

Uso Crónico de Anticoagulante Oral Implicaciones para el Control de Niveles Adecuados

Francieli Giachini Esmerio, Emiliane Nogueira Souza, Tiago Luz Leiria, Rosana Lunelli, Maria Antonieta Moraes
Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul, da Fundação Universitária de Cardiologia (IC/FUC), Porto Alegre, RS - Brasil

Resumen

Fundamento: Dosis inapropiadas y subterapéuticas anticoagulantes pueden resultar en serias complicaciones tromboembólicas. El uso de esta terapéutica requiere especial atención y precisa un seguimiento clínico y analítico riguroso.

Objetivo: Identificar factores asociados al control adecuado de los niveles de anticoagulación oral, verificando el conocimiento y la percepción de los pacientes relacionados a la terapéutica empleada.

Métodos: Estudio transversal que incluyó a 140 pacientes seguidos en el ambulatorio de anticoagulación oral, desde noviembre de 2005 a junio de 2006. Se elaboró y se aplicó un cuestionario estructurado para la obtención de características clínicas, conocimiento sobre la terapéutica, adhesión al tratamiento (test de Morisky) y percepción del paciente.

Resultados: Las principales indicaciones para uso de anticoagulación oral fueron fibrilación atrial (61,4%) y prótesis metálica (55%). El tiempo de uso varió entre 24 y 72 meses, y el fenprocumona (58%) fue el más empleado. Con relación a la percepción de la terapéutica, el 95% de los pacientes mencionaron preocupación con el uso diario de esta medicación. La realización periódica de análisis de sangre (21,4%) y el tomar anticoagulación oral rigurosamente (12,8%) fueron comprendidos como limitantes. Se observó conocimiento adecuado entre los pacientes con international normalized ratio (INR) fuera del intervalo (64%) y en la adhesión entre los pacientes con INR dentro del intervalo terapéutico (54%), aunque sin significancia estadística.

Conclusión: Los resultados de este estudio mostraron una prevalencia de pacientes en uso de anticoagulación oral con el INR dentro de los valores ideales, aunque haya sido grande el porcentaje de pacientes no adheridos a la terapéutica. El conocimiento insatisfactorio con relación a la terapéutica empleada y al autocuidado se vuelve evidente en esa población. (Arq Bras Cardiol 2009; 93(5) : 538-542)

Palabras clave: Anticoagulantes, uso de medicamentos, controle de medicamentos.

Introducción

Aunque el uso del anticoagulante oral sea efectivo, hay riesgos asociados, y las estimativas anuales están entre el 2% y el 8% para riesgo de hemorragia y el 1%-3% en la falla del tratamiento. Esto hace importante decidir el momento adecuado en que el paciente deberá iniciar el tratamiento o modificar la dosis de la terapia medicamentosa¹. El uso de estas drogas exige un control especial en razón de las complicaciones hemorrágicas, lo que hace imprescindible un seguimiento clínico y analítico riguroso por medio de la evaluación del equipo multidisciplinario. La terapia medicamentosa con anticoagulante oral está considerada factor de seguridad para el paciente, siendo necesaria una mayor atención al aspecto de adhesión a la medicación por parte de los profesionales de salud. La baja adhesión a los medicamentos prescritos

y por consiguiente al tratamiento clínico propuesto genera impactos negativos sobre todos los aspectos de los cuidados a la salud, costos excesivos y subutilización de los recursos de tratamiento disponibles, además de serias consecuencias para los pacientes y un aumento de eventos negativos en las enfermedades crónicas.

En sus estudios, Sawicki² y Newall et al³ describen un programa de orientación para pacientes a respecto del propio ajuste y manejo de la anticoagulación oral, en el cual el riesgo de cualquier complicación dependerá del tiempo en que el medicamento se utiliza y de la seriedad del control de INR, por medio de exámenes de laboratorio frecuentes, para ajuste de las dosis. Samsa et al.⁴ y Hirsh et al.⁵ refuerzan que, para un paciente portador de válvula mecánica, mantener la anticoagulación a largo plazo significa adherir a un régimen medicamentoso para el resto de su vida.

Algunos estudios⁶⁻⁸ han mostrado factores que interfieren en el control de los niveles de anticoagulación, incluyendo factores socioeconómicos, fisiológicos, psicológicos y emocionales.

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud⁹, la

Correspondencia: Maria Antonieta Moraes •
Rua Miguel Couto, 335/602 – Menino Deus - 90850-050
Porto Alegre, RS - Brasil
E-mail: antonieta_moraes@uol.com.br, editoracao@cardiologia.org.br
Artículo recibido el 19/12/07; revisado recibido el 06/05/08;
aceptado el 25/06/08

baja adhesión a los medicamentos constituye hoy un gran desafío para la mejora de las condiciones de salud en ámbito mundial. Estas conclusiones demuestran la necesidad de mayores aclaraciones sobre la utilización de las drogas por parte del equipo para este grupo de pacientes. En este contexto, este estudio tuvo por objetivo identificar factores asociados al control adecuado de los niveles de anticoagulación oral, verificando el conocimiento y la percepción de los pacientes en lo tocante a la terapéutica empleada.

Métodos

Se trata de un estudio transversal, con pacientes seguidos en el ambulatorio de anticoagulación oral, de un hospital especializado en cardiología en Rio Grande do Sul, en el período de noviembre de 2005 a junio de 2006. En el ambulatorio de anticoagulante oral, los pacientes realizaron controles de laboratorio regulares de INR, siendo atendidos cerca de 1.200 pacientes/mes. Fueron elegibles para el estudio pacientes \geq de 18 años, en uso de anticoagulante oral y que aceptaron responder a las preguntas de la investigación.

Se elaboró un cuestionario con preguntas relacionadas a los siguientes aspectos: características clínicas y demográficas, adhesión al tratamiento, conocimiento sobre la terapéutica y percepción del paciente acerca del uso de anticoagulante oral. Para evaluar la adhesión a la terapéutica, se utilizó el test de Morisky⁷, que es un instrumento validado y aplicable en los diferentes tipos de terapia medicamentosa. Este test se compone de cuatro preguntas objetivas como una forma normalizada de medida, que evalúa el comportamiento del paciente frente al uso del medicamento prescrito. Las preguntas de este instrumento abordan horario, olvido, síntomas y efectos colaterales. El test de Morisky clasifica como pacientes con mayor adhesión a aquellos con mayor número de aciertos. Se consideraron INR dentro y fuera de los niveles terapéuticos preconizados, el promedio de cinco medidas de INR de cada paciente. Para analizar el conocimiento de los pacientes en cuanto al uso del anticoagulante, se elaboraron dos preguntas relacionadas al objetivo de la terapéutica y al principal efecto adverso. Se consideró conocimiento adecuado el acierto de ambas preguntas. Para identificar la percepción del paciente sobre el uso del anticoagulante oral, seis preguntas fueron calificadas de modo de totalizar un score de 1 a 100 puntos, para lo cual se atribuyó un número ordinal a cada respuesta, iniciando con el número 1 para la respuesta, que implica una peor percepción sobre la terapéutica.

Para verificar las dificultades en la adhesión a la terapéutica preconizada, se consideraron el relato verbal de los pacientes y la percepción del entrevistador. Se consideraron los aspectos socioeconómicos, como edad, escolaridad, costos para transporte y medicaciones, aspectos fisiológicos, como interacción entre medicaciones, uso de medicaciones múltiples, dieta con restricciones, presencia de enfermedades asociadas y limitación física para desplazamiento, y aspectos emocionales, como negación de la enfermedad, historia de depresión, problemas de orden personal y nivel cognitivo, que es la capacidad del individuo de comprender, aplicar, analizar o sintetizar su condición de salud¹⁰.

Este proyecto fue aprobado por el Comité de Ética en

Investigación de la institución y todos los pacientes firmaron el término de consentimiento libre e informado. Las variables categóricas se describieron por medio de frecuencias absolutas y relativas, y las variables continuas se describieron con promedio y desviación estándar o mediana e intervalo intercuartílico (percentiles 25 y 75) conforme siguieran o no la distribución normal. Para la comparación entre las variables categóricas, se utilizó el test χ^2 de Pearson, con corrección de continuidad cuando fue necesario. Para comparar los promedios entre grupos se utilizó el test t de Student, según se respetaran o no los presupuestos paramétricos. Se utilizó un nivel de significancia $\alpha = 0,05$.

Resultados

Características clínicas y demográficas

Se incluyeron 140 pacientes en uso de anticoagulante oral, con edad promedio de $60 \pm 11,5$ años. La principal indicación para el uso de esta terapia medicamentosa fue la

Tabla 1 – Características de la población atendida en el ambulatorio de anticoagulación (n = 140)

Características	n (%)
Edad**	60 \pm 11,55
Género femenino	71 (50,7)
Caucásicos	129 (92,1)
Escolaridad	
Enseñanza Primaria	117 (83,6)
Enseñanza Secundaria	15 (10,7)
Ingreso en salarios mínimos*	1,31 \pm 0,71
Anticoagulante oral	
Fenprocumona	81 (58,0)
Warfarina	59 (42,0)
Tiempo uso ACO [†]	48 (24-72)
Principales indicaciones	
Fibrilación atrial	86 (61,4)
Prótesis metálica	76 (55,0)
Infarto agudo miocardio	32 (22,9)
Insuficiencia cardíaca	10 (7,1)
Tromboembolismo pulmonar	9 (6,4)
Comorbilidades	
Hipertensión arterial sistémica	96 (69,3)
Diabetes mellitus	37 (26,4)
Cardiopatía isquémica	33 (23,6)
Tabaquismo	16 (12,1)
Accidente vascular cerebral	13 (9,3)

* Variables continuas expresadas como promedio \pm desviación estándar o \dagger mediana y percentiles 25 y 75. Variables categóricas como n (%). ACO = anticoagulante oral.

Tabla 2 –Percepción relacionada a la terapéutica crónica con anticoagulante oral (n= 140)

Preguntas	n (%)
Preocupación en cuanto a la posibilidad de hemorragia	96 (68,6)
Limitaciones diarias por el uso de ACO	18 (12,8)
Presencia de hemorragia	46 (32,8)
Necesidad de transfusión	4 (2,9)
Incomodidad por la realización periódica de análisis	30 (21,4)
Preocupación con el uso diario de medicación	133 (95)
Score de porcentaje de puntos*	67,8 ± 12,8

* Variable continua expresada en promedio ± desviación estándar, categóricas expresadas en n (%).

fibrilación atrial (61,4%), seguida de pacientes portadores de prótesis metálica (55%). Los anticoagulantes utilizados por esta población fueron la fenprocumona (58%) y la warfarina (42%), variando entre 24 y 72 meses de uso. Las comorbilidades asociadas más prevalentes fueron la hipertensión arterial sistémica (69,3%) y la diabetes mellitus (26,4%). Estos resultados se ilustran en la tabla 1.

Desempeño de las preguntas de percepción relacionadas a la terapéutica

Para identificar la percepción del paciente sobre el uso del anticoagulante oral, se calificaron seis preguntas de forma de totalizar un score de 0 a 100 puntos. Nuestros resultados mostraron que el promedio de ese score fue de 67,8 ± 12,8. Verificamos que el 95% de la muestra estudiada mencionó la preocupación relacionada al uso diario de esa medicación, y el 68,6% manifestó inseguridad con la posibilidad de presentar hemorragias. Nuestros hallazgos revelaron que la presencia de hemorragias ocurrió en el 32,8% de los casos, sin eventos trombóticos. Las cuestiones referentes a la realización periódica de exámenes de sangre y a tomar el anticoagulante oral rigurosamente fueron comprendidas como limitantes con el 21,4% y el 12,8%, respectivamente. Estos resultados se ilustran en la tabla 2.

INR dentro y fuera del intervalo terapéutico

Al comparar los pacientes con INR dentro y fuera de los niveles terapéuticos preconizados, nuestros hallazgos mostraron que el conocimiento de la terapéutica y la adhesión al anticoagulante oral fueron casi similares entre los dos grupos. Hubo una discreta prevalencia del conocimiento adecuado entre los pacientes con INR fuera del intervalo (64%) y en la adhesión entre los pacientes con INR dentro del intervalo terapéutico (54%), no demostrando diferencia estadísticamente significativa en esos resultados.

Entre las principales indicaciones para el uso de anticoagulante, los pacientes portadores de fibrilación atrial prevalecieron con INR dentro del intervalo terapéutico, como también predominaron los pacientes portadores de prótesis metálica con INR fuera del intervalo preconizado. Verificamos que hubo un mayor número de pacientes dentro

del intervalo terapéutico en uso de fenprocumona (62%) al compararlo con warfarina (38%). El nivel cognitivo (38,5%) y los aspectos emocionales y psicológicos (69,2%) fueron los factores que más contribuyeron para dificultar la adhesión dentro y fuera del intervalo, respectivamente. Los datos están en la tabla 3.

Discusión

En los últimos años, en cardiología clínica el uso de anticoagulantes orales tuvo su indicación ampliada y validada por diversos estudios clínicos^{11,12}. Aunque los anticoagulantes estén clínicamente indicados para prevenir eventos tromboembólicos, dosis inapropiadas y subterapéuticas para mantener el INR pueden resultar en serias complicaciones tromboembólicas. Pacientes que utilizan esta terapéutica presentan necesidades específicas, requieren especial atención y, por ello, precisan un seguimiento clínico y analítico riguroso para evaluación por parte del equipo de salud.

El presente estudio verificó que el 64% y el 54% de esa población atendida en el ambulatorio de anticoagulante tenían conocimiento adecuado con INR fuera del intervalo y con INR dentro del intervalo terapéutico, respectivamente. Hallazgos similares fueron descritos en un estudio que evaluó el impacto de la adhesión, del conocimiento y de la calidad de vida en el control del anticoagulante oral. Los resultados encontrados relatan que conocimiento sobre la terapéutica no está asociado al control adecuado de los niveles de anticoagulación⁶, aunque se esperase lo contrario, con todo, nuestro estudio confirmó estos hallazgos. Un estudio actual de cohorte prospectiva realizada en tres clínicas especializadas de Pensilvania, con el objetivo de determinar los efectos de la adhesión sobre el control de la anticoagulación, demostró en sus hallazgos que la baja adhesión es potencialmente el origen del control ineficiente de la anticoagulación. Esto refuerza el hecho de que, incluso los pacientes que recibieron educación sobre la importancia de la adhesión a la terapéutica presentaron dificultades para mantener un buen control de la anticoagulación¹³.

Otro estudio retrospectivo realizado por Nakkar et al¹⁴ evaluó el manejo con anticoagulante oral en 82 pacientes y evidenció que el promedio de uso de esa terapéutica fue de 17 años. De la muestra estudiada, el 19,5% presentaron, durante el tratamiento, algún evento adverso, y el 73% presentaron INR fuera del intervalo terapéutico, resaltando la importancia de programas de educación para esta población de pacientes, así como la necesidad de protocolos asistenciales para normalizar esta terapéutica entre los profesionales de la salud. Mantener esta terapéutica a largo plazo es una dura tarea, tanto para el equipo de salud como para el paciente. Insucesos tienden a elevar la morbilidad y mortalidad, lo que hace cada vez más significativa la preocupación con el manejo de la terapéutica empleada, que es onerosa para el sistema público de salud^{14,15}.

El anticoagulante más empleado fue la fenprocumona, con un tiempo promedio de uso entre 2 y 6 años, siendo la fibrilación atrial la principal indicación. No ocurrió ningún evento trombótico o hemorrágico significativo.

Al evaluar la percepción de los pacientes con relación a

Tabla 3 – International normalized ratio (INR) dentro y fuera del intervalo terapéutico de acuerdo con las características clínicas (n=139)

Factores relacionados	Internacional normalized ratio (INR)		P
	Dentro del intervalo terapéutico N = 50	Fuera del intervalo terapéutico N = 89	
Sexo			
Femenino	27 (54,0)	43 (48,3)	NS
Escolaridad			
Enseñanza Primaria	43 (86,0)	73 (62,9)	NS
Ingreso en salarios mínimos*	1,30 ± 0,67	1,3 ± 0,73	NS
Tiempo uso anticoagulante oral	48 (27-75)	39 (24-78)	NS
Conocimiento adecuado de la terapéutica	31 (62,0)	57 (64,0)	NS
Adhesión al anticoagulante oral			
Adherente	27 (54,0)	43 (48,3)	NS
Anticoagulante oral utilizado:			
Fenprocumona	30 (62,0)	50 (56,2)	NS
Warfarina	20 (38,0)	39 (43,8)	
Principales indicaciones:			
Fibrilación atrial	41 (80,0)	45 (50,6)	0,001
Prótesis metálica	22 (44,0)	54 (60,7)	NS
Infarto agudo miocardio	8 (16,0)	24 (27,0)	NS
Dificultades de adhesión:			
Aspectos socioeconómicos	11 (37,9)	18 (62,1)	NS
Nivel cognitivo	10 (38,5)	16 (61,5)	NS
Aspectos Emocionales	8 (30,8)	18 (69,2)	NS
Aspectos Fisiológicos	6 (35,3)	11 (64,7)	NS

Variables categóricas expresadas en n (%). *Variables continuas en promedio ± desviación estándar.

la terapéutica empleada, el promedio del score fue de 67,8 ± 12,8. Verificamos que las principales preocupaciones comprendidas como limitantes fueron el uso diario de las medicaciones por un largo período de tiempo, los efectos adversos de la droga y la necesidad de realización periódica de exámenes de sangre; estos factores pueden contribuir para el abandono del tratamiento. Datos similares en la bibliografía indican que la dosis única ayuda a mejorar los niveles de adhesión a los medicamentos¹⁶.

De acuerdo con el estudio realizado por Grinberg¹⁷, con el propósito de verificar estrategias de adhesión a la anticoagulación oral, la comprensión ineficaz del tratamiento propuesto es el principal responsable por el bajo control de enfermedades crónicas y eventos adversos, además de condiciones socioeconómicas, tales como ingreso, escolaridad, costo con transporte y medicaciones que implican la continuidad de la terapéutica.

A fin de evaluar en qué contexto de las orientaciones ocurren más deficiencias, dividimos las dificultades de adhesión en aspectos socioeconómicos, nivel cognitivo, aspectos emocionales y fisiológicos. Nuestros hallazgos muestran que la dificultad de adhesión encontrada en los pacientes dentro del intervalo terapéutico fue del 38,6% con relación al nivel cognitivo, y del 69,2% en lo que se refiere a los aspectos emocionales y psicológicos en los pacientes fuera del intervalo terapéutico preconizado. Estos resultados sugieren que hay lagunas entre lo que se orienta a los pacientes y lo que éstos realmente absorben de informaciones.

Vale recordar que existen diversos métodos de medida de la adhesión al tratamiento medicamentoso, y todos ellos con ventajas y desventajas; ninguno de ellos es considerado patrón oro. Entre los métodos más utilizados se destacan los clasificados por algunos autores¹⁷ como directos e indirectos. Los métodos directos se basan en técnicas analíticas que verifican si el medicamento fue administrado en la dosis y en la frecuencia necesaria, por medio de marcadores químicos de mayor permanencia en el organismo. La medida del nivel sérico de la droga presenta mayor exactitud, sin embargo su costo es elevado, además de ser un procedimiento invasivo. El monitoreo electrónico de apertura del envase también es efectivo, pero su costo también es alto. Los métodos indirectos incluyen entrevistas estructuradas, donaciones de medicamentos para los pacientes y conteo de comprimidos que sobraron en las consultas de retorno. Procedimientos muy utilizados en ensayos clínicos, sin embargo, están sujetos a manipulación por parte del individuo, y tampoco inspiran fidedignidad.

Investigaciones realizadas en el mundo entero han demostrado la importancia de investigaciones relacionadas a la adhesión al tratamiento medicamentoso y a los cambios de estilo de vida de los pacientes en uso de anticoagulante oral. Autores destaca que la calidad del control terapéutico para mantener los niveles ideales de INR y la adhesión a la terapéutica es baja, a causa de la carencia y/o fallas en los protocolos existentes y en razón de la no existencia de equipos de salud especializados para realizar programas educativos^{18,19}. La comprensión de factores determinantes de la terapéutica, así como la correcta forma de tomar las medicaciones, la prevención e identificación de los principales eventos adversos y la interacción entre droga y dieta remiten al éxito del tratamiento, hacen posible la adhesión y el alcance de los niveles ideales de anticoagulación y reducen la morbilidad y mortalidad en pacientes con terapia de largo plazo^{3,20}.

El pronóstico de pacientes en uso de anticoagulante oral depende no sólo de la terapéutica farmacológica, como también de aspectos no farmacológicos fundamentales para el tratamiento. Los pacientes necesitan seguimiento constante para recibir orientaciones a respecto del autocuidado, de la posibilidad de evento tromboembólico y de maneras de adaptación a la terapéutica empleada. La educación en salud es una de las atribuciones de los equipos que trabajan con esta población de pacientes, para ello es necesario que los profesionales desarrollen nuevas estrategias buscando mejorar la adhesión a la terapéutica.

Conclusiones

Los resultados de este estudio no muestran asociación entre las variables analizadas en los subgrupos dentro y fuera del intervalo terapéutico, evaluado por el INR. No obstante, a pesar de la prevalencia de pacientes en uso de anticoagulante oral con INR dentro de los valores preconizados, todavía hay una buena parte de pacientes que no adhieren a la terapéutica. El desarrollo de nuevas investigaciones, como estudios aleatorios, con estrategias sistemáticas de educación acerca de medidas terapéuticas no farmacológicas, es fundamental para buscar más evidencias sobre los problemas identificados y también para el desarrollo de protocolos asistenciales que identifiquen la no adhesión, con miras a minimizar las complicaciones y llenar las lagunas referentes al uso continuo de anticoagulante oral.

Referencias

1. Arnason T, Wells PS, Walraven C, Foster AJ. Accuracy of coding for possible warfarin complications in hospital discharge abstracts. *Thromb Res.* 2006; 118 (2):253-62.
2. Sawicki PT. A structured teaching and self-management program for patients for receiving oral anticoagulation: a randomized controlled trial. Working Group for the Study of Patient Self-Management of Oral Anticoagulation. *JAMA.* 1999; 281 (2): 145-50.
3. Newall F, Monagle P, Johnston L. Home INR monitoring of oral anticoagulant therapy in children using the CoaguCheck TM S point-of-care monitor and a robust education program. *Thromb Res.* 2006; 118 (5): 587-93.
4. Samsa G, Matchar DB, Dolor RJ, Wiklund I, Hedner E, Wygant G, et al. A new instrument for measuring anticoagulation-related quality of life: development and preliminary validation. *Health Qual Life Outcome.* 2004; 2: 22.
5. Hirsh J, Fuster V, Ansell J, Halperin JL. American Heart Association/ American College of Cardiology Foundation Guide to warfarin therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2003; 41 (9): 1633-52.
6. Davis NJ, Billett HH, Cohen HW, ArnsAten JH. Impact of adherence, knowledge, and quality of life on anticoagulation control. *Ann Pharmacother.* 2005; 39: 632-6.
7. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Medical Care.* 1986; 24: 67-74.
8. Yasaka M, Naritomi H, Minematsu K. Ischemic stroke associate with brief cessation of warfarin. *Thromb Res.* 2006; 118 (2): 290-3.
9. Adherence to long-term therapies. Evidence for action. World Health Organization. Geneva: World Health Organization, 2003. [acceso em 2007 Mar 2]. Disponible em: <http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherencereport/en/index.html>
10. Bloom BS, Engelhart MD, Furst EJ, Hill WH, Krathwohl DR. Taxonomia de

Potencial Conflicto de Intereses

Declaro no haber conflicto de intereses pertinentes.

Fuentes de Financiación

El presente estudio no tuvo fuentes de financiación externas.

Vinculación Académica

Este artículo forma parte de la tesis de Monografía de Residencia Integrada en Salud de Francieli Giachini Esmerio del Instituto de Cardiología de Rio Grande do Sul / Fundación Universitaria de Cardiología.

objetivos educacionais: domínio cognitivo. Porto Alegre: Globo, 1973.

11. Fredman MD. Oral anticoagulants: pharmacodynamics, clinical indications and adverse effects. *J Clin Pharmacol.* 1992; 32 (3): 196-209.
12. Fihn SD, Gadisseur AA, Pasterkamp E; van der Meer FJ, Breukink-Engbers WG, Geven-Boere LM, et al. Comparison of control and stability of oral anticoagulant therapy using acenocoumarol versus phenprocoumon. *Thromb Haemost.* 2003; 90 (2): 260-6.
13. Kimmel SE, Chen Z, Price M, Parker CS, Metlay NW, Christie JD, et al. The influence of patient adherence on anticoagulation control with warfarin. *Arch Intern Med.* 2007; 167: 229-35.
14. Nakkar N, Kaur R, John M. Outpatient oral anticoagulant management: an audit of 82 patients. *J Assoc Physicians India.* 2005; (53): 847-52.
15. Sawicki PT, Gläser B, Kleespies C, Stubbe J, Schimitz N, Kaiser T, et al. Self-management of oral anticoagulation: long-term results. *J Intern Med.* 2003; 254 (5): 515-6.
16. Leite SN, Vasconcellos MPC. Adesão à terapêutica medicamentosa: elementos para a discussão de conceitos e pressupostos adotados na literatura. *Ciência Saúde Coletiva.* 2003; 8 (3): 775-82.
17. Grinberg M. Entendo, aceito, faço: estratégia pró-adesão à anticoagulação oral. *Arq Bras Cardiol.* 2004; 82 (4): 309-12.
18. Yermiahu T, Arbelle JE, Shwartz D, Levy Y, Tractinsky N, Porath A. Quality assessment of oral anticoagulant treatment in Beer-Sheba district. *Int J Qual Health Care.* 2001; 13 (3): 209-13.
19. Duarte PS, Ciconelli RM. Instrumento para avaliação da qualidade de vida: genéricos e específicos. In: Diniz DP, Schor N. Guia de qualidade de vida. São Paulo: Manole, 2006. p.11-8.
20. Nakkar N, Kaur R. Knowledge base of clinicians regarding oral anticoagulant therapy in a teaching institution: a questionnaire survey. *J Assoc Physicians India.* 2004; (52): 868-72.