

Uso Crônico de Anticoagulante Oral: Implicações para o Controle de Níveis Adequados

Constant Use of Oral Anticoagulants: Implications in the Control of Their Adequate Levels

Francieli Giachini Esmerio, Emiliane Nogueira Souza, Tiago Luz Leiria, Rosana Lunelli, Maria Antonieta Moraes

Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul, da Fundação Universitária de Cardiologia (IC/FUC), Porto Alegre, RS - Brasil

Resumo

Fundamento: Dosagens inapropriadas e subterapêuticas anticoagulantes podem resultar em sérias complicações tromboembólicas. O uso dessa terapêutica requer especial atenção e precisa de um acompanhamento clínico e laboratorial rigoroso.

Objetivo: Identificar fatores associados ao controle adequado dos níveis de anticoagulação oral, verificando o conhecimento e a percepção dos pacientes relacionados à terapêutica empregada.

Métodos: Estudo transversal que incluiu 140 pacientes acompanhados no ambulatório de anticoagulação oral, de novembro de 2005 a junho de 2006. Um questionário estruturado foi elaborado e aplicado para obtenção de características clínicas, conhecimento sobre a terapêutica, adesão ao tratamento (teste de Morisky) e percepção do paciente.

Resultados: As principais indicações para uso do anticoagulação oral foram fibrilação atrial (61,4%) e prótese metálica (55%). O tempo de uso variou entre 24 e 72 meses, e o femprocumona (58%) foi o mais empregado. Em relação à percepção da terapêutica, 95% dos pacientes mencionaram preocupação com o uso diário dessa medicação. A realização periódica de exames de sangue (21,4%) e a tomada rigorosa de anticoagulação oral (12,8%) foram compreendidas como limitantes. Observou-se conhecimento adequado entre os pacientes com *international normalized ratio* (INR) fora da faixa (64%) e na aderência entre os pacientes com INR dentro da faixa terapêutica (54%), porém sem significância estatística.

Conclusão: Os resultados deste estudo demonstraram uma prevalência de pacientes em uso de anticoagulação oral com o INR dentro dos valores ideais, embora tenha sido grande a porcentagem de pacientes não-aderentes à terapêutica. O conhecimento insatisfatório quanto à terapêutica empregada e ao autocuidado torna-se evidente nessa população. (Arq Bras Cardiol 2009; 93(5) : 549-554)

Palavras-chave: Anticoagulantes, uso de medicamentos, controle de medicamentos.

Summary

Background: Inappropriate and subtherapeutic anticoagulants dosages may result in severe thromboembolic and bleeding complications. The use of this treatment requires special attention and strict clinical and laboratory follow-up.

Objective: To identify factors associated with appropriate control of the oral anticoagulant use, assessing the patients' knowledge and perception of the treatment.

Methods: A cross-sectional study which included 140 patients followed in the oral anticoagulation outpatient clinic from November 2005 to June 2006. A structured questionnaire was drafted and applied to obtain the clinical characteristics of the patients and their knowledge about the treatment, their compliance with the treatment (Morisky's test) and their perception of the treatment.

Results: The main indications for the use of oral anticoagulation therapy were atrial fibrillation (61.4%) and a prosthetic heart valve (55%). The duration of anticoagulation ranged from 24 to 72 months, and phenprocoumon (58%) was the most commonly used anticoagulant. As to the perception of the treatment, 95% of the patients mentioned concern about daily use of this medication. Periodic blood tests (21.4%) and the strict intake of oral anticoagulant (12.8%) were considered limiting factors. Adequate knowledge was outstanding in patients with an international normalized ratio (INR) outside the therapeutic range (64%), compared to patients with an INR within the therapeutic range (62%), as well as compliance with treatment in patients with an INR within the therapeutic range (54%), but with no statistical significance.

Conclusion: The results of this study show a prevalence of patients using oral anticoagulant with an INR within optimal values, although a high percentage of patients do not comply with the treatment. In this population it is clearly seen that they do not fully understand the treatment. (Arq Bras Cardiol 2009; 93(5) : 508-512)

Key words: Anticoagulants; drug utilization; drug control.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Maria Antonieta Moraes •

Rua Miguel Couto, 335/602 – Menino Deus - 90850-050

Porto Alegre, RS - Brasil

E-mail: antonieta_moraes@uol.com.br, editoracao@cardiologia.org.br

Artigo recebido em 19/12/2007; revisado recebido em 06/05/2008; aceito em 25/06/2008.

Introdução

Embora o uso do anticoagulante oral seja efetivo, existem riscos associados, e as estimativas anuais estão entre 2% e 8% para risco de sangramento e 1%-3% na falha do tratamento. Isso torna importante decidir o momento adequado em que o paciente deverá iniciar o tratamento ou modificar a dosagem da terapia medicamentosa¹. O uso dessas drogas exige um controle especial em razão das complicações hemorrágicas, o que torna imprescindível um acompanhamento clínico e laboratorial rigoroso por meio da avaliação da equipe multidisciplinar. A terapia medicamentosa com anticoagulante oral é considerada fator de segurança para o paciente, sendo necessária uma maior atenção à questão de adesão à medicação por parte dos profissionais de saúde. A baixa adesão aos medicamentos prescritos e conseqüentemente ao tratamento clínico proposto gera impactos negativos sobre todos os aspectos dos cuidados à saúde, custos excessivos e subutilização dos recursos de tratamento disponíveis, além de sérias conseqüências aos pacientes e um aumento de eventos negativos nas doenças crônicas.

Em seus estudos, Sawicki² e Newall e cols.³ descrevem um programa de orientação para pacientes a respeito do próprio ajuste e manejo do anticoagulante oral, em que o risco de qualquer complicação dependerá do tempo em que o medicamento é utilizado e da seriedade do controle de INR, por meio de exames laboratoriais freqüentes, para ajuste das doses. Samsa e cols.⁴ e Hirsh e cols.⁵ reforçam que, para um paciente portador de válvula mecânica, manter a anticoagulação em longo prazo significa aderir a um regime medicamentoso para o restante de sua vida.

Alguns estudos⁶⁻⁸ têm mostrado fatores que interferem no controle dos níveis de anticoagulação, incluindo fatores socioeconômicos, fisiológicos, psicológicos e emocionais.

Segundo a Organização Mundial da Saúde⁹, a baixa aderência aos medicamentos compõe hoje um grande desafio para a melhora das condições de saúde em âmbito mundial. Essas conclusões demonstram uma necessidade de maior esclarecimento sobre a utilização das drogas por parte da equipe para esse grupo de pacientes. Nesse contexto, este estudo teve por objetivo identificar fatores associados ao controle adequado dos níveis de anticoagulante oral, verificando o conhecimento e a percepção dos pacientes no que se refere à terapêutica empregada.

Métodos

Trata-se de um estudo transversal, com pacientes acompanhados no ambulatório de anticoagulação oral, de um hospital especializado em cardiologia no Rio Grande do Sul, no período de novembro de 2005 a junho de 2006. No ambulatório de anticoagulante oral, os pacientes realizaram controles laboratoriais regulares de INR, sendo atendidos cerca de 1.200 pacientes/mês. Foram elegíveis para o estudo pacientes \geq de 18 anos, em uso de anticoagulante oral e que aceitaram responder às questões de pesquisa.

Elaborou-se um questionário com questões relacionadas aos seguintes aspectos: características clínicas e demográficas, adesão ao tratamento, conhecimento sobre a terapêutica

e percepção do paciente acerca do uso de anticoagulante oral. Para avaliar a adesão à terapêutica, foi utilizado o teste de Morisky⁷, que é um instrumento validado e aplicável nos diferentes tipos de terapia medicamentosa. Esse teste é composto por quatro questões objetivas como uma forma padronizada de medida, que avalia o comportamento do paciente ante o uso do medicamento prescrito. As questões desse instrumento abordam horário, esquecimento, sintomas e efeitos colaterais. O teste de Morisky classifica como pacientes mais aderentes aqueles com maior número de acertos. Foram considerados INR dentro e fora dos níveis terapêuticos preconizados, a média de cinco medidas/afecções de INR de cada paciente. Para analisar o conhecimento dos pacientes quanto ao uso do anticoagulante, elaboraram-se duas questões relacionadas ao objetivo da terapêutica e ao principal efeito adverso. Foi considerado conhecimento adequado o acerto de ambas as questões. Para identificar a percepção do paciente sobre o uso do anticoagulante oral, seis questões foram pontuadas de modo a totalizarem um escore de 1 a 100 pontos, para o qual se atribuiu um número ordinal a cada resposta, iniciando com o número 1 para a resposta, que implica uma pior percepção sobre a terapêutica.

Para verificarmos as dificuldades na aderência à terapêutica preconizada, consideraram-se o relato verbal dos pacientes e a percepção do entrevistador. Foram considerados os aspectos socioeconômicos, como idade, escolaridade, custos para transporte e medicações; aspectos fisiológicos, como interação entre medicações, uso de múltiplas medicações, dieta com restrições, presença de doenças associadas e limitação física para deslocamento; e aspectos emocionais, como negação da doença, histórico de depressão, problemas de ordem pessoal e nível cognitivo, que é a capacidade do indivíduo em compreender, aplicar, analisar ou sintetizar sua condição de saúde¹⁰.

Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição, e todos os pacientes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido. As variáveis categóricas foram descritas por meio de freqüências absolutas e relativas, e as variáveis contínuas foram descritas com média e desvio padrão ou mediana e intervalo interquartil (percentis 25 e 75), conforme seguissem ou não a distribuição normal. Para a comparação entre as variáveis categóricas, utilizou-se o teste de χ^2 de Pearson, com correção de continuidade quando necessário. Para comparar médias entre grupos, foi utilizado o teste t de Student, conforme fossem respeitados ou não os pressupostos paramétricos. Utilizou-se um nível de significância de $\alpha = 0,05$.

Resultados

Características clínicas e demográficas

Foram incluídos 140 pacientes em uso de anticoagulante oral, com idade média de $60 \pm 11,5$ anos. A principal indicação para o uso dessa terapia medicamentosa foi a fibrilação atrial (61,4%), seguida de pacientes portadores de prótese metálica (55%). Os anticoagulantes utilizados por essa população foram o femprocumona (58%) e o varfarina (42%), variando entre 24 e 72 meses de uso. As comorbidades associadas mais prevalentes foram a hipertensão arterial

sistêmica (69,3%) e o diabetes melito (26,4%). Esses resultados estão expressos na tabela 1.

Desempenho das questões de percepção relacionada à terapêutica

Para identificar a percepção do paciente sobre o uso do anticoagulante oral, seis questões foram pontuadas de modo a totalizarem um escore de 0 a 100 pontos. Nossos resultados demonstraram que a média desse escore foi de $67,8 \pm 12,8$. Verificamos que 95% da amostra estudada mencionaram a preocupação relacionada ao uso diário dessa medicação, e 68,6% manifestaram insegurança com a possibilidade de apresentar sangramentos. Nossos achados revelaram que a presença de sangramentos ocorreu em 32,8% dos casos, sem eventos trombóticos. As questões referentes à realização periódica de exames de sangue e à tomada rigorosa de anticoagulante oral foram compreendidas como limitantes com 21,4% e 12,8%, respectivamente. Esses resultados estão expressos na tabela 2.

Tabela 1 – Características da população atendida no ambulatório de anticoagulação (n = 140)

Características	n (%)
Idade*	60 ± 11,55
Gênero feminino	71 (50,7)
Caucasianos	129 (92,1)
Escolaridade	
Ensino Fundamental	117 (83,6)
Ensino Médio	15 (10,7)
Renda em salários mínimos*	1,31 ± 0,71
Anticoagulante oral	
Femprocumona	81 (58,0)
Varfarina	59 (42,0)
Tempo uso ACO†	48 (24-72)
Principais indicações	
Fibrilação atrial	86 (61,4)
Prótese metálica	76 (55,0)
Infarto agudo miocárdio	32 (22,9)
Insuficiência cardíaca	10 (7,1)
Tromboembolismo pulmonar	9 (6,4)
Comorbidades	
Hipertensão arterial sistêmica	96 (69,3)
Diabetes melito	37 (26,4)
Cardiopatía isquêmica	33 (23,6)
Tabagismo	16 (12,1)
Acidente vascular cerebral	13 (9,3)

* Variáveis contínuas expressas como média ± desvio padrão ou mediana e percentis 25 e 75. Variáveis categóricas como n (%). ACO - anticoagulante oral.

INR dentro e fora da faixa terapêutica

Ao compararmos os pacientes com INR dentro e fora dos níveis terapêuticos preconizados, nossos achados mostraram que o conhecimento da terapêutica e a adesão ao anticoagulante oral foram quase semelhantes entre os dois grupos. Houve uma discreta prevalência de conhecimento adequado entre os pacientes com INR fora da faixa (64%) e na aderência entre os pacientes com INR dentro da faixa terapêutica (54%), não demonstrando diferença estatisticamente significativa nesses resultados.

Entre as principais indicações para o uso de anticoagulante, os pacientes portadores de fibrilação atrial prevaleceram com INR dentro da faixa terapêutica, com também predominaram os pacientes portadores de prótese metálica com INR fora da faixa preconizada. Verificamos que houve um maior número de pacientes dentro da faixa terapêutica em uso de femprocumona (62%) quando comparado com varfarina (38%). O nível de cognição (38,5%) e os aspectos emocionais e psicológicos (69,2%) foram os fatores que mais contribuíram para dificultar a aderência dentro e fora da faixa, respectivamente. Os dados estão na tabela 3.

Discussão

Nos últimos anos, em cardiologia clínica o uso de anticoagulantes orais teve sua indicação ampliada e validada por diversos estudos clínicos^{11,12}. Embora os anticoagulantes sejam clinicamente indicados para prevenir eventos tromboembólicos, dosagens inapropriadas e subterapêuticas para manter o INR podem resultar em sérias complicações tromboembólicas. Pacientes que fazem uso dessa terapêutica apresentam necessidades específicas, requerem especial atenção e, por isso, precisam de um acompanhamento clínico e laboratorial rigoroso para avaliação da equipe de saúde.

O presente estudo verificou que 64% e 54% dessa população atendida no ambulatório de anticoagulação tiveram conhecimento adequado com INR fora da faixa e com INR dentro da faixa terapêutica, respectivamente. Achados semelhantes foram descritos em um estudo que avaliou o impacto da aderência, do conhecimento e da qualidade de vida no controle do anticoagulante oral. Os resultados encontrados relatam que conhecimento sobre

Tabela 2 – Percepção relacionada à terapêutica crônica com anticoagulante oral (n= 140)

Questões	n (%)
Preocupação quanto à possibilidade de sangramento	96 (68,6)
Limitações diárias pelo uso de ACO	18 (12,8)
Presença de sangramento	46 (32,8)
Necessidade de transfusão	4 (2,9)
Incômodo pela realização periódica de exames	30 (21,4)
Preocupação com uso diário medicação	133 (95)
Escore de percentual de pontos*	67,8 ± 12,8

* Variável contínua expressa média ± desvio padrão, categóricas expressas n (%).

Tabela 3 – International normalized ratio (INR) dentro e fora da faixa terapêutica de acordo com as características clínicas (n=139)

Fatores relacionados	Internacional normalized ratio (INR)		P
	Dentro da faixa terapêutica N = 50	Fora da faixa terapêutica N = 89	
Sexo			
Feminino	27 (54,0)	43 (48,3)	NS
Escolaridade			
Ensino Fundamental	43 (86,0)	73 (62,9)	NS
Renda em salários mínimos*	1,30 ± 0,67	1,3 ± 0,73	NS
Tempo uso anticoagulante oral	48 (27-75)	39 (24-78)	NS
Conhecimento adequado da terapêutica	31 (62,0)	57 (64,0)	NS
Adesão ao anticoagulante oral			
Aderente	27 (54,0)	43 (48,3)	NS
Anticoagulante oral utilizado			
Femprocumona	30 (62,0)	50 (56,2)	NS
Varfarina	20 (38,0)	39 (43,8)	
Principais indicações			
Fibrilação atrial	41 (80,0)	45 (50,6)	0,001
Prótese metálica	22 (44,0)	54 (60,7)	NS
Infarto agudo miocárdio	8 (16,0)	24 (27,0)	NS
Dificuldades de aderência			
Aspectos socioeconômicos	11 (37,9)	18 (62,1)	NS
Nível de cognição	10 (38,5)	16 (61,5)	NS
Aspectos Emocionais	8 (30,8)	18 (69,2)	NS
Aspectos Fisiológicos	6 (35,3)	11 (64,7)	NS

Variáveis categóricas expressas n (%). *Variáveis contínuas média ± desvio padrão.

a terapêutica não está associado com controle adequado dos níveis de anticoagulação⁶, embora se esperasse o inverso, contudo nosso estudo confirmou esses achados. Um estudo atual de coorte prospectiva realizada em três clínicas especializadas da Pensilvânia, com intuito de determinar os efeitos da aderência sobre o controle da anticoagulação, demonstrou em seus achados que a baixa aderência é potencialmente a origem do ineficiente controle da anticoagulação. Isso reforça que, mesmo os pacientes que receberam educação sobre a importância da adesão à terapêutica, ainda apresentaram dificuldades em manter um bom controle da anticoagulação¹³.

Um outro estudo retrospectivo realizado por Nakkar e cols.¹⁴ avaliou o manejo com anticoagulante oral em 82 pacientes e evidenciou que a média de uso dessa terapêutica foi de 17 anos. Da amostra estudada, 19,5% apresentaram, durante o tratamento, algum evento adverso, e 73%

apresentaram INR fora da faixa terapêutica, ressaltando a importância de programas de educação para essa população de pacientes, bem como a necessidade de protocolos assistenciais para padronizar essa terapêutica entre os profissionais de saúde. Manter essa terapêutica em longo prazo é uma dura tarefa tanto para a equipe de saúde como para o paciente. Insucessos tendem a elevar a morbidade e mortalidade, o que torna cada vez mais significativa a preocupação com o manejo da terapêutica empregada, que é oneroso para o sistema público de saúde^{14,15}.

O anticoagulante mais empregado foi o femprocumona, com tempo médio de uso entre 2 e 6 anos, sendo a fibrilação atrial a principal indicação. Não ocorreu nenhum evento trombótico ou hemorrágico significativo.

Ao avaliar a percepção dos pacientes relação à terapêutica empregada, a média do escore foi de 67,8 ± 12,8. Verificamos que as principais preocupações compreendidas como limitantes foram o uso diário das medicações por um longo período de tempo, os efeitos adversos da droga e a necessidade de realização periódica de exames de sangue; esses fatores podem contribuir para o abandono do tratamento. Dados semelhantes na literatura indicam que a dose única ajuda a melhorar as taxas de adesão aos medicamentos¹⁶.

De acordo com o estudo realizado por Grinberg¹⁷, com o propósito de verificar estratégias de adesão à anticoagulação oral, o ineficaz entendimento sobre o tratamento proposto é o principal responsável pelo baixo controle de doenças crônicas e eventos adversos, além de condições socioeconômicas, tais como renda, escolaridade, custo com transporte e medicações que implicam a continuidade da terapêutica.

A fim de avaliar em que contexto das orientações ocorrem mais deficiências, dividimos as dificuldades de aderência em aspectos socioeconômicos, nível de cognição, aspectos emocionais e fisiológicos. Nossos achados demonstraram que a dificuldade de aderência encontrada nos pacientes dentro da faixa terapêutica foi de 38,6% com relação ao nível de cognição, e de 69,2% no que se refere aos aspectos emocionais e psicológicos nos pacientes fora da faixa terapêutica preconizada. Esses resultados sugerem que existem lacunas entre o que é orientado aos pacientes e o que eles realmente absorvem de informações.

Vale lembrar que existem vários métodos de aferição da adesão ao tratamento medicamentoso, e todos eles com vantagens e desvantagens; nenhum deles é considerado padrão-ouro. Dentre os métodos mais utilizados, destacam-se os classificados por alguns autores¹⁷ como diretos e indiretos. Os métodos diretos baseiam-se em técnicas analíticas que verificam se o medicamento foi administrado na dose e na frequência necessárias, por meio de marcadores químicos de maior permanência no organismo. A mensuração do nível sérico da droga apresenta melhor acurácia, porém seu custo é elevado, além de ser um procedimento invasivo. O monitoramento eletrônico da abertura do invólucro é efetivo, mas seu custo também é alto. Os métodos indiretos incluem entrevistas estruturadas, doações dos medicamentos para os pacientes e a contagem das pílulas que restaram nas consultas de retorno. Procedimentos muito utilizados em ensaios

clínicos, porém estão sujeito a manipulação pelo indivíduo, e também não inspiram fidedignidade.

Pesquisas realizadas no mundo inteiro têm demonstrado a importância de pesquisas relacionadas à adesão ao tratamento medicamentoso e às mudanças de estilos de vida dos pacientes em uso de anticoagulante oral. Autores ressaltam que a qualidade do controle terapêutico para manter os níveis ideais de INR e a adesão à terapêutica é baixa, por causa da carência e/ou das falhas nos protocolos existentes e em razão da inexistência de equipes de saúde especializadas para realizar programas educacionais^{18,19}. A compreensão de fatores determinantes da terapêutica, como a correta forma de tomar as medicações, a prevenção e identificação dos principais eventos adversos e a interação entre droga e dieta remetem ao sucesso do tratamento, possibilitam a aderência e o alcance dos níveis ideais de anticoagulação e reduzem a morbidade e mortalidade de pacientes com terapia em longo prazo^{3,20}.

O prognóstico de pacientes em uso de anticoagulante oral depende não apenas da terapêutica farmacológica, como também de aspectos não-farmacológicos fundamentais para o tratamento. Os pacientes necessitam de acompanhamento constante para receber orientações a respeito do autocuidado, da possibilidade de evento tromboembólico e de maneiras de adaptação à terapêutica empregada. A educação em saúde é uma das atribuições das equipes que trabalham com essa população de pacientes, para isso se faz necessário que os profissionais desenvolvam novas estratégias visando melhorar a adesão à terapêutica.

Referências

1. Arnason T, Wells PS, Walraven C, Foster AJ. Accuracy of coding for possible warfarin complications in hospital discharge abstracts. *Thromb Res.* 2006; 118 (2):253-62.
2. Sawicki PT. A structured teaching and self-management program for patients for receiving oral anticoagulation: a randomized controlled trial. Working Group for the Study of Patient Self-Management of Oral Anticoagulation. *JAMA.* 1999; 281 (2): 145-50.
3. Newall F, Monagle P, Johnston L. Home INR monitoring of oral anticoagulant therapy in children using the CoaguCheck TM S point-of-care monitor and a robust education program. *Thromb Res.* 2006; 118 (5): 587-93.
4. Samsa G, Matchar DB, Dolor RJ, Wiklund I, Hedner E, Wygant G, et al. A new instrument for measuring anticoagulation-related quality of life: development and preliminary validation. *Health Qual Life Outcome.* 2004; 2: 22.
5. Hirsh J, Fuster V, Ansell J, Halperin JL. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation Guide to warfarin therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2003; 41 (9): 1633-52.
6. Davis NJ, Billett HH, Cohen HW, ArnsAten JH. Impact of adherence, knowledge, and quality of life on anticoagulation control. *Ann Pharmacother.* 2005; 39: 632-6.
7. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Medical Care.* 1986; 24: 67-74.

Conclusões

Os resultados deste estudo não demonstraram associação entre as variáveis analisadas nos subgrupos dentro e fora da faixa terapêutica, avaliada pelo INR. No entanto, apesar da prevalência de pacientes em uso de anticoagulante oral com INR dentro dos valores preconizados, ainda há uma boa parte de pacientes não-aderentes à terapêutica. O desenvolvimento de novas pesquisas, como estudos randomizados, com estratégias sistemáticas de educação acerca de medidas terapêuticas não-farmacológicas, é fundamental para buscar mais evidências sobre os problemas identificados e também para o desenvolvimento de protocolos assistenciais que identifiquem a não-adesão, no intuito de minimizar as complicações e preencher as lacunas referentes ao uso contínuo de anticoagulante oral.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação Acadêmica

Este artigo é parte de tese de Monografia de Residência Integrada em saúde de Francieli Giachini Esmerio pelo Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul / Fundação Universitária de Cardiologia.

8. Yasaka M, Naritomi H, Minematsu K. Ischemic stroke associate with brief cessation of warfarin. *Thromb Res.* 2006; 118 (2): 290-3.
9. Adherence to long-term therapies. Evidence for action. World Health Organization. Geneva: World Health Organization, 2003. [acesso em 2007 Mar 2]. Disponível em: <http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherencereport/en/index.html>
10. Bloom BS, Engelhart MD, Furst EJ, Hill WH, Krathwohl DR. Taxonomia de objetivos educacionais: domínio cognitivo. Porto Alegre: Globo, 1973.
11. Fredman MD. Oral anticoagulants: pharmacodynamics, clinical indications and adverse effects. *J Clin Pharmacol.* 1992; 32 (3): 196-209.
12. Fihn SD, Gadisseur AA, Pasterkamp E; van der Meer FJ, Breukink-Engbers WG, Geven-Boere LM, et al. Comparison of control and stability of oral anticoagulant therapy using acenocoumarol versus phenprocoumon. *Thromb Haemost.* 2003; 90 (2): 260-6.
13. Kimmel SE, Chen Z, Price M, Parker CS, Metlay NW, Christie JD, et al. The influence of patient adherence on anticoagulation control with warfarin. *Arch Intern Med.* 2007; 167: 229-35.
14. Nakkar N, Kaur R, John M. Outpatient oral anticoagulant management: an audit of 82 patients. *J Assoc Physicians India.* 2005; (53): 847-52.
15. Sawicki PT, Gläser B, Kleespies C, Stubbe J, Schimitz N, Kaiser T, et al. Self-management of oral anticoagulation: long-term results. *J Intern Med.* 2003; 254 (5): 515-6.

Artigo Original

16. Leite SN, Vasconcellos MPC. Adesão à terapêutica medicamentosa: elementos para a discussão de conceitos e pressupostos adotados na literatura. *Ciência Saúde Coletiva*. 2003; 8 (3): 775-82.
17. Grinberg M. Entendo, aceito, faço: estratégia pró – adesão à anticoagulação oral. *Arq Bras Cardiol*. 2004; 82 (4): 309-12.
18. Yermiahu T, Arbelle JE, Shwartz D, Levy Y, Tractinsky N, Porath A. Quality assessment of oral anticoagulant treatment in Beer-Sheba district. *Int J Qual Health Care*. 2001; 13 (3): 209-13.
19. Duarte PS, Ciconelli RM. Instrumento para avaliação da qualidade de vida: genéricos e específicos. In: Diniz DP, Schor N. *Guia de qualidade de vida*. São Paulo: Manole, 2006. p.11-8.
20. Nakkar N, Kaur R. Knowledge base of clinicians regarding oral anticoagulant therapy in a teaching institution: a questionnaire survey. *J Assoc Physicians India*. 2004; (52): 868-72.