ^c Faculdade de Medicina and Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil.

* Correspondence: Mayara Sousa Vianna, Universidade Federal de Minas Gerais, Avenida Antônio Carlos 6627, Pampulha, Belo Horizonte CEP 31270-901, Minas Gerais, Brazil (e-mail: mayarasv@yahoo.com.br)

Copyright © 2019 the Author(s). Published by Wolters Kluwer Health, Inc.

This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License 4.0 (CCBY), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

How to cite this article: da Silva Praxedes MF, Sousa Vianna M, Freitas Nunes de Sousa WJ, Bartolazzi F, de Araújo VE, Parreiras Martins MA. Instruments for the assessment of patient adherence to oral anticoagulation with warfarin protocol for a systematic review. *Medicine* 2019;98:42(e17323).

Received: 30 August 2019 / Accepted: 3 September 2019

<http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000017323>

APÊNDICE H - Resumo do trabalho apresentado no V Congresso Brasileiro de Ciências Farmacêuticas

**V Congresso da Associação Brasileira de
Ciências Farmacêuticas**

ABSTRACTS

Outubro 1-3, 2020

PST254

Instrumentos para avaliar a adesão à anticoagulação oral com varfarina: uma revisão sistemática

Mayara Sousa Vianna, Marcus Fernando da Silva Praxedes, Maria Auxiliadora Parreiras Martins, Catiane Costa Viana, Waleska Jaclyn Freitas Nunes de Sousa, Mayara Sousa Vianna.

UFMG

INTRODUÇÃO O manejo da terapia com varfarina é complexo devido à ampla variabilidade na dose-resposta e ao risco de interações com muitas substâncias. A avaliação da adesão é útil na prática clínica para identificar pacientes com maior risco de complicações e direcionar intervenções de saúde. **OBJETIVO** Realizar revisão sistemática para investigar instrumentos validados usados para avaliar a adesão ao tratamento com varfarina. **MÉTODOS** As bases de dados MEDLINE, LILACS, EMBASE e Biblioteca Cochrane foram utilizadas como fontes de informação. Os critérios de inclusão foram: participantes do estudo com ≥ 18 anos, de ambos os sexos, anticoagulação crônica com varfarina para qualquer indicação e uso de instrumentos validados para avaliar a adesão à farmacoterapia. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, revisão narrativa ou sistemática e meta-análise, relatos/séries de casos e estudos experimentais com animais. Dois revisores independentes realizaram as seguintes etapas: avaliação de títulos/resumos, seleção de estudos após leitura na íntegra, extração de dados e avaliação do viés potencial. Discrepâncias em todas as etapas foram resolvidas por um terceiro revisor. **RESULTADOS** Foram selecionados 19 artigos, abrangendo 17 estudos transversais, um estudo de coorte e um estudo quasi-experimental, publicados de 2009 a 2019. Os instrumentos identificados foram: Morisky Medication Adherence Scale (MMAS), Morisky Medication Adherence Scale (MMAS-8), Medida de Aderência ao Tratamento (MAT) e Questionário Breve de Medicação (BMQ). Apenas o MMAS-8 teve a confiabilidade testada nos estudos, utilizando a avaliação da consistência interna, com α de Cronbach variando de 0,56-0,71. **CONCLUSÃO** Observou-se lacuna no conhecimento quanto à escassez de instrumentos validados para avaliar a adesão à terapia com varfarina. Os instrumentos encontrados se limitaram a avaliar o uso isolado de medicamento, não abordando outros aspectos pertinentes. Estudos futuros são necessários para desenvolver e validar instrumentos mais abrangentes para avaliar a adesão ao uso de varfarina. (Número de registro PROSPERO CRD42019128324).

APÊNDICE I - Resumo do trabalho apresentado no *International Society on Thrombosis and Haemostasis* (ISTH) 2021

Self-report Instruments for Assessing Adherence to Oral Anticoagulation with Warfarin: A Systematic Review

M.S. Vianna¹, M.F.S. Praxedes², V.E. Araújo³, C.B. Ferreira², W.J.F.N. Sousa⁴, C.C. Viana¹, M.A.P. Martins^{4,1}

¹Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil, ²Centro Ciências da Saúde, Universidade Federal do Recôncavo da Bahia, Santo Antônio de Jesus, Brazil, ³Faculdade de Odontologia, Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil, ⁴Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil

Abstract Number: PB1085

Meeting: ISTH 2021 Congress

Theme: Venous Thromboembolism » Atrial Fibrillation

Background: The analysis of adherence to warfarin therapy is important in clinical practice to identify patients who need closer monitoring and educational interventions.

Aims: We sought to identify validated self-report instruments to assess adherence to warfarin therapy.

Methods: This systematic review searched for articles on MEDLINE (Pubmed), LILACS, EMBASE and Cochrane Library. Search strategies used indexed terms from Medical Subject Heading (MeSH), with no date limit for publication and no language restriction. Inclusion criteria: age ≥ 18 years, chronic warfarin use for any indication of oral anticoagulation, employment of validated self-report instruments to assess adherence to warfarin therapy. Exclusion criteria: duplicates, narrative or systematic review and meta-analysis, case reports/series and studies involving the determination of drug concentrations in plasma. A data extraction form was used for data collection from selected articles. The risk of bias was minimized by independent screening of articles and data extraction, performed by two reviewers. Disagreements were resolved by a third reviewer. The quality assessment was performed using the Agency for Research and Health Quality Methodology Checklist, Newcastle-Ottawa Scale and Cochrane Collaboration's ROBINS-I tool.


Results: Nineteen studies were selected for qualitative synthesis. Study designs encompassed seventeen cross-sectional studies, a cohort study and a quasi-experimental study, with publication timeframe 2009-2019. Four validated instruments were identified, including: the Morisky Medication Adherence Scale (MMAS), Morisky Medication Adherence Scale (MMAS-8), Treatment Adherence Measurement (MTA) and Brief Medication Questionnaire (BMQ). All instruments focused exclusively on the isolated use of the medication.

Conclusions: Four validated self-report instruments focused on adherence to warfarin therapy were identified in this review. None of them were adapted and validated to address the broad complexity of warfarin therapy, including diet, laboratory monitoring, and caution while taking concomitant medications. Further studies are needed to develop and validate more comprehensive instruments as an attempt to assess adherence to warfarin therapy.

To cite this abstract in AMA style:

Vianna MS, Praxedes MFS, Araújo VE, Ferreira CB, Sousa WJFN, Viana CC, Martins MAP. Self-report Instruments for Assessing Adherence to Oral Anticoagulation with Warfarin: A Systematic Review [abstract]. *Res Pract Thromb Haemost.* 2021; 5 (Suppl 1). <https://abstracts.isth.org/abstract/self-report-instruments-for-assessing-adherence-to-oral-anticoagulation-with-warfarin-a-systematic-review/>. Accessed July 6, 2021.

APÊNDICE J - Resumo do trabalho apresentado no 10º Congresso Brasileiro de Avaliação Psicológica



Congresso Brasileiro de Avaliação Psicológica
30 de junho a 3 de julho de 2021

Avaliação Psicológica em Novos Tempos:
Saúde, Cuidado e Compromisso Social

[Página inicial](#) » Anais eletrônicos

Anais eletrônicos

[Anais 10º Congresso IBAP](#)
ISBN: 978-65-993571-1-4

Índice

[A](#) [B](#) [C](#) [D](#) [E](#) [F](#) [G](#) [H](#) [I](#) [J](#) [K](#) [L](#) [M](#) [N](#) [O](#) [P](#) [Q](#) [R](#) [S](#) [T](#) [U](#) [V](#) [W](#) [X](#) [Y](#) [Z](#)

A	Índice
B	Índice
C	Índice
D	Índice
E	Índice
F	Índice
G	Índice
H	Índice
I	Índice
J	Índice
K	Índice
L	Índice
M	Índice

Mayara Sousa Vianna

Desenvolvimento de um instrumento para avaliação da adesão à farmacoterapia com varfarina
Mayara Sousa Vianna (UFMG), Marcus Fernando da Silva Praxedes (Universidade Federal do Recôncavo da Bahia), Daniella Vieira Nascimento (Universidade Federal de Minas Gerais), Raiane Costa Viana (Universidade Federal de Minas Gerais), Carolina Barbosa Ferreira (Universidade Federal de Minas Gerais), Maria Auxiliadora Parreiras Martins (Universidade Federal de Minas Gerais)

Resumo: **INTRODUÇÃO:** A varfarina é um anticoagulante oral de primeira escolha no Brasil para tratamento de eventos tromboembólicos e hemorrágicos e requer controle do consumo de alimentos ricos em vitamina K, monitorização da Relação Normalizada Internacional (RNI) e atenção as interações medicamentosas e sinais de hemorragias. Avaliar a adesão à farmacoterapia com varfarina pode ter utilidade clínica, permitindo avaliação de comportamentos e auxiliando na terapia e controle da RNI, e não há instrumentos adequados para essa avaliação no Brasil. **OBJETIVO:** Elaborar um instrumento de avaliação da adesão à farmacoterapia com varfarina. **MÉTODOS:** Estudo metodológico dividido nas etapas: Estrutura teórica e mapa conceitual, Construção do instrumento, Análise teórica, Análise semântica e Avaliação psicométrica. Foi construído um mapa conceitual para promover uma melhor aprendizagem sobre a representação adequada do traço latente em questão e uma revisão sistemática da literatura: instrumentos de autorrelato para avaliar a adesão à anticoagulação oral com varfarina. Na construção do instrumento, os itens foram elaborados e organizados em domínios e indicadores. **RESULTADOS:** Os instrumentos encontrados na literatura enfocam apenas na adesão isolada do medicamento e não possuem itens relacionados às particularidades do tratamento com varfarina. Na construção do mapa, considerou-se que a adesão está relacionada aos indicadores de efeito: utilização dos comprimidos, cuidados associados ao uso do medicamento e acompanhamento de saúde, os quais sofrem interferência de indicadores causais práticos e perceptivos. Os itens, organizados em domínios e indicadores, contemplando o uso do medicamento e orientações quanto ao tratamento, foram dispostos em um questionário. As etapas de Análise teórica, Análise semântica e Avaliação psicométrica estão em desenvolvimento no estudo. **CONCLUSÃO:** A avaliação da adesão ao tratamento com varfarina utilizando o instrumento elaborado poderá ser útil aos pacientes, profissionais de saúde e gestores, facilitado o planejamento e organização de estratégias de segurança e de adesão ao tratamento.

[Ocultar](#)

[Download do Trabalho](#)

[Link de arquivo do vídeo \(91x2\)](#)

N
O
P
R
S
T
V
W

[/Índice/](#)

[/Índice/](#)

[/Índice/](#)

[/Índice/](#)

[/Índice/](#)

[/Índice/](#)

[/Índice/](#)

[/Índice/](#)

[Compartilhe |](#)

Realização



Organização



Patrocinador Diamante



Patrocinador Ouro



Patrocinador Prata

APÊNDICE K – Primeira página do artigo 2 publicado: *Self-report instruments for assessing adherence to warfarin therapy: a systematic review.*

European Journal of Clinical Pharmacology
<https://doi.org/10.1007/s00228-021-03168-z>

REVIEW



Self-report instruments for assessing adherence to warfarin therapy: a systematic review

Mayara Sousa Vianna¹ · Marcus Fernando da Silva Praxedes² · Vânia Eloisa de Araújo³ · Carolina Barbosa Ferreira¹ · Waleska Jaclyn Freitas Nunes de Sousa⁴ · Catiane Costa Viana¹ · Maria Auxiliadora Parreiras Martins^{1,4}

Received: 21 December 2020 / Accepted: 30 May 2021
 © The Author(s), under exclusive licence to Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2021

Abstract

Background The assessment of adherence to warfarin therapy is useful in clinical practice due to its wide variability in dose–response and risks of complications. The aim of this study was to investigate validated instruments used to assess adherence to warfarin therapy.

Methods Information was collected from the MEDLINE (PubMed), LILACS, EMBASE, and Cochrane Library databases. Search strategies were applied for each database, with no time limit or language restriction. Inclusion criteria consisted of study participants of ≥ 18 years of age, from both sexes, on chronic anticoagulation with warfarin for any indication and the use of validated instruments to assess adherence to warfarin therapy. Exclusion criteria consisted of duplicate articles, narrative or systematic reviews, and meta-analyses, as well as case reports/series and experimental studies involving animals. Two independent reviewers performed the following steps: evaluation of titles/abstracts, selection of studies after full reading, data extraction, and evaluation of potential bias. Discrepancies were resolved by a third reviewer.

Results Overall, 19 articles were selected for this systematic review, including 17 cross-sectional studies, one cohort study, and one quasi-experimental study, published from 2009 to 2019. The validated instruments identified in this review were Morisky Medication Adherence Scale (MMAS), the eight-item Morisky Medication Adherence Scale (MMAS-8), Measurement of Treatment Adherence (MTA), and Brief Medication Questionnaire (BMQ). Only MMAS-8 was tested for reliability, using the internal consistency assessment, with Cronbach's α range 0.56–0.71.

Conclusions This review highlighted a gap in knowledge regarding the scarcity of validated instruments to assess adherence to warfarin therapy. Limitations were found in instruments that comprised the assessment of the isolated use of medication and the lack of analysis of other relevant therapeutic aspects. Future studies are needed to develop and validate more comprehensive instruments in an attempt to assess adherence to warfarin therapy.

PROSPERO Registration number CRD42019128324

Keywords Anticoagulants · Medication Adherence · Validation studies · Warfarin

Key points

- Adherence to prescribed drugs is currently a major obstacle for outpatients to achieve success in drug therapy. The assessment of adherence behaviors is useful to substantiate intervention strategies that seek to bring about changes in health outcomes as a consequence of drug therapies.
- No adapted and validated instruments addressing specificities of warfarin therapy were found in this review. Current instruments to assess adherence to warfarin therapy address the isolated use of the medication with no items covering other relevant aspects of therapy, such as diet and drug interactions.
- Further studies are needed to investigate specific scales in order to evaluate adherence to warfarin therapy, employing the assessment of their psychometric properties and applicability in clinical practice

Extended author information available on the last page of the article

Introduction

Oral anticoagulation is the mainstream for primary and secondary thromboprophylaxis. Over the decades, coumarin derivatives (e.g., warfarin) have been prescribed worldwide for this purpose. However, in many medical recommendations, they have been gradually replaced by direct-acting oral anticoagulants (DOACs) with the advantage of a more predictable dose–response and a lower incidence of intracranial hemorrhage, when compared to coumarin derivatives. DOACs are represented by direct factor Xa inhibitors (rivaroxaban, apixaban, and edoxaban) and factor IIa inhibitor (dabigatran) [1]. Despite their benefits, there are contraindications in patients with mechanical heart valves, atrial fibrillation

APÊNDICE L - Resumo do trabalho apresentado no *International Society on Thrombosis and Haemostasis* (ISTH) 2022.

Multi-dimensional instrument assessment of adherence to warfarin therapy: methodological study

M. Sousa Vianna¹, M. Praxedes², I. Afonso Reis¹, A. Silvina Pagano¹, C. Barbosa Ferreira¹, R. Costa Viana¹, D. Vieira Nascimento¹, M. Parreiras Martins¹

¹Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil, ²Universidade Federal do Recôncavo da Bahia, Salvador, Bahia, Brazil

Abstract Number: VPB1379

Meeting: ISTH 2022 Congress

Theme: Venous Thromboembolism » VTE Prophylaxis

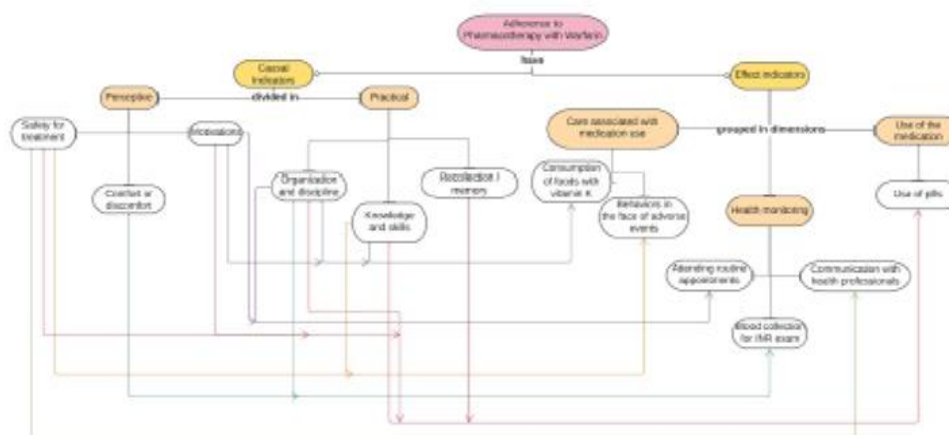
Background: Adherence to warfarin therapy is relevant in clinical practice due to the great variability in dose-response and the risk of complications. To date, there are no instruments for multi-dimensional assessments of warfarin therapy validated in Brazilian Portuguese.

Aims: To describe the process of development the instrument focused on a multi-dimensional assessment of adherence to warfarin therapy.

Methods: The elaboration of the instrument entitled "Questionnaire for the evaluation of multi-dimensional adherence to warfarin therapy" followed these stages: i) conceptual map; ii) preliminary version of the instrument; iii) analysis performed by judges; iv) semantic analysis of the items through a pre-test with 30 patients. The quantitative analysis was performed by calculating the Content Validity Coefficient (CVC) for the instruction and for each item.

Results: Six judges assessed the content validity and a sample of 30 patients participated in the pre-test. Of the initial 35 items, 14 were removed and 19 were modified, resulting in 21 items in the final version of questionnaire. The CVC calculation was 0.7, demonstrating that the items are relevant. The domains and their number of related items were: self-care related to warfarin therapy (7); health monitoring (4) and administration of pills (10). Approximately 77% of the patients completely understood all the items. The semantic analysis indicated the need to modify three of the 21 items of the scale. The changes involved inclusion and modification of alternatives and inclusion of terms in the wording.

Conclusion(s): The development process of the multi-dimensional instrument to assess adherence to warfarin followed the internationally recommended steps and was successfully carried out. The results obtained showed that the instrument has adequate content validity, with good acceptance and understanding of the items by the patients. It is recommended that the psychometric properties of the developed instrument be evaluated to ensure its validity and reliability to achieve the proposed objectives.





Conceptual Map

To cite this abstract in AMA style:

Sousa Vianna M, Praxedes M, Afonso Reis I, Silvina Pagano A, Barbosa Ferreira C, Costa Viana R, Vieira Nascimento D, Parreiras Martins M. Multi-dimensional instrument assessment of adherence to warfarin therapy: methodological study [abstract]. <https://abstracts.isth.org/abstract/multi-dimensional-instrument-assessment-of-adherence-to-warfarin-therapy-methodological-study/>. Accessed July 17, 2022.

APÊNDICE M – Comprovante de submissão do artigo 3: *Development of a multidimensional tool to assess adherence to warfarin therapy: a methodological report.*

International Journal of **Nursing Studies**  

HOME • LOGOUT • HELP • REGISTER • UPDATE MY INFORMATION • JOURNAL OVERVIEW
MAIN MENU • CONTACT US • SUBMIT A MANUSCRIPT • INSTRUCTIONS FOR AUTHORS • POLICIES


Role: Author Username: mauxiliadora

← Submissions Being Processed for Author

Page: 1 of 1 (1 total submissions) Results per page 10

Action	Manuscript Number	Title	Initial Date Submitted	Status Date	Current Status
View Submission View Reference Checking Results Send E-mail		Development of a multidimensional tool to assess adherence to warfarin therapy: a methodological report	Jul 20 2022 8:14:00:000PM	Jul 20 2022 8:14:04:423PM	Submitted to Journal

Page: 1 of 1 (1 total submissions) Results per page 10



ANEXOS

ANEXO A – Aprovação do projeto no Comitê de Ética e Pesquisa da UFMG.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Fatores de Risco para Complicações da Anticoagulação Oral em Pacientes com Doenças Cardiovasculares Atendidos em Ambulatórios de Referência em Belo Horizonte: um Estudo de Coorte

Pesquisador: Maria Auxiliadora Parreiras Martins

Área Temática: Genética Humana;
(Trata-se de pesquisa envolvendo Genética Humana que não necessita de análise ética por parte da CONEP.);

Versão: 3

CAAE: 08136613.4.0000.5149

Instituição Proponente: UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.266.610

Apresentação do Projeto:

Trata-se de emenda que propõe que o desenvolvimento da etapa de validação do instrumento da avaliação de adesão à farmacoterapia com varfarina, seja feito por contato telefônico. Os objetivos do estudo e as informações a serem coletadas não foram modificados, tendo sido alterado o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) de acordo com as "Orientações para procedimentos em pesquisas com qualquer etapa em ambiente virtual" da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP de 24/02/2021. Com isso, busca-se viabilizar a execução do projeto e dar continuidade ao Doutorado da discente de forma a concluí-lo no prazo máximo determinado pelo Colegiado do curso (48 meses). Ressalta-se que as características originais do projeto aprovado foram preservadas, sendo que a avaliação dos fatores de risco para complicações da anticoagulação oral em pacientes com doenças cardiovasculares continuará a ser o foco principal do projeto de pesquisa. O estudo é observacional e a abordagem dos participantes da pesquisa por meio telefônico será realizado de modo cuidadoso de forma a respeitar o desejo dos participantes e trazer o mínimo de desconforto. Após o início da pandemia, o público-alvo da pesquisa já foi adaptado ao atendimento remoto pelo hospital o que poderá facilitar a comunicação e a realização dos procedimentos da pesquisa.

Endereço: Av. Presidente Antonio Carlos, 6627 2º Andar Sala 2005 Campus Pampulha
Bairro: Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901
UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE
Telefone: (31)3409-4592 **E-mail:** coep@prpq.ufmg.br

Continuação do Parecer: 5.298.610

Trata-se de estudo observacional do tipo coorte realizado para investigar fatores de risco associados às complicações, hemorrágicas e tromboembólicas, associadas ao uso de varfarina e auxiliar na elaboração e validação de modelos preditivos de complicações que melhor se

ajustem à realidade brasileira. Os fatores de risco analisados envolvem: avaliação da qualidade da anticoagulação oral/desfechos, avaliação da adesão e conhecimento sobre o tratamento, uso de plantas medicinais e farmacogenética da varfarina. O estudo é dividido nas seguintes etapas:

1- seguimento de pacientes atendidos em clínicas de anticoagulação do município de Belo Horizonte para identificação dos fatores de risco para complicações da anticoagulação; 2- elaboração de modelo de predição clínica a partir dos dados coletados em um dos centros e posterior validação interna do modelo proposto incluindo os fatores de risco que se mostraram significativos na etapa anterior naquele centro; 3- validação externa do

modelo de predição clínica em mais de uma das clínicas de anticoagulação do município de Belo Horizonte utilizando amostra totalmente independente da utilizada anteriormente.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Investigar fatores de risco para complicações da anticoagulação oral em pacientes com doenças cardiovasculares

Objetivo Secundário:

- caracterizar e analisar os fatores de risco associados às complicações hemorrágicas e tromboembólicas em pacientes com doenças cardiovasculares em uso de varfarina;
- propor e validar, interna e externamente, um modelo de predição clínica para estratificar o risco de complicações tromboembólicas e hemorrágicas nos pacientes estudados;
- avaliar estratégias e diretrizes para cuidado ao paciente em uso de anticoagulantes orais, bem como definir condutas específicas para cada nível de risco (baixo, médio, alto) utilizando abordagem multidisciplinar;
- avaliar hábitos de vida e adesão ao tratamento anticoagulante;
- propor e validar método para medir a adesão e o nível de conhecimento do paciente sobre o tratamento anticoagulante;
- verificar as relações entre nível de conhecimento, adesão ao tratamento, percepção sobre o tratamento e as complicações hemorrágicas e tromboembólicas;

Endereço: Av. Presidente Antonio Carlos, 6627 - 2º Andar - Sala 2005 - Campus Pampulha
 Bairro: Unidade Administrativa II CEP: 31.270-901
 UF: MG Município: BELO HORIZONTE
 Telefone: (31)3409-4592 E-mail: coep@prpq.ufmg.br

Continuação do Parecer: 5.288.610

- caracterizar os medicamentos/fitoterápicos/dieta em uso concomitante à varfarina, a ocorrência de interações e verificar sua associação com o controle da anticoagulação e com as complicações hemorrágicas e tromboembólicas;
- investigar a relação entre o TTR e o tipo de especialidade farmacêutica (genérico, similar e referência) do anticoagulante;
- avaliar a divisibilidade da especialidade farmacêutica utilizada pelo paciente sobre o controle do RNI;
- genotipar os polimorfismos dos genes CYP2C9, VKORC1, protrombina, MDR1, APOE e fator V;
- avaliar a associação de cada polimorfismo gênico estudado com o TTR, com a dose utilizada e com as complicações hemorrágicas e tromboembólicas.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Os riscos da realização dessa pesquisa estão relacionados com possíveis desconfortos que o paciente poderá ter ao dedicar algum tempo na resposta aos questionários o que poderá ser minimizado realizando-se os procedimentos de pesquisa quando o paciente comparecer ao hospital para suas consultas de rotina. Além disso, a punção venosa poderá levar a um dor leve localizada associada à picada da agulha ou pequena reação local. Outro risco associado à coleta de sangue, embora raro, é sensação momentânea de tontura. Para minimizar esses riscos, será envolvido profissional experiente empregando-se rotina padronizada e medidas pertinentes. Todos os sujeitos incluídos na pesquisa terão seu estado de saúde avaliado de maneira global e receberão todo o esclarecimento e assistência para os problemas que vierem a ser detectados, bem como encaminhamento para serviços de saúde e para a Previdência Social, sempre que necessário. Outros riscos que poderiam ser considerados são inerentes à própria evolução do quadro clínico do sujeito ou ao tratamento anticoagulante. Vale ressaltar, ainda, que será respeitada a confidencialidade dos dados, não havendo identificação individual dos pacientes.

Benefícios:

Como benefícios, é importante considerar que essa pesquisa poderá contribuir para um melhor entendimento dos aspectos relacionados ao tratamento com varfarina e fundamentação adequada para o manejo dos pacientes. Uma das principais perspectivas é a melhoria da qualidade da assistência aos pacientes atendidos pelo SUS, otimizando o controle da anticoagulação oral e

Endereço: Av. Presidente Antonio Carlos, 6627 - 2º. Andar - Sala 2005 - Campus Pampulha
 Bairro: Unidade Administrativa II CEP: 31.270-901
 UF: MG Município: BELO HORIZONTE
 Telefone: (31)3409-4592 E-mail: coep@prpq.ufmg.br

Continuação do Parecer: 5.268.610

minimizando o risco de complicações tromboembólicas e hemorrágicas.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de emenda ao projeto que pretende modificar a forma de contato com os pacientes para contato remoto já que, com a pandemia de COVID-19, o atendimento do serviço passou a ser realizado remotamente, por telefone, não tendo previsão de restabelecimento da agenda de atendimentos presenciais com o mesmo fluxo anterior à pandemia.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

TCLE modificado atendendo as orientações para procedimentos em pesquisas com qualquer etapa em ambiente virtual da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP de 24/02/2021.

Demais documentos não modificados.

Recomendações:

Não há recomendações.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Conforme as considerações apresentadas, somos, S.M.J., favoráveis à aprovação da emenda.

Considerações Finais a critério do CEP:

Tendo em vista a legislação vigente (Resolução CNS 466/12), o CEP-UFMG recomenda aos Pesquisadores: comunicar toda e qualquer alteração do projeto e do termo de consentimento via emenda na Plataforma Brasil, informar imediatamente qualquer evento adverso ocorrido durante o desenvolvimento da pesquisa (via documental encaminhada em papel), apresentar na forma de notificação relatórios parciais do andamento do mesmo a cada 06 (seis) meses e ao término da pesquisa encaminhar a este Comitê um sumário dos resultados do projeto (relatório final).

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_188477_3_E2.pdf	13/01/2022 20:38:34		Aceito
Outros	Carta_emenda_janeiro_2022.pdf	13/01/2022 20:33:51	Maria Auxiliadora Parreiras Martins	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_12_01_2022.pdf	13/01/2022 20:32:56	Maria Auxiliadora Parreiras Martins	Aceito

Endereço: Av. Presidente Antonio Carlos, 6627 - 2º. Andar - Sala 2005 - Campus Pampulha
Bairro: Unidade Administrativa II CEP: 31.270-901
UF: MG Município: BELO HORIZONTE
Telefone: (31)3409-4592 E-mail: coep@prpq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 5.268.610

Outros	MAPM_ModelosRelatoriosParcial_Vs2019_Vs2.pdf	26/09/2020 09:30:57	Maria Auxiliadora Parreiras Martins	Aceito
Solicitação Assinada pelo Pesquisador Responsável	MAPM_EMENDA.pdf	26/09/2020 09:29:04	Maria Auxiliadora Parreiras Martins	Aceito
Folha de Rosto	folha de rosto.pdf	01/12/2013 23:09:05		Aceito
Outros	Protocolo DEPE HC-UFMG.pdf	21/11/2013 16:40:49		Aceito
Outros	Parecer NEPE - HRTN.JPG	21/11/2013 16:30:19		Aceito
Parecer Anterior	Parecer UF Hematologia.pdf	21/11/2013 16:29:42		Aceito
Parecer Anterior	Parecer consubstanciado PFA.pdf	21/11/2013 16:29:34		Aceito
Outros	DECLARAÇÃO ALTERAÇÃO TÍTULO.jpg	21/11/2013 16:28:55		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	MARIA AUXILIADORA - PROJETO FATORES DE RISCO 21 11 13.pdf	21/11/2013 16:28:04		Aceito
Outros	Autorização banco de amostras.pdf	21/11/2013 16:17:09		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE Projeto fatores de risco.pdf	21/11/2013 16:16:54		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE projeto fatores de risco BANCO DE AMOSTRAS.pdf	21/11/2013 16:16:45		Aceito
Outros	Carta de anuência Pref. Munic. BH.pdf	24/10/2013 15:23:29		Aceito
Outros	Carta de anuência Odilon Behrens.pdf	24/10/2013 15:23:05		Aceito
Outros	Carta de anuência Hosp. Risoleta Tolent. Neves.pdf	24/10/2013 15:22:24		Aceito
Outros	Carta de anuência HC-UFMG.pdf	24/10/2013 15:21:55		Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Av. Presidente Antonio Carlos, 6627 - 2º. Andar - Sala 2005 - Campus Pampulha
 Bairro: Unidade Administrativa II CEP: 31.270-901
 UF: MG Município: BELO HORIZONTE
 Telefone: (31)3409-4592 E-mail: coep@prpq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 5.268.610

BELO HORIZONTE, 26 de Fevereiro de 2022

Assinado por:
Críssia Carem Paiva Fontainha
(Coordenador(a))

Endereço: Av. Presidente Antonio Carlos, 6627 - 2ª. Andar - Sala 2005 - Campus Pampulha
Bairro: Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901
UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE
Telefone: (31)3409-4592 **E-mail:** coep@prpq.ufmg.br