

## ANTICOAGULANTES CUMARÍNICOS: AÇÕES, RISCOS E MONITORAMENTO DA TERAPÊUTICA

Flávia Teixeira Molina<sup>1</sup>, Gerson Zanusso Júnior<sup>2</sup>.

### RESUMO

Os anticoagulantes orais antagonistas da vitamina K (AVK), atualmente são amplamente usados em cardiologia no Brasil e no mundo. São administrados no tratamento ou para prevenção de fenômenos tromboembólicos, como tromboembolismo venoso e embolia arterial sistêmica. Agem inibindo a vitamina K, responsável pela ativação dos fatores da coagulação dependentes da mesma. Porém, pacientes que fazem terapia com estas drogas, necessitam de acompanhamento laboratorial constante, pois a principal reação adversa causada por eles é a hemorragia. Para controle deste tipo de terapia farmacológica é necessário acompanhamento laboratorial, através do exame tempo de protrombina (TP), expresso em RNI (Razão Normalizada Internacional). Trata-se de um estudo de revisão bibliográfica que teve por objetivo demonstrar a necessidade de controle laboratorial de pacientes que fazem uso de AVKs e relatar os principais métodos para este acompanhamento, com isso evitar a ocorrência de reações adversas graves assim como doses sub-terapêuticas com tais medicamentos.

**Palavras-chave:** *anticoagulantes; vitamina K; tempo de protrombina; hemorragia.*

### COUMARIN ANTICOAGULANTS: ACTIONS, RISKS AND THERAPEUTIC MONITORING

#### ABSTRACT

Currently, the oral anticoagulant antagonists of vitamin K (VKA) are widely used in cardiology in Brazil and worldwide. They are administered to treatment or prevention of thromboembolic events, such as venous thromboembolism and arterial systemic embolism. They act by inhibiting vitamin K, responsible for activation of coagulation factors vitamin K dependent. However, patients treated with these drugs, require constant laboratorial accompaniment, since bleeding is the main adverse reaction caused by VKA. To control this type of pharmacological therapy, laboratory monitoring is required by examining prothrombin time (PT) expressed in INR (International Normalized Ratio). The present study aimed to demonstrate, through a literature review, the need for laboratory control of patients who make use of VKAs and report the main methods for this accompaniment, therewith avoid the occurrence of serious adverse reactions as well as sub-therapeutic doses with such drugs.

**Keywords:** *anticoagulants; vitamin K; prothrombin time; bleeding.*

<sup>1</sup> Graduado em Farmácia pela Faculdade Ingá - UNINGÁ.

<sup>2</sup> Farmacêutico-Bioquímico (UEPG); Mestre em Ciências Farmacêuticas (UEM); Docente dos cursos de graduação em Farmácia e Biomedicina da Faculdade Ingá - UNINGÁ.

## INTRODUÇÃO

A utilização das drogas antagonistas da vitamina K (AVK), ou cumarínicos, representados pela varfarina e femprocumona, foi estabelecida há mais de 50 anos (1). Estes fármacos foram descobertos em Wisconsin, Estados Unidos da América, quase que acidentalmente na década de 30, por Campbel e Link, a partir do isolamento da 3,3 metil-bi-hidroxycumarina (2). No Brasil atualmente são amplamente utilizados na cardiologia para tratar ou prevenir eventos tromboembólicos. Várias pesquisas demonstram que a utilização de anticoagulantes AVK no tromboembolismo venoso (TEV) reduz a ocorrência de trombose venosa profunda (TVP), da embolia pulmonar, assim como da embolia arterial sistêmica em pacientes que possuem válvulas cardíacas ou fibrilação atrial (FA) (1,3). Estudos mostram ainda que em pacientes com ritmo de FA, a probabilidade de tromboembolismo é 17,5 vezes maior em relação à população em geral, sem arritmia (4).

Há indicação dos AVKs também em casos como acidente vascular cerebral (AVC), em infarto recorrente, na retrombose em pacientes submetidos à embolectomia arterial, enxertos arteriais e venosos, endarterectomias e arterioplastias (3,5). Atualmente a varfarina é o único anticoagulante oral aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) para prescrição nos Estados Unidos da América. Já a femprocumona tem seu uso difundido em vários países como a Itália, Holanda, Alemanha e Brasil (1).

Os AVKs têm como mecanismo de ação inibir a vitamina K, responsável pela  $\gamma$ -carboxilação dos fatores II, VII, IX e X e das proteínas C e S envolvidas no processo de coagulação (2,6). Embora a terapia anticoagulante seja efetiva, segundo Esmerio et al. (7), existem riscos associados, e as estimativas anuais estão entre 2% e 8% para risco de sangramentos e 1% a 3% na falha do tratamento. No entanto, mesmo que a varfarina esteja associada ao aumento do risco de eventos hemorrágicos, ainda é o anticoagulante mais prescrito em todo o mundo (8,9).

A estabilidade da terapia com AVKs está relacionada à adesão, idade, uso concomitante de outras drogas, polimorfismos genéticos e ingestão de alimentos ricos em vitamina K (10). Além disso, existe uma grande variação na relação dose e resposta

terapêutica e aparecimento de reações adversas, exigindo monitorização frequente do tempo de protrombina dos pacientes (11). Esta monitorização é realizada através do exame laboratorial tempo de protrombina (TP), expresso pelo RNI (Razão Normalizada Internacional), que deve estar em nível terapêutico para cada indicação clínica objetivando evitar a ocorrência de complicações hemorrágicas ou a ocorrência de eventos tromboembólicos (12).

Com isso, o objetivo do presente trabalho é demonstrar por meio de revisão bibliográfica de livros, revistas, periódicos e sites de literatura científica, a necessidade de controle laboratorial de pacientes em uso de terapia com anticoagulantes antagonistas da vitamina K assim como expor os principais métodos laboratoriais para o monitoramento do paciente.

## Fisiologia da coagulação

No sangue há um grande número de substâncias que promovem a coagulação, chamadas de pró-coagulantes, e outras que inibem a coagulação, chamadas de anticoagulantes. Ele não coagula enquanto circula porque há predominância das substâncias anticoagulantes. O nome que se dá a este mecanismo é hemostasia. Por um corte, ruptura de um vaso ou mesmo em situações patológicas, a hemostasia é provocada e podem ocorrer diversos mecanismos para sua manutenção, como: constrição vascular, formação de tampão de plaquetas, formação de coágulo sanguíneo, crescimento de tecido fibroso para fechamento do vaso. Após um trauma do vaso sanguíneo há um breve período de vasoconstrição por espasmo vascular e substâncias vasoconstritoras, com subsequente ativação e aderência das plaquetas pelo contato com a parede lesada do vaso, formando um tampão plaquetário. Se a lesão for grande há a necessidade da formação de um coágulo sanguíneo, para completar a hemostasia. O mecanismo da coagulação pode ocorrer por duas vias, a via extrínseca e a via intrínseca (13-16).

A via extrínseca é ativada quando ocorre lesão do endotélio vascular, havendo liberação da tromboplastina tecidual ou fator III, que se combina com o fator VII (acelerador da protrombina) na presença do fator IV (cálcio) e atua enzimaticamente sobre o fator X (anti-hemofílico), para formar o fator X

ativado (13-15,17). Na via intrínseca, o fator XII (Hageman) ao contato com qualquer superfície que não seja o endotélio vascular, é ativado, em seguida ativa o fator XI (precursor da tromboplastina plasmática). Estes dois fatores ativados estimulam a ativação do fator IX (anti-hemofílico B), o fator IX ativado, converte o fator VIII (anti-hemofílico A) à forma ativa. O fator VIII ativado se liga ao cálcio e o fosfolípido plaquetário, formando um complexo ativador do fator X (13-15,17,18).

Estímulos diferentes iniciam as vias extrínsecas e intrínsecas, mas a partir da ativação do fator X, as duas vias seguem uma via comum. O fator X ativado se combina com o fator IV(cálcio), com o fator V (pró-acelerina) e com as plaquetas ou com fosfolípidos teciduais para formar o complexo ativador da protrombina e convertem o fator II (protrombina) em trombina (13,15,19,20). A trombina, por sua vez, é uma enzima proteolítica, que atua sobre o fator I (fibrinogênio), formando moléculas de monômero de fibrina, essas moléculas se polimerizam, formando longas fibras de fibrina (13,17). Assim o tampão de plaquetas, formado inicialmente, mais as fibras de fibrina, células sanguíneas e plasma, formam o coágulo sanguíneo (13-16,18,21).

Para a manutenção da integridade vascular, a formação do coágulo de fibrina no sítio de lesão endotelial representa um processo crítico. Os mecanismos envolvidos neste processo precisam ser regulados para contrapor-se à perda excessiva de sangue e ao mesmo tempo evitar a formação de trombos intravasculares (15,17).

### Causas patológicas de trombos

Algumas condições patológicas induzem também à coagulação ou formação de trombos na vasculatura indene, como lesão endotelial, quando houve lesão endocárdica, sobre ulcerações em artérias ateroscleróticas, ou em lesão vascular traumática ou inflamatória. Estas lesões endoteliais podem ter como fonte hipertensão arterial, endotoxinas bacterianas, hipercolesterolemia, fumaça de cigarro, alterações do fluxo sanguíneo, que podem causar lesão ou disfunção endotelial, além de formar contracorrentes e bolsos locais de estase, entre outras (19,22).

Outra situação seria a hipercoagulabilidade que é definida como

qualquer alteração das vias da coagulação, que pode ser causada por deficiência da proteína C, deficiência da proteína S, deficiência de antitrombina, resistência à proteína C ativada (Fator V de Leiden), mutações do gene da protrombina e hiperhomocisteinemia (5,23). Distúrbios adquiridos como, infarto agudo do miocárdio anterior extenso, próteses valvares e prótese biológica, fibrilação atrial, trombo intracardiaco, câncer, lesão tecidual por cirurgias, fraturas ou queimaduras, miocardiopatias e síndrome nefrótica também são situações patológicas que provocam a formação de trombos (10,12,19).

### Anticoagulantes cumarínicos

À medida que são detectadas situações clínicas que predispõem a fenômenos tromboembólicos, as indicações para uso prolongado de anticoagulantes orais vêm se ampliando, exigindo controle adequado e seguro deste tipo de medicação (6). Sabe-se que no caso de embolismo pulmonar bem diagnosticado, deve ser feito o uso de anticoagulantes por até 6 meses e se houver recorrência após este período, indica a necessidade de uso por toda a vida (3,24). Os medicamentos para este fim terapêutico frequentemente prescrito são os anticoagulantes cumarínicos, como a varfarina, protótipo desta classe de anticoagulantes orais, fenprocumona, acenocumarol e dicumarol, variando entre eles o tempo de absorção, início de ação e efeitos adversos (5,22,25).

Entre as cumarinas, a principal diferença farmacológica é sua meia-vida, como por exemplo, enquanto a varfarina tem meia-vida de aproximadamente 30 horas, a femprocumona tem meia vida de aproximadamente 216 horas (1). Estes anticoagulantes orais têm com mecanismo de ação ser antagonistas da vitamina K, interferindo principalmente, sobre os fatores da coagulação II, VII, IX e X, e das proteínas C e S que são sintetizados no fígado, e são biologicamente inativos. Para que estes fatores da coagulação se convertam à forma ativa, é necessária a presença da vitamina K, na sua forma hidroquinona ativa, durante a  $\gamma$ -carboxilação dos resíduos de ácido glutâmico destes fatores (1,25-28).

Sempre que um resíduo de glutamato é carboxilado, a vitamina K é oxidada, originando epóxido de vitamina K. Este

metabólito é convertido à sua forma ativa hidroquinona pela ação da enzima epóxi-redutase de vitamina K, disponibilizando-a para novos processos de carboxilação. A ação dos anticoagulantes cumarínicos é a inibição da carboxi-redutase, tendo como resultado o antagonismo a vitamina K, por bloquear sua interconversão cíclica (2). Sendo esta ação competitiva, são necessários alguns dias para o aparecimento do efeito anticoagulante, até o desaparecimento dos fatores presentes na circulação sanguínea, que já sofreram carboxilação (5,24-26,28). E, para que a atividade de cada fator plasmático atinja um novo equilíbrio dinâmico, dependerá da taxa de depuração individual. Após o início da terapia, o tempo de meia-vida de cada fator em horas, é: fator VII, 6h; fator IX, 24h; fator X, 36h; fator II, 50h (5,25,28).

A dose habitualmente administrada de Varfarina é de, 1 a 5 mg/dia, durante 2-4 dias, Doses de ajuste de 1 mg tanto para mais quanto para menos são recomendadas (29). Pode-se administrar uma dose inicial de 7,5 mg/dia a pacientes com peso corporal maior que 80kg, mas em geral não se recomenda doses de ataque maior que esta. A dose de manutenção deve ser ajustada de acordo com o RNI alvo de cada condição clínica. A varfarina é administrada via oral, mas também pode ser administrada via intravenosa, sem modificações da dose, mas não se recomenda injeção intramuscular, devido ao risco de formação de hematoma (5,22,25,29).

A dose via oral de Dicumarol em adultos é de 200 a 300 mg no primeiro dia, seguida de 25 a 200 mg diariamente, sob monitorização do TP, que deve ser obtido diariamente nos primeiros 7 a 14 dias, mantendo-se o TP entre 1 e 1 ½ vezes o normal (24,26). A femprocumona é administrada em dose inicial no primeiro dia de 12mg enquanto no segundo dia são administrados 9mg. A dose de manutenção diária se faz de 0,75 a 6,0mg, com meia-vida plasmática mais longa, 5 dias, que a varfarina, assim como início de ação ligeiramente mais lento e maior duração de ação de 7 a 14 dias. Já o acenocumarol a dose administrada é de 1 a 8mg/dia, apresenta meia-vida mais curta de 10 a 24 horas e efeito mais rápido sobre TP e duração mais curta, 2 dias (22,24,26,30).

### Reações adversas e acompanhamento do paciente

O risco de complicações hemorrágicas ou a ocorrência de eventos tromboembólicos são a grande preocupação em pacientes sob terapia com anticoagulante oral (6,12). Dependendo de fatores genéticos, ambientais, alimentícios, e outros medicamentos, que influenciam na absorção, farmacocinética e farmacodinâmica, o efeito dos AVK varia de indivíduo para indivíduo (3,31). Com isso, o monitoramento do efeito dos AVK sobre a coagulação deve ser realizado, sendo o exame laboratorial de TP o mais indicado. Este teste avalia a via extrínseca da coagulação e, indiretamente a via comum, tendo seus valores expressos em RNI ou índice normalizado internacional, critério de padronização proposto pela Organização Mundial de Saúde (OMS) desde 1982 (4,6,17). O método consiste em combinar cálcio e tromboplastina a plasma citratado e medir o tempo para a formação do coágulo, a partir do fator VII por meio da formação de fibrina (20,23,27,32).

Para iniciar uma terapia com anticoagulantes orais, deve-se fazer um questionário sobre medicamentos utilizados pelo paciente, alimentação e doenças que podem inibir ou potencializar sua ação (22). Alguns medicamentos como antidepressivos tricíclicos, antiácidos, barbitúricos (exceto os tiobarbitúricos), carbamazepina, rifampicina, diuréticos em geral, estrógenos para reposição hormonal ou de anticoncepção, inibem a ação dos anticoagulantes. Além de algumas medicações como as sulfas, hipoglicemiantes e fenitoína agem potencializando os derivados cumarínicos (22).

Também a ingestão de alimentos ricos em vitamina K como, brócolis, alface, couve-flor, aspargo, agrião, repolho, fígado de boi, e outros, faz com que a ação dos AVKs seja reduzida por promoverem a síntese de fatores da coagulação dependentes da vitamina K. Dietas gordurosas diminuem a absorção da vitamina K (6,22,31). Plantas medicinais podem interferir na coagulação, o "ginseng" inibe os AVKs, de modo contrário a "sálvia" e "angélica" potencializam, pois possuem derivados cumarínicos que interferem nos níveis de RNI (31). Ainda, além de medicamentos e ingesta de determinados alimentos, muitos outros fatores de risco de hemorragia foram identificados como, idade avançada, anemia, enfarte do miocárdio, doença cerebrovascular, história de hemorragia prévia (5,33).

Os níveis desejados de RNI em situações patológicas variam. No Infarto Agudo

do Miocárdio (IAM) de parede anterior, insuficiência cardíaca congestiva, fibrilação atrial, dilatação do ventrículo esquerdo (VE) e aneurisma do VE ou a presença de trombo intramural, os níveis pretendidos de RNI é entre 2,0 a 3,0. Nos portadores de prótese mecânica, independente do ritmo cardíaco, esses níveis elevam-se para 2,5 a 3,5 (4,5,34).

Valores de RNI inferiores a 2,0 estão associados a episódios trombóticos, e quando superiores a 4 estão relacionados a episódios hemorrágicos (4,5). O risco hemorrágico é nitidamente maior quando a RNI é superior a 5,0. O risco de episódio de sangramento em pacientes com RNI de 4,5, 5,5 e maior que 6,0 é, respectivamente, duas, cinco e dez vezes maior quando comparado a uma RNI de 2,0 a 3,0. Quando pacientes apresentam valores muito altos, geralmente superior a 5,0, pode haver a necessidade de suspensão da droga, redução da dose administrada, administração de vitamina K<sub>1</sub> para controle dos valores do TP, ou plasma fresco congelado em casos de hemorragia grave (6,35).

Vale citar outro exame laboratorial, o tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA), também utilizado na rotina de avaliação da hemostasia. Este é utilizado como teste pré-operatório, para investigação de coagulopatias ou para monitoramento de heparinoterapia quando utilizado heparina de alto peso molecular. Na execução deste teste *in vitro*, cria-se no tubo de reação, as condições para ativação da via intrínseca (17), determinando o tempo para a formação do coágulo a partir do fator XII por meio da formação de fibrina. Seus valores podem não demonstrar alteração com a utilização de terapia com AVKs, principalmente na fase inicial, não sendo um método de escolha para avaliação desta terapêutica. Os valores de TTPA sofrem alteração em relação ao tempo de uso de cumarínicos, através da inativação de fatores dependentes de vitamina K da via intrínseca (15,23,32).

Contudo, o TP é o teste de escolha para controle dos anticoagulantes orais, pois neste teste a formação do coágulo de fibrina

se inicia pela ativação do fator VII, que é dependente de vitamina K, participante da via extrínseca e se tem como expressão de resultados a RNI, índice do qual proposto com a finalidade da padronização para terapêutica com anticoagulantes orais (20,23,27,28,30).

## CONCLUSÃO

A terapêutica antitrombótica por cumarínicos tem o seu principal monitoramento a realização periódica do exame de TP, mais precisamente por valores expressos de RNI, uma vez que o exame tem caráter de avaliar a via extrínseca da coagulação principalmente a ativação do fator VII e outros fatores dependentes de vitamina K.

Estes anticoagulantes orais têm sido amplamente indicados em cardiologia clínica, embasado por diversos estudos clínicos. Mas apesar de serem indicados para controle e prevenção de fenômenos tromboembólicos, avaliações clínicas sobre seu uso terapêutico são necessárias. Devido a existência de muitas variáveis que podem influenciar os níveis de RNI no exame de TP, como idade, medicamentos, alimentos e outros, a realização do acompanhamento laboratorial ao paciente torna-se imprescindível para evitar quadros de recorrência de tromboembolismo e outras manifestações trombóticas ocasionado por doses sub-terapêuticas ou até mesmo de hemorragias por anticoagulação excessiva.

Para evitar que situações como estas ocorram, é necessário que os pacientes que fazem uso de terapias com AVKs, façam acompanhamento clínico e laboratorial rigoroso e tenham avaliação constante de uma equipe de saúde, inclusive para controle de medicamentos que possam influenciar na terapia. Além de ser recomendada uma dieta equilibrada sem grandes variações de alimentos que contenham derivados cumarínicos, evitando interferências na terapia.

**Flávia Teixeira Molina , Gerson Zanusso Júnior.**  
*Endereço para correspondência: Rua Manoel Ribas, 245-  
Centro, CEP: 87.600-000, Nova Esperança, Paraná. Fones:  
(44) 3252-3209 / 9972-0767  
E-mail: gersonjr17@hotmail.com*

*Recebido em 16/12-2011  
Revisado em 14/06/2013  
Aceito em 06/12/2013*

## REFERÊNCIAS

- (1) LEIRIA, T. L. L. et al. Warfarin and Phenprocoumon: experience of an outpatient anticoagulation clinic. **Arquivo Brasileiro de Cardiologia**, São Paulo, v. 94, n. 1, p. 41-45, jan. 2010.
- (2) LEITE, R. M. et al. Terapia com warfarina em pacientes cardiológicos. **Revista Brasileira de Medicina**, Botucatu: Unesp, v. 65 ,n. 8 ,p. 246-249 , ago. 2008.
- (3) SANTOS, F. C. et al. Complicações da terapia anticoagulante com warfarina em pacientes com doença vascular periférica: estudo coorte prospectivo. **Jornal Vascular Brasileiro**, Porto Alegre, v. 5, n. 3, p. 194-202, set. 2006.
- (4) LAVÍTOLA, P. L. et al. Sangramento durante a anticoagulação oral: Alerta sobre um mal maior. **Arquivo Brasileiro de Cardiologia**, São Paulo, v. 93, n. 2, p. 174-179, ago. 2009.
- (5) MOREIRA, Nídia. **Avaliação do Risco Hemorrágico da Anticoagulação Oral**. Dissertação (Mestrado em Medicina) – Universidade da Beira Interior – Faculdade de Ciências da Saúde, Covilhã – Portugal, jun. 2009.
- (6) LOURENÇO, D. M. et al. Avaliação clínica e laboratorial de pacientes em uso de anticoagulantes orais. **Arquivo Brasileiro de Cardiologia**, São Paulo, v. 68, n. 5, p. 353-356, mai. 1997.
- (7) ESMERIO, F. G. et al. Constant use of oral anticoagulants: Implications in the control of their adequate levels . **Arquivo Brasileiro de Cardiologia**, São Paulo, v. 93, n. 5, p. 508-512, nov. 2009.
- (8) SHIREMAN, T. I. et al. Development of a contemporary bleeding risk model for Elderly warfarin recipients. **Journal of the American college of Chest Physicians**, v. 130, n. 5, p. 1390-1396, nov. 2006.
- (9) WYSOWSKI, D.K. et al. Bleeding complications with warfarin use: a prevalent adverse effect resulting in regulatory action. **Archives of Internal Medicine**, v. 167, n. 13, p. 1414-1419, jul. 2007.
- (10) ÁVILA, C. W. et al. Pharmacological adherence to oral anticoagulant and factors that influence the international normalized ratio stability. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, Ribeirão Preto, v. 19, n. 1, p. 18-25, jan./fev. 2011.
- (11) LEIRIA, T. L. L. et al. Comparative study of a portable system for prothrombin monitoring using capillary blood against venous blood measurements in patients using oral anticoagulants: correlation and concordance. **Arquivo Brasileiro de Cardiologia, São Paulo**, v. 89, n. 1, p. 1-5, jul. 2007.
- (12) SILVA, K. R. et al. Warfarin prevents venous obstruction after cardiac devices implantation in high-risk patients: partial

analysis. **Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular**, São José do Rio Preto, v. 23, n. 4, p. 542-549, dez. 2008.

(13) RAPAPORT, Samuel I. **Introdução à hematologia**. 2. ed. São Paulo: ed. Roca, 1990.

(14) SOUZA, M.H.L.; ELIAS, D.O. **Princípios de hematologia e hemoterapia**. Manual de Instrução Programada, 2. ed., Rio de Janeiro: Centro de Estudos Alfa Rio e Perfusion Line, p. 70 -73, 2005.

(15) FERREIRA, N. C. et al. O novo modelo da cascata de coagulação baseado nas superfícies celulares e suas complicações. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, São Paulo, v. 32, n. 5, p. 416-421, 2010.

(16) VINE, A. K. Recent advances in haemostasis and thrombosis. **Retina**, v. 29, n. 01, p. 1-7, 2009.

(17) FRANCO, R. F. Fisiologia da coagulação, anticoagulação e fibrinólise. In: **SIMPÓSIO DE MEDICINA HEMOSTASIA E TROMBOSE**, 34., Ribeirão Preto. 2011. p. 229-237.

(18) MONROE, D. M.; HOFFMAN, M. The coagulation cascade in cirrosis. **Clin Liver Dis**, v. 13, n. 01, p. 1-9, 2009.

(19) COTRAN, R.S.; KUMAR, V.; COLLINS, T. R. **Patologia estrutural e funcional**. 6. ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 2000.

(20) LEME, L. E. G.; SGUZZATTO, G. T. Profilaxia do tromboembolismo venoso em cirurgia ortopédica. **Revista Brasileira de Ortopedia**, v. 47, n. 6, p. 685-693, 2012.

(21) GUYTON, A. C.; HALL, J.E. **Tratado de fisiologia médica**. 11. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2006.

(22) BARBOSA, M. S. et al. Diagnóstico e intervenções de enfermagem aos pacientes em terapia anticoagulante. **Revista Brasileira Enfermagem**, Brasília (DF), v. 57, n. 5, p. 601-604, set./out. 2004.

(23) SILVA, P. H.; HASHIMOTO, Y. **Coagulação: Visão laboratorial da hemostasia primária e secundária**. 1. ed. Rio de Janeiro: Revinter, 2006.

(24) SILVA, Penildon. **Farmacologia**. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002.

(25) MAJERUS, P. W.; TOLLEFSEN, D. M. Anticoagulantes, trombolíticos e fármacos antiplaquetários. In: GOODMAN, L. S.; GILMAN, A. **As bases farmacológicas da terapêutica**. 10. ed. Rio de Janeiro: McGraw Hill, 2005. p. 1141-1155.

(26) RANG, H.P.; DALE, M.M. et al. **Farmacologia**. 5 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2003.

(27) SANTANA, Ana Paula Bagesteiro. Avaliação de Pacientes Ambulatoriais em Uso de Anticoagulantes Orais. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Federal de Santa Maria – Área de concentração em Análises Clínicas, Santa Maria – RS, 2006.

(28) ZUCHINALI, Priscila. **Consumo da vitamina K e estabilidade da anticoagulação oral crônica com cumarínicos: evidências derivadas de ensaio clínico**. Dissertação (Graduação em Nutrição) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Porto Alegre – RS, 2010.

(29) EZEKOWITZ, M. D.; NETREBKO, P. I. Anticoagulation in management of atrial fibrillation. **Curr Opin Cardiol**, v. 18, n. 1, p. 26-31, 2003.

(30) GUIMARÃES, J.; ZAGO, A. J. Outpatient anticoagulation. **Rev HCPA**, v. 27, n. 1, p. 30-38, 2007.

(31) BIEDERMAN, F. A. et al. Uso de anticoagulantes orais: Atenção especial com a nutrição. **2º Seminário Nacional Estado e Políticas Sociais no Brasil** – Unioeste, Cascavel: Campus de Cascavel, 2005.

(32) HENRY, J. B. **Diagnósticos clínicos e tratamento por métodos laboratoriais**. 20. ed. Barueri: Ed. Manole, 2008.

(33) GRINBERG, M. Estratégia pró-adesão à anticoagulação oral. **Arquivo Brasileiro de Cardiologia**, São Paulo, v. 82, n. 4, p. 309 - 312, abr. 2004.

(34) RANGEL, F. O. D. Anticoagulantes orais nas síndromes coronarianas agudas. **Revista Socerj**, v. XIV, n.1, p. 40-46, jan./fev./mar. 2001.

(35) HIRSH, J. Terapia antitrombótica In: CECIL, R. L. **Tratado de medicina interna**. 22. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2005.