



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
CENTRO DE EDUCAÇÃO E SAÚDE
UNIDADE ACADÊMICA DE SAÚDE
CURSO BACHARELADO EM FARMÁCIA**

GUSTAVO DOS SANTOS HERCULINO

**IMPACTO DO CUIDADO FARMACÊUTICO NA MONITORIZAÇÃO
LABORATORIAL DO RNI DE USUÁRIOS DE ANTAGONISTAS DE
VITAMINA K: UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

CUITÉ – PB

2025

GUSTAVO DOS SANTOS HERCULINO

**IMPACTO DO CUIDADO FARMACÊUTICO NA
MONITORIZAÇÃO LABORATORIAL DO RNI DE USUÁRIOS DE
ANTAGONISTAS DE VITAMINA K: UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Coordenação do Curso de Bacharelado em
Farmácia do Centro de Educação e Saúde da
Universidade Federal de Campina Grande –
Campus Cuité, como requisito obrigatório para
obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Orientador: Prof. Dr. Carlos Márcio Moura Ponce
De Leon

CUITÉ-PB

2025

H539i Herculino, Gustavo dos Santos.

Impacto do cuidado farmacêutico na monitorização laboratorial do RNI de usuários de antagonistas de vitamina k: uma revisão integrativa. / Gustavo dos Santos Herculino. - Cuité, 2025.

53 f. : il. color.

Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Farmácia) - Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação e Saúde, 2025.

"Orientação: Prof. Dr. Carlos Márcio Moura Ponce de Leon".

Referências.

1. Hematologia. 2. Cuidado farmacêutico. 3. Vitamina K. 4. Anticoagulante. 5. Varfarina. 6. Prática farmacêutica. 7. Fibrilação atrial. 8. Trombose venosa. 9. Centro de Educação e Saúde. I. Ponce de Leon, Carlos Márcio Moura. II. Título.

CDU 612.1(043)



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
UNIDADE ACADÊMICA DE SAÚDE - CES
Sítio Olho D'água da Bica, - Bairro Zona Rural, Cuité/PB, CEP 58175-000
Telefone: (83) 3372-1900 - Email: uas.ces@setor.ufcg.edu.br

REGISTRO DE PRESENÇA E ASSINATURAS

REGISTRO DE PRESENÇA E ASSINATURAS

GUSTAVO DOS SANTOS HERCULINO

IMPACTO DO CUIDADO FARMACÊUTICO NA MONITORIZAÇÃO LABORATORIAL DO RNI DE USUÁRIOS DE ANTAGONISTAS DE VITAMINA K: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Bacharelado em Farmácia da Universidade Federal de Campina Grande, como parte dos requisitos para obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Aprovado em: 24/04/2025.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Carlos Márcio Moura Ponce de Leon

Orientador

Prof. Dr. Egberto Santos Carmo

Avaliador

Prof^(a). Dr^(a). Camila de Albuquerque Montenegro.

Avaliadora



Documento assinado eletronicamente por **CARLOS MARCIO MOURA PONCE DE LEON, PROFESSOR 3 GRAU**, em 24/04/2025, às 18:45, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 8º, caput, da [Portaria SEI nº 002, de 25 de outubro de 2018](#).



Documento assinado eletronicamente por **CAMILA DE ALBUQUERQUE MONTENEGRO, PROFESSOR(A) DO MAGISTERIO SUPERIOR**, em 24/04/2025, às 19:34, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 8º, caput, da [Portaria SEI nº 002, de 25 de outubro de 2018](#).



Documento assinado eletronicamente por **EGBERTO SANTOS CARMO, PROFESSOR(A) DO MAGISTERIO SUPERIOR**, em 24/04/2025, às 22:33, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 8º, caput, da [Portaria SEI nº 002, de 25 de outubro de 2018](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site <https://sei.ufcg.edu.br/autenticidade>, informando o código verificador **5413379** e o código CRC **57C8758F**.

Referência: Processo nº 23096.018362/2025-05

SEI nº 5413379

AGRADECIMENTOS

Primeiramente gostaria de agradecer a Deus, o destino ou o universo, que permitiu que eu pudesse vivenciar as mais diferentes experiências nesta vida, e quem sabe nas próximas. Agradeço a minha mãe Maria do Céu Bezerra, meu pai Josinaldo Herculino, meu irmão Jardison Bezerra, meu avô José Francisco dos Santos e minha avó Veneranda Fernandez por todo o apoio que me ofereceram para que eu possa conquistar meus objetivos.

Agradeço aos meus amigos Lauanna Queiroga, Karinne Lúcio, Igor Silva e Jaisia Medeiros, foram cinco verões que compartilhei com vocês minhas alegrias, tristezas e surtos, seja durante um período de isolamento ou depois que todos pudemos ver o sol novamente. Agradeço vinte e uma vezes às minhas amigas do trio Evelyn Sena, Érica Macedo e Maria Giovana Macedo e meus amigos da dupla Luana Kelly e José Roberto por vários momentos engraçados durante os corredores da universidade ou fora dela. Com meus neologismos, agradeço ao meu amigo José Wyllkee Medeiros, que fiz amizade de forma inesperada durante a graduação. Agradeço aos meus amigos de graduação Aylla Valéria, Pedro Vinicius, Ítalo Diniz, Joicy Cipriano e Paola Cassiely pelos momentos de loucuras e devaneios em Cuité.

Agradeço aos que foram meus preceptores de estágio, pela paciência e o estímulo pela busca de novos conhecimentos, em especial a farmacêutica e amiga que fiz Helena Oliveira, pelos momentos de descontração, alegria e leveza durante os meus estágios feitos.

Agradeço à Professora Dra. Karis Medeiros por ter me dado a oportunidade de ter sido monitor da disciplina de Anatomia Humana, e com isso de ter conhecido muitas pessoas, dentre elas as minhas amigas Giselle Brenda, Andressa Gomes e Laís Kailane, excelentes monitoras, tivemos muitas conversas nos corredores do bloco J que irei me lembrar no futuro. Agradeço à Professora Dra. Andrezza Duarte por ter me dado a oportunidade de ter sido monitor de farmacologia I, e por todos os conhecimentos a respeito da assistência farmacêutica. Agradeço a Professora Dra. Júlia Silva, pois o meu primeiro contato com o microscópio óptico na graduação foi feito nas aulas de farmacobotânica.

Agradeço à Professora Dra. Camila Montenegro e ao Professor Dr. Egberto Carmo por terem aceitado fazer parte da banca avaliadora, assim como pela oportunidade de ter sido monitor de suas disciplinas, sei que irão engrandecer discussões construtivas acerca do tema desta pesquisa.

Agradeço ao Professor Dr. Carlos Leon, por ter aceitado ser meu orientador durante a produção desse trabalho, e como orientador no Núcleo de Estudos e Pesquisa em Cuidado

Farmacêutico (NEPFARMA), sem a sua ajuda, paciência e compreensão, eu não teria conseguido desenvolver esse trabalho.

Agradeço a todos os professores, técnicos, motoristas e funcionários do Centro de Educação e Saúde que contribuíram de alguma forma para a minha formação.

“Vamos rir até nossas costelas endurecerem

Mas isso nunca vai ser o suficiente”.

Lorde, Ribs, 2013.

RESUMO

Os antagonistas de vitamina K são fármacos utilizados na terapêutica com o intuito de promover a anticoagulação. Esses agentes terapêuticos são utilizados em diversas doenças, como a fibrilação atrial, trombose venosa profunda e substituição de valvas cardíacas, tendo como objetivo diminuir a atividade de coagulação nessas condições clínicas. Entretanto, esses medicamentos são considerados como fármacos de alta vigilância, pois possuem uma janela terapêutica estreita, sendo necessária a monitorização dos usuários desses agentes terapêuticos por meio da Razão Normalizada Internacional (RNI), podendo o profissional farmacêutico, através de preceitos filosóficos do Cuidado farmacêutico, impactar de forma positiva na monitorização desses indivíduos. Portanto, o objetivo da presente pesquisa foi avaliar o impacto laboratorial do Cuidado farmacêutico na monitorização de usuários de antagonistas de vitamina K. Foi realizada uma revisão integrativa da literatura, sendo consultadas as bases de dados: *Central, Embase, Pubmed, Scopus, ScienceDirect, e Web of Science*, utilizando estratégias de buscas específicas para cada base de dados, no período de novembro de 2024 a janeiro de 2025. Foram incluídos nesse estudo onze artigos científicos, sendo cinco ensaios clínicos randomizados, três coortes prospectivas e três coortes retrospectivas, com um total de 8866 participantes, de maioria do sexo masculino, com idade média que variou de 48,8 a 74,4 anos. Ademais, a fibrilação atrial, trombose venosa profunda/embolismo pulmonar e acidente vascular cerebral foram as principais doenças e indicações clínicas identificadas nos estudos. Não obstante, de maneira geral, a farmácia clínica apresentou melhores resultados no monitoramento de RNI através de maiores porcentagens dentro da faixa terapêutica do RNI, e menor risco de eventos adversos relacionados à terapia com os antagonistas de vitamina K quando inseridos a educação em saúde, a identificação de interações medicamentosas, a resolução de problemas relacionados a medicamentos (PRMs) e a elaboração de protocolos com outros profissionais de saúde e processos de trabalho do cuidado farmacêutico. Portanto, conclui-se que há evidências científicas positivas à prática clínica do farmacêutico, como uma nova abordagem terapêutica para o monitoramento do RNI em usuários de antagonistas de vitamina K, resultando em menor risco de eventos adversos relacionados à anticoagulação. Todavia, é necessário a realização de novos estudos como revisões sistemáticas e meta-análises para obter-se melhor robustez da evidência científica, além da realização de estudos farmacoeconômicos com o intuito de entender o seu custo-benefício.

Palavras-chave: anticoagulantes; varfarina; coeficiente internacional normalizado; prática farmacêutica baseada em evidências; farmácia; saúde; hematologia.

ABSTRACT

The vitamin K antagonists are therapeutic agents used for its ability to promote anticoagulation. These therapeutic agents are used for multiple diseases, as for instance atrial fibrillation, deep venous thrombosis and cardiac valve replacement; it has the aim to lower the coagulation activity in these clinical conditions. However, these medications are considered as drugs with narrow therapeutic index, which they must be monitoring in patients who are taking them through International Normalized Ratio (INR). Besides this, pharmacists can impact in a positive way in the monitoring of these patients, using the philosophy of pharmaceutical care. Therefore, the objective of this research is to evaluate the laboratory impact of pharmaceutical care in the monitoring of vitamin K antagonists users. An integrative literature review was conducted, using the following scientific databases: Central, Embase, PubMed, Scopus, ScienceDirect, and Web of Science, using specific search strategies for each database, during November 2024 to January 2025. Eleven scientific articles were included in this study, including five randomized clinical trials, three prospective cohorts and three retrospective cohorts with a total of 8866 participants, mostly are male, with a mean age ranging from 48.8 to 74.4 years. In addition, atrial fibrillation, deep vein thrombosis/pulmonary embolism, and stroke were the main diseases and clinical indications identified in the studies. Nevertheless, in general, clinical pharmacy showed better results in INR monitoring through more percentages in therapeutic range, and a lower risk of adverse events related to therapy with vitamin K antagonists, providing health education, identification of drug interactions, resolution of drug-related problems (DRPs), the development of protocols with other health professionals and the pharmaceutical services. Therefore, it is concluded, there is positive scientific evidence for the pharmaceutical clinical practice, as a new therapeutic approach for INR monitoring in vitamin K antagonists users, resulting in a lower risk of adverse events related to anticoagulation. More than that, it is required new studies such as systematic reviews and meta-analyses to obtain better robustness of the scientific evidence, and pharmacoeconomic studies to understand its cost-benefit.

Key-words: anticoagulants; warfarin; international normalized ratio; evidence-based pharmacy practice; pharmacy; health; hematology.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 01 – Mecanismo da coagulação sanguínea em cascata.....	17
Figura 02 – Cálculo de RNI.....	23
Figura 03 – Representação do processo de identificação e inclusão dos estudos na revisão integrativa.....	30
Gráfico 01 – Número de indicações aos antagonistas de vitamina K por doença e quantitativo de pacientes.....	36
Quadro 01 – Pergunta estruturada utilizando a estratégia PICO.....	26
Quadro 02 – Base de dados, estratégia de busca e filtros utilizados.....	27

LISTA DE TABELAS

Tabela 01 – Título, autoria, tipo de estudo e quantidade de participantes dos estudos incluídos	31
Tabela 02 – Características sobre sexo, idade média entre os expostos e não expostos ao Cuidado farmacêutico.....	33
Tabela 03 – Indicação da terapia anticoagulante.....	34
Tabela 04 – Porcentagem do RNI dentro da faixa terapêutica.....	37

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AINEs	Anti-inflamatórios não esteroidais
ATKs	Antagonistas de vitamina K
C	Grupo controle
CF	Cuidado farmacêutico
COX-2	Enzima cicloxigenase-2
E	Expostos
F	Sexo feminino
I	Grupo intervenção
ISI	Índice de sensibilidade internacional
ISRS	Inibidores Seletivos de Recaptação de Serotonina
M	Sexo masculino
L	Litro
mL	Mililitro
NE	Não expostos
PRMs	Problema Relacionado a Medicamentos
RNI	Razão Normalizada Internacional
TF	Fator tecidual subendotelial
TP	Tempo de Protrombina
TTPA	Tempo de Tromboplastina Parcial
URM	Uso Racional de Medicamentos

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	14
2 OBJETIVOS.....	16
2.1 Objetivo geral.....	16
2.2 Objetivos específicos.....	16
3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	17
3.1 Hemostasia sanguínea.....	17
3.2 Distúrbios da hemostasia sanguínea.....	18
3.3 Antagonistas de vitamina K.....	19
3.4 Fatores que afetam a efetividade terapêutica da varfarina.....	20
3.5 Interações medicamentosas.....	21
3.6 Tempo de protrombina (TP).....	22
3.7 Cuidado Farmacêutico.....	23
4 METODOLOGIA.....	26
4.1 Delineamento do estudo.....	26
4.2 Estratégias de busca e bases de dados.....	26
4.3 Seleção dos estudos.....	27
4.3.1 Critérios de inclusão.....	27
4.3.2 Critérios de exclusão.....	28
4.4 Procedimento de coleta e organização dos dados.....	28
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	30
5.1 Processo de inclusão dos estudos.....	30
5.2 Características dos estudos.....	31
5.2.1 Localização, tipo de estudo e quantidade de participantes.....	31
5.2.2 Dados epidemiológicos sobre sexo e idade média.....	33
5.3 Principais doenças e suas respectivas indicações anticoagulante.....	34
5.4 Razão Normalizada Internacional (RNI).....	37
5.5 Intervenções farmacêuticas.....	38
5.6 Complicações relacionadas à terapia anticoagulante e interações medicamentosas... 40	
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	43
7 REFERÊNCIAS.....	45

1 INTRODUÇÃO

Os antagonistas de vitamina K são uma classe farmacológica utilizada por mais de 50 anos, na prevenção de trombose em pacientes com fibrilação atrial, prevenção e tratamento secundário de tromboembolismo venoso (Zirlik; Bode, 2017), sendo os principais a varfarina, femprocumona e acenocoumarol, com principal diferença, dentre eles, as características farmacocinéticas (Altiok; Marx; 2018).

Apesar de apresentarem alta efetividade, a janela terapêutica estreita e a alta variabilidade de resposta dificultam o seu manejo. Mudanças frequentes na relação dose e resposta são experienciados por diversos pacientes, conseqüentemente há o aumento do risco de sangramento ou baixa anticoagulação (Conti *et al.*, 2022). Por isso, o teste de Razão Normalizada Internacional (RNI) se faz necessário para o monitoramento de antagonistas de vitamina K (Barcellona; Fenu; Marongiu, 2016).

A qualidade, a efetividade e a segurança no tratamento estão relacionadas à educação provida aos pacientes que iniciam o uso desses anticoagulantes, ao controle laboratorial adequado, à identificação rápida da dose de manutenção, às regras estabelecidas para o manejo em casos de excesso de anticoagulação, à monitorização laboratorial e clínica, e ao manejo de utilização ou suspensão de medicamentos que interferem na terapia (Pengo; Denas, 2018).

Dito isso, vale ressaltar que os serviços providos por farmacêuticos possuem o potencial de contribuir na segurança, efetividade terapêutica e economia para os pacientes, por intermédio da revisão de polifarmácia (Raiisi *et al.*, 2019). Ademais, atividades executadas baseadas na filosofia do cuidado farmacêutico melhoram resultados em saúde, como os níveis de lipoproteínas de baixa densidade, lipoproteína de alta densidade, triglicerídeos, hemoglobina glicada, glicemia em jejum e controle da pressão arterial (Jokanovic *et al.*, 2017). Adicionalmente, os farmacêuticos clínicos proveem bons resultados em serviços farmacêuticos de anticoagulação a pacientes e a médicos, auxiliando na formulação de regimes posológicos adequados e oferecendo educação em saúde (Zhai; Gu; Liu, 2019).

O acompanhamento farmacoterapêutico provido aos pacientes sob terapia anticoagulante resulta em redução de eventos adversos e interações medicamentosas, que pode contribuir para o uso racional de medicamentos (URM) proporcionando menores custos assistenciais (Schneider *et al.*, 2022). A revisão da farmacoterapia provida por farmacêuticos comunitários, em colaboração com outros profissionais de saúde, melhora a adesão aos antagonistas de vitamina K (Sáez-Benito *et al.*, 2023). Portanto, o presente estudo pretende realizar uma revisão integrativa da literatura acerca do impacto do cuidado farmacêutico na

monitorização laboratorial da Razão Normalizada Internacional (RNI) de indivíduos que fazem uso de antagonistas de vitamina K.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Avaliar o impacto laboratorial do Cuidado farmacêutico na monitorização laboratorial de usuários de antagonistas de vitamina K.

2.2 Objetivos específicos

- Verificar as principais doenças e suas respectivas indicações de anticoagulação dos estudos incluídos;
- Analisar os valores de RNI entre os expostos e não expostos ao Cuidado farmacêutico;
- Analisar as complicações relacionadas à anticoagulação entre os expostos e não expostos ao Cuidado farmacêutico.

3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

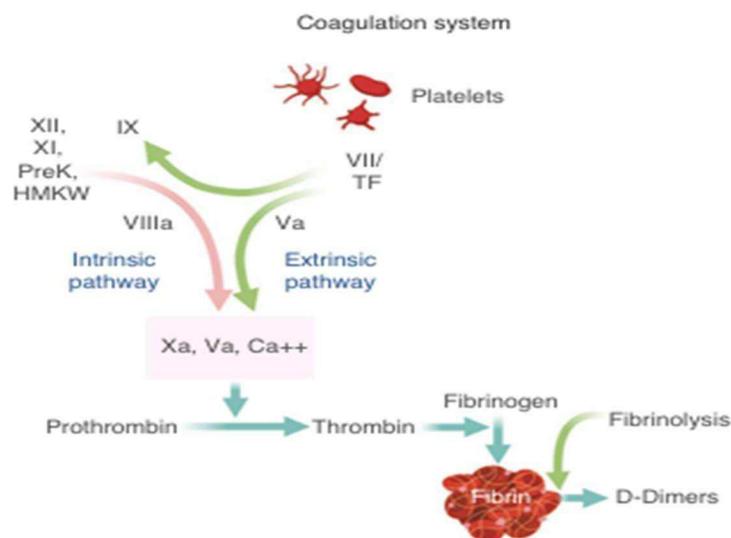
3.1 Hemostasia sanguínea

O sistema de hemostasia é responsável por parar o sangramento, manter a homeostasia natural e a circulação sanguínea. Este sistema possui a capacidade de responder de forma rápida e efetiva a uma variedade de possíveis danos à parede vascular (Nechipurenko *et al.*, 2023). A manutenção da integridade dos vasos sanguíneos e o interrompimento do sangramento no local de lesão vascular, são promovidos a partir da formação de coágulos. O processo é regulado pela complexa interação entre as células endoteliais, plaquetas, fator de *von Willebrand* e fatores de coagulação (Sang *et al.*, 2021).

Diversas vias moleculares de plaquetas e ativação de coagulação agem de maneira simultânea na hemostasia e formação de trombos (Kuijpers; Heemskerk; Jurk, 2022). Além disso, forças moleculares adesivas entre as células sanguíneas são essenciais no processo de trombose e hemostasia, essas possuem como resultado a adesão e agregação plaquetária, além das sinalizações celulares (Belyaev; Fedotova, 2023).

A ação da hemostasia é iniciada a partir da lesão da parede vascular, seguida de rápida adesão, ativação e agregação de plaquetas à matriz celular subendotelial exposta. A hemostasia primária é realizada através da adesão de plaquetas nas paredes vasculares, ativação dessas, e a formação de agregados de plaquetas possuindo como objetivo a formação de um coágulo sanguíneo (Scridon, 2022).

Figura 01 – Mecanismo da coagulação sanguínea em cascata



Fonte: Tsakiris *et al.*, 2024.

Paralelamente, os fatores de coagulação se agregam na superfície pró-coagulante das plaquetas ativadas, tendo como resultado a agregação plaquetária formando uma rede fibrina (Sang *et al.*, 2021). O processo inicial da cascata de coagulação é realizado durante a lesão vascular quando o fator tecidual subendotelial (TF) e TF na superfície de leucócitos ativados interagem com o fator VIIa. O fator VIIa ativa o fator X. Posteriormente, o fator Xa forma um complexo de “protrombinase” no fosfolípido de membrana das plaquetas, que leva a clivagem de protrombina em trombina (Starikova; Mammedova; Porembskaya, 2023).

A trombina é uma enzima central no processo de coagulação sanguínea, que inicia o que é denominado de hemostasia secundária, a conversão de fibrinogênio em fibrina e a formação de coágulos de fibrina (Starikova; Mammedova; Porembskaya, 2023). O fibrinogênio é sintetizado primariamente nos hepatócitos, em indivíduos saudáveis, sendo que essa substância está presente no sangue em concentrações entre 2-5 mg/mL. Por outro lado, durante a fase aguda inflamatória, os níveis de fibrinogênio no plasma sanguíneo podem ultrapassar 7 mg/mL. No processo de coagulação, o fibrinogênio é convertido em fibrina, sendo que este necessita da ação proteolítica da trombina (Kattula; Byrnes; Wolberg, 2017).

3.2 Distúrbios da hemostasia sanguínea

Infarto do miocárdio, doença coronariana arterial, tromboembolismo venoso, doença renal crônica, cirrose, hemofilia, entre outras estão associadas com estrutura e estabilidade fora da normalidade da fibrina e do fibrinogênio (Kattula; Byrnes; Wolberg, 2017).

Uma das arritmias mais frequentes na prática clínica é a fibrilação atrial, sendo que essa é associada ao aumento do risco de acidente vascular cerebral, embolismo periférico e morte. Alterações elétricas e estruturais do tecido atrial contribuem para o desenvolvimento dessa doença, como processos de fibrose, além do estresse oxidativo, inflamação, inatividade física, fatores genéticos, hipertensão arterial, obesidade, diabetes mellitus e idade avançada (Sagris *et al.*, 2021).

Infarto do miocárdio e insuficiência cardíaca aumentam o risco de desenvolvimento de fibrilação atrial, assim como a fibrilação atrial aumenta o risco do desenvolvimento das doenças citadas. Ademais, o acidente vascular cerebral e o tromboembolismo estão relacionados a essa arritmia cardíaca (Staerk *et al.*, 2017).

Para o manejo farmacológico da fibrilação atrial são utilizados betabloqueadores, antagonistas de canais de cálcio não dihidropiridinas, digoxina e em último caso amiodarona, com o objetivo de controlar a frequência cardíaca. Para a cardioversão farmacológica são

utilizados: ibutilida, amiodarona, flecainida e propafenona. E para o controle de complicações tromboembólicas, são utilizados os novos anticoagulantes orais, antagonistas de vitamina K e heparina (Caturano; Galiero; Pafundi, 2019).

O tromboembolismo venoso é uma doença cardiovascular associada a uma significativa morbidade que varia de dor no peito, falta de ar, inchaço doloroso nas pernas e morte. Estão incluídos nesta doença a trombose venosa profunda e a embolia pulmonar (Bartholomew, 2017). No que tange ao tratamento farmacológico, os anticoagulantes orais utilizados no tratamento de tromboembolismo venoso são os antagonistas de vitamina K, como a varfarina, e os anticoagulantes orais diretos como apixaban e edoxaban (Fang *et al.*, 2022).

Gravidez, diabetes mellitus, hipertensão arterial, idade avançada, viagens prolongadas, doenças autoimunes, transfusão sanguínea, infecções, terapias hormonais, câncer, doenças inflamatórias intestinais, trombofilia, fratura dos ossos do quadril, síndrome antifosfolípica entre outros fatores aumentam o risco de desenvolvimento de tromboembolismo venoso (Pastori *et al.*, 2023).

A implementação de valvas protéticas necessita de anticoagulação profilática devido ao desenvolvimento de eventos trombóticos pós cirurgia, com maior risco de ocorrências nos primeiros três meses, tanto em dispositivos mecânicos quanto biopróteses. A utilização de antagonistas de vitamina K com a monitorização da razão normalizada internacional (RNI) é recomendada (Saksena *et al.*, 2018).

3.3 Antagonistas de Vitamina K

Os antagonistas de vitamina K (ATKs) são uma classe farmacológica utilizada em determinadas doenças e condições clínicas, como a prevenção de acidente vascular em pacientes com fibrilação atrial, tratamento e prevenção secundária de tromboembolismo venoso, entre outros (Zirlik; Bode, 2017). Esses fármacos possuem uma janela terapêutica estreita que pode resultar em sangramentos devido a uma anticoagulação demasiada ou trombose devido a uma anticoagulação não efetiva (Minno *et al.*, 2017). Vale ressaltar que, a fase de indução da terapia medicamentosa com esses fármacos é desafiadora, e esse período é associado com maior risco de sangramento (Lapostolle *et al.*, 2018).

Varfarina, acenocumarol e femprocumona são os antagonistas de vitamina K mais utilizados mundialmente, tendo propriedades anticoagulantes pela inibição da vitamina K epóxido redutase, impedindo a conversão da forma inativa da vitamina K para forma ativa (Kasperkiewicz *et al.*, 2020). Estes compostos reduzem os níveis da forma reduzida da vitamina

K, e com isso limita o efeito do cofator da vitamina K na γ -carboxilação dos fatores de vitamina K-dependentes II, VII, IX e X (Mekaj *et al.*, 2015).

Os eventos adversos mais evidenciados pelos usuários desta classe terapêutica são sangramentos, desde pequenos como epistaxe, até maiores como intracranianos. Determinar a incidência de sangramento maior nos pacientes sob terapia com antagonistas de vitamina K é problemático, isto porque não existe uma definição determinada. Os elementos principais incluídos na maioria das definições de sangramento maior são a diminuição nos níveis de hemoglobina, necessidade de transfusão sanguínea, sangramento em locais associados com significância morbidade como intracraniano e sangramentos fatais (Linkins, 2013).

A alta variabilidade individual farmacocinética da varfarina é um problema no seu manejo farmacoterapêutico e redução de eventos adversos. Dito isso, o entendimento das características farmacocinéticas do princípio ativo se torna uma ferramenta valiosa para um tratamento personalizado (Bi *et al.*, 2018). A varfarina é absorvida no estômago e uma parte menor nas porções iniciais do intestino, com biodisponibilidade oral de 80% - 100%, volume de distribuição 8-10 L, altamente ligada às proteínas plasmáticas (95% a 97%), com meia vida de 20 e 60 horas, com via de eliminação majoritariamente hepática, sendo que a enzima CYP 2C9 é a principal enzima responsável em cerca de 90% da metabolização da varfarina em metabólitos inativos (Heestermans *et al.*, 2022).

Acenocumarol é um anticoagulante, prescrito na sua forma racêmica, sendo o isômero S o mais predominante, esse fármaco possui alta ligação às proteínas plasmáticas cerca de 98.7%, meia vida entre 8 e 11 horas, esse é eliminado 29% nas fezes e 60% na urina (Chaudhari; Mhaske; Shirkhedkar, 2022).

Por outro lado, o femprocumona possui maior tempo de meia vida em comparação aos anticoagulantes citados, variando entre 110 a 130 horas, é absorvido por via oral obtendo quase que completa biodisponibilidade. Assim como a varfarina e o acenocumarol, esse fármaco é metabolizado por hidroxilação pelas enzimas do citocromo P450 (Cîmpan *et al.*, 2019).

3.4 Fatores que afetam a efetividade terapêutica da varfarina

A ingestão de vitamina K através da alimentação, interações medicamentosas, estados patológicos, idade e farmacogenética são fatores que possuem potencial de modificação da efetividade terapêutica dos antagonistas de vitamina K (Self *et al.*, 2016). Os genótipos da enzima CYP2C9 do citocromo P450 e a VKORC1 (Subunidade 1 da vitamina K epóxido redutase) são fatores que estão frequentemente associados a modificações de doses da varfarina,

e algoritmos que incorporem as informações genéticas e clínicas demonstraram ser úteis para prever uma dose estável do fármaco (Johnson; Cavallari, 2015). A farmacocinética das formas *S-varfarina* é influenciada pela CYP2C9 e a *R-varfarina* pela CYP2C19 (Mahaboob *et al.*, 2023).

Apesar de indivíduos do sexo feminino com fibrilação atrial possuírem maior risco de incidência de eventos tromboembólicos que os de sexo masculino, não há diferença no risco de acidente vascular cerebral, na prevenção de formação de trombos com a utilização de varfarina entre os sexos (Penttilä *et al.*, 2019). O público pediátrico com obesidade necessita de menores doses de heparina, enoxaparina e varfarina, em comparação a crianças com o peso dentro da normalidade (Kendrick; Carr; Ensom, 2015). Ademais, afro-americanos e latinos possuem uma maior variabilidade nas doses de varfarina e maior risco de apresentar eventos adversos relacionados a anticoagulação em comparação a indivíduos com ancestralidade europeia (Kaye *et al.*, 2017).

A ingestão de alimentos contendo concentrações de vitamina K está correlacionado com as doses de varfarina. Vegetais verde escuro como brócolis e espinafre são ricos em vitamina K e possivelmente podem interferir na resposta terapêutica da varfarina. Ademais, o uso em excesso de álcool pode afetar o metabolismo do princípio ativo (Lee; Klein; 2013). A educação em saúde é frequentemente oferecida a pacientes que estão começando a utilizar antagonistas de vitamina K, sendo que as informações nutricionais são bem enfatizadas (Violi, 2016).

Vitamina K é o nome da família de uma série de substâncias lipofílicas que possuem em comum o núcleo 2-metil-1,4-naftoquinona, mas diferem nas cadeias laterais na posição 3. Nas plantas, a molécula mais importante é a filoquinona ou vitamina K1 (Holmes; Hunt; Shearer, 2012). Todavia, é importante ressaltar que apenas altas concentrações de vitamina K produzem efeito significativo no processo de coagulação, sendo esse efeito detectado em altas concentrações dessa substância, acima de 150 µg/dia (Violli *et al.*, 2016).

3.5 Interações medicamentosas

As interações medicamentosas com a varfarina envolvem principalmente o uso de inibidores e indutores da CYP2C9 com o fármaco, aumentando ou diminuindo a eliminação do antagonista de vitamina K. Todavia, indutores e inibidores de CYP3A4 e CYP1A2 também podem ocasionar interações medicamentosas com o anticoagulante (Mar *et al.*, 2022).

A utilização de varfarina concomitante a agentes antiplaquetários como clopidogrel, aspirina ou ticlopidina, antimicrobianos como antifúngicos azóis, cefalosporinas, sulfonamidas,

penicilinas, amoxicilina, quinolonas, inibidores seletivos de recaptção de serotonina (ISRSs), os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), tanto os não seletivos quanto os seletivos para COX-2, aumentam o risco de sangramentos em comparação à monoterapia com o anticoagulante (Wang *et al.*, 2021; Zapata *et al.*, 2020).

Os antimicrobianos afetam a Razão Normalizada Internacional (RNI) de maneira significativa para pacientes que fazem uso de varfarina, como a associação sulfametoxazol/trimetoprima, metronidazol e fluconazol. Além disso, é recomendável uma redução de 30% a 50% da dose de varfarina quando há a necessidade da utilização de amiodarona (Carpenter; Berry; Pelletier, 2019).

Plantas utilizadas concomitantemente com varfarina podem aumentar a anticoagulação e conseqüentemente o risco de sangramento (Leite *et al.*, 2021). Por outro lado, comidas e suplementos alimentares podem ser ingeridos de forma segura com a varfarina, mas com cautela, dentre esses alimentos podemos citar o chá de camomila, cannabis, chá verde, *Ginkgo biloba*, gengibre, espinafre e erva de São João (Tan; Lee, 2021). A *Cannabis sativa* pode inibir a CYP2C9, aumentando as concentrações de varfarina, resultando no aumento dos níveis séricos do anticoagulante, elevando dessa forma o RNI e o risco de sangramento (Greger *et al.*, 2019).

Apesar de alguns fármacos interagirem com a varfarina aumentando o risco de sangramento, algumas são essenciais para o tratamento ou prevenção de enfermidades cardiovasculares, e a utilização desses agentes terapêuticos em conjunto pode ser aceitável em alguns casos, com o devido monitoramento do RNI e o ajuste da dose do anticoagulante dependendo da necessidade do paciente (Comoretto *et al.*, 2018).

3.6 Tempo de protrombina (TP)

O tempo de protrombina (TP) é o teste de coagulação amplamente realizado nos laboratórios clínicos (Dorgalaleh *et al.*, 2021). O Tempo de tromboplastina parcial (TTPa) e TP avaliam os fatores de coagulação, respectivamente, da via intrínseca e extrínseca (Berntorp; Salvagno, 2008). Esta metodologia laboratorial consiste na mensuração do tempo que um plasma privado de cálcio, devido à descalcificação, demora até atingir a formação de um coágulo, incubado a 37°C e na presença de um aporte de tromboplastina tecidual e cálcio (Wolf; Wolf, 2017). A variabilidade nos resultados desse teste laboratorial é devido a diferentes sensibilidades dos reagentes de tromboplastina produzidos por diferentes fabricantes. Os

reagentes de tempo de protrombina são mais sensíveis à deficiência do fator VII e menor sensibilidade aos fatores V, X, II e fibrinogênio (Kamal *et al.*, 2007).

O monitoramento de pacientes sob farmacoterapia com AVK é executado pela determinação do tempo de protrombina (TP), em que se avalia o grau de anticoagulação através do RNI (Wolf; Wolf, 2017). Para reduzir as variações interlaboratoriais, a razão normalizada internacional é utilizada (RNI) (Kamal *et al.*, 2007). O RNI é calculado a partir do tempo de protrombina do paciente, tempo de protrombina normal (média do valor de referência) e o Índice de sensibilidade internacional (ISI) (Dorgalaleh *et al.*, 2021). A Figura 01 ilustra o cálculo do RNI.

Figura 02 - Cálculo de RNI

$$\text{International Normalized Ratio} = \left[\frac{\text{Patient PT}}{\text{Mean Normal PT}} \right]^{\text{ISI}}$$

Fonte: Dorgalaleh *et al.*, 2021.

A elevação significativa do RNI representa o aumento de risco de sangramento tendo como desfecho a redução da dose do anticoagulante, descontinuação temporária da droga, ou se associado a um alto risco de sangramento (RNI > 10), com a necessidade da utilização do antídoto (Eichinger, 2016).

3.7 Cuidado farmacêutico

O conceito de Cuidado farmacêutico como uma filosofia profissional tem existido por mais de 30 anos. Os serviços, dentro do processo de prática do CF, ainda são considerados recentes, e mais devem ser feitos para expandir nas farmácias comunitárias (Filotheidou; Theodosis-Nobelos; Triantis, 2023).

De acordo com *The European Society of Clinical Pharmacy*, a farmácia clínica representa a prática profissional e pesquisa que possui como intuito a otimização da farmacoterapia com o objetivo de alcançar metas centradas no indivíduo ou em saúde pública, como prática é restrita ao profissional farmacêutico (Dreischulte *et al.*, 2022). Por outro lado, Intervenção farmacêutica é o ato realizado pelo profissional farmacêutico, de forma planejada

e documentada, com o objetivo de otimizar a farmacoterapia. Ademais, a promoção, proteção, recuperação da saúde, prevenção de doenças e outros problemas de saúde são finalidades das intervenções farmacêuticas (CFF, 2013).

Serviço farmacêutico é prover cuidado farmacêutico individualizado a pacientes, que deve ser baseado na prática baseada nas evidências científicas disponíveis e produzir novas evidências. São encontrados de maneira frequente diferenças na efetividade e reações adversas de medicamentos entre os mais diversos pacientes (Zheng *et al.*, 2023). Esses serviços em conjunto às equipes multidisciplinares possuem potencial de contribuir de maneira significativa segurança, efetividade terapêutica e econômica a pacientes, como a prática de revisão de polifarmácia e prescrição farmacêutica (Raiisi *et al.*, 2019).

Revisão da farmacoterapia possui como objetivo dar suporte a pacientes que utilizam medicamentos, e frequentemente é um serviço executado por farmacêuticos (Craske *et al.*, 2024). Essa sendo provida por farmacêuticos possui impacto positivo no controle do diabetes mellitus, controle da pressão arterial, níveis de colesterol, adesão medicamentosa e manejo da farmacoterapia. Ademais, há redução dos níveis de hemoglobina glicada, pressão arterial, colesterol e número inapropriados de medicamentos (Jokanovic *et al.*, 2017).

O manejo da farmacoterapia provido a partir dos preceitos filosóficos do cuidado farmacêutico demonstra melhorar a efetividade do tratamento com anti-hipertensivos, através da redução das pressões sistólica e diastólica (Cazarim *et al.*, 2023). O Cuidado farmacêutico melhora os aspectos clínicos, humanísticos e econômicos de pacientes com diabetes mellitus. Em comparação ao cuidado usual, o Cuidado farmacêutico diminuiu os níveis de hemoglobina glicada, glicemia em jejum, índice de massa corporal, colesterol total, lipoproteína de baixa densidade, aumento de lipoproteína de alta densidade, e diminuição dos triglicerídeos (Abdulrhim *et al.*, 2020).

Ademais, diversas intervenções clínico-farmacêuticas possuem um impacto considerável na efetividade e segurança de anticoagulantes orais (Wartenberg *et al.*, 2017). De acordo com a evidência clínica atual, além da satisfação dos pacientes, outros desfechos positivos da participação farmacêutica no serviço de anticoagulação no manejo de varfarina ainda necessitam de pesquisas futuras (Min *et al.*, 2015). Os farmacêuticos demonstraram possuir maior confiança ao prover cuidado farmacêutico no manejo da varfarina em comparação a heparinas de baixo peso molecular e anticoagulantes orais diretos (Tan *et al.*, 2021).

A monitorização terapêutica de fármacos é uma ferramenta essencial para a utilização clínica de medicamentos de maneira racional. Esse serviço farmacêutico combina

conhecimentos sobre a farmacocinética e farmacodinâmica para otimizar a terapia farmacológica, podendo melhorar resultados clínicos, reduzir a toxicidade medicamentosa, e reduzir o risco de desenvolvimento de resistência a princípios ativos (Fang *et al.*, 2024).

Vale ressaltar que através da conciliação medicamentosa se obtém uma lista de medicamentos completa de uso do paciente, sendo possível realizar ajustes da terapia no período de transição do ambiente domiciliar para o hospitalar, transferências hospitalares internas, com o objetivo de reduzir discrepâncias da prescrição como duplicações, omissões, interações medicamentosas e erros de dosagem (Souza *et al.*, 2018).

Acompanhamento farmacoterapêutico é um serviço clínico do cuidado farmacêutico, no qual o profissional farmacêutico desenvolve e promove o uso racional de medicamentos, por meio da interação profissional e usuário de medicamento, realizando manejo da farmacoterapia, prevenção e elucidação dos problemas identificados durante esse seguimento (Lima *et al.*, 2016).

4 METODOLOGIA

4.1 Delineamento do estudo

O presente estudo se configura como uma revisão integrativa da literatura. Esta metodologia proporciona a síntese de conhecimento e a incorporação da aplicabilidade dos resultados de estudos significativos na prática (Sousa *et al.*, 2017). Para a elaboração desse estudo, foram levadas em consideração as seguintes fases: elaboração da pergunta norteadora, busca ou amostragem na literatura, coleta de dados, análise crítica dos estudos incluídos, discussão dos resultados e apresentação da revisão integrativa (Souza; Silva; Carvalho, 2010).

4.2 Estratégias de busca e base de dados

O acrônimo PICO é utilizado para facilitar a busca de uma pergunta de forma mais precisa, devendo a pergunta clínica ser feita levando em consideração quatro partes: Paciente ou Problema (P), Intervenção ou exposição (I), Comparação da intervenção ou exposição (C) e Desfecho ou “*Outcome*” (O) (Frandsen *et al.*, 2020). Tendo isso dito, essa estratégia foi utilizada, sendo representada pelo Quadro 01, para formular a seguinte questão norteadora: Quais são os efeitos do Cuidado farmacêutico na monitorização laboratorial de pacientes que estão sob terapia anticoagulante com antagonistas de vitamina K?

Quadro 01 - Pergunta estruturada utilizando a estratégia PICO

Acrônimo	Descrição
P	Pacientes que utilizam antagonistas de vitamina K
I	Intervenções farmacêuticas
C	Pacientes que não receberam intervenções clínico-farmacêuticas
O	Razão Normalizada Internacional e Complicações relacionadas à anticoagulação

Fonte: Autoria própria, 2025.

Foi realizado um levantamento bibliográfico, entre novembro de 2024 a janeiro de 2025, dos artigos científicos indexados nas seguintes bases de dados: *CENTRAL*, *MEDLINE/Pubmed*, *Embase*, *Web of Science*, *Scopus* e *Science direct*. A pesquisa nas plataformas *Embase*, *Web of Science*, *SCOPUS* e *Science direct* foi executada por meio do acesso ao portal Periódico da

Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES). O Quadro 02 apresenta as estratégias de busca que foram utilizadas.

Quadro 02 - Base de dados, estratégia de busca e filtros utilizados

Base de dados	Estratégia de busca	Filtros
<i>CENTRAL</i>	(Pharmacists OR Pharmaceutical Services) AND (Anticoagulants OR Warfarin) AND International Normalized Ratio	Sem filtros
<i>MEDLINE/PubMed</i>	(Pharmacists OR Pharmaceutical Services OR Evidence-Based Pharmacy Practice) AND (Anticoagulants OR Warfarin) AND International Normalized Ratio	<i>ARTICLE TYPE: Randomized Controlled Trial; Clinical Trial.</i>
<i>Embase</i>	(Pharmacists OR Pharmaceutical Services) AND (Anticoagulants OR Warfarin) AND International Normalized Ratio	<i>Limit to: Evidence Based Medicine: Randomized Controlled Trial; Controlled Clinical Trial.</i>
<i>SCOPUS</i>	(pharmacists OR pharmaceutical AND services) AND (anticoagulants OR warfarin) AND international AND normalized AND ratio	<i>Document type: Limit to Article.</i>
<i>Sciencedirect</i>	(Pharmacists OR Pharmaceutical Services) AND (Anticoagulants OR Warfarin) AND International Normalized Ratio	<i>Article type: Research articles.</i>
<i>Web of Science</i>	(Pharmacists OR Pharmaceutical Services) AND (Anticoagulants OR Warfarin) AND International Normalized Ratio	<i>Document Types: Articles.</i>

Fonte: Autoria própria, 2024.

4.3 Seleção dos estudos

4.3.1 Critérios de inclusão

Para a seleção dos artigos da presente revisão integrativa da literatura, foram levados em consideração os seguintes critérios de inclusão:

1. Artigos disponibilizados na íntegra;
2. Estudos Clínicos randomizados;
3. Estudos de Coorte;
4. Estudos caso-controle;
5. Artigos que utilizem antagonistas de vitamina K;
6. Artigos de caráter quantitativo, contendo intervenções de farmacêuticos aos pacientes sob terapia anticoagulante comparando com grupo controle sem as intervenções farmacêuticas;
7. Artigos que cite as indicações terapêuticas dos anticoagulantes;
8. Artigos contendo as seguintes informações epidemiológicas: idade e sexo dos participantes do estudo;
9. Artigos contendo valores de RNI;
10. Artigos entre 2004 e 2025.

4.3.2 Critérios de exclusão

No que se refere aos critérios de exclusão de estudos para a presente pesquisa, foram levados em consideração os seguintes:

1. Revisões narrativas, sistemáticas, integrativas, cartas, livros, resenhas, relatos de caso;
2. Publicações repetidas;
3. Artigos com caráter apenas qualitativo;
4. Artigos que não estivessem relacionados à questão norteadora;
5. Artigos que não apresentaram pelo menos um critério de inclusão citado anteriormente.

4.4 Procedimento de coleta e organização dos dados

Os artigos selecionados foram exportados para a plataforma *Rayyan* (*Rayyan intelligent systematic review*) com o objetivo de fazer triagem de exclusão das referências duplicadas, leitura do título e do resumo dos artigos, levando em consideração os critérios de elegibilidade posteriormente citados. A seleção dos artigos foi realizada por um revisor. Após isso, realizada a extração das informações para a síntese qualitativa dos dados.

Após a leitura do título e do resumo dos artigos selecionados, os artigos que estavam de acordo com os critérios de inclusão foram analisados na íntegra. Posteriormente, foram extraídas as seguintes informações:

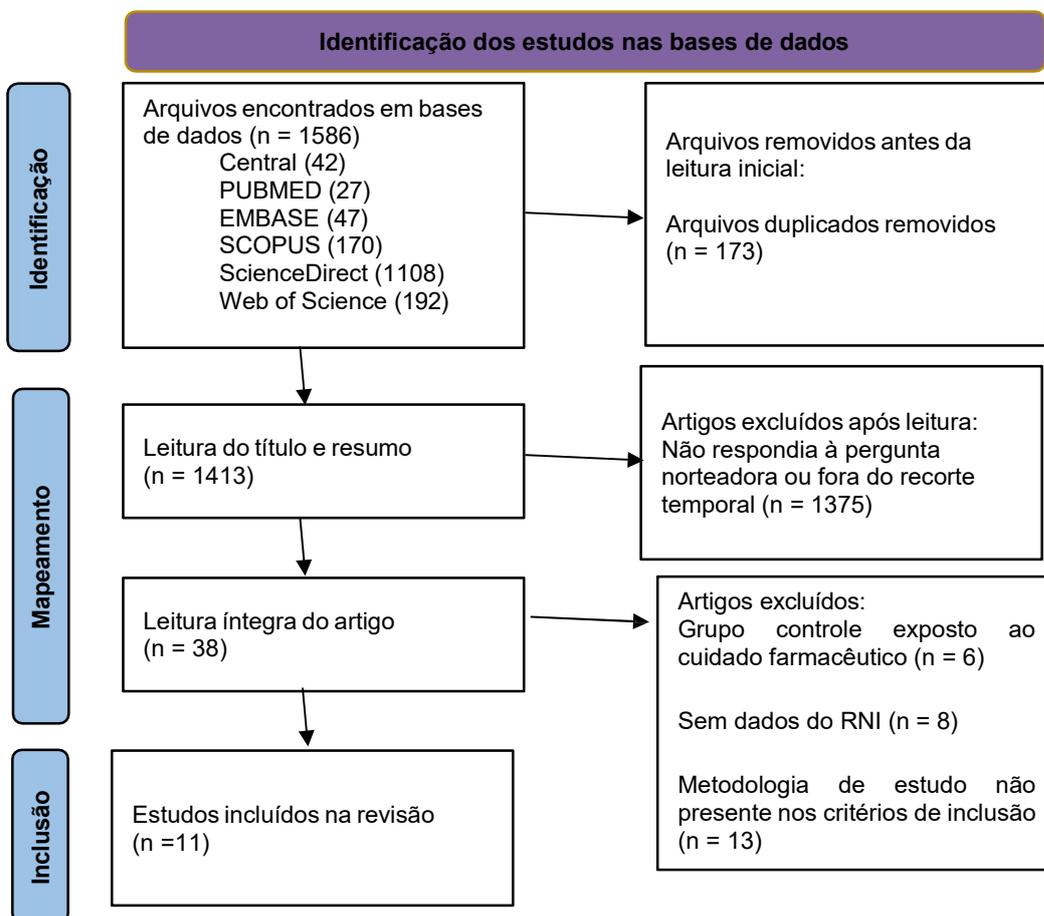
- A) características do estudo: título, autor, ano, número de participantes, localização do estudo e tipo de estudo;
- B) características dos participantes envolvidos: idade média e sexo;
- C) indicação da terapia anticoagulante;
- D) Razão Normalizada Internacional (RNI);
- E) complicações relacionadas à anticoagulação e interações medicamentosas e
- F) intervenções farmacêuticas.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Processo de inclusão dos estudos

Foram encontrados 1586 arquivos nas bases de dados consultadas, estes foram transferidos à plataforma *Rayyan* para serem identificados arquivos duplicados, leitura do título e resumo dos arquivos. A Figura 03 ilustra o processo da seleção dos estudos incluídos na presente revisão.

Figura 03 - Representação do processo de identificação e inclusão dos estudos na revisão integrativa



Fonte: Adaptado de PRISMA (2020), 2025.

Dentre os 1586 arquivos, 173 foram identificados como duplicatas, sendo lidos 1413 resumos e títulos de artigos. Todavia, 1375 artigos não respondiam à pergunta norteadora ou não estavam no recorte temporal delimitado. Dessa forma foram lidos 38 artigos na íntegra, sendo excluídos os artigos com grupo controle exposto ao cuidado farmacêutico (6), sem dados

de RNI (8) e metodologia de estudo não presente nos critérios de inclusão da pesquisa (13). Dito isso, foram incluídos nesta revisão integrativa da literatura 11 artigos.

5.2 Características dos estudos

5.2.1 Localização, tipo de estudo e quantidade de participantes

Os 11 artigos incluídos na presente revisão são divididos em: 5 estudos do tipo Ensaio Clínico Randomizado (ECR), 3 estudos do tipo Coorte prospectiva, e 3 estudos do tipo Coorte retrospectiva. No que tange a localização do estudo, a maioria deles estava concentrada foram nos Estados Unidos da América (3), China (1), Canadá (2), Austrália (2), Arábia Saudita (1), Espanha (1), e Índia (1), como pode ser observado na Tabela 01.

Tabela 01 – Título, autoria, tipo de estudo, localização e quantidade de participantes dos estudos incluídos

Título	Autoria (Ano)	Tipo de estudo	Localização	Quantidade de participantes
Improving the outcomes of anticoagulation: an evaluation of home follow-up of warfarin initiation	Jackson <i>et al.</i> , 2004	Ensaio Clínico Randomizado	Austrália	128
Management of Chinese patients on warfarin therapy in two models of anticoagulation service - a prospective randomized trial	Chan <i>et al.</i> , 2006	Ensaio Clínico Randomizado	China	137
Is long-term pharmacist-managed anticoagulation service efficient? A pragmatic randomized controlled trial	Lalonde <i>et al.</i> , 2008	Ensaio Clínico Randomizado	Canadá	250
Impact of a pharmacist-led warfarin self-management program on quality of life and anticoagulation control: a randomized trial	Verret <i>et al.</i> , 2012	Ensaio Clínico Randomizado	Canadá	114
Study on Impact of Clinical Pharmacist's Interventions in the Optimal Use of Oral Anticoagulants in Stroke Patients	Lakshmi; James; Kirthivasan, 2013	Ensaio Clínico Randomizado	Índia	80
Impact of a	Duran-Parrondo <i>et al.</i> ,	Coorte prospectiva	Espanha	732

Pharmacotherapeutic Programme on Control and Safety of Long-Term Anticoagulation Treatment, A Controlled Follow-Up Study in Spain	2011			
Critical Outcomes of a Collaborative, Home-based Post-discharge Warfarin Management Service	Stafford <i>et al.</i> , 2011	Coorte prospectiva	Austrália	268
Anticoagulation Control of Warfarin in Pharmacist-Led Clinics Versus Physician-Led Clinics: A Prospective Observational Study	Alghadeer <i>et al.</i> , 2020	Coorte prospectiva	Arábia Saudita	62
Effect of a Centralized Clinical Pharmacy Anticoagulation Service on the Outcomes of Anticoagulation Therapy	Witt <i>et al.</i> , 2005	Coorte retrospectiva	Estados Unidos da América	6645
Clinical Outcomes and Pharmacists' Acceptance of a Community Hospital's Anticoagulation Management Service Utilizing Decentralized Clinical Staff Pharmacists	Airee; Guirguis; Mohammad, 2009	Coorte retrospectiva	Estados Unidos da América	100
Health Care Expenditure and Therapeutic Outcomes of a Pharmacist-Managed Anticoagulation Service versus Usual Medical Care	Hall <i>et al.</i> , 2011	Coorte retrospectiva	Estados Unidos da América	350

Fonte: Autoria própria, 2025.

O total de participantes constatados em todos os estudos incluídos é de 8866, sendo 709 em ensaios clínicos randomizados, 1062 em coortes prospectivas e 7095 participantes em coortes retrospectivas.

Os estudos observacionais focaram em analisar o curso clínico dos pacientes em virtude do risco de desenvolvimento de sangramentos (Duran-Parrondo *et al.*, 2011; Witt *et al.*, 2005; Stafford *et al.*, 2011; Hall *et al.*, 2011). Além disso, apresentaram maior quantidade de participantes em comparação aos estudos clínicos randomizados. Entretanto, os resultados desses estudos observacionais podem ser influenciados pela seleção, informações e vieses (Lalonde *et al.*, 2008) (Tabela 01).

A quantidade total de participantes em grupos controle e não expostos ao cuidado farmacêutico foi de 4530, e intervenção e exposição de 4336. Duran-Parrondo *et al.* (2011) utilizaram uma amostra não equivalente entre os grupos, tendo uma diferença de 188 participantes a mais no grupo dos não expostos.

5.2.2 Dados epidemiológicos sobre sexo e idade média

As características epidemiológicas entre os grupos não foram consideradas significativamente diferentes na idade, sexo e indicação terapêutica (Lalonde *et al.*, 2008; Verret *et al.*, 2012; Jackson *et al.*, 2004; Chan *et al.*, 2006; Lakshmi; James; Kirthivasan, 2013; Stafford *et al.*, 2011; Witt *et al.*, 2005; Hall *et al.*, 2011; Airee; Guirguis; Mohammad, 2009). Todavia o estudo de Alghadeer *et al.* (2020) relatou uma idade significativamente diferente entre os expostos e não expostos, sendo uma idade média maior para o grupo exposto ao cuidado farmacêutico.

Adicionalmente, outras características foram consideradas não heterogêneas entre os participantes. Ademais, a idade média dos estudos variou entre 46,8 a 74,4 anos. Por fim, no que tange ao sexo, a maioria pertencia ao sexo masculino, com 4699 (53%) participantes do sexo masculino, e 4167 (47%) para o sexo feminino (Tabela 02).

Tabela 02 - Características sobre sexo, idade média entre os expostos e não expostos ao Cuidado farmacêutico

Autoria (ano)	Intervenção/Controle Expostos/Não expostos	Sexo	Idade média
Jackson <i>et al.</i> , 2004	60/68	I (F=29; M=31) C (F=32; M=36)	I (70) C (72.5)
Chan <i>et al.</i> , 2006	68/69	I (F=44; M=24) C (F=31; M=38)	I (58) C (60)
Lalonde <i>et al.</i> , 2008	128/122	I (F=65; M=63) C (F=57; M=65)	I (64.6) C (66.3)
Verret <i>et al.</i> , 2012	58/56	I (F=19; M=39) C (F=17; M=39)	I (58.4) C (57.0)
Lakshmi; James; Kirthivasan, 2013	40/40	I (F=14; M=26) C (F=14; M=26)	I (F=51.5; M=58.35) C (F=55.47; M=56.28)
Duran-Parrondo <i>et al.</i> , 2011	272/460	E (F=130; M=142) NE (F=247; M=213)	E (74) NE (74.5)
Stafford <i>et al.</i> , 2011	129/139	E (F=49; M=80) NE (F=56; M=83)	E (67.7) NE (66.2)

Alghadeeer <i>et al.</i> , 2020	33/29	E (F=19; M=14) NE (F=21; M=8)	E (58.76) NE (46.86)
Witt <i>et al.</i> , 2005	3323/3322	E (F=1595; M=1728) NE (F=1515; M=1807)	E (67.5) NE (68.1)
Airee; Guirguis; Mohammad, 2009	50/50	E (F=27; M=23) NE (F= 32; M=18)	E (66) NE (66.3)
Hall <i>et al.</i> , 2011	175/175	E (F=77; M=98) NE (F=77; M=98)	E (63.7) NE (65.1)

Fonte: Autoria própria, 2025.

Abreviaturas, I: Grupo intervenção; C: Grupo controle; E: Expostos; NE: Não expostos; M: Sexo masculino; F: Sexo feminino.

Segundo Penttilä *et al.* (2019) os indivíduos do sexo feminino com fibrilação atrial possuem maior risco de incidência de eventos tromboembólicos em comparação com as do sexo masculino. Todavia, os participantes do estudo de Chan *et al* (2006) possuíam como indicação terapêutica predominante de fibrilação atrial, e apesar de ter maior quantidade de mulheres no grupo intervenção, não houve diferença significativa na incidência de complicações de sangramentos maiores entre os participantes do estudo.

A idade avançada é considerada um fator de risco para o desenvolvimento de fibrilação atrial e trombose venosa profunda (Pastori *et al.*, 2023; Sagris *et al.*, 2021). Devido a isso, há um aumento da demanda de serviços de anticoagulação, principalmente em pacientes idosos (Lakshmi, 2013).

5.3 Principais doenças e suas respectivas indicações de terapia anticoagulante

Foram coletadas as indicações da terapia anticoagulante, por quantidade de participantes doença, grupo controle (C), grupo intervenção (I), expostos (E) e não expostos (NE) (Tabela 03).

Tabela 03 - Indicação da terapia anticoagulante

Autoria (ano)	Indicação da terapia anticoagulante (C/I) e (E/NE)
Jackson <i>et al.</i> , 2004	Fibrilação atrial (I=27; C=31) Trombose venosa profunda ou embolismo pulmonar (I=19; C= 20) Substituição valvar (I= 11; C=12) Trombo mural (I=3; C=5)
Chan <i>et al.</i> , 2006	Fibrilação atrial (I=37; C=35) Substituição da valva mitral (I=6; C=4) Substituição da valva aórtica (I=3; C=6) Substituição das valvas mitral e aórtica (I=1; C=4)

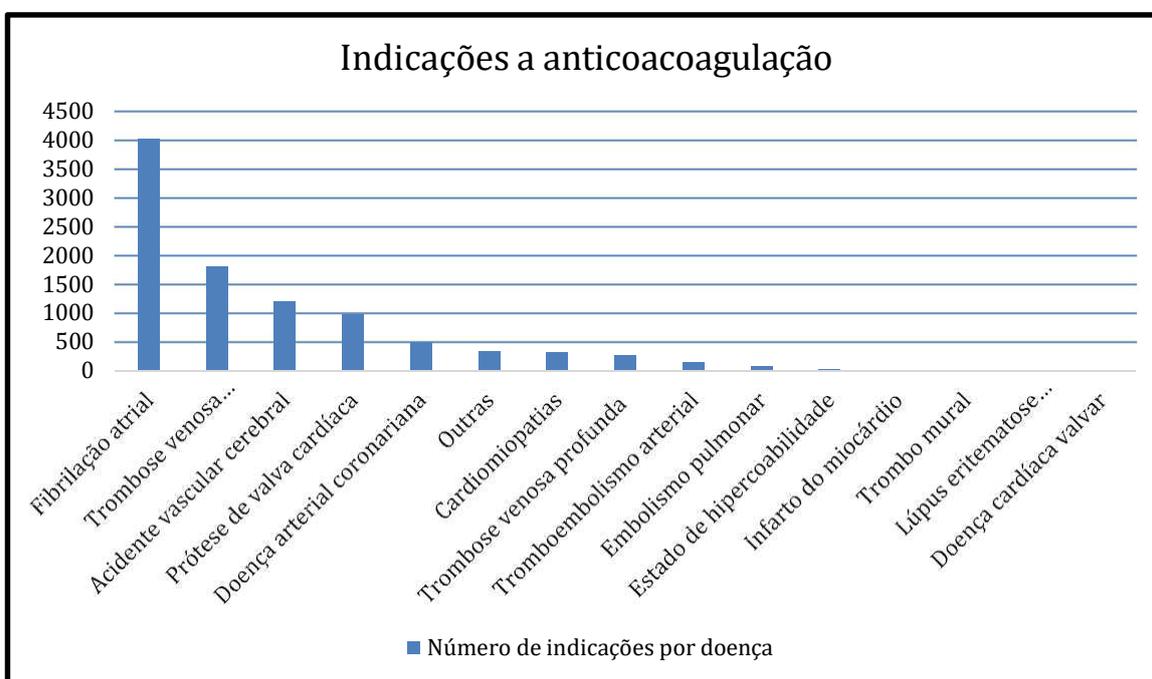
	<p>Trombose venosa profunda (I=8; C=9) Embolismo pulmonar (I=5; C=4) Acidente vascular cerebral (I=2; C=2) Doença cardíaca valvar (I=3; C=2) Cardiomiopatia (I=1; C=1) Outras indicações (I=2; C=2)</p>
Lalonde <i>et al.</i> , 2008	<p>Fibrilação atrial (I = 75; C =74); Trombose venosa profunda (I = 36; C =32); Embolismo pulmonar (I = 11; C =15); Acidente vascular cerebral (I =7; C=4); Cardiomiopatia (I =4; C=5); Infarto do miocárdio (I = 3; C =5); Outras indicações (I=10; C=2);</p>
Verret <i>et al.</i> , 2012	<p>Fibrilação atrial ou <i>Flutter</i> (I=25; C=33) Prótese de valva cardíaca (I=30; C=18) Outras indicações (I =3; C =5)</p>
Duran-Parrondo <i>et al.</i> , 2011	<p>Fibrilação atrial (E=230; NE= 372) Trombose venosa profunda (E=10; NE= 23) Embolismo pulmonar (E=8; NE= 16) Próteses biológicas valvar (E=9; NE= 8) Próteses mecânicas valvar (E=23; NE= 32) Outras indicações (E=41; NE= 48)</p>
Stafford <i>et al.</i> , 2011	<p>Fibrilação atrial (E=65; NE=72) Substituição da valva cardíaca mecânica (E=22; NE=11) Tromboembolismo venoso (E=45; NE=45) Outras indicações (E=22; NE=27)</p>
Alghadeer <i>et al.</i> , 2020	<p>Substituição da valva mitral (E= 20; NE=9) Substituição da valva aórtica (E=3; NE=4) Tromboembolismo venoso profundo/embolismo pulmonar (E=5; NE=5) Fibrilação atrial (E=3; NE=4) Lúpus eritematoso sistêmico/síndrome antifosfolípido (E=1; NE=7)</p>
Witt <i>et al.</i> , 2005	<p>Fibrilação atrial/<i>flutter</i> (E=1270; NE=1333) AVC (E=252; NE=315) Tromboembolismo venoso/embolismo pulmonar (E=968; NE=315) Tromboembolismo arterial (E=71; NE=84) Valva cardíaca protética (E=362; NE=370) Cardiomiopatia (E=168; NE=144) Doença coronariana arterial (E=153; NE=193) Outras indicações (E=79; NE=88)</p>
Airee; Guirguis; Mohammad, 2009	<p>Fibrilação atrial (E=12; NE=11) Acidente vascular cerebral (E=5; NE=4) Trombose venosa profunda (E=22; NE=27) Infarto do miocárdio (E=0; NE=1) Embolismo Pulmonar (E=11; NE=7)</p>
Hall <i>et al.</i> , 2011	<p>Fibrilação atrial (E=175; NE=105) Substituição da valva cardíaca (E=2; NE=2) Doença arterial coronariana (E=64; NE=81) Doença vascular cerebral (E=31; NE=40) Estado de hipercoagulabilidade (E=12; NE=13)</p>

Fonte: Autoria própria, 2025.

Abreviaturas, I: Grupo intervenção; C: Grupo controle; E: Expostos; NE: Não expostos; AVC: Acidente Vascular Cerebral.

Foram registradas 9749 indicações à utilização desses agentes terapêuticos, sendo distinta ao número de participantes totais da soma dos estudos (8866). Isso ocorreu devido à contabilização de mais de uma indicação por paciente em determinados estudos: Lalonde *et al.* (2008), Duran-Parrondo *et al.* (2011) e Hall *et al.* (2011). Dito isso, as principais indicações relatadas nos estudos foram a fibrilação atrial (41,38%), trombose venosa profunda/embolismo pulmonar (18,59%) e acidente vascular cerebral (12,40%). O Gráfico 1 apresenta as doenças em que foram indicadas a terapia anticoagulante, por quantitativo de pacientes, dos estudos incluídos.

Gráfico 01 – Número de indicações aos antagonistas de vitamina k por doença e quantitativo de pacientes



Fonte: Autoria própria, 2025.

As indicações terapêuticas para a utilização de antagonistas de vitamina K foram: fibrilação atrial (4034), trombose venosa profunda/embolismo pulmonar (1812), acidente vascular cerebral (1209), prótese de valva cardíaca (990), doença arterial coronariana (491), outras indicações (341), cardiomiopatias (323), trombose venosa profunda (259), tromboembolismo arterial (155), embolismo pulmonar (79), estado de hipercoagulabilidade (25), infarto do miocárdio (9), trombo mural (8), lúpus eritematoso sistêmico/síndrome antifosfolípido (8) e doença cardíaca valvar (6) (Gráfico 01).

5.4 Razão Normalizada Internacional (RNI)

A principal ferramenta de monitorização dos usuários de vitamina K é a Razão Normalizada Internacional (RNI), que pode estar ou não na faixa terapêutica a depender da doença ou condição clínica do paciente. A Tabela 04 representa a porcentagem de RNI dentro da faixa terapêutica nos grupos controle ou não expostos, e intervenção ou expostos, dos respectivos estudos.

Tabela 04 - Porcentagem do RNI dentro da faixa terapêutica

Autoria (ano)	RNI (Controle/Não Expostos)	RNI (Intervenção/Expostos)
Jackson <i>et al.</i> , 2004	42%	67%
Chan <i>et al.</i> , 2004	59%	64%
Lalonde <i>et al.</i> , 2008	76.7%	77.3%
Verret <i>et al.</i> , 2012	75.5%	80.0%
Lakshmi; James; Kirthivasan, 2013	46.5%	77.4%
Duran-Parrondo <i>et al.</i> , 2011	85.9%	99.3%
Stafford <i>et al.</i> , 2011	55.2%	55.6%
Alghadeer <i>et al.</i> , 2020	24%	82%
Witt <i>et al.</i> , 2005	55.2%	63.5%
Airee; Guirguis; Mohammad, 2009	76%	64%
Hall <i>et al.</i> , 2011	54%	67.2%

Fonte: Autoria própria 2025.

A indicação terapêutica do antagonista de vitamina K necessita de faixa terapêutica de RNI que varia de acordo com a doença. Utilizou-se como meta terapêutica do RNI na faixa de 2.0-3.0 para fibrilação atrial e tromboembolismo venoso, e RNI 2.5-3.5 para pacientes com substituição de válvula cardíaca (Hall *et al.*, 2011). Corroborando a isso, a meta terapêutica predominante do RNI foi de 2.0-3.0 para os participantes dos estudos de Lalonde *et al.* (2008), Chan *et al.* (2006), Stafford *et al.* (2011) e Airee; Guirguis; Mohammad (2009). Adicionalmente, utilizou como parâmetro de RNI entre 2.0-3.0 e 2.5-3.5 para Lakshmi; James;

Kirthivasan (2013), RNI de 2.0-3.5 para Witt *et al.* (2005). Ademais, para Verret *et al.* (2012), a meta de RNI variou de 2.0-3.0 e 2.5-3.5. Porém, os resultados não devem ser extrapolados para pacientes que recém iniciaram a utilização do antagonista de vitamina K.

Ao observamos os dados da Tabela 04, houve maiores porcentagens de Razão Normalizada Internacional (RNI) em valores terapêuticos em grupos que foram expostos as intervenções farmacêuticas em comparação ao tratamento usual, caracterizados pelos autores de cada estudo como diferença significativa entre os grupos (Jackson *et al.*, 2004; Lakshmi; James; Kirthivasan, 2013; Chan *et al.*, 2004; Alghadeer *et al.*, 2020; Witt *et al.*, 2004; Hall *et al.*, 2005; Duran-Parrondo *et al.*, 2011).

Entretanto, segundo resultados de Lalonde *et al.* (2008), Stafford *et al.* (2011) e Verret *et al.* (2012), não houve diferença significativa entre os grupos nos níveis terapêuticos de RNI. Por outro lado, de acordo com resultados de Airee; Guirguis; Mohammad (2009), os níveis terapêuticos de RNI foram maiores no grupo controle em comparação à intervenção, tendo uma diferença significativa. Todavia, a adesão do protocolo, feito pelos pesquisadores, dos farmacêuticos não foi mensurada, sendo essa uma limitação deste estudo, levantando a hipótese de não adesão ao protocolo e resultados terapêuticos inferiores em comparação aos não expostos.

5.5 Intervenções farmacêuticas

Segundo Lalonde *et al.* (2008), todos os pacientes no grupo intervenção receberam o serviço de revisão da farmacoterapia por farmacêuticos, discussão dos objetivos do tratamento, possíveis eventos adversos, a necessidade de realizar testes de RNI, e identificação de interações medicamentosas, através de acompanhamento feito via telefone durante um período de 6 meses.

Corroborando a isso, estudos de Lakshmi; James; Kirthivasan (2013), em um período de intervenção de 6 meses, os farmacêuticos monitoravam os resultados de Razão Normalizada Internacional, proviam informações sobre os medicamentos, educação em saúde aos participantes e realização de busca de interações medicamentosas.

Intervenções feitas por Jackson *et al.* (2004), incluíam visitas farmacêuticas em domicílio aos pacientes, em dias alternativos em 4 (quatro) ocasiões após terem saído do hospital, o farmacêutico realizou o teste de RNI através do dispositivo *CoaguChek* e proveu educação em saúde a respeito da terapia anticoagulante, identificação de possíveis interações medicamentosas e eventos adversos durante 8 dias.

Por outro lado, os participantes do estudo de Verret *et al.* (2012), em um período de 4 meses, receberam 3 horas de educação sobre a anticoagulação e monitoramento, como utilizar o dispositivo *CoaguChek*, como e quando comunicar com o farmacêutico, com este profissional podendo ajustar a dose.

Chan *et al.* (2006) utilizaram como intervenção a utilização de um protocolo feito por um hematologista, um farmacologista clínico e um especialista em farmacoterapia, para guiar o manejo dos pacientes com a terapia com a varfarina pelo farmacêutico clínico. Esse protocolo incluía o intervalo de RNI de acordo com a indicação clínica, condições que requerem a consulta médica, ajuste de dose baseado no RNI, fatores de risco de sangramento, potenciais interações medicamentosas e educação em saúde para os pacientes. Foi utilizado o *CoaguChek* para o monitoramento do RNI. Além disso, o farmacêutico ajustava a dose da varfarina de acordo com o protocolo, e a intervenção poderia durar até dois anos ou até que o paciente não estivesse utilizando a varfarina.

Adicionalmente, Witt *et al.* (2005), em um protocolo colaborativo entre farmacêuticos e profissionais médicos para o manejo de pacientes anticoagulados foi utilizado para o direcionamento dos farmacêuticos clínicos executarem intervenções necessárias como educação em saúde, requerimento de exames de RNI e ajuste de doses do antagonista de vitamina K, em um período de 6 meses de estudo.

Hall *et al.* (2011), durante 12 meses, utilizaram um protocolo colaborativo entre farmacêuticos e médicos para o manejo de anticoagulantes, contatando os pacientes sobre os seus resultados de RNI, resolução de Problemas Relacionados a Medicamentos (PRMs), como interrupção de terapia e mudanças na terapia e dieta.

Em um período de intervenção de 12 meses, Duran-Parrondo *et al.* (2011), proveram a cada paciente da atenção primária explicações sobre a dose e acompanhamento personalizado executado pelo farmacêutico. Algumas intervenções eram de forma farmacêutico-paciente, e outras farmacêutico-médico-paciente, sendo boa parte das intervenções a educação em saúde. Os farmacêuticos decidiam tratamentos medicamentosos para doenças concomitantes com os profissionais médicos. Vale salientar que o acenocumarol na concentração de 4mg foi o principal medicamento prescrito aos participantes.

Outrossim, foram mensurados os valores de RNI e as doses de varfarina em cada visita feita pelo farmacêutico em um período de 12 meses (Alghadeer *et al.*, 2020). Além disso, Stafford *et al.* (2011), durante 90 dias executaram ações de educação em saúde sobre a varfarina, dose ajustada pelo profissional médico se necessário e resolução dos Problemas Relacionados a Medicamentos (PRMs). Adicionalmente, em um período de 12 meses, Airee *et*

al. (2020), relataram quais interações medicamentosas foram identificadas durante o período de estudo.

5.6 Complicações relacionadas à terapia anticoagulante e interações medicamentosas

Em relação às complicações relacionadas à anticoagulação, houve maior prevalência nos grupos não expostos ao cuidado farmacêutico em comparação aos participantes que foram expostos. Resultados de Jackson *et al.* (2004), 36% e 15% dos participantes no grupo controle e intervenção, respectivamente, apresentaram eventos adversos devido a utilização de antagonistas de vitamina k. O grupo dos expostos ao cuidado farmacêutico foi associado à diminuição do risco de sangramentos menores e maiores (5,3% e 14,7%) (Stafford *et al.*, 2011).

De acordo com Witt *et al.* (2005), sangramento maior, complicações tromboembólicas ou eventos fatais por paciente/ano foram observados em 3,26% no grupo intervenção e 5,19% controle. Ademais, o grupo intervenção apresentou 39% menor chance dos participantes de apresentarem complicações relacionadas à terapia anticoagulante e 62% menor chance de complicações tromboembólicas. Corroborando a isso, segundo Duran-Parrondo *et al.* (2011), a apresentação de eventos hemorrágicos foi diferente entre os dois grupos de intervenção e controle (12,9% e 43,5%), e eventos tromboembólicos (0,4% e 1,9%), favorecendo o seguimento farmacoterapêutico em comparação do tratamento usual.

De acordo com Hall *et al.* (2011), no serviço de anticoagulação, 9 pacientes apresentaram 14 eventos adversos relacionados a anticoagulação (5,1%), enquanto no tratamento usual foram relatados 27 pacientes que apresentaram 41 eventos adversos relacionados à terapia anticoagulante. Ademais, foram registradas 3 readmissões hospitalares no grupo intervenção e 14 no cuidado usual. Outrossim, 58 casos que necessitavam ida ao departamento de emergência no grupo intervenção e 134 no cuidado usual.

Segundo Airee; Guirguis; Mohammad (2009), a quantidade de eventos tromboembólicos e sangramentos foi similar entre os dois grupos. Foram relatados 2 sangramentos no grupo controle (um menor e um fatal), e no grupo intervenção um evento de sangramento menor. Não foram relatados eventos tromboembólicos durante o período do estudo.

Em estudo de Lakshmi; James; Kirthivasan (2013), ocorreram casos de sangramento que necessitavam de transfusão sanguínea ou plasma fresco congelado (2), sangramento intracranial (1), sangramento pós coleta de sangue (9), hematoma (1), hematoquezia (1), sangramento gengival (10), desconforto gastrointestinal (12) e erupção cutânea (8) totalizando

44 reações adversas. Por outro lado, o grupo controle apresentou sangramento que necessitava de transfusão sanguínea ou plasma fresco congelado (5), sangramento intracranial (2), sangramento pós coleta de sangue (12), hematoma (1), hematoquezia (2), sangramento gengival (12), desconforto gastrointestinal (13) e erupção cutânea (9) totalizando 56 reações adversas.

Todavia, três estudos relataram não haver diferença significativa entre as reações adversas entre os dois grupos (Lalonde *et al.*, 2008; Verret *et al.*, 2012; Chan *et al.*, 2006). Entretanto, de acordo com Lalonde *et al.* (2008), a prevalência de reações adversas entre os dois grupos aparenta ser parecidas, mas o estudo não possui robustez suficiente para detectar uma diferença significativa.

Ademais, não houve diferença significativa entre os grupos na aparição de eventos tromboembólicos e sangramentos (Chan *et al.*, 2006). Não foram apresentados eventos adversos no decorrer do estudo (Alghadeer *et al.*, 2020). A proporção de participantes apresentando eventos adversos foi semelhante entre os dois grupos. Epistaxe foi o evento mais prevalente entre esses eventos adversos (Verret *et al.*, 2012).

É importante ressaltar que, esses pacientes podem utilizar diferentes medicamentos além de antagonistas de vitamina K, a depender da doença e de comorbidades associadas, como hipertensão, diabetes e dislipidemias (Lakshmi; James; Kirthivasan, 2013; Stafford *et al.*, 2011; Airee; Guirguis; Mohammad, 2009). A razão de serem observados “*Major bleeding*” no grupo intervenção foi devido a interação entre a varfarina e o fluconazol, pois alguns pacientes estavam utilizando o antifúngico azólico para tratar candidíase oral (Lakshmi; James; Kirthivasan, 2013).

No que tange às interações medicamentosas registradas nos estudos, 18 foram detectadas e resolvidas no grupo intervenção. Destas, 10 eram interação varfarina-alimento. Ocorreram 2 interações com ibuprofeno; 3 com fluconazol; uma com atorvastatina e 2 com medicamentos ayurvédicos. Por outro lado, foram detectadas 8 interações medicamentosas no grupo controle: 2 interações varfarina-alimento, 2 com fluconazol e 4 com atorvastatina (Lakshmi; James; Kirthivasan, 2013).

Em resultados de Stafford *et al.* (2011), foram detectadas as seguintes interações medicamentosas: amiodarona (33), aspirina, AINES, clopidogrel, heparina, enoxaparina (97), amoxicilina, ciprofloxacino, doxiciclina, metronidazol, roxitromicina, sulfametoxazol/trimetoprima (28) entre todos os participantes do estudo. Ademais, foram relatadas maiores interações medicamentosas com antimicrobianos no grupo controle em comparação ao grupo intervenção (Airee; Guirguis; Mohammad, 2009).

Adicionalmente, o local de estudo pode influenciar nos resultados, pois o manejo da terapia com a varfarina em pacientes chineses é considerada como desafiadora, devido a essa população demonstrar maior sensibilidade ao efeito do princípio ativo em comparação aos europeus, requerendo uma redução de 40 a 50% da dose do fármaco (Chan *et al.*, 2006). Ademais, questões culturais podem influenciar na terapia, como a utilização de práticas da medicina alternativa como o uso de medicamentos ayurvédicos (Lakshmi; James; Kirthivasan, 2013).

Esses resultados podem ter como justificativas a melhor adesão ao tratamento farmacológico, reforço da importância da monitorização do RNI, detecção e resolução de interações medicamentosas prejudiciais e melhor conhecimento dos participantes a respeito da terapia anticoagulante. Resultados, esses, advindos das intervenções farmacêuticas baseadas na filosofia do cuidado centrado nas necessidades dos usuários do medicamento.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os antagonistas de vitamina K podem ser uma alternativa terapêutica no manejo de pacientes que necessitam de anticoagulação, utilizando a Razão Normalizada Internacional para realizar o monitoramento desses pacientes. Essa classe farmacológica pode propiciar vários efeitos adversos relacionados à hemostasia sanguínea, necessitando de alternativas terapêuticas, como a inserção do profissional farmacêutico no manejo clínico da terapia medicamentosa.

Esses pacientes possuem características próprias, como a doença ou condição clínica que o anticoagulante foi prescrito, se estes utilizam outros medicamentos, o sexo e a idade. Apresentaram-se como as principais doenças e indicações clínicas nos estudos, a fibrilação atrial, trombose venosa profunda/embolismo pulmonar e acidente vascular cerebral. Tendo como maior quantidade de participantes do sexo masculino, em um intervalo de idade média de 46.8 a 74.4 anos.

Levando em consideração aos desfechos analisados, a maioria dos estudos demonstraram diferença significativa no monitoramento da Razão Normalizada Internacional entre os participantes expostos e não expostos ao cuidado farmacêutico. Sendo as porcentagens de RNI dentro da faixa terapêuticas dos expostos ao cuidado farmacêutico maiores que os não expostos, resultando em um melhor monitoramento deste resultado laboratorial desses usuários de antagonistas de vitamina K.

Além disso, no que tange às complicações relacionadas à anticoagulação, os participantes expostos às intervenções clínico-farmacêuticas apresentaram menos casos de eventos adversos relacionados a medicamentos e o risco a estes. Isto foi devido à educação em saúde provida por esses profissionais a respeito da terapia medicamentosa, identificação e resolução de problemas relacionados a medicamentos, identificação de interações medicamentosas, colaboração com outros profissionais de saúde, principalmente médicos para a construção de protocolos de manejo terapêutico, decisão conjunta de terapias medicamentosas e ajustes de doses, reforço da importância do monitoramento do RNI e melhor adesão medicamentosa a esta classe de anticoagulantes.

Destaca-se a necessidade dos profissionais farmacêuticos para utilizar dos preceitos filosóficos do cuidado farmacêutico em conjunto à farmacologia, fisiopatologia e análises clínicas, a fim de prover serviços farmacêuticos adequados aos usuários de vitamina k, melhorando potencialmente os desfechos clínicos e promovendo o uso racional de medicamentos.

Portanto, a inserção de práticas clínico-farmacêuticas baseadas nas melhores evidências científicas ao cuidado usual de pacientes, em colaboração com outros profissionais de saúde, possibilita um melhor controle do RNI e diminuição do risco de complicações relacionadas à farmacoterapia anticoagulante. Todavia, faz-se necessária a realização de estudos clínicos mais atuais, e revisões sistemáticas e meta-análises para obter-se uma evidência científica criteriosa e mais robusta. Outrossim, sugere-se a realização de estudos farmacoeconômicos para analisar o custo-benefício da inserção desse profissional no manejo de usuários de antagonistas de vitamina K.

REFERÊNCIAS

ABDULRHIM, Sara; SANKARALINGAM, Swondramalingam; IBRAHIM, Mohamed Izham Mohamed; AWAISU, Ahmed. The impact of pharmacist care on diabetes outcomes in primary care settings: An umbrella review of published systematic reviews. **Primary care diabetes**, v.14, n.5, p.393-400, 2020.

AIREE, Anita; GUIRGUIS, Alexander; MOHAMMAD, Rima. Clinical Outcomes and Pharmacists' Acceptance of a Community Hospital's Anticoagulation Management Service Utilizing Decentralized Clinical Staff Pharmacists. **The Annals of Pharmacotherapy**, v.43, n.1, p.621-628, 2009.

ALGHADEEER, Sultan; ALZHRANI, Abdullah; ALKHARASHI, Abdulrahman; MOHAMMED, Alarifi. Anticoagulation Control of Warfarin in Pharmacist-Led Clinics Versus Physician-Led Clinics: A Prospective Observational Study. **Risk Management and Healthcare Policy**, v.13, n.1, p.1175-1179, 2020.

ALTIOK, Ertunc; MARX, Nikolaus. Oral Anticoagulation. **Deutsches Ärzteblatt International**, v. 115, n.46, p. 776-738, 2018.

BARCELONA, Doris; FENU, Lara; MARONGIU, Francesco. Point-of-care testing INR: an overview. **Clinical chemistry and laboratory medicine**, v. 55, n. 6, p. 800 - 805, 2016.

BARTHOLOMEW, John. Update on the management of venous thromboembolism. **Cleveland Clinic Journal of Medicine**, v.84, n.3, p.39-46, 2017.

BELYAEV, Alesksey; FEDOTOVA, Irina. Molecular mechanisms of catch bonds and their implications for platelet hemostasis. **Biophysical Reviews**, v. 15, n.1, p. 1233 -1256, 2023.

BERNTORP, Erik; SALVAGNO, Gian Luca. Standardization and Clinical Utility of Thrombin- Generation Assays. **Seminars in Thrombosis and Hemostasis**, v. 34, n. 7, 2008.

BI, Yi-An; LIN, Jian; MATHIALAGAN, Sumathy; TYLASKA, Laurie; CALLEGARI, Ernesto; RODRIGUES, David; VARMA, Manthena. Role of Hepatic Organic Anion

Transporter 2 in the Pharmacokinetics of R- and S- Warfarin: *In vitro* Studies and Mechanistic Evaluation. **Molecular Pharmaceutics**, v. 15, n. 3, p. 1284 - 1295, 2018.

CARPENTER, Mary; BERRY, Holly; PELLETIER, Allen. Clinically Relevant Drug-Drug Interactions in Primary Care. **American Family Physician**, v.99, n.9, p.558-564, 2019.

CATURANO, Alfredo; GALIERO, Raffaele; PAFUNDI, Pia Clara. Atrial Fibrillation and Stroke. A Review on the Use of Vitamin K antagonists and Novel Oral Anticoagulants. **Medicina**, v.55, n.10, p.617, 2019.

CAZARIM, Maurilio de Souza; CRUZ-CAZARIM, Estael Luzia Coelha; BOYD, Kathleen; WU, Olivia; NUNES, Altacílio Aparecido. Effect of Medication Therapy Management by Pharmaceutical Care on Blood Pressure and Cardiovascular Risk in Hypertension: A Systematic Review, Meta-Analysis, and Meta-Regression. **Pharmaceutics**, v.16, n.6, p.845, 2023.

CHAUDHARI, Suraj; MHASKE, Prajakta; SHIRKHEDKAR, Atul. A Brief Review on Determination of Acenocoumarol in Biological and Pharmaceutical Specimens: Analytical Methodologies. **Critical reviews in analytical chemistry**, v.52, n.3, p.627-636, 2022.

CHAN, Fredic; WONG, Raymond; LAU, Wing-Hung; CHAN, Thomas; CHENG, Gregory; YOU, Joyce. Management of Chinese patients on warfarin therapy in two models of anticoagulation service - a prospective randomized trial. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 62, n.2, p.601-609, 2006.

CÎMPAN, Patricia Lorena; CHIRA, Romeo Ioan; MOCAN, Mihaela; ANTON, Florin Petru; FARCAS, Anca Daniela. Oral Anticoagulant Therapy - When Art Meets Science. **Journal of Clinical Medicine**, v.8, n.10, p.1747, 2019.

COMORETTO, Rosana Irene; REA, Federico; LUCENTEFORTE, Ersilia; MUGELLI, Alessandro; TRIFIRÒ, Gianluca; CASCINI, Silvia; ROBERTO, Giuseppe; CHINELLATO, Alessandro; FILIPPELLI, Amelia; CORRAO, Giovanni. Bleeding events attributable to concurrent use of warfarin and other medications in high-risk elderly: meta-analysis and

Italian population-based investigation. **European Journal of Clinical Pharmacology**, v. 64, p. 1061 - 1070, 2018.

CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA, RDC N° 585, de 29 de agosto de 2013.
Regulamenta as atribuições clínicas do farmacêutico e dá outras providências. CFF, 2013.

CONTI, Valeria; MANZO, Valentina; BELLIS, Emanuela De; STEFANELLI, Berenice; SELLITTO, Carmine; BERTINI, Nicola; CORBI, Graziamaria; FERRARA, Nicola; FILIPPELLI, Amelia. Opposite Response to Vitamin K Antagonists: A Report of Two Cases and Systematic Review of Literature. **Journal of personalized medicine**, v. 12, n. 10, 2022.

CRASKE, Miriam; HARDEMAN, Wendy; STEEL, Nicholas; TWIGG, Michael James. Pharmacist-led medication reviews: A scoping review of systematic reviews. **PLoS One**, v. 19, n.9, p.e0309729, 2024.

DORGALALEH, Akbar; FAVALORO, Emmanuel; BAHRAINI, Mehran; RAD, Fariba. Standardization of Prothrombin Time/International Normalized Ratio (PT/INR). **International Journal of Laboratory Hematology**, v. 43, p. 21- 28, 2021.

DREISCHULTE, Tobias; BEMT, Bart van den; STEURBAUT, Stephane. European Society of Clinical Pharmacy definition of the term clinical pharmacy and its relationship to pharmaceutical care: a position paper. **International Journal of Clinical Pharmacy**, v. 44, n. 4, p. 837 - 842, 2022.

DURAN-PARRONDO, Carmen; VAZQUEZ-LAGO, Juan; CAMPOS-LOPEZ, Ana; FIGUEIRAS, Adolfo. Impact of a Pharmacotherapeutic Programme on Control and Safety of Long-Term Anticoagulation Treatment, A Controlled Follow-Up Study in Spain. **Drug Safety**, v.34, n.6, p.399-500, 2011.

EICHINGER, Sabine. Reversing vitamin K antagonists: making the old new again. **Hematology The American Society of Hematology Education Program**, v. 1, p.605-611, 2016.

FANG, Margaret; GO, Alan; PRASAD, Priya; ZHOU, Hui; PARKS, Anna; DONGJIE, Fan; PORTUGAL, Cecilia; SUNG, Sue Hee; REYNOLDS, Kristi. Health-Related Quality of Life Associated with Warfarin and Direct Oral Anticoagulants in Venous Thromboembolism. **Thrombosis research**, v.216, p.97-102, 2022.

FANG, Zijun; ZHANG, He; GUO, Jiuchuan; GUO, Jinhong. Overview of therapeutic drug monitoring and clinical practice. **Talanta**, v.266, n.1, p.1249996, 2024.

FRANSEN, Tove Faber; NIELSEN, Michael Friberg Bruun; LINDHARDT, Christina Louise; ERIKSEN, Mette Brandt. Using the full PICO model as a search tool for systematic reviews resulted in lower recall for some PICO elements. **Journal of Clinical Epidemiology**, v. 127, p. 69-75, 2020.

FILOTHEUDOU, Anna; THEODOSIS-NOBELOS, Panagiotis; TRIANTIS, Charalampos. Role of pharmaceutical care in therapeutic regimens within the community pharmacy. **Ceska Slov Farm**, v. 72, n. 2, p. 70 -78, 2023.

GREGER, Jessica; BATES, Vernice; MECHTLER, Laszlo; GENGO, Fran. A Review of Cannabis and Interactions With Anticoagulant and Antiplatelet Agents. **Journal of Clinical Pharmacology**, v.60, n.4, p.432-438, 2020.

HALL, Deanne; BUCHANAN, Julianne; HELMS, Bethany; EBERTS, Matthew; MARK, Scott; MANOLIS, Chronis; PEELE, Pamela; DOCIMO, Anne. Health Care Expenditure and Therapeutic Outcomes of a Pharmacist-Managed Anticoagulation Service versus Usual Medical Care. **Pharmacotherapy**, v.31, n.7, p.686-694, 2011.

HEESTERMANS, Marco; POENOU, Géraldine; HAMZEH-COGNASSE, Hind; COGNASSE, Fabrice; BERTOLETTI, Laurent. Anticoagulants: A Short History, Their Mechanism of Action, Pharmacology, and Indications. **Cells**, v.11, n.20, p.3214, 2022.

HOLMES, Michel; HUNT, Beverley; SHEARER, Martin. The role of dietary vitamin K in the management of oral vitamin K antagonists. **Blood Reviews**, v.26, p. 1- 14, 2012.

JACKSON, S.; PETERSON, G.; VIAL, J.; JUPE, M. Improving the outcomes of anticoagulation: an evaluation of home follow-up of warfarin initiation. **Journal of Internal Medicine**, v.256, n.1, p.137-144, 2004.

JOHNSON, Julie; CAVALLARI, Larisa. Warfarin Pharmacogenetics. **Trends in Cardiovascular Medicine**, v. 25, n.1, p. 33-41, 2015.

JOKANOVIC, Natali; TAN, Edwin Ck; SUDHAKARAN, Sreeja; KIRKPATRICK, Carl; DOOLEY, Michael; RYAN-ATWOOD, Taliesin; BELL, Simon. Pharmacist-led medication review in community settings: An overview of systematic reviews. **Research in social and administrative pharmacy**, v.13, n.4, p.661-685, 2017.

KAMAL, Arif; TERFERI, Ayalew; PRUTHI, Rajiv. How to Interpret and Pursue an Abnormal Prothrombin Time, Activated Partial Thromboplastin Time, and Bleeding Time in Adults. **Concise Review for Clinicians**, v. 82, n. 7, p. 864 - 873, 2007.

KASPERKIEWICZ, Kinga; PONCZEK, Michael; OWCZAREK, Jacek; GUGA, Piotr; BUDZISZ, Elzbieta. Antagonists of Vitamin K - Popular Coumarin Drugs and New Synthetic and Natural Coumarin Derivates. **Molecules**, v.25, n.6, p.1465, 2020.

KATTULA, Sravya; BYRNES, James; WOLBERG, Alisa. Fibrinogen and fibrin in hemostasis and thrombosis. **Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology**, v.37, n.3, p.13-21, 2017.

KAYE, Justin; SCHULTZ, Lauren; STEINER, Heidi; KITTLES, Rick; CAVALLARI, Larisa; KARNES, Jason. Warfarin Pharmacogenomics in Diverse Populations. **Pharmacotherapy**, v.37, n.9, p.1150-1163, 2017.

KENDRICK, Jennifer; CARR, Roxane; ENSOM, Mary. Pediatric Obesity: Pharmacokinetics and Implications for Drug Dosing. **Clinical Therapeutics**, v.37, n.9, p.1897-1923, 2015.

KUIJPERS, Marijke; HEEMSKERK, Johan; JURK, Kerstin. Molecular Mechanisms of Hemostasis, Thrombosis and Trombo-Inflammation. **International Journal of Molecular Sciences**, v.23, n.10, p.5825, 2022.

LALONDE, Lyne; MARTINEAU, Josée; BLAIS, Normand; MONTIGNY, Martine; GINSBERG, Jeffrey; FOURNIER, Martine; BERBICHE, Djamal; VANIER, Marie-Claude; BLAIS, Lucie; PERREAULT, Sylvie; RODRIGUES, Isabel. Is long-term pharmacist-managed anticoagulation service efficient? A pragmatic randomized controlled trial. **American Heart Journal**, v.156, n.1, 2008.

LAKSHIMI, R.; JAMES, E.; KIRTHIVASAN, R. Study on Impact of Clinical Pharmacist's Interventions in the Optimal Use of Oral Anticoagulants in Stroke Patients. **Indian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 75, n.1, p.53-59, 2013.

LAPOSTOLLE, Frédéric; SIGURET, Virginie; MARTIN, Anne-Céline; PAILLERET, Claire; VIGUÉ, Bernard; ZERBIB, Yves; TAZAROURTE, Karim. Vitamin K antagonists and emergencies. **European Journal of Emergency Medicine**, v.25, n.6, p.378 -386, 2018.

LEE, Ming Ta Michael; KLEIN, Teri. Pharmacogenetics of warfarin: challenges and opportunities. **Journal of Human Genetics**, v.58, n.6, p. 334-338, 2013.

LEITE, Paula Mendonça; MARTINS, Maria Auxiliadora Parreiras; CARVALHO, Maria das Graças; CASTILHO, Rachel Oliveira. Mechanisms and interactions in concomitant use of herbs and warfarin therapy: An updated review. **Biomedicine and Pharmacotherapy**, v.143, p.112103, 2021.

LIMA, Tiago Aparecido Maschio de; FAZAN, Eduardo Roberto; PEREIRA, Luis Lenin Vicente; GODOY, Moacir Fernandes de. Acompanhamento farmacoterapêutico em idosos. **Arquivos de Ciências da Saúde**, v.23, n.1, p.52, 2016.

LINKINS, Lori-Ann. Bleeding risks associated with vitamin K antagonists. **Blood Reviews**, n.1, v. 27, p. 111-118, 2013.

MAR, Philip; GOPINATHANNAIR, Rakesh; GENGLER, Brooke; CHUNG, Mina; PEREZ, Arturo; DUKES, Jonathan; EZEKOWITZ, Michael; LAKKIREDDY, Dhanunjaya; LIP, Gregory; MILETELLO, Mike; NOSEWORTHY, Peter; REIFFEL, James; TISDALE, James; OLSHANSKY, Brian. Drug Interactions Affecting Oral Anticoagulant Use. **Circulation Arrhythmia and electrophysiology**, v.15, n.6, p.e007956, 2022.

MIN, Luo; BIN, Wu; FENG-BO, Wu; NA, Su; TING, Xu. Impact of pharmacist-participated anticoagulation service on warfarin therapy management: A systematic review. **Chinese Pharmaceutical Journal**, v. 50, n. 6, p. 554 – 558, 2015.

MAHABOOB, Sirajudenn; GANESH, Gonna Nandhi Krishnan; ARUN, Kanniyappan Parthasarathy; RAJENDRAN, Sankham Devendran. Various Factors Influencing the Enantiomers of Warfarin Pharmacokinetics: A Systematic Review of Population Pharmacokinetics. **Journal of Pharmacology and Pharmacotherapeutics**, v. 14, n.3, p. 178 -186, 2023.

MEKAJ, Ymer; MEKAJ, Agon; DUCI, Shkelzen; MIFTARI, Ermira. New oral anticoagulants: their advantages and disadvantages compared with vitamin K antagonists in prevention and treatment of patients with thromboembolic events. **Therapeutics and Clinical Risk Management**, v. 11, n.1, 2015.

MINNO, Alessandro Di; FRIGERIO, Beatrice; SPADARELLA, Gaia; RAVANI, Alessio; SANSARO, Daniela; AMATO, Mauro; KITZMILLER, Joseph; PEPI, Mauro; TREMOLI, Elena; Baldassarre. Old and new oral anticoagulants: Food, herbal medicines and drug interactions. **Blood reviews**, v.31, n.4, p.193-203, 2017.

NECHIPURENKO, Dmitry Yu; PANTELEEV, Mikhail; SINAURIDZE, Elena; TROYANOVA, K.; MEGALINSKY, Dmitri; PODOPLELOVA, Nadezhda; SHIBEKO, Alexey; BALANDINA, Anna; KOLTSOVA, Ekaterina; ATAULLAKHANOV, Fazoil Inoyatovich. Mechanisms Involved in Regulation of Blood Coagulation: History of Research and Perspectives. **Biophysics**, v. 68, n. 1, p. 52 -62, 2023.

PASTORI, Daniele; CORMACI, Vito Maria; MARUCCI, Silvia; FRANCHINO, Giovanni; SOLE, Francesco Del; CAPOZZA, Alessandro; FALLARINO, Alessia; CORSO, Chiara; VALERIANI, Emanuele; MENICHELLI, Danilo; PIGNATELLI, Pasquale. A Comprehensive Review of Risk Factors for Venous Thromboembolism: From Epidemiology to Pathophysiology. **International Journal of Molecular Sciences**, v.24, n.4, p.3169, 2023.

PENGO, Vittorio; DENAS, Gentian. Optimizing quality care for the oral vitamin K antagonists (VKAs). **Hematology American Society of Hematology Education Program**, v.1, n.1, p. 332-338, 2018.

PENTTILÄ, Tero; LEHTO, Mika; NIIRANEN, Jussi; MEHTÄLÄ, Juha; KHANFIR, Houssem; LASSILA, Riitta; RAATIKAINEN, Pekka. Differences in the risk of stroke, bleeding events, and mortality between female and male patients with atrial fibrillation during warfarin therapy. **European Heart Journal**, v.5, n.1, p.29-36, 2019.

RAIISI, Fatma; STEWART, Derek; FERNANDEZ-LLIMOS, Fernando; SALGADO, Teresa; MOHAMED, Moustafa Fahmy; CUNNINGHAM, Scott. Clinical pharmacy practice in the care of Chronic Kidney Disease patients: A systematic review. **International Journal of Clinical Pharmacy**, v.41, n.3, p.630-666, 2019.

SÁEZ-BENITO, Ana; BERENQUER, Nuria; MAGALLÓN, Rosa; OLIVÁN, Bárbara; EZQUERRA, Leyre; SÁEZ-BENITO, Loreto. Clinical, economic, and humanist impact of a multidisciplinary medication review with follow-up for anticoagulated patients treated with vitamin K antagonists in primary care: A cluster randomised controlled trial. **Research in social and administrative pharmacy**, v.12, n.19, p.1570-1578, 2023.

SAGRIS, Marios; VARDAS, Emmanouil; THEOFILIS, Panagiotis; ANTONOPOULOS, Alexios; OIKONOMOU, Evangelos; TOUSOULIS, Dimitris. Atrial Fibrillation: Pathogenesis, Predisposing Factors, and Genetics. **International Journal of Molecular Sciences**, v.23, n.1, p.6, 2021.

SAKSENA, Devendra; MURALIDHARAN, Srinivasan; MISHRA, Yugal; KANHERE, Vivek; MOHANTY, Bipin Bihari; SRIVASTAVA, Praven; MANGE, Jagdish; PURANIK, Manish; NAIR, Manoj; GOEL, Pankaj; SRIVASTAVA, Pankaj; KRISHNAN, Mohan; NAMBALA, Sathyaki; RAJA, Vikrama. Anticoagulation Management in Patients with Valve Replacement. **The Journal of The Association of Physicians of India**, v.66, n.1, p.59-74, 2018.

SANG, Yaqiu; ROEST, Mark; LAAT, Bas de; GROOT, Philip; HUSKENS, Dana. Interplay between platelets and coagulation. **Blood Reviews**, v. 46, p.100733, 2021.

SCHNEIDER, Aline; NUNES, Paula Lorenzoni; KLEIBERT, Karine Raquel Uhdich; COLET, Christiane de Fatima; WINKELMANN, Eliane Roseli. Pharmacotherapeutic follow-up of patients on warfarin in primary care: randomized clinical trial. **Revista Colombiana de Ciencias Químico-Farmacéuticas**, v.51, n.3, 2022.

SCRIDON, Alina. Platelets and Their Role in Hemostasis and Thrombosis - From Physiology to Pathophysiology and Therapeutic Implications. **International Journal of Molecular Sciences**, v.23, n.21, p.12772, 2022.

SELF, Timothy; OWENS, Ryan; SAKAAN, Sami; WALLACE, Jessica; SANDS, Christopher; HOWARD-TOMPSON, Amanda. Effect of diseases on response to vitamin K antagonists. **Current medical research and opinion**, v.32, n.4, p.613-620, 2016.

SOUSA, Luís Manuel Mota; MARQUES-VIEIRA, Cristina; SEVERINO, Sandy; ANTUNES, Vanessa. A metodologia de revisão integrativa da literatura em enfermagem. **Revista investigação em enfermagem**, v.1, n.1, p.17-16,2017.

SOUZA, Lysandra Barbosa de; SOUZA, Dayana Matos de; SOUZA, Shiara Martins de; SILVA, Daniel Rodrigues da; AGUILAR, Naidilene Chaves. Importância do Farmacêutico Clínico no Uso seguro e Racional de Medicamentos no âmbito hospitalar. **Pensar Acadêmico**, v.16, n.1, p.109-124, 2018.

SOUZA, Marcela Tavares; SILVA, Michelly Dias; CARVALHO, Rachel. Revisão integrativa: o que é e como fazer. **Einstein**, v. 8, n. 1, p.102-06, 2010.

STARIKOVA, Eleonora; MAMMEDOVA, Jennet; POREMBSKAYA, Olga. Thrombin in the Crossroad Hemostasis and Inflammation. **Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology**, v. 59, n. 5, p. 1710 – 1739, 2023.

STAERK, Laila; SHERER, Jason; KO, Darae; BENJAMIN, Emelia; HELM, Robert. Atrial Fibrillation: Epidemiology, Pathophysiology, and Clinical Outcomes. **Circulation research**, v.120, n.9, p.1501-1517, 2017.

STAFFORD, Leanne; PETERSON, Gregory; BEREZNICKI, Luke; JACKSON, Shane; TIENEN, Ella; ANGLE, Manya; BAJOREK, Beata; MCLACHLAN, Andrew; MULLAN, Judy; MISAN, Gary; GAETANI, Luigi. Critical Outcomes of a Collaborative, Home-based Post-discharge Warfarin Management Service. **Ambulatory Care**, v. 45, n.1, p.325-334, 2011.

TAN, Sze Ling; YONG, Zai Yang; LIEW, Jerry Ee Siung; ZAINAL, Hadzliana; SIDDIQUI, Sania. How confident are pharmacists in providing pharmaceutical care on anticoagulants? A cross-sectional, self-administered questionnaire study in Borneo, Malaysia. **Journal of Pharmaceutical Policy and Practice**, v. 14, n. 97, 2021.

TAN, Christina San San; LEE, Shaun When Huey. Warfarin and food, herbal or dietary supplement interactions: A systematic review. **British Pharmacological Society**, v. 87, n. 2, p. 352 - 374, 2021.

TSAKIRIS, Dimitrios; GALVRIILAKI, Eleni; CHANOU, Loanna; MEYER, Sara. Hemostasis and complement in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: clinical significance of two interactive systems. **Bone Marrow Transplantation**, v.59, n.1, p.1349-1359, 2024.

VERRET, Lucie; COUTURIER, Justine; ROZON, Andréanne; SAUDRAIS-JANECEK, Sarah; ST-ONGE, Amélie; NGUYEN, Angela; BASMADJIAN, Arsène; TREMBLAY, Simon; BROUILLETTE, Denis; DENUS, Simon de. Impact of a pharmacist-led warfarin self-management program on quality of life and anticoagulation control: a randomized trial. **Pharmacotherapy**, v.32, n.10, p. 871-879, 2012.

VIOLI, Francesco; LIP, Gregory Yh; PIGNATELLI, Pasquale; PASTORI, Daniele. Interaction Between Dietary Vitamin K Intake and Anticoagulation by Vitamin K Antagonists: Is It Really True? A Systematic Review. **Medicine**, v. 95, n. 10, 2016.

WANG, Mei; ZERAATKAR, Dena; OBEDA, Michael; LEE, Munil; GARCIA, Cristina; NGUYEN, Laura; AGARWAL, Arnav; AL-SHALABI, Farah; BENIPAL, Harsukh; AHMAD, Afreen; ABBAS, Momina; VIDUG, Kristina; HOLBROOK, Anne. Drug-drug

interactions with warfarin: A systematic review and meta-analysis. **British Pharmacological Society**, v.87, p. 4051-4100, 2021.

WARTENBERG, Naomi; DAMEN, Nikki; HERSBERGER, Kurt Eduard; ANTONIOU, Stavros; ARNET, Isabelle; BEMT, Bart. The impact of pharmaceutical care interventions on the effective and safe use of oral anticoagulants: A systematic review. **International Journal of Clinical Pharmacy**, v. 39, n. 1, p. 249 – 250, 2017.

WITT, Daniel; SADLER, Melanie; SHANAHAN, Roberta; MAZZOLI, Georgann; TILLMAN, Donald. Effect of a Centralized Clinical Pharmacy Anticoagulation Service on the Outcomes of Anticoagulation Therapy. **Chest**, v.127, v.5, p.1515-1522, 2005.

WOLF, Jonas Michel; WOLF, Lucas Michel. Fases Pré-analítica, analítica e pós-analítica no monitoramento laboratorial da anticoagulação com antagonistas da vitamina K. **Clinical and Biomedical Research**, v.37, n.2, p.125-131, 2017.

ZAPATA, Lorenzo Villa; HANSTEN, Philip; PANIC, Jennifer; HORN, John; BOYCE, Richard; GEPHART, Sheila; SUBBIAN, Vignesh; ROMERO, Andrew; MALONÈ, Daniel. Risk of Bleeding with Exposure to Warfarin and Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Thrombosis and Haemostasis**, v.120, n.7, p. 1066 - 1074, 2020.

ZHENG, Ping; MO, Liqian; ZHAO, Boxin; LI, Liren; CEN, Baihong; XU, Zhongyuan; LI, Yilei. Pharmaceutical care model in precision medicine in China. **Farmacia hospitalaria**, v.47, n.5, p.218-223, 2023.

ZIRLIK, Andreas; BODE, Christoph. Vitamin K antagonists: relative strengths and weaknesses vs. direct oral anticoagulants for stroke prevention in patients with atrial fibrillation. **Journal of Thrombosis and Thrombolysis**, v. 43, n. 3, p. 365 - 379, 2017.

ZHAI, Xiao-Bo; GU, Zhi-Chun; LIU, Xiao-Yan. Clinical pharmacist intervention reduces mortality in patients with acute myocardial infarction: a propensity score matched analysis. **European Journal of Hospital Pharmacy**, v. 26, n.5, p. 248 - 252, 2019.