

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
RESIDÊNCIA INTEGRADA MULTIPROFISSIONAL EM SAÚDE

DÉBORA TREVISAN VENDRUSCOLO

**PRÁTICAS DE ATUAÇÃO FARMACÊUTICA NO CONTROLE DE
ANTICOAGULAÇÃO ORAL**

FLORIANÓPOLIS

2019

Débora Trevisan Vendruscolo

**PRÁTICAS DE ATUAÇÃO FARMACÊUTICA NO CONTROLE DE
ANTICOAGULAÇÃO ORAL**

Trabalho de Conclusão de Residência apresentado ao Programa de Residência Integrada Multiprofissional em Saúde da Universidade Federal de Santa Catarina como requisito para conclusão de Residência Integrada Multiprofissional em Saúde.

Orientador: Dr. Junior André da Rosa

Florianópolis

2019

RESUMO

Os anticoagulantes orais, como a varfarina, a rivaroxabana, a dabigatrana e a apixabana são medicamentos que podem ser prescritos para Fibrilação Atrial (FA), Tromboembolismo Venoso (TEV), Embolia Pulmonar (EP), prevenção de TEV após cirurgia ortopédica, cardiopatia valvar, acidente vascular cerebral isquêmico e prevenção secundária de doença cardiovascular (CV). A terapia medicamentosa com esses anticoagulantes requer um controle clínico e laboratorial, envolvendo a equipe multidisciplinar, considerando o risco das complicações hemorrágicas. Os farmacêuticos são profissionais capacitados a atuar no controle da anticoagulação, no entanto enfrentam dificuldades quando buscam por elaboração de serviço de anticoagulação oral, uma vez que as práticas de controle são vistas de forma segregadas. Neste contexto, este trabalho tem por objetivo identificar práticas de atuação farmacêutica no controle da anticoagulação oral em nível ambulatorial. Para identificar essas práticas foi realizada uma revisão da literatura. Como resultado da análise dos trabalhos retornados na busca, foram identificados sete grupos de práticas para o controle da anticoagulação oral, sendo: Monitoramento e Ajuste de Dose, Monitorização Laboratorial, Educação em Saúde, Manejo de Interações Medicamentosas, Análise da Seleção da Terapia Medicamentosa e Indicação de Uso do Anticoagulante Oral, Vigilância de Eventos Adversos e Complicações, Avaliação e Condução de Práticas de Adesão Medicamentosa. As práticas de controle de anticoagulação identificadas constituem a primeira etapa para a elaboração de um Protocolo de controle de anticoagulação gerenciado por farmacêuticos e podem servir como referência de práticas para controle ambulatorial de anticoagulação oral.

Palavras-chave: anticoagulantes orais, controle da anticoagulação, anticoagulação, farmacêutico, práticas, protocolo, ambulatório.

1 INTRODUÇÃO

Os anticoagulantes orais são medicamentos que podem ser prescritos para Fibrilação Atrial (FA), Tromboembolismo Venoso (TEV), Embolia Pulmonar (EP), prevenção de TEV após cirurgia ortopédica, cardiopatia valvar, acidente vascular cerebral isquêmico e prevenção secundária de doença cardiovascular (CV) (BOUWMEESTER; CHIM, 2013).

Durante muito tempo, os únicos anticoagulantes disponíveis na apresentação oral, para uso a longo prazo, eram os antagonistas da vitamina K, sendo recorrente o uso da varfarina. Esses medicamentos, por apresentarem farmacocinética e farmacodinâmica pouco previsíveis, caracterizadas pelo início de ação lenta, janela terapêutica estreita e múltiplas interações medicamentosas e com alimentos, requerem um controle regular da coagulação. Este controle regular, faz-se necessário a fim de evitar riscos aos pacientes, como eventos hemorrágicos e trombóticos (SILVESTRE et al., 2012).

Novas formulações de anticoagulantes orais, assim como a dabigatrana, rivaroxabana e apixabana, constituem estratégias promissoras de segurança e eficácia, pois buscam atuar inibindo diretamente a trombina e/ou o fator Xa, (SILVESTRE et al., 2012; FERNANDES et al., 2015). Entretanto, seu uso é recente e seus impactos futuros não são conhecidos (FERNANDES et al., 2015).

Considerando o risco das complicações hemorrágicas, o uso de anticoagulantes orais requer um controle clínico e laboratorial, envolvendo a equipe multidisciplinar. A falta de adesão a esses medicamentos, impacta negativamente na segurança do paciente, pelo aumento de ocorrência de eventos indesejáveis, e, como consequência, suscita em maiores custos de cuidados de saúde e pouco aproveitamento dos recursos de tratamento disponíveis (ESMERIO et al., 2009).

Os farmacêuticos são profissionais capacitados a identificar e gerenciar Problemas Relacionados a Medicamentos (PRMs), que podem interferir no controle da anticoagulação (SILVA et al., 2017). Além disso, podem contribuir, sem deixar de atingir os objetivos do tratamento, com a redução dos custos de cuidados em saúde, de interações medicamentosas e de eventos adversos relacionados a medicamentos (DIB et al., 2014).

Para que o farmacêutico possa atuar no controle da anticoagulação, se faz necessário o uso de práticas formalizadas em um protocolo (HEBLING et al., 2007). Nos ambulatórios Hospitalares, esses profissionais enfrentam dificuldades para a elaboração do serviço de controle de anticoagulação, pois quando se faz uma busca para essa finalidade, as práticas encontradas são vistas de forma segregadas (ENDERS; DAVIM, 2003).

Neste contexto, este trabalho tem por objetivo identificar práticas de atuação farmacêutica no controle da anticoagulação oral em nível ambulatorial. Com essas práticas identificadas, espera-se facilitar a elaboração de Protocolo para controle de anticoagulação oral.

2 FUNDAMENTAÇÃO

Os anticoagulantes orais são indicados para prevenir eventos tromboembólicos, sendo os mais utilizados a varfarina, a dabigatrana, a rivaroxabana e a apixabana (ESMERIO et al., 2009).

A varfarina é um anticoagulante oral que atua como antagonista da vitamina K, um cofator para a síntese hepática dos fatores de coagulação II (protrombina), VII, IX e X. Os pacientes em uso de varfarina têm sua terapia monitorizada pelo RNI - Razão Normalizada Internacional (Do inglês INR - *International Normalized Ratio*), que é um índice normalizado de medida de Tempo de Protrombina (TP). O TP mede o tempo de formação do coágulo desde a ativação do fator VII até a formação do coágulo de fibrina. O RNI surgiu da necessidade de normalização do tempo de TP devido a variações de metodologias laboratoriais na medida desse parâmetro (GUIMARÃES; ZAGO, 2007).

A dabigatrana, a rivaroxabana e a apixabana são chamados anticoagulantes orais diretos (DOACs), visto que sua ação ocorre diretamente em sítios específicos da cascata da coagulação, especificamente nos fatores de coagulação Xa e IIa (trombina). A dabigatrana é uma molécula que inibe reversivelmente a trombina e o rivaroxabana e a apixabana são inibidores diretos do fator Xa (YOSHIDA, 2016). Pacientes em uso de DOACs têm sua terapia monitorizada principalmente quanto a função renal, pois a dose desses medicamentos é diretamente ligada à função renal do paciente (BARNES et al., 2016).

A falta de controle e dosagens incorretas dessas terapias medicamentosas podem resultar em sérias complicações e, como consequência, comprometer a segurança do paciente. A fim de evitar riscos ao paciente, que possam prejudicar a eficácia da terapia e suscitar em riscos de saúde, estes pacientes devem ser acompanhados clinicamente e laboratorialmente pela equipe de saúde (ESMERIO et al., 2009).

Para qualificar a assistência à saúde prestada aos pacientes em uso de anticoagulantes orais, pode-se utilizar a evidência científica na elaboração de protocolos assistenciais (ENDERS; DAVIM, 2003).

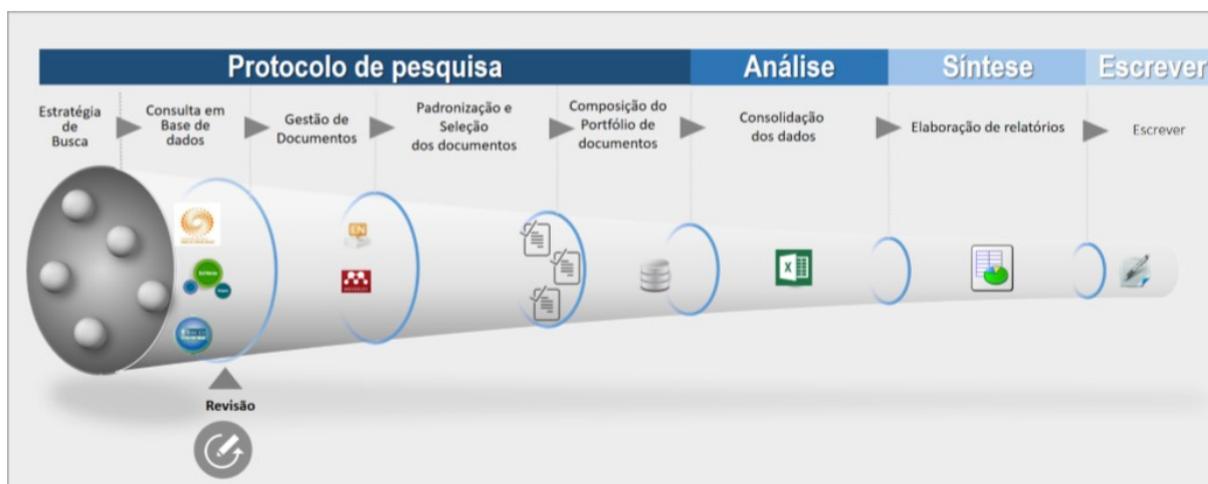
Protocolo pode ser definido como conjunto de padrões sobre o que se faz, quem faz, e como se faz, até chegar ao mais detalhado plano clínico. A aplicação de protocolos deve facilitar o gerenciamento das ações e auxiliar o profissional nas decisões de assistência ao paciente (HEBLING et al., 2007).

De acordo com Hebling et al. (2007) o protocolo se desenvolve em 4 etapas: estudo da literatura, construção do protocolo, testagem e revisão na prática.

3 METODOLOGIA

Para identificar as práticas de controle da anticoagulação oral, este trabalho propõe o uso de uma revisão da literatura. Para condução desta revisão, utilizou-se o método SSF (SystematicSearchFlow) de Ferenhof e Fernandes (2016), sendo este composto por 4 fases, conforme Figura 1.

Figura 1 - Método (SystematicSearchFlow)



Fonte: Ferenhof e Fernandes (2016)

Estas fases são descritas a seguir:

I – Definição do protocolo de pesquisa – concentra-se em definir o Objeto do Estudo, nesta fase, a estratégia de busca é definida, na sequência a consulta nas bases de dados é realizada, organiza-se os artigos retornados verificando seus títulos, resumos e palavras chaves.

II – Análise – consolida-se os dados permitindo a combinação e o agrupamento dos dados levantados, habilitando a interpretação e evidenciação de lacunas existentes.

III – Síntese – corresponde a elaboração de relatórios sobre cada uma das análises feitas.

IV – Escrever - destina-se a consolidação dos resultados por intermédio da escrita científica.

Para a Fase I, foram selecionadas as bases de dados e as palavras-chave a serem pesquisadas, sendo as bases selecionadas PubMed, Scopus e LILACS. As palavras-chave foram agrupadas em *query* de buscas, com as adaptações específicas de cada base, conforme Quadro 1.

Quadro 1 - *Query* de Busca

Base de Dados	Estratégia de Busca
PubMed	((("Pharmacists"[Mesh] OR "Pharmacists" OR "Pharmacist" OR "Pharmaceutical Services"[Mesh] OR "Pharmaceutical Services" OR "Pharmaceutic Services" OR "Pharmaceutic Service" OR "Pharmaceutical Service" OR "Pharmacy Services" OR "Pharmacy Service" OR "Pharmaceutical Care") AND ("Oral Anticoagulation" OR "Oral Anticoagulant" OR "Oral Anticoagulants") AND ("Drug Monitoring"[Mesh] OR "Drug Monitoring" OR "Monitoring" OR "Control" OR "Medication Therapy Management"[Mesh] OR "Medication Therapy Management" OR "Drug Therapy Management" OR "Management") AND ("Outpatient Clinics, Hospital"[Mesh] OR "Hospital Outpatient Clinics" OR "Hospital Outpatient Clinic" OR "Ambulatory" OR "Outpatient"))
Scopus	(TITLE-ABS-KEY (("Pharmacists" OR "Pharmacist" OR "Pharmaceutical Services" OR "Pharmaceutic Services" OR "Pharmaceutic Service" OR "Pharmaceutical Service" OR "Pharmacy Services" OR "Pharmacy Service" OR "Pharmaceutical Care")) AND TITLE-ABS-KEY (("Oral Anticoagulation" OR "Oral Anticoagulant" OR "Oral Anticoagulants")) AND TITLE-ABS-KEY (("Drug Monitoring" OR "Monitoring" OR "control" OR "Medication Therapy Management" OR "Drug Therapy Management" OR "Management")) AND TITLE-ABS-KEY (("Hospital Outpatient Clinics" OR "Hospital Outpatient Clinic" OR "Ambulatory" OR "Outpatient")))
LILACS	((("Pharmacists" OR "Pharmacist" OR "Pharmaceutical Services" OR "Pharmaceutic Services" OR "Pharmaceutic Service" OR "Pharmaceutical Service" OR "Pharmacy Services" OR "Pharmacy Service" OR "Pharmaceutical Care" OR "Farmacêuticos" OR "Farmacêutico" OR "Assistência Farmacêutica" OR "Atenção Farmacêutica" OR "Cuidados Farmacêuticos" OR "Servicios Farmacêuticos" OR "Atención Farmacêutica" OR "Cuidados Farmacêuticos") AND ("Oral Anticoagulation" OR "Oral Anticoagulant" OR "Oral Anticoagulants" OR "Anticoagulante oral" OR

	"Anticoagulantes orais" OR "Anticoagulação oral" OR "Anticoagulantes orales" OR "Anticoagulación oral") AND ("Drug Monitoring" OR "Monitoring" OR "control" OR "Medication Therapy Management" OR "Drug Therapy Management" OR "Management" OR "Monitoramento de Medicamentos" OR "Monitoramento de Drogas Terapêuticas" OR "Controle de medicamentos" OR "Conduta do Tratamento Medicamentoso" OR "Conduta no Tratamento Medicamentoso" OR "Gestão da Terapia Medicamentosa" OR "Gestão do Tratamento Farmacológico" OR "Gestão do Tratamento Medicamentoso" OR "Monitoreo de Drogas" OR "Monitoreo de Drogas Terapêuticas" OR "Monitorización de Drogas" OR "Administración del Tratamiento Farmacológico" OR "Gestión de la Terapia Medicamentosa" OR "Gestión del Tratamiento Farmacológico" OR "Gestión del Tratamiento Medicamentoso" OR "Manejo de la Medicación" OR "Manejo de la Terapia Medicamentosa") AND ("Hospital Outpatient Clinics" OR "Hospital Outpatient Clinic" OR "Ambulatory" OR "Outpatient" OR "Ambulatório Hospitalar" OR "Ambulatório" OR "Servicio Ambulatorio en Hospital" OR "Servicio de Cuidado Ambulatorio en Hospital"))
--	--

Fonte: elaborado pelo autor

A busca foi realizada no período de Outubro de 2019, considerando como critérios de inclusão artigos em inglês, português e espanhol, publicados nos últimos dez anos. Como critério de exclusão, foram desconsiderados trabalhos de literatura cinzenta. Desta forma, obteve-se como resultado da busca, a quantidade de trabalhos conforme Quadro 2.

Quadro 2 - Resultado da Busca

Base	Quantidade
PubMed	31
Scopus	28
LILACS	00
Subtotal	59
Duplicados	16
Total	43

Fonte: elaborado pelo autor

De um subtotal de 59 artigos retornados, 16 estavam duplicados e, portanto, 43 foram selecionados para leitura dos seus títulos, resumos e palavras-chaves. Destes, 17 estavam alinhados com o contexto do trabalho e foram selecionados para leitura na íntegra, sendo que apenas 16 foram encontrados com disponibilidade de seu texto integral.

Na Fase II ocorreu a leitura de 16 artigos, sendo que apenas 13 estavam totalmente alinhados com o objetivo deste trabalho, conforme Quadro 3.

Quadro 3 - Artigos alinhados com o objetivo do trabalho

Autor	Título	Journal	Tipo de Estudo
Ashjian et al. (2017)	Evaluation of a pharmacist-led outpatient direct oral anticoagulant service	American journal of health-system pharmacy	Seccional Retrospectivo
Barnes et al. (2016)	Reimagining Anticoagulation Clinics in the Era of Direct Oral Anticoagulants	Circulation:Cardiovascular quality and outcomes	Revisão
Bouwmeester e Chim (2013)	Pharmacist-managed oral anticoagulation therapy in the community setting	The Consultant Pharmacist	Revisão
A Carter et al. (2015)	Utilization of Dabigatran for Atrial Fibrillation at 3 Tertiary Care Centres	The Canadian journal of hospital pharmacy	Seccional Retrospectivo
Cherian e Amarshi (2017)	Establishing standards of care for amiodarone monitoring in an outpatient setting	American Journal of Pharmacy Benefits	Seccional Retrospectivo
Silva et al. (2017)	Assessment of oral anticoagulation control at two pharmacist-managed clinics in Brazil	International journal of clinical pharmacy	Longitudinal
Dib et al. (2014)	Implementation of pharmacist-managed anticoagulation clinic in a saudi arabian health center	Hospital pharmacy	Revisão
Direnzo et al. (2017)	Implementation and Preliminary Clinical Outcomes of a Pharmacist-managed Venous Thromboembolism Clinic for Patients Treated With Rivaroxaban Post Emergency Department Discharge	Academic emergency medicine	Longitudinal
Elewa et al. (2016)	Evaluation of pharmacist-based compared to doctor-based anticoagulation management in Qatar	Journal of evaluation in clinical practice	Coorte Retrospectiva
Phillippe et al. (2016)	Pharmacist Interventions Regarding the Appropriateness of Apixaban, Rivaroxaban, Dabigatran, and Warfarin in a University-Affiliated Outpatient Clinic	Journal of Pharmacy Technology	Revisão
Putriana et al. (2017)	Effects of pharmacist counseling on compliance and international normalized ratio score on outpatients receiving warfarin at dr. Hasan sadikin bandung hospital west java, Indonesia	Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research	Quase experimental
Simon et al. (2015)	Evaluation of prescribing and patient use of target-specific oral anticoagulants in the outpatient setting	Journal of clinical pharmacy and therapeutics	Seccional retrospectivo
Spyropoulos et al. (2014)	Features of electronic health records necessary for the delivery of optimized anticoagulant therapy: consensus of the EHR Task Force of the New York State Anticoagulation Coalition	The Annals of pharmacotherapy	Revisão

Fonte: elaborado pelo autor.

Na Fase III, as informações extraídas na Fase anterior foram sintetizadas, isto é, as práticas para o controle e monitorização da anticoagulação oral foram identificadas e compreendidas. Na Fase IV, os resultados encontrados foram descritos.

4 RESULTADOS

Conforme a análise dos trabalhos retornados na busca, pode-se identificar 7 grupos de práticas para o controle da anticoagulação oral, sendo: Monitoramento e Ajuste de Dose, Monitorização Laboratorial, Educação em Saúde, Manejo de Interações Medicamentosas, Análise da Seleção da Terapia Medicamentosa e Indicação de Uso do Anticoagulante Oral, Vigilância de Eventos Adversos e Complicações, Avaliação e Condução de Práticas de Adesão Medicamentosa e Outros. Estes itens são apontados conforme sua referência no Quadro 4.

Quadro 4 - Práticas de controle da anticoagulação oral

Grupos de Práticas	Número	Principais Contribuições	Referência
Monitoramento e Ajuste de Dose	13	Ajuste de dose	Bouwmeester e Chim (2013)
		Ajuste de dose conforme protocolo aprovado	Dib et al. (2014)
		Ajuste de dose para DOACs, considerando insuficiência renal	Spyropoulos et al. (2014)
		Análise de dose apropriada, considerando fatores de risco pré-especificados para sangramento: história de sangramento gastrointestinal, hemorragia intracraniana ou distúrbio hemorrágico conhecido	A Carter et al. (2015)
		Análise e ajuste de dose a depender da indicação, função renal, uso concomitante de outros medicamentos, peso do paciente e idade	Simon et al. (2015)
		Seleção e adequação de dose dos anticoagulantes, levando em consideração insuficiência renal ou hepática e uso concomitante de outros medicamentos	Barnes et al. (2016)
		Ajuste de dose da varfarina	Elewa et al. (2016)
		Ajustes de dose necessários para indicação, comprometimento renal, peso, idade e principais interações medicamentosas	Phillippe et al. (2016)
		Verificar se a dose é apropriada e aprovada no País para a indicação, ajuste de dose para disfunção renal	Ashjian et al. (2017)
		Ajuste de dose	Cherian e Amarshi (2017)
Ajustes de dose	Direnzo et al. (2017)		

		Análise de dose	Putriana et al. (2017)
		Ajustes de dose de varfarina	Silva et al. (2017)
Monitorização Laboratorial	13	Manejo da terapia com varfarina utilizando testes da razão normalizada internacional (INR) Monitoramento de Clearance de Creatinina (CICr)	Bouwmeester e Chim (2013)
		O Farmacêutico solicita exames laboratoriais conforme necessário para atingir as metas terapêuticas de anticoagulação (por exemplo, INR, hemoglobina / hematócrito, função hepática e função renal)	Dib et al. (2014)
		INR para varfarina; TTR- <i>Time in Therapeutic Range</i> para avaliar a qualidade da anticoagulação (por Rosendaal)	Spyropoulos et al. (2014)
		Função Renal (CICr por MDRD)	A Carter et al. (2015)
		Creatinina sérica, AST, ALT e hemoglobina; Clearance de Creatinina; Monitoramento laboratorial contínuo	Simon et al. (2015)
		Monitoramento de INR para tratamento com varfarina	Barnes et al. (2016)
		Monitorização da anticoagulação com varfarina pelo INR; (TTR por Rosendaal e colegas)	Elewa et al. (2016)
		INR para monitoramento de terapia com varfarina; INR lábil (INR supraterapêutico freqüente ou tempo na faixa terapêutica <60%) Monitoramento da função renal (Clearance de Creatinina)	Phillippe et al. (2016)
		Avaliação dos resultados laboratoriais (por exemplo, creatinina sérica para monitoramento da função renal);	Ashjian et al. (2017)
		Os pacientes em terapia com varfarina têm acompanhamento de rotina do INR e Parâmetro TTR; Os pacientes em terapia com DOAC são avaliados periodicamente quanto à função renal;	Cherian e Amarshi (2017)
		Exames laboratoriais, incluindo níveis de anti-Xa, painéis metabólicos básicos, hemograma completo, D dímero e TP / INR podem ser solicitados com base no histórico do paciente, apresentação ou interações medicamentosas potenciais; Solicitação de creatinina sérica e monitorização de CICr (Cockcroft-Gault)	Direnzo et al. (2017)
		Manejo da terapia com varfarina pelo INR	Putriana et al. (2017)
		O controle da anticoagulação com a varfarina é geralmente avaliado pelo tempo no intervalo terapêutico (TTR), recomendado acima de 60% (Calculado pelo Método Rosendaal). Mensuração de INR	Silva et al. (2017)
Educação em Saúde	12	Educação em saúde Os farmacêuticos podem fornecer aconselhamento sobre os prós e contras da varfarina, bem como sobre os outros anticoagulantes orais, em termos de risco de sangramento e tromboembolismo	Bouwmeester e Chim (2013)
		Educação ao paciente para melhorar a adesão e compreensão da terapia de anticoagulação	Dib et al. (2014)
		Educação ao paciente	Spyropoulos et al. (2014)
		Aconselhamento ao paciente	A Carter et al. (2015)
		Aconselhamento aos pacientes em relação ao uso e armazenamento dos DOACs e importância da adesão	Simon et al. (2015)

		Educação ao paciente sobre interações medicamentosas e com alimentos	Barnes et al. (2016)
		Educação ao paciente (sobre adesão, interações com medicamentos e alimentos, sinais e sintomas de sangramento e tromboembolismo e como manusear)	Elewa et al. (2016)
		Educação ao paciente. Os farmacêuticos podem analisar a segurança e uso dos novos anticoagulantes orais e instruir os médicos	Phillippe et al. (2016)
		Educação ao paciente sobre o medicamento	Ashjian et al. (2017)
		Os pacientes são aconselhados sobre resultados laboratoriais, uso dos medicamentos, adesão, efeitos colaterais, interações medicamentosas, modificações no estilo de vida, cessação do tabagismo e outros problemas que possam surgir	Direnzo et al. (2017)
		Aconselhamento aos pacientes	Putriana et al. (2017)
		Intervenções Educacionais	Silva et al. (2017)
Manejo de Interações Medicamentosas	12	Avaliação das interações medicamentosas	Bouwmeester e Chim (2013)
		Manejo de Interações Medicamentosas e Interações com Alimentos	Dib et al. (2014)
		Interações Medicamentosas	Spyropoulos et al. (2014)
		Avaliação de interações medicamentosas e contra-indicações.	A Carter et al. (2015)
		Interações Medicamentosas	Simon et al. (2015)
		Prevenir e gerenciar interações medicamentosas importantes	Barnes et al. (2016)
		Interações Medicamentosas e com alimentos	Elewa et al. (2016)
		Interações Medicamentosas	Phillippe et al. (2016)
		Interações medicamentosas	Cherian e Amarshi (2017)
		Interações medicamentosas	Direnzo et al. (2017)
		Interação da varfarina com alimentos, álcool e ingestão de vitamina K	Putriana et al. (2017)
		Monitoramento de Interações Medicamentosas	Silva et al. (2017)
Análise da Seleção da terapia medicamentosa e Indicação de Uso do Anticoagulante Oral	12	Indicação da terapia (de acordo com FDA) e seleção dos medicamentos	Bouwmeester e Chim (2013)
		Indicação de uso da varfarina	Dib et al. (2014)
		Seleção da terapia anticoagulante (de acordo com FDA) e dose, adequado para a indicação de uso	Spyropoulos et al. (2014)
		Indicação e seleção do anticoagulante, com uso aprovado pela rede Hospitalar	A Carter et al. (2015)
		Dose e seleção do anticoagulante de acordo com a indicação	Simon et al. (2015)
		Seleção apropriada do anticoagulante e dose e Indicação de uso	Barnes et al. (2016)
		Indicação de uso do anticoagulante	Elewa et al. (2016)
		Indicação de uso dos anticoagulantes (de acordo com FDA)	Phillippe et al. (2016)
		Indicação de uso (aprovado pelo FDA) e seleção do medicamento	Ashjian et al. (2017)
		Indicação de uso dos anticoagulantes	Cherian e Amarshi (2017)
		Indicação de uso da varfarina	Putriana et al. (2017)

		Indicação de uso da varfarina	Silva et al. (2017)
Vigilância de Eventos Adversos e Complicações	11	CHADS2 ou CHADS2-VASc para avaliar o risco de AVC; HASBLED ou HEMORR2HAGES para avaliar o risco de sangramento	Bouwmeester e Chim (2013)
		Avaliar reações adversas a medicamentos e complicações	Dib et al. (2014)
		Identificar sinais ou sintomas de sangramento ou trombose; Eventos adversos a medicamentos; HAS-BLED e CHADS2	Spyropoulos et al. (2014)
		Escore de risco HAS-BLED (hipertensão, função renal / hepática anormal, acidente vascular cerebral, história ou predisposição hemorrágica, razão normalizada internacional lábil (INR), idosos, medicamentos / álcool concomitantemente) para permitir a estratificação do risco de sangramento; CHADS2 e CHA2DS2-VASc para avaliar o risco de AVC	A Carter et al. (2015)
		Monitoramento de sangramento e distúrbios gastrointestinais	Simon et al. (2015)
		Risco de sangramento e complicações	Barnes et al. (2016)
		Eventos tromboembólicos e risco de sangramento	Elewa et al. (2016)
		Eventos adversos (sinais e sintomas de sangramento); Avaliação de eventos tromboembólicos	Phillippe et al. (2016)
		Reações Adversas	Direnzo et al. (2017)
		Risco de sangramento e eventos hemorrágicos	Putriana et al. (2017)
Eventos adversos com varfarina (sangramento ou tromboembolismo)	Silva et al. (2017)		
Avaliação e Condução de Práticas de Adesão Medicamentosa	10	A não adesão é um obstáculo que pode afetar a segurança do paciente e a eficácia da terapia. O paciente pode preferir não tomar varfarina devido às restrições alimentares, interações medicamentosas e monitoramento laboratorial frequente	Bouwmeester e Chim (2013)
		A conformidade de uso e adesão do paciente são avaliadas durante a visita clínica do paciente por meio de auto-relato do paciente, contagem de comprimidos e número de visitas à clínica	Dib et al. (2014)
		Adesão à terapia e às consultas	Spyropoulos et al. (2014)
		Avaliação da adesão	Simon et al. (2015)
		Adesão aos anticoagulantes orais	Barnes et al. (2016)
		Avaliar a adesão medicamentosa	Phillippe et al. (2016)
		Verificação da adesão	Ashjian et al. (2017)
		A avaliação da adesão medicamentosa é realizada com a Escada de Adesão Morisky modificada	Direnzo et al. (2017)
		Adesão (Escala de Morisky)	Putriana et al. (2017)
Adesão Medicamentosa	Silva et al. (2017)		
Outros	-	Reversão de Anticoagulação	Bouwmeester e Chim (2013)
		Interrupção do anticoagulante para procedimentos invasivos; Transição de cuidado	Spyropoulos et al. (2014)
		Reversão da Anticoagulação.	Elewa et al. (2016)

Fonte: elaborado pelo autor.

4.1 Monitoramento e Ajuste de Dose

A análise da dose do anticoagulante é uma das práticas que todos os artigos retornados da busca apontam. A seleção e adequação ou ajuste de dose do anticoagulante deve considerar diferentes fatores, como a insuficiência renal (SPYROPOULOS et al., 2014) ou hepática, indicação de tratamento, peso e idade do paciente, uso concomitante de outros medicamentos, assim como as principais interações medicamentosas (BARNES et al., 2016; PHILLIPPE et al., 2016; SIMON et al., 2015).

De acordo com Putriana et al. (2017), se referindo ao tratamento com varfarina, a insuficiência de dose levaria ao fracasso na prevenção de tromboembolismo, enquanto seu desequilíbrio levaria ao risco de sangramento.

Para a dose apropriada do anticoagulante, fatores de risco pré-especificados para sangramento também devem ser considerados, como: história de sangramento gastrointestinal, hemorragia intracraniana ou distúrbio hemorrágico conhecido (A CARTER et al., 2015). A dose apropriada do anticoagulante também deve considerar a dose aprovada no País para a indicação a ser tratada (ASHJIAN et al., 2017).

Outros autores como Bouwmeester e Chim (2013), Cherian e Amarshi (2017), Dib et al. (2014), Direnzo et al. (2017), Elewa et al. (2016) e Silva et al. (2017) apenas citam o uso desta prática para controle da anticoagulação.

4.2 Monitorização Laboratorial

Em relação à prática de monitorização laboratorial, todos os artigos levantados a relatam, em que o item INR - *International Normalized Ratio* (RNI - Razão Normalizada Internacional) é abordado como um parâmetro laboratorial para auxiliar na análise da necessidade de ajuste de dose e no monitoramento e controle da terapia medicamentosa de varfarina (BOUWMEESTER; CHIM, 2013; PUTRIANA et al., 2017). O INR lábil também é utilizado para mensurar o risco de sangramento pela escala de risco HAS-BLED, mencionada pelos autores Bouwmeester e Chim (2013), A Carter et al. (2015) e Spyropoulos et al. (2014). Phillippe et al. (2016) caracteriza INR lábil como INR supraterapêutico freqüente ou tempo na faixa terapêutica (TTR) <60%.

Podem interferir no exame laboratorial do INR, ingestão de alimentos ou suplementos que contenham vitamina K, ingestão de álcool e alterações na função hepática (BOUWMEESTER; CHIM, 2013).

Cherian e Amarshi (2017), Elewa et al. (2016) e Spyropoulos et al. (2014) utilizaram o Parâmetro TTR - *Time in Therapeutic Range* para avaliar a manutenção do INR na faixa terapêutica. Da mesma forma, Silva et al. (2017) avaliaram a qualidade do controle da anticoagulação oral medido pelo tempo no intervalo terapêutico (TTR) e consideraram como recomendação ideal o TTR acima de 60% para o bom controle do uso da varfarina.

Cherian e Amarshi (2017) calcularam o TTR pelo número de INRs no intervalo terapêutico dividido pelo número total de INRs no período de tempo selecionado, multiplicado por 100. Silva et al. (2017), Elewa et al. (2016) e Spyropoulos et al. (2014), mencionaram o TTR pelo método de Rosendaal, que de acordo com Silva et al. (2017) propõe um modelo de interpolação linear de valores consecutivos de INR.

O monitoramento da função renal é uma das práticas utilizadas para o controle da anticoagulação oral, principalmente para os pacientes em uso de Anticoagulantes Orais Diretos, visto que a dose desses medicamentos está diretamente ligada à função renal do paciente (BARNES et al., 2016), mas também para pacientes em uso de varfarina (BOUWMEESTER; CHIM, 2013). O exame laboratorial de creatinina sérica é um dos parâmetros a ser considerado para o manejo da função renal (ASHJIAN et al., 2017; SIMON et al., 2015), assim como o Cálculo do Clearance de Creatinina que se faz necessário especialmente para ajuste de dose dos Anticoagulantes Orais Diretos (PHILLIPPE et al., 2016).

Outros exames laboratoriais podem ser analisados com o objetivo de atingir as metas terapêuticas de anticoagulação, por exemplo hematócrito/hemoglobina e função hepática (DIB et al. 2014). Outros testes de laboratório, incluindo níveis de anti-Xa, painéis metabólicos básicos, hemograma completo, D dímeros podem ser solicitados com base no histórico do paciente ou interações medicamentosas potenciais (DIRENZO et al. 2017).

4.3 Educação em Saúde

Em relação a Educação em Saúde, 12 dos 13 artigos a apontam, seja como educação ou aconselhamento ao paciente, como também educação aos profissionais de saúde envolvidos no controle da anticoagulação oral.

A educação ao paciente contribui para melhorar a adesão e compreensão da terapia de anticoagulação (DIB et al., 2014). Os pacientes podem ser aconselhados sobre o uso e efeitos colaterais dos medicamentos, interações medicamentosas (BARNES et al., 2016), importância da adesão medicamentosa, resultados dos exames laboratoriais, modificações no estilo de vida, cessação do tabagismo (DIRENZO et al., 2017), sinais, sintomas e riscos de sangramento e tromboembolismo (BOUWMEESTER; CHIM, 2013; ELEWA et al., 2016), bem como sobre o armazenamento dos anticoagulantes (SIMON et al., 2015). Quando pertinente, poderão ser orientados também quanto ao acesso aos medicamentos (ASHJIAN et al., 2017).

Silva et al. (2017) se refere à educação ao paciente como uma das intervenções farmacêuticas e considera os protocolos como ferramentas importantes para orientar estratégias educacionais e garantir um gerenciamento consistente dos anticoagulantes orais.

Phillippe et al. (2016) encontrou como um dos resultados de seu estudo, que é necessário intervenção adicional para melhorar a prescrição e o monitoramento dos Anticoagulantes Orais Diretos e que os farmacêuticos podem contribuir analisando e instruindo os médicos sobre o uso adequado desses medicamentos.

Outros autores como Spyropoulos et al. (2014), A Carter et al. (2015) e Putriana et al. (2017) apenas citam o uso desta prática para controle da anticoagulação oral.

4.4 Manejo de Interações Medicamentosas

Outra prática mencionada em 12 dos 13 artigos selecionados na revisão trata da prevenção e manejo de interações medicamentosas de relevância clínica (BARNES et al., 2016), assim como das contraindicações medicamentosas (A CARTER et al., 2015).

Diferentes medicamentos interagem com a varfarina, através de alterações na flora intestinal que afetam a síntese de vitamina K, metabolismo alterado da vitamina

K, indução ou inibição das enzimas CYP envolvidas no metabolismo da varfarina e alterações na função plaquetária. Os medicamentos que mais comumente interagem com varfarina e aumentam o risco de sangramento incluem: antibióticos, inibidores ou indutores do CYP2C9 ou 3A4, agentes antiplaquetários, AINEs, levotiroxina, tramadol e muitos outros (BOUWMEESTER; CHIM, 2013).

Além das interações medicamentosas, alguns trabalhos como Dib et al. (2014), Elewa et al. (2016) e Putriana et al. (2017) também sugerem avaliação e monitoramento de interações dos medicamentos com os alimentos, álcool e ingestão de vitamina K.

Outros autores como Spyropoulos et al. (2014), Simon et al. (2015), Phillippe et al. (2016), Cherian e Amarshi (2017), Direnzo et al. (2017) e Silva et al. (2017) também citam essa prática para controle da anticoagulação.

4.5 Análise da Seleção da terapia medicamentosa e Indicação de Uso do Anticoagulante Oral

A seleção de medicamentos e a indicação de uso é apontada em 12 artigos, que mencionaram a análise da indicação de uso do anticoagulante (BOUWMEESTER; CHIM, 2013; DIB et al., 2014; SPYROPOULOS et al., 2014; A CARTER et al., 2015; SIMON et al., 2015; BARNES et al., 2016; ELEWA et al., 2016; PHILLIPPE et al., 2016; ASHJIAN et al., 2017; CHERIAN; AMARSHI, 2017; PUTRIANA et al., 2017; SILVA et al., 2017), na qual é possível identificar se a seleção e dose do anticoagulante está apropriada (BOUWMEESTER; CHIM, 2013; SPYROPOULOS et al., 2014; A CARTER et al., 2015; SIMON et al., 2015; BARNES et al., 2016; ASHJIAN et al., 2017). Ashjian et al. (2017), Bouwmeester e Chim (2013), Phillippe et al. (2016) e Spyropoulos et al. (2014), ainda especificaram a importância da indicação de uso do anticoagulante ser aprovado por um órgão regulador, no caso desses trabalhos mencionados, o FDA - *Food and Drug Administration*.

4.6 Vigilância de Eventos Adversos e Complicações

Os eventos adversos e complicações foram apontados em 11 artigos, correspondendo à eventos adversos aos anticoagulantes orais e/ou complicações, como risco de sangramento ou tromboembolismo (BOUWMEESTER; CHIM, 2013;

DIB et al., 2014; SPYROPOULOS et al., 2014; A CARTER et al., 2015; SIMON et al., 2015; BARNES et al., 2016; ELEWA et al., 2016; PHILLIPPE et al., 2016; DIRENZO et al., 2017; PUTRIANA et al., 2017; SILVA et al., 2017).

Bouwmeester e Chim (2013), Spyropoulos et al. (2014) e A Carter et al. (2015) citam o escore de risco HAS-BLED (hipertensão, função renal / hepática anormal, acidente vascular cerebral, história ou predisposição hemorrágica, razão normalizada internacional lábil (INR), idosos, medicamentos / álcool concomitantemente) para permitir a estratificação do risco de sangramento; e as escalas CHADS2 ou CHADS2-VASc para avaliar o risco de AVC.

4.7 Avaliação e condução de práticas de Adesão Medicamentosa

A adesão foi citada em 10 trabalhos analisados. A falta de adesão é um obstáculo que pode afetar a segurança do paciente e a eficácia da terapia (BOUWMEESTER; CHIM, 2013). Devido ao tempo de meia-vida curto dos Anticoagulantes Orais Diretos, a descontinuação prematura e/ou a não adesão está associada ao aumento do risco de eventos trombóticos (PHILLIPPE et al., 2016).

Dib et al. (2014) avaliaram adesão e conformidade de uso da varfarina durante a visita clínica do paciente por meio de auto-relato do paciente, contagem de comprimidos e número de visitas à clínica.

Putriana et al. (2017) e Direnzo et al. (2017) utilizaram a escala de Adesão Morisky, uma ferramenta de questionário validada, para mensurar a adesão medicamentosa.

Outros autores como Spyropoulos et al. (2014), Simon et al. (2015), Barnes et al. (2016), Ashjian et al. (2017) e Silva et al. (2017) apenas citam esta prática para controle da anticoagulação.

4.8 Outros

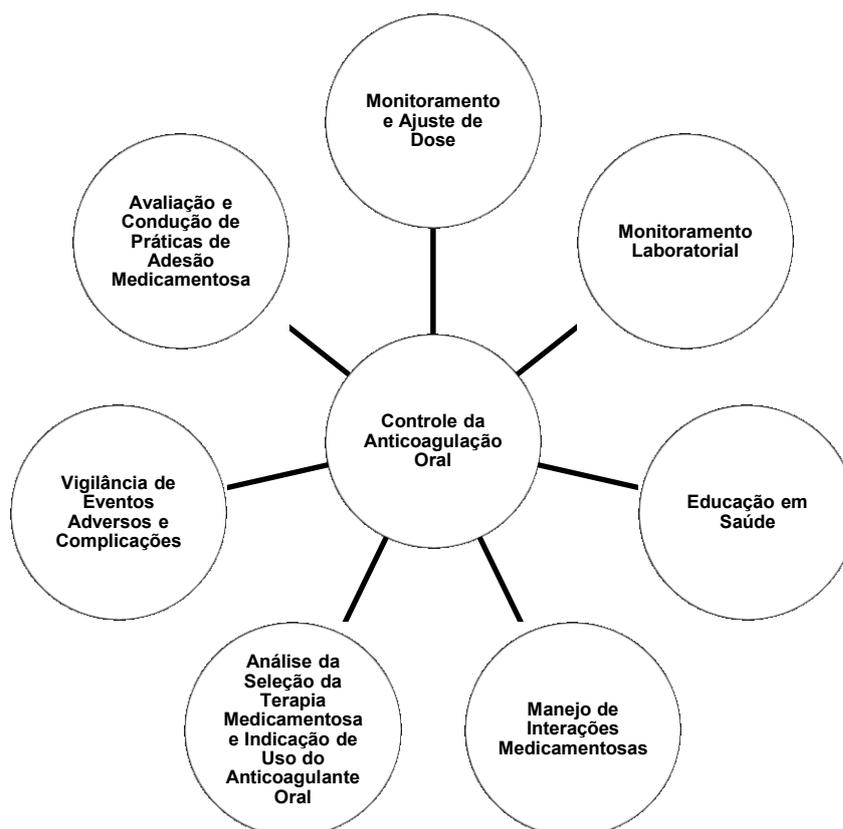
Outras práticas identificadas foram: reversão da anticoagulação (BOUWMEESTER; CHIM, 2013; ELEWA et al., 2016), transição de cuidado e interrupção do anticoagulante para procedimentos invasivos. (SPYROPOULOS et al., 2014).

5 DISCUSSÃO

Tendo em vista os trabalhos retornados nesta busca, não foram identificados modelos com práticas estruturadas para o controle ambulatorial da anticoagulação oral.

Para tanto, com base na análise da revisão, pode-se organiza-las em forma de um compilado de práticas a fim de facilitar a elaboração de um Protocolo. Estas práticas correspondem a Monitoramento e ajuste de Dose, Monitorização Laboratorial, Educação em saúde, Manejo de Interações Medicamentosas, Análise da seleção da terapia medicamentosa e indicação de uso do anticoagulante oral, Vigilância de Eventos Adversos e Complicações, Avaliação e condução de práticas de Adesão Medicamentosa, conforme Figura 2.

Figura 2 - Compilado de Práticas



Fonte: Elaborado pelo autor.

Em se tratando de Monitoramento e ajuste de dose, deve-se considerar a indicação de uso e seleção do medicamento, função renal e hepática, uso

concomitante de outros medicamentos e fatores de risco pré-especificados para sangramento (A CARTER et al., 2015; ASHJIAN et al., 2017; BARNES et al., 2016; PHILLIPPE et al., 2016).

Para Monitorização Laboratorial, recomenda-se a verificação do INR para controle da anticoagulação de pacientes em uso de terapia medicamentosa com varfarina (BOUWMEESTER; CHIM, 2013). Pacientes em uso de anticoagulantes orais direto devem ser monitorados essencialmente quanto à função renal e, para tanto, o exame laboratorial de creatinina sérica deve ser verificado, também para fins de cálculo de Clearance de Creatinina (ASHJIAN et al., 2017; PHILLIPPE et al., 2016).

A Educação ao paciente tem como propósito melhorar a compreensão do paciente sobre a doença e suas principais complicações, assim como sobre a terapia medicamentosa, seus efeitos esperados, eventos adversos e principais interações (DIB et al., 2014; ELEWA et al., 2016). Sendo assim, propõe-se o uso desta prática, a fim de proporcionar ao paciente o entendimento da importância da adesão à terapia medicamentosa e de outras medidas não farmacológicas, que podem acarretar em mudança de estilo de vida, como é o caso da orientação de cessação do tabagismo (DIRENZO et al., 2017).

Para fins de segurança e eficácia da terapia medicamentosa, também deve-se exercer o manejo das interações medicamentosas e assim evitar a inefetividade da terapia e possíveis riscos ao paciente (BARNES et al., 2016).

A adesão medicamentosa proporciona melhores resultados de segurança e eficácia da terapia medicamentosa. Do contrário, a falta de adesão pode acarretar em ineficácia de terapia e consequentes riscos ao paciente, como por exemplo o risco de eventos trombóticos (PHILLIPPE et al., 2016). Para fins de avaliação da adesão, pode-se utilizar escala de Adesão, como a Escala de Morisky (DIRENZO et al., 2017; PUTRIANA et al., 2017), como também é possível que esta análise seja feita por auto-relato do paciente (DIB et al., 2014).

A vigilância de eventos adversos e complicações deverá ser constante durante o acompanhamento do paciente em uso da terapia anticoagulante oral. Algumas escalas como HAS-BLED e CHADS2 poderão ser utilizadas para avaliar risco de sangramento e risco de AVC, respectivamente (A CARTER et al., 2015; BOUWMEESTER; CHIM, 2013; SPYROPOULOS et al., 2014).

As informações como indicação de uso e seleção dos medicamentos, duração da terapia, dose, comorbidades, peso, idade, uso concomitante de outros medicamentos, risco/ histórico de sangramento e resultados de exames laboratoriais poderão ser coletadas por meio de revisão de prontuário médico ou eletrônico do paciente, assim como pela análise da prescrição medicamentosa. (A CARTER et al., 2015; ASHJIAN et al., 2017; CHERIAN; AMARSHI, 2017; DIB et al., 2014; DIRENZO et al., 2017; ELEWA et al., 2016; PHILLIPPE et al., 2016; SIMON et al., 2015). Outras informações como adesão medicamentosa, eventos adversos, alterações em outras terapias medicamentosas em andamento e uso de medicamentos de venda livre poderão ser coletadas por meio de entrevista com o paciente (SILVA et al., 2017).

Com base nas inconsistências de prescrição, como dose, indicação e interações medicamentosas, o farmacêutico poderá recomendar ao prescritor a adequação de uso do Anticoagulante Oral (A CARTER et al., 2015; SILVA et al., 2017).

6 CONCLUSÃO

Com o desenvolvimento deste trabalho, 7 práticas de controle de anticoagulação oral foram identificadas. Com isso, foi possível identificar e organizar as práticas, constituindo ainda, a primeira etapa para a elaboração de um Protocolo de anticoagulação oral gerenciado por farmacêuticos, em nível ambulatorial.

Para justificar a necessidade e relevância das práticas a serem utilizadas para o controle clínico da anticoagulação oral, fez-se necessário uma revisão para fundamentá-las. Como benefício deste embasamento teórico, foi possível verificar quais práticas têm importância clínica para servirem como base para a elaboração de um protocolo.

Desta forma, este trabalho contribui para a área acadêmica apontando uma metodologia de identificação de práticas de atuação farmacêutica, que poderá ser aplicada também para outras áreas, além da anticoagulação, e, com isto, facilitar a construção da fase inicial de Protocolos. Para a área prática, em Hospitais ou serviços de saúde que enfrentem dificuldade de estruturar um serviço de atendimento ambulatorial de controle de anticoagulação oral, poderão se beneficiar das práticas para elaboração de um protocolo de anticoagulação oral.

As Instituições que já dispõe de serviços de controle de anticoagulação oral, poderão se beneficiar deste trabalho para verificar se o processo institucionalizado contempla todas as práticas necessárias, ou seja, poderão utilizar este trabalho como referência de práticas para controle ambulatorial de anticoagulação oral, operacionalizadas por farmacêuticos.

A contribuição do trabalho é trazer as práticas alinhadas/organizadas contribuindo com a fase inicial de elaboração de um protocolo de anticoagulação oral. Com isto, auxiliar os profissionais em suas condutas e proporcionar segurança ao paciente.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ASHJIAN, E.; KURTZ, B.; RENNER, E.; YESHE, R.; BARNES, G. D. Evaluation of a pharmacist-led outpatient direct oral anticoagulant service. **American Journal Of Health-system Pharmacy**, [s.l.], v. 74, n. 7, p.483-489, 1 abr. 2017. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.2146/ajhp151026>.

BARNES, G. D.; NALLAMOTHU, B. K.; SALES, A. E.; FROEHLICH, J. B. Reimagining Anticoagulation Clinics in the Era of Direct Oral Anticoagulants. **Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes**, [s.l.], v. 9, n. 2, p.182-185, mar. 2016. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1161/circoutcomes.115.002366>.

BOUWMEESTER, Carla; CHIM, Christine. Pharmacist-Managed Oral Anticoagulation Therapy in the Community Setting. **The Consultant Pharmacist**, [s.l.], v. 28, n. 5, p.280-294, 1 maio 2013. American Society of Consultant Pharmacists. <http://dx.doi.org/10.4140/tcp.n.2013.280>.

CARTER, A. A.; LEBLANC, K.; WOODS, A.; LOWE, D. Utilization of Dabigatran for Atrial Fibrillation at 3 Tertiary Care Centres. **The Canadian Journal Of Hospital Pharmacy**, [s.l.], v. 68, n. 5, p.369-377, 7 out. 2015. Canadian Society of Hospital Pharmacists (CSHP). <http://dx.doi.org/10.4212/cjhp.v68i5.1483>

CHERIAN, Sibyl; AMARSHI, Rahemat. Establishing standards of care for amiodarone monitoring in an outpatient setting. **American Journal Of Pharmacy Benefits**, United States, v. 9, n. 4, p.108-115, jul. 2017.

DEITELZWEIG, Steven B. Transitions of Care in Anticoagulation Management for Patients with Atrial Fibrillation. **Hospital Practice**, [s.l.], v. 40, n. 4, p.20-27, out. 2012. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.3810/hp.2012.10.999>.

DIB, J. G.; MOHAMMED, K.; MOMATTIN, H. I.; ALSHEHRI, A. M. Implementation of Pharmacist-Managed Anticoagulation Clinic in a Saudi Arabian Health Center. **Hospital Pharmacy**, [s.l.], v. 49, n. 3, p.260-268, mar. 2014. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1310/hpj4903-260>.

DIRENZO, B. M.; BEAM, D. M.; KLINE, J. A.; DEODHAR, K. S.; WEBER, Z. A.; DAVIS, C. M.; WALROTH, T. A. Implementation and Preliminary Clinical Outcomes of a Pharmacist-managed Venous Thromboembolism Clinic for Patients Treated With Rivaroxaban Post Emergency Department Discharge. **Academic Emergency Medicine**, [s.l.], v. 25, n. 6, p.634-640, 23 nov. 2017. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/acem.13311>.

ELEWA, H.; JALALI, F.; KHUDAIR, N.; HASSABALLAH, N.; ABDELSAMAD, O.; MOHAMMED, S. Evaluation of pharmacist-based compared to doctor-based anticoagulation management in Qatar. **Journal Of Evaluation In Clinical Practice**, [s.l.], v. 22, n. 3, p.433-438, 14 jan. 2016. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/jep.12504>.

ENDERS, B. C.; DAVIM, R. M. B. Elaboração de protocolos clínicos: problemas no uso da evidência. **Revista da Rede de Enfermagem do Nordeste**, v. 4, n. 2, 2003.

ESMERIO, F. G.; SOUZA, E. N.; LEIRIA, T. L.; LUNELLI, R.; MORAES, M. A. Uso crônico de anticoagulante oral: implicações para o controle de níveis adequados. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, [s.l.], v. 93, n. 5, p.549-554, nov. 2009. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0066-782x2009001100017>.

FERNANDES, A. L. C.; ANDRADE, A. M. D. S.; CRUZ, C. M. S.; OLIVEIRA, E. N. Novos anticoagulantes orais (NOACs) na prevenção de acidente vascular encefálico (AVE) e fenômenos tromboembólicos em pacientes com fibrilação atrial. Sociedade Brasileira de Clínica Médica, Salvador, v. 13, n. 2, p.98-106, abr. 2015.

GUIMARÃES, J. F.; ZAGO, A. J. Anticoagulação ambulatorial. **Revista HCPA**. Porto Alegre, v. 27, n. 1, p. 30-38, 2007.

HEBLING, S. R. F.; PEREIRA, A. C.; HEBLING, E.; MENEGHIM, M. D. C. Considerações para elaboração de protocolo de assistência ortodôntica em saúde coletiva. **Ciência & Saúde Coletiva**, [s.l.], v. 12, n. 4, p.1067-1078, ago. 2007. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s1413-81232007000400028>.

HOSMANE, Sharath. Inpatient Oral Anticoagulation Management by Clinical Pharmacists: Safety and Cost effectiveness. **Journal Of Clinical Medicine Research**, [s.l.], p.90-92, 2010. Elmer Press, Inc.. <http://dx.doi.org/10.4021/jocmr2010.03.283w>.

PHILLIPPE, H. M.; WRIGHT, B. M.; BOWERMAN, K. E.; ANDRUS, M. R. Pharmacist Interventions Regarding the Appropriateness of Apixaban, Rivaroxaban, Dabigatran, and Warfarin in a University-Affiliated Outpatient Clinic. **Journal Of Pharmacy Technology**, [s.l.], v. 32, n. 6, p.245-252, 4 out. 2016. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1177/8755122516672693>.

PUTRIANA, N. A.; LESTARI, K.; BARLIANA, M. I.; HARTINI, S. EFFECTS OF PHARMACIST COUNSELING ON COMPLIANCE AND INR SCORE ON OUTPATIENTS RECEIVING WARFARIN AT DR. HASAN SADIKIN BANDUNG HOSPITAL WEST JAVA, INDONESIA. **Asian Journal Of Pharmaceutical And Clinical Research**, [s.l.], v. 10, n. 14, p.72-75, 1 maio 2017. Innovare Academic Sciences Pvt Ltd. <http://dx.doi.org/10.22159/ajpcr.2017.v10s2.19492>.

SILVA, R. G. L.; BERTOLLO, C. M.; FERREIRA, I. G.; BRANT, L. C.; MARTINS, M. A. P. Assessment of oral anticoagulation control at two pharmacist-managed clinics in Brazil. **International Journal Of Clinical Pharmacy**, [s.l.], v. 39, n. 6, p.1157-1161, 20 set. 2017. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s11096-017-0511-x>.

SILVESTRE, L.; MINISTRO, A.; EVANGELISTA, A.; PEDRO, L. M. New oral anticoagulants in the treatment of venous thromboembolism and atrial fibrillation. **Angiologia e Cirurgia Vascolar**, Lisboa, v. 8, n. 1, p.6-11, mar. 2012.

SIMON, J.; HAWES, E.; DEYO, Z.; BRYANT SHILLIDAY, B. Evaluation of prescribing and patient use of target-specific oral anticoagulants in the outpatient setting. **Journal Of Clinical Pharmacy And Therapeutics**, [s.l.], v. 40, n. 5, p.525-530, 30 maio 2015. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/jcpt.12296>.

SPYROPOULOS, A. C.; VISCUSI, A.; SINGHAL, N.; GILLEYLEN, J.; KOUIDES, P.; HOWARD, M.; TRILLER, D. M. Features of Electronic Health Records Necessary for the Delivery of Optimized Anticoagulant Therapy. **Annals Of Pharmacotherapy**, [s.l.], v. 49, n. 1, p.113-124, 16 out. 2014. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1177/1060028014555176>.

VERRET, L.; COUTURIER, J.; ROZON, A.; SAUDRAIS-JANECEK, S.; ST-ONGE, A.; NGUYEN, A.; DE DENUS, S. Impact of a Pharmacist-Led Warfarin Self-Management Program on Quality of Life and Anticoagulation Control: A Randomized Trial. **Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy**, [s.l.], v. 32, n. 10, p.871-879, out. 2012. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/j.1875-9114.2012.01116>.

YOSHIDA, Winston Bonetti. Anticoagulantes orais diretos no tratamento do tromboembolismo venoso em pacientes com câncer. **Jornal Vascular Brasileiro**, [s.l.], v. 15, n. 4, p.263-264, dez. 2016. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/1677-5449.080916>.