

ACOMPANHAMENTO FARMACOTERAPÊUTICO DE PACIENTES EM USO DE VARFARINA: UMA REVISÃO DA LITERATURA

THERAPEUTIC MONITORING OF PATIENTS USING VARFARIN: A REVIEW OF THE LITERATURE

Christiane de Fátima Colet,¹ Tania Alves Amador,² Isabela Heineck²

¹ Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul/Ijuí, RS/Brasil. ² Universidade Federal do Rio Grande do Sul/Porto Alegre, RS

Autor correspondente: Christiane de Fátima Colet e-mail: christiane.colet@unijui.edu.br

RESUMO

Introdução: A varfarina é um dos Anticoagulantes Orais (ACOs) mais utilizados na atenção primária à saúde. Com janela terapêutica estreita, exibe extensa variabilidade de resposta farmacológica e grande suscetibilidade de eventos adversos, como sangramentos e tromboembolismo venoso. **Objetivos:** realizar uma revisão da literatura sobre o acompanhamento farmacoterapêutico de pacientes ambulatoriais em uso de varfarina. **Método:** Trata-se de um estudo de revisão. As palavras-chave usadas para a seleção dos artigos foram: Varfarina, Acompanhamento, Farmácia Clínica, Anticoagulantes Orais. **Resultados:** O uso de varfarina está associado com eventos adversos, sendo mais frequentes as hemorragias, que podem ser prevenidas com monitorização da Razão Normalizada Internacional (INR). A monitorização da coagulação sanguínea é de extrema importância para controlar a eficácia e a adesão do paciente ao tratamento com o anticoagulante. Em um ambulatório multiprofissional para pacientes em tratamento com varfarina identificou-se um aumento do percentual de pacientes com INR na faixa terapêutica com o prolongamento do tempo de acompanhamento no ambulatório. Pacientes atendidos em clínicas de anticoagulação tendem a apresentar mais valores de INR na faixa terapêutica, variando de 60% a 88%. Outro resultado importante relacionado com as clínicas foi a menor frequência de INRs supratrapêuticos e maior tempo na faixa terapêutica. Além disso, o acompanhamento por farmacêutico pode resultar em menores custos de cuidados e de eventos adversos relacionados com a anticoagulação, admissões hospitalares e busca por serviços de emergência. Quando os ACOs são administrados por farmacêuticos, parece haver um tempo mais curto para estabilização da terapia e uma maior percentagem de tempo no intervalo terapêutico, bem como uma diminuição da frequência de erros de medicação, maior tempo na faixa de INR terapêutico e redução das principais interações medicamentosas.

Palavras-chave: Anticoagulantes. Varfarina. Acompanhamento farmacoterapêutico.

Submetido em: 28/10/2016

Aceito em: 23/11/2016

ABSTRACT

Introduction: Warfarin is one of the most commonly used oral anticoagulants (OACs) in primary health care. With narrow therapeutic window, it exhibits great variability of pharmacological response, and great susceptibility of adverse events, such as bleeding and venous thromboembolism. **Objectives:** To carry out a review of the literature on pharmacotherapeutic follow-up of outpatients using warfarin. **Method:** This is a review study. The keywords used for the selection of the articles were: Warfarin, Therapeutic Monitoring, Clinical Pharmacy, Oral Anticoagulants. **Results:** The use of warfarin is associated with adverse events, with hemorrhages being the most frequent, which can be prevented with INR monitoring. Monitoring of blood coagulation is of paramount importance in controlling patient efficacy and adherence to anticoagulant treatment. In a multiprofessional outpatient clinic for patients receiving warfarin, an increase was observed in the percentage of patients with INR in the therapeutic range, with the prolongation of the follow-up time in the outpatient clinic. Patients attending anticoagulation clinics tend to present more INR values in the therapeutic range ranging from 60 to 88%. Another important result related to the clinics was the lower frequency of supra-therapeutic INRs and longer time in the therapeutic range. In addition, pharmacist follow-up may result in lower costs of care and adverse events related to anticoagulation, hospital admissions, and emergency services. When ACOs are administered by pharmacists, there appears to be a shorter time to therapy stabilization and a greater percentage of time in the therapeutic range, as well as a decrease in the frequency of medication errors, longer time in the therapeutic INR range, and reduction of Drug interactions.

Keywords: Anticoagulants. Warfarin. Pharmacotherapeutic monitoring

INTRODUÇÃO

Para o tratamento de doenças relacionadas com a coagulação são utilizados Anticoagulantes Orais (ACOs) e entre os ACOs de uso comunitário destaca-se a varfarina (ANSELL et al., 2004; SCHULMAN, 2003). Este fármaco apresenta janela terapêutica estreita, grande variabilidade de resposta terapêutica, elevada frequência de interações alimentares e medicamentosas (ANSELL et al., 2004; GUYATT et al., 2012; BONATE et al., 2016).

No Brasil há poucos dados sobre a dispensação desse medicamento, contudo a prevalência de fibrilação atrial na população geral é estimada entre 0,4% e 1%, (ZIMERMAN et al., 2009). Já a trombose venosa apresenta incidência de 0,6 casos por 1.000 habitantes/ano (MAFFEI et al., 2002). Para estas doenças a varfarina é o tratamento comunitário prioritário (GUIMARÃES; ZAGO, 2007; BRASIL, 2012). Além disso, estima-se que seu uso se eleve, considerando o aumento da expectativa de vida e o fato de as doenças para as quais a varfarina é prescrita acometerem principalmente os idosos (FELDSTEIN et al., 2006).

O uso de varfarina apresenta algumas particularidades que devem ser consideradas. Estudo realizado por Howard et al. (2007) indica que a varfarina está entre os medicamentos associados com admissões hospitalares preveníveis. Budnitz et al. (2011) complementam afirmando que dois terços das hospitalizações de idosos nos Estados Unidos (2007-2009) estão relacionados com uso de medicamentos, entre os quais se destaca a varfarina. Já no estudo de Schulman (2003) a varfarina foi responsável por 50% das internações, principalmente devido à hemorragia, com incidência de 0,5% a 4,2% para hemorragia intracraniana e de 2% a 24% para episódios menores de sangramento.

Além dos eventos adversos, a varfarina está entre os fármacos com maior número de interações medicamentosas (JACOBS, 2008; BONATE et al., 2016), a maioria com importância clínica (GAGNE et al., 2008). Kotirum et al. (2007) verificaram que 83,6% dos pacientes usuários de varfarina apresentam, pelo menos, uma interação medicamentosa com este medicamento.

Além das interações com medicamentos, a atividade anticoagulante depende do consumo de determinados grupos de alimentos, com destaque aos ricos em vitamina K (PENNING-VAN et al., 2007; ELHATTON, 2009; ASSIS et al., 2012). Diante desses fatores de risco, Timi (1988) destaca que a varfarina tem sido vista como um desafio, justificado pela baixa adesão ao tratamento, agravado nos casos em que existe dificuldade geográfica de acesso ao local de atendimento.

A prevenção da ocorrência de eventos adversos envolvendo a varfarina é uma prioridade para a segurança do paciente, devido à potencialidade de causar danos (MEDICATION..., 2010). E a sua efetividade pode estar relacionada com vários fatores como: interações com medicamentos e alimentos, eventos adversos e polimorfismos genéticos. O sucesso terapêutico está condicionado ao seguimento das orientações e ao acompanhamento clínico e laboratorial (PAIM et al., 2013).

Diante do exposto este trabalho tem como objetivo realizar uma revisão da literatura sobre o acompanhamento farmacoterapêutico de pacientes ambulatoriais em uso de varfarina.

METODOLOGIA

Trata-se de um estudo de revisão. Para tal foram selecionados artigos originais, com coleta de dados, publicados no período de 2005 a 2016. Foram coletados dados nos idiomas Português, Espanhol e Inglês. As bases de dados consideradas foram Literatura Internacional em Ciências da Saúde (Medline); Scientific Electronic Library Online (Scielo) e Biblioteca Virtual em Saúde. A coleta de dados foi realizada no período de janeiro a junho de

2016. As palavras-chave usadas para a seleção dos artigos foram: varfarina, acompanhamento, farmácia clínica, anticoagulantes orais.

A seleção baseou-se nos seguintes critérios: artigos originais, publicados em periódicos indexados nas principais bases de dados supracitadas, que relatam estudos realizados em hospitais de diferentes países. Foram excluídos resenhas, editoriais, farmácia clínica ambulatorial e clínica.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O anticoagulante ideal é aquele que revela as seguintes características: efetividade na prevenção e no tratamento de eventos tromboembólicos; segurança, quando utilizado concomitantemente com terapêutica fibrinolítica ou com antagonistas da glicoproteína IIb/IIIa, em pacientes com doenças coronárias agudas; administrações repartidas por uma ou duas administrações diárias, em regime de dosagem padronizado; administrações por via oral ou parenteral; inexistência da obrigação da monitorização rotineira da coagulação (SILVA, 2012).

Na terapêutica com ACO destacam-se os antagonistas da vitamina K, que apresentam como característica lento início de ação, estreita margem terapêutica, metabolismo variável, potenciais interações medicamento-alimento e medicamento-medicamento e risco de hemorragias (ANSELL et al., 2004; GUYATT et al., 2012; BONATE et al., 2016).

Entre os anticoagulantes destaca-se a varfarina, para a qual se exige dose inicial individualizada para o seu uso (EZEKOWITZ et al., 2004; ANSELL et al., 2004), uma vez que o aumento do efeito anticoagulante pode ocasionar sangramento e a inibição da sua ação eleva o risco de eventos trombóticos (ANSELL et al., 2004).

A dose de manutenção de varfarina deve ser ajustada de acordo com a Razão Normalizada Internacional (INR), que varia entre 2,5 e 10mg/dia (AMON et al., 2004). Quando o paciente inicia o uso de ACO a monitorização do INR deve ser realizada diariamente, até seus resultados manterem-se no intervalo terapêutico por, pelo menos, dois dias consecutivos. Atingido o valor pretendido, a monitorização deverá ocorrer duas vezes por semana durante duas semanas, posteriormente uma vez por semana durante um ou dois meses. Se o INR permanecer estável o controle deve ser efetuado uma ou duas vezes por mês (BARREIRA et al., 2004). Essa monitorização é importante, pois o risco de eventos tromboembólicos aumenta quando o INR apresenta valores inferiores ao alvo terapêutico; já valores superiores indicam risco aumentado de hemorragias (OAKE et al., 2008).

Para a eficácia da terapia farmacológica é fundamental o conhecimento sobre o uso dos medicamentos e a adesão ao tratamento (MANSOOR et al., 2006). A estabilização do INR não é uma ação facilmente alcançada na clínica, o que requer abordagem nutricional, identificação de interações medicamentosas e estímulo à adesão (ANSELL et al., 2004; MARTINS et al., 2011).

Estudo com varfarina demonstrou que mais de 30% dos pacientes referiram dificuldade na adesão ao tratamento devido a problemas socioeconômicos, à perda de um dia de trabalho para aquisição do medicamento e à permanência prolongada no laboratório para realização e recebimento do resultado do INR (CAMPANILIL et al., 2008).

Em relação aos fatores agravantes e/ou favoráveis para a não adesão citam-se: esquecimento (38%), dificuldade para autoadministração dos medicamentos (14%), não compreensão sobre o tratamento anticoagulante (12%),

dificuldade em acessar o ambulatório (10%), não entendimento da forma de utilização dos demais medicamentos em uso (8%), paciente prefere não tomar os medicamentos (4%), analfabetismo (4%), não administração da varfarina durante internação ocorrida no intervalo entre encontros (4%), não utilização dos demais medicamentos com indicação de uso crônico devido à indisponibilidade na Unidade Básica de Saúde de referência (2%), relato de inexistência de apoio familiar no uso dos medicamentos (2%), alterações drásticas nos hábitos alimentares (2%) (GROIA et al., 2015). Estes fatores foram ressaltados também em outros estudos com população idosa (ROZENFELD, 2003; SCHOUWS et al., 2009).

Estudo brasileiro que buscou verificar a alterações de INR em pacientes com terapia de anticoagulação com varfarina verificou adesão pelo teste de Morisky, de quatro questões, e 64,0% relataram uso regular do medicamento, respeitando horários e dose. O uso regular foi comprovado pelo exame de INR em 54,0% dos casos (ESMERIO et al., 2009).

A adesão tem associação com conhecimento sobre a terapia farmacológica. Estudo com 65 pacientes internados na enfermaria do Hospital da Cruz Vermelha Brasileira em Curitiba/PR entre setembro de 2012 e março de 2013 aponta que usuários de varfarina, em geral, possuem pouco conhecimento sobre seu tratamento (ROHRBACHER et al., 2013).

Deve-se destacar que esses pacientes geralmente apresentam comorbidades, como verificado em estudo de Pelegrino et al. (2010), no qual as doenças mais relatadas pelos pacientes foram hipertensão arterial, arritmias cardíacas e doença arterial coronariana. Em decorrência dessas comorbidades esses pacientes utilizam outros medicamentos em associação, sendo os principais os anti-hipertensivos e diuréticos. Já para Njovane et al (2013) a hipertensão foi a condição crônica concomitante mais comum.

Outro fator importante que deve ser acompanhado no paciente anticoagulado é a dose de varfarina. As dosagens ideais para iniciar a terapia permanecem controversas. Embora Ensaio Clínico Randomizado tenha demonstrado a eficácia do uso inicial de 10 mg, alguns clínicos continuam relutantes em usar esta dose devido ao potencial de aumento de hemorragias (MONKMAN et al., 2009). Para Pelegrino et al. (2010), as doses médias de varfarina foram de 31,1 mg, variando de 7,5 a 105 mg/semana. Segundo Schulman (2003), a presença de fatores como insuficiência hepática, idade avançada, desnutrição e risco de sangramento elevado determinam o uso de doses iniciais baixas, de 1-5 mg/dia, durante 2 a 4 dias e de manutenção entre 2,5 e 10 mg/dia.

As complicações mais importantes e frequentes que podem ocorrer com o uso de ACOs são as hemorragias, que podem ser prevenidas com monitorização do INR. Estudos prospectivos, que avaliam complicações hemorrágicas da anticoagulação oral, mostraram frequência de sangramentos, classificados como maiores de 0,4% a 12%. Outros efeitos que podem ocorrer: necrose de pele e subcutânea, que está presente em cerca de 0,01% a 0,1%. Outras reações adversas incluem reações de hipersensibilidade, icterícia colestática, hepatite, vasculites, náuseas e vômitos, diarreia e alopecia. Também se incluem entre as complicações o desenvolvimento de uma nova trombose ou retrombose na vigência do tratamento, o que pode ocorrer nos casos de tromboembolismo venoso, com uma frequência de 3% a 15% (POLI et al., 2003; LEVINE et al., 2004).

A monitoração da coagulação sanguínea é de extrema importância para controlar a eficácia e a adesão do paciente ao tratamento com o anticoagulante (JOHNSON et al., 2002). Segundo Ansell et al. (2004), o ideal seria que o monitoramento do TP (Tempo de Protrombina) ou INR em pacientes internados fosse diário, devendo-se iniciar após a segunda ou terceira dose de varfarina, até que o valor atinja a faixa terapêutica desejada. Alcançando esse valor, o INR deve ser monitorado por pelo menos dois dias consecutivos, após, de duas a três vezes na semana, adequando a dose aos valores dos resultados.

Os pacientes em início de tratamento ambulatorial com ACOs devem ser monitorados semanalmente, até que o INR esteja adequado, e os pacientes estáveis devem ser avaliados a intervalos não superiores a cinco ou seis semanas. Esse controle permite que muitos indivíduos sejam beneficiados com o tratamento anticoagulante, pois com isso se reduz o risco de tromboembolismo e de sangramento (FIHN, 1995).

O uso de anticoagulantes é indicado para prevenir eventos tromboembólicos, contudo dosagens inapropriadas e subterapêuticas podem alterar o INR e afetar o efeito do anticoagulante, resultando em complicações sérias. Diante disso, os pacientes que fazem uso dessa terapêutica necessitam um acompanhamento clínico e laboratorial rigoroso (ESMERIO et al., 2009).

Time in Therapeutic Range (TTR) é um valor expresso em porcentagem, que utiliza os dados de INR coletados no acompanhamento de pacientes em uso de ACOs. Nos estudos, o valor do TTR variou de 49,5% a 81% (CELIK et al., 2015; BERNAITIS et al., 2016), e pacientes com hipertensão, doença da artéria coronária, insuficiência cardíaca congestiva ou hábito de fumar apresentaram níveis de TTR significativamente mais baixos do que os demais (CELIK et al., 2015). Assim, o TTR nos pacientes tratados com varfarina foi inversamente associado com a ocorrência de eventos tromboembólicos sistêmicos e de mortalidade (PROIETTI et al., 2016).

Em um ambulatório multiprofissional para indivíduos em tratamento com varfarina identificou-se um aumento do percentual de pacientes com INR na faixa terapêutica com o prolongamento do tempo de acompanhamento no ambulatório, dados que também foram verificados por Dantas et al. (2013).

As clínicas de anticoagulação são locais específicos para atendimento e acompanhamento de pacientes anticoagulados em uso ambulatorial. O atendimento destas clínicas é multiprofissional (médicos, farmacêuticos, enfermeiros) e a regularidade das consultas depende do paciente e do serviço.

Pacientes atendidos em clínicas de anticoagulação tendem a apresentar mais valores de INR na faixa terapêutica variando de 60% a 88% (DANTAS et al., 2013; POLLER et al., 2012; PATEL et al., 2011; MANSUR et al., 2012; WONG et al., 2011). Outro resultado importante relacionado com as clínicas foi a menor frequência de INRs supraterapêuticos e maior tempo na faixa terapêutica (CHILIPKO et al., 2014). Um estudo observou valor de TTR mais elevado em pacientes acompanhados por farmacêutico do que os pacientes sem acompanhamento por este profissional (53,2% versus 46,5%, $p = 0,008$) (BISHOP; STREIFF, 2016).

Estudo brasileiro mostrou que 77% dos usuários relataram dificuldade em acessar o medicamento varfarina na atenção primária à saúde. Também identificou um aumento do percentual de pacientes com INR na faixa terapêutica com o prolongamento do tempo de acompanhamento no ambulatório (COSTA et al., 2015).

Estes resultados também foram descritos em outros estudos que comprovam que um programa de autogestão da varfarina conduzido por farmacêuticos está associado à melhoria na qualidade de vida dos pacientes, bem como uma redução no tempo necessário para alcançar a faixa terapêutica, mantendo o nível de controle de anticoagulação semelhante a uma clínica especializada de anticoagulação (VERRET et al., 2012). Estudo de revisão mostra que os resultados do farmacêutico na gestão do uso de terapia de anticoagulação aparecem, pelo menos igual, e às vezes superior, aos obtidos por meio de tratamento padrão (BLOMFIELD et al., 2011). Além disso, o acompanhamento por farmacêutico pode resultar em menores custos de cuidados e de eventos adversos relacionados com a anticoagulação (14 vs 41, $p < 0,0001$), admissões hospitalares (3 vs 14, $p < 0,00001$) e busca por serviços de emergência (58 vs 134, $p < 0,00001$) (HALL et al., 2011).

Uma revisão da literatura avaliou a função do farmacêutico no cuidado clínico do paciente anticoagulado, e incluiu 26 estudos. O acompanhamento farmacêutico mostrou melhorias em alguns desfechos substitutos (INR). Quando os ACOs são administrados por farmacêuticos parece haver um tempo mais curto para estabilização da terapia e uma maior percentagem de tempo no intervalo terapêutico, bem como uma redução da frequência de erros de medicação, maior tempo na faixa de INR terapêutico e reduziu as principais interações medicamentosas (LEE; DAVIS; KIELLY, 2016).

Apesar da melhor estrutura de acompanhamento em ambulatório especializado, o sucesso do tratamento depende também de vários fatores individuais, e deve-se identificar os motivos clínicos de subanticoagulação e hiperanticoagulação (ÁVILA et al., 2011). O prognóstico de pacientes em uso de ACOs depende da terapêutica farmacológica e de aspectos não farmacológicos, fundamentais para o tratamento. Esses pacientes necessitam de acompanhamento constante para receber orientações sobre o autocuidado, a possibilidade de evento tromboembólico e de adesão à terapêutica empregada. A educação em saúde é uma das atribuições das equipes que trabalham com pacientes anticoagulados, e para isso faz-se necessário que os profissionais desenvolvam novas estratégias visando a melhorar a terapia da qualidade de vida desses pacientes (ESMERIO et al., 2009)

CONCLUSÃO

A varfarina está associada com eventos adversos, que podem ser prevenidos com monitorização do INR. A monitoração da coagulação sanguínea é de extrema importância para controlar a eficácia e a adesão do paciente ao tratamento com o anticoagulante. O ambulatório multiprofissional para pacientes em tratamento com varfarina mostrou aumento do percentual de pacientes com INR na faixa terapêutica com o prolongamento do tempo de acompanhamento no ambulatório. Assim, o acompanhamento por farmacêutico pode resultar em menores custos de cuidados e de eventos adversos relacionados com a anticoagulação, admissões hospitalares e busca por serviços de emergência.

REFERÊNCIAS

- AMON, L. C. et al. Manejo ambulatorial do paciente anticoagulado. In: DUNCAN, B.; SCHMIDT, M. I.; GIUGLIANI, E. (Ed.). *Medicina ambulatorial: condutas de atenção primária baseadas em evidências*. Artmed, 2004. p. 735-743.
- ANSELL, J. et al. The pharmacology and management of the vitamin K antagonists: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*, v. 126, p. 2.04S-33S, 2004.
- ASSIS, M. C. S. et al. Does treatment guided by vitamin K in the diet alter the quality of life of anticoagulated patients? *Nutr. Hosp.*, v. 27, n. 4, p. 1.328-1.333, 2012.
- ÁVILA, C. W. et al. Adesão farmacológica ao anticoagulante oral e os fatores que influenciam na estabilidade do índice de normatização internacional. *Rev. Latino-Am. Enfermagem*, v. 19, n. 1, 2011.
- BARREIRA, R. et al. Monitorização da terapêutica com anticoagulantes orais – consulta de anticoagulação vs médico assistente. *Acta Med. Port.*, v. 20, n. 17, p. 413-416, 2004.
- BERNAITIS, N. et al. Quality of warfarin control in atrial fibrillation patients in South East Queensland, Australia. *Intern. Med. J.*, 2016.
- BISHOP, M. A.; STREIFF, M. B. Effects of anticoagulation provider continuity on time in therapeutic range for warfarin patients. *J Thromb Thrombolysis*, v. 16, n. 2, p. 1-5, 2016.

- BLOOMFIEL, H.E. et al. Meta-analysis: effect of patient self-testing and self-management of long-term anticoagulation on major clinical outcomes. *Ann Intern Med*, v. 154, n. 7, p. 472-82.
- BONATE, P. L. et al. Methods and strategies for assessing uncontrolled drug-drug interactions in population pharmacokinetic analyses: results from the International Society of Pharmacometrics (ISOP) Working Group. *J. Pharmacokinet Pharmacodyn*, v. 43, n. 2, p. 123-35, 2016.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 664, de 12 de abril de 2012. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas: Trombólise no Acidente Vasculares Cerebrais Isquêmicos Agudos. Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/pcdt_trombolise_avc_isq_agudo.pdf>. Acesso em: 16 jan. 2013.
- BUDNITZ, D. S. et al. Emergency hospitalizations for adverse drug events in older americans. *N. Engl. J. Med.*, v. 365, n. 21, p. 12-22, 2011.
- CAMPANILIL, T. C. G. F. et al. Warfarina: fatores que influenciam no índice de normatização internacional. *Rev. Eletr. Enf.*, v. 10, n. 4, p. 1.066-1.071, 2008.
- CELIK, A. et al. The awareness, efficacy, safety, and time in therapeutic range of warfarin in the Turkish population: WARFARIN-TR. *Anatol J. Cardiol.*, v. 16, n. 8, p. 595-600, 2015.
- CHILIPKO, A. A. et al. Evaluating warfarin management by pharmacists in a community teaching hospital. *Consult Pharm*, v. 29, n. 2, p. 95-103, 2014.
- COSTA, J. M. et al. Implantação de um Ambulatório de Anticoagulação em um Hospital de Ensino: Estudo Descritivo. *Rev APS*, n. 18, v. 1, p. 64-69, 2015.
- DANTAS, A. G. et al. Controle da Anticoagulação em Ambulatório. *Ver. Bras. Cardiol.*, v. 26, n. 5, p. 369-73, 2013.
- ELHATTON, M. et al. Vitamin K Interactions with Warfarin Anticoagulation Therapy. *Heart Smart Nutrition*, 2009. Disponível em: <www.stacommunications.com/journal/pdf/cardiology>. Acesso em: 20 maio 2012.
- ESMERIO, F. G. et al. Uso crônico de anticoagulante oral: implicações para o controle de níveis adequados. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 93, n. 5, p. 508-512, 2009.
- EZEKOWITZ, M. D et al. The increasing need for anticoagulant therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation. *Mayo Clin. Proceedings*, v. 79, n. 7, p. 904-913, 2004.
- FELDSTEIN, A. C. et al. Reducing warfarin medication interactions: an interrupted time series evaluation. *Arch. Intern. Med.*, v. 166, n. 9, p. 1.009-1.015, 2006.
- FIHN, S. D. Aiming for safe anticoagulation. *The New England Journal of Medicine*, v. 333, n. 1, p. 54-55, 1995.
- GAGNE, J. J. V. et al. Prevalence and predictor of potential drug-drug interactions in Regione Emilia-Romagna, Italy. *J. Clin. Pharm. Ther.*, v. 33, n. 2, p. 141-51, 2008.
- GROIA, R.C. S. et al. Estratégias para promoção da adesão em um ambulatório de anticoagulação: contribuição para a efetividade do tratamento. *Rev. Bras. Farm.*, v. 96, n. 2, p. 1.160-1.177, 2015.
- GUIMARÃES, J.; ZAGO, A. J. Anticoagulação ambulatorial. *Revista HCPA*, v. 27, n. 1, p. 30-39, 2007.
- GUYATT, G. H. et al. Executive summary: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed. American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest Journal*, v. 141, n. 2, p. 7S-47S, 2012.

- HALL, D. et al. Health care expenditures and therapeutic outcomes of a pharmacist-managed anticoagulation service versus usual medical care. *Pharmacotherapy*, v. 31, n. 7, p. 686-694, 2011.
- HOWARD, R. L. et al. Wich drug cause preventable admission to hospital? A systematic rewied. *Br J Clin Pharmacol.*, v. 63, n. 2, p. 136-147, 2007.
- JACOBS, L. G. Warfarin pharmacology, clinical management, and evaluation of hemorrhagic risk for the elderly. *Cardiol. Clin.*, v. 26, n. 2, p. 157-167, 2008.
- JOHNSON, D et al. Warfarin dose adjustments based on CYP2C9 genetic polymorphisms. *J. Thromb. Thrombolysis*, v. 14, p. 227-232, 2002.
- KOTIRUM, S et al. Utilization review of concomitant use of potentially interacting drugs in Thai Patients using warfarin therapy. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.*, v. 16, n. 2, p. 216-222, 2007.
- LEE, T.; DAVIS, E.; KIELLY, J. Clinical impact of a pharmacist-led inpatient anticoagulation service: a review on the literature. *Integrated Pharmacy Research and Practive*, v. 5, p. 53-63, 2016.
- LEVINE, M. N. et al. Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*, v. 126, p. 287S-310S, 2004.
- MAFFEI, F. H. A. et al. *Doenças vasculares periféricas*. 3. ed. Rio de Janeiro: Medsi, 2002.
- MANSOOR, L. E. et al. Medicines information and adherence in HIV/AIDS patients. *J. Clin. Pharm. Ther.*, v. 31, n. 1, p. 7-15, 2006.
- MANSUR, A. P. et al. Warfarin doses for anticoagulation therapy in elderly patients with chronic atrial fibrillation. *Clinics*, v. 67, n. 6, p. 543-546, 2012.
- MARTINS, M. A. P. et al. Warfarin drug interactions: a comparative evaluation of the lists provided by five information sources. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, v. 67, p. 1.301-1.308, 2011.
- MEDICATION INCIDENTS OCCURRING IN LONG-TERM CARE. ISMP Canada Safety Bulletin, v. 10, n. 9, 2010. Disponível em: <<http://www.ismp-canada.org/download/safetyBulletins/ISMPCSB2010-09-MedIncidentsLTC.pdf>>. Acesso em: mar. 2013.
- MONKMAN, K. et al. A 10 mg warfarin initiation nomogram is safe and effective in outpatients starting oral anticoagulant therapy for venous thromboembolism. *Thromb. Res.* v. 124, n. 3, p. 275-280, 2009.
- NJOVANE, X. W. et al. Comparative Evaluation of Warfarin Utilisation in Two Primary Healthcare Clinics in the Cape Town Area. *Cardiovasc. J. Afr.*, v. 24, n. 2, p. 19-23, 2013.
- OAKE, N. et al. Anticoagulation intensity and outcomes among patients prescribed oral anticoagulant therapy: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ*, v. 179, n. 3, p. 235-244, 2008.
- PAIM, J. et al. Saúde no Brasil 1: O sistema de saúde brasileiro: história, avanços e desafios. The Lancet. Disponível em: <<http://download.thelancet.com/flatcontentassets/pdfs/brazil/brazilpor1.pdf>>. Acesso em: 10 fev. 2013.
- PATEL, M. R. et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.*, v. 365, n. 10, p. 883-891, 2011.
- PELEGRINO, F. M. et al. Perfil sócio demográfico e clínico de pacientes em uso de anticoagulantes orais. *Rev. Gaúcha Enferm.*, v. 31, n. 1, p. 123-128, 2010.
- PENNING-VAN, F. J. A et al. Quantity and quality of potential drug interactions with coumarin anticoagulants in the Netherlands. *Pharm World Sci*, v. 29, p. 671-675, 2007.

POLI, D. et al. Low rate of bleeding and thrombotic complications of oral anticoagulant therapy independent of age in the real - practice of an anticoagulation clinic. *Blood Coagul Fibrinolysis*, v. 14, p. 269-275, 2003.

POLLER, L et al. Application of the UK NHS Improvement Anticoagulation Commissioning Support Document for 'safety indicators' in atrial fibrillation. Results of the European Action on Anticoagulation study. *J. Clin. Pathol.*, v. 65, p. 452-456, 2012.

PROIETTI, M et al. Major Outcomes in Atrial Fibrillation Patients with One Risk Factor: Impact of Time in Therapeutic Range. *Am. J. Med.*, 2016.

ROHRBACHER, I. et al. O conhecimento do paciente usuário de varfarina sobre o próprio tratamento. *Revista da Amrigrs*, v. 57, n. 4, p. 285-289, 2013.

ROZENFELD S. Prevalência, fatores associados e mau uso de medicamentos entre os idosos: uma revisão. *Cad. Saúde Pública*, v. 19, n. 3, p. 717-724, 2003.

SCHOUWS, S. N. et al. Cognitive impairment in early and late bipolar disorder. *Am. J. Geriatr. Psychiatry*. v. 17, n. 6, p. 508-524, 2009.

SCHULMAN, S. Clinical practice. Care of patients receiving long-term anticoagulant therapy. *N. Engl. J. Med.*, v. 349, p. 675-683, 2003.

SILVA, P. Velhos e novos anticoagulantes orais. Perspectiva farmacológica. *Revista Portuguesa de Cardiologia*, n. 31, p. 6-16, 2012.

TIMI, J. R. R. et al. Riscos do uso do anticoagulante oral após embolectomia arterial. *Rev. Bras. Med.* v. 45, p. 316-317, 1988.

WONG, Y. M. et al. Efficacy and safety of a pharmacist-managed inpatient anticoagulation service for warfarin initiation and titration. *J. Clin. Pharm. Ther.*, v. 36, n. 5, p. 585-591, 2011.

VERRET, L *et al.* Impact of a pharmacist-led warfarin self-management program on quality of life and anticoagulation control: a randomized trial. *Pharmacotherapy*, v. 32, n. 10, p.871-9, 2012.

ZIMERMAN, L. I. et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Diretrizes Brasileiras de Fibrilação Atrial. *Arq. Bras. Cardiol.*, v. 92, n. 6, p. 1-39, 2009.