

## VARFARINA: ERROS DE MEDICAÇÃO, RISCOS E PRÁTICAS SEGURAS NA UTILIZAÇÃO

**A prevenção da ocorrência de eventos adversos envolvendo a varfarina é uma prioridade para a segurança do paciente.**

A varfarina é um derivado cumarínico que atua como antagonista da vitamina K, sendo utilizado na profilaxia e tratamento, agudo ou crônico, de diversas doenças tromboembólicas e suas complicações<sup>1,2</sup>. Tem se mostrado importante alternativa terapêutica desde o início da segunda metade do século XX, quando foi disponibilizado para comercialização<sup>1</sup>, reduzindo consideravelmente a mortalidade associada à fibrilação atrial, ao tromboembolismo arterial e venoso e às cardiomiopatias com fatores de risco para doenças tromboembólicas<sup>2,3,4</sup>.

No entanto, este medicamento apresenta ampla variabilidade de dose-resposta ao tratamento, sendo de baixo índice terapêutico, ou seja, a dose terapêutica é próxima da dose tóxica. Além disso, vários medicamentos interagem com a varfarina, modificando seu efeito anticoagulante. Os alimentos, especialmente aqueles que contêm vitamina K, também podem interagir, neste caso, reduzindo sua ação<sup>1,2,3,5</sup>. A presença de polimorfismos genéticos e a instabilidade no quadro clínico do paciente podem alterar a resposta farmacológica e contribuir para as amplas faixas das doses necessárias para obtenção do efeito terapêutico. Dificuldades na adesão e no acesso ao serviço de saúde também representam pontos críticos no tratamento. Esse conjunto de fatores é um desafio no manejo de pacientes em uso de varfarina, determinando a necessidade de criteriosa monitorização e individualização da farmacoterapia<sup>2</sup>.

A monitorização laboratorial é realizada pela Razão Normalizada Internacional (RNI), que é um exame calculado a partir da atividade de protrombina e reflete o tempo de coagulação sanguínea. A realização periódica do RNI durante o tratamento com varfarina é fundamental para possibilitar ajustes de dose e prevenir eventos adversos. O RNI-alvo é definido para cada indicação específica, sendo a faixa terapêutica mais comum entre 2,00 e 3,00<sup>1,3</sup>. A monitorização adequada visa garantir que as doses utilizadas favoreçam concentrações séricas dentro da faixa terapêutica e que as metas do tratamento proposto sejam alcançadas<sup>1,2,3,6</sup>. Todas estas peculiaridades fazem da varfarina um medicamento com alta frequência de erros de medicação.

Na atenção primária, os anticoagulantes são comumente associados a erros de medicação fatais, que são, muitas vezes, resultantes de monitorização laboratorial inadequada e interações medicamentosas clinicamente significativas, como aquelas com anti-inflamatórios não esteroidais, que potencializam o risco de sangramento associado à varfarina<sup>2,5</sup>. Já na atenção secundária, a varfarina está entre os dez medicamentos mais relacionados à ocorrência de erros de dispensação<sup>5</sup>. Nos Estados Unidos e na Austrália, os anticoagulantes encontram-se entre as cinco classes mais relacionadas aos incidentes com medicamentos<sup>5</sup>. A alta frequência de erros relata-

dos em todo mundo, aliada à gravidade dos danos que esses erros podem gerar, colocam a varfarina como um dos principais medicamentos potencialmente perigosos sinalizados pelo ISMP<sup>7</sup>.

Dessa forma, a prevenção da ocorrência de eventos adversos envolvendo a varfarina é uma prioridade para a segurança do paciente, devido à potencialidade de causar danos aos mesmos<sup>6</sup>. A anticoagulação insuficiente pode ocasionar a formação de coágulos e eventos tromboembólicos graves<sup>2,5</sup>. Já sobredoses de varfarina se manifestam principalmente por meio de hemorragias, de pequena ou grande magnitude, e ocorrem em até 5% dos pacientes tratados, sobretudo nos primeiros três meses de tratamento e quando o RNI se apresenta acima de 5,00<sup>2,3,5,8</sup>. Doses de vitamina K, calculadas de acordo com o RNI medido, são utilizadas para a reversão do quadro hemorrágico ou de situações de risco hemorrágico emite, como RNI acima de 8,00<sup>3</sup>. A disponibilidade de serviços ambulatoriais especializados no acompanhamento do uso de anticoagulantes orais pode contribuir para o seguimento especializado e prevenção de eventos adversos relacionados aos erros de medicação.

Os quadros a seguir apresentam recomendações gerais para o uso da varfarina, exemplos de erros de medicação, os riscos associados e as práticas seguras para preveni-los.

**Editores:** Ana Emília Ahouagi, Daniel Dias Ribeiro, Elaine de Andrade Azevedo, Emília Vitória da Silva, Maria Auxiliadora Parreiras Martins, Mariana Martins Gonzaga do Nascimento, Mário Borges Rosa, Tânia Azevedo Anacleto.

Copyright 2013. ISMP Brasil – Instituto para Práticas Seguras no Uso de Medicamentos. Todos os direitos reservados. É proibida a reprodução deste boletim por quaisquer meios ou processos existentes, especialmente programas de computador, internet, material gráfico, impressão, microfilmagem, fotografia, bem como a inclusão dos artigos em qualquer outro material que não seja do ISMP Brasil sem a prévia autorização dos editores, por escrito.

Av. do Contorno, 9215 - sl 502 - Prado - CEP 30110-064 - Belo Horizonte - Minas Gerais | Tel.: 55 31 3291-6242 | www.ismp-brasil.org | E-mail: ismp@ismp-brasil.org

## RECOMENDAÇÕES GERAIS PARA USO SEGURO DA VARFARINA

- Incluir a varfarina em listas de medicamentos potencialmente perigosos e divulgá-las na instituição<sup>1,9</sup>.
- Desenvolver e utilizar protocolos clínicos baseados na melhor evidência com foco no manejo clínico seguro de anticoagulantes orais, contemplando as condutas recomendadas em caso de anticoagulação excessiva<sup>1,2,9,10</sup>.
- Incorporar fluxogramas de apoio à decisão clínica e ferramentas de auxílio para o cálculo da dose de varfarina nos protocolos desenvolvidos<sup>2,9,11,12</sup>.
- Alertar os profissionais de saúde e os pacientes sobre os riscos graves de sobredose de varfarina.
- Desenvolver programa de treinamento para profissionais de saúde e divulgar informações sobre a prescrição, dispensação e administração de varfarina por meio da divulgação de boletins, informativos e outras publicações<sup>2,9</sup>.
- Adotar sistemas eletrônicos de prescrição e dispensação e desenvolver alertas que ressaltem o risco de toxicidade em doses elevadas de varfarina<sup>13</sup>.
- Verificar se o medicamento certo, na dose, via, hora e apresentação farmacêutica certas, está sendo administrado para o paciente certo, por um profissional que conheça a ação do medicamento, realize o registro e monitore seu efeito após a administração.
- Educar o paciente sobre o esquema terapêutico prescrito para que fique alerta e ajude a evitar possíveis erros de dispensação e administração<sup>9,11,12</sup>.
- Nos casos em que o paciente não for capaz de monitorar seu tratamento, por exemplo, idosos com dificuldades cognitivas, capacitar um familiar ou cuidador para auxiliar no monitoramento.
- Entregar, aos pacientes, folhetos informativos contendo informações sobre o risco de sobredose com varfarina e sobre interações com alimentos e medicamentos, bem como orientações para detecção precoce de sinais de toxicidade<sup>9</sup> como, por exemplo, sangramentos anormais na gengiva ou nariz, tosse, vômito ou urina com sangue, petéquias e fluxo menstrual aumentado.
- Implantar serviços ambulatoriais especializados no acompanhamento e manejo da utilização de anticoagulantes orais coordenados por profissionais de saúde<sup>1,2,11,14</sup> orientados por protocolos e fluxogramas desenvolvidos pela equipe multiprofissional.
- Encaminhar os pacientes que iniciaram terapia com varfarina para monitoramento em serviços ambulatoriais especializados no acompanhamento do uso de anticoagulantes orais<sup>11</sup>.
- Desenvolver indicadores voltados para segurança na utilização de anticoagulantes orais<sup>2,15</sup>.
- Realizar auditoria para avaliar se os processos de prescrição, dispensação e administração estão sendo executados da forma como foram planejados<sup>2,15</sup>.
- Compartilhar as experiências de erro ou quase erro envolvendo a varfarina e realizar análise de causa raiz para identificar falhas de processo e evitar a sua recorrência<sup>1,9</sup>.
- Desenvolver Análise de Modo e Efeito de Falha (FMEA) para identificar os pontos vulneráveis dos processos de trabalho e implantar estratégias para prevenção de erros envolvendo varfarina<sup>1</sup>.

TIPO DE ERRO	EXEMPLO DE ERRO DE MEDICAÇÃO ENVOLVENDO VARFARINA	CARACTERIZAÇÃO DO PROBLEMA E RISCOS ASSOCIADOS	PRÁTICAS SEGURAS RECOMENDADAS
<p><b>Erro na transição entre os níveis de atenção</b></p>	<p>Uma mulher de 61 anos foi admitida na unidade de emergência de um hospital com dor abdominal e sangramento. Ela havia recebido alta do hospital há três semanas, em uso de varfarina, devido a uma trombose venosa, com RNI=2,80. Durante a admissão, informou que estava usando uma dose de 5 mg/dia de varfarina e o resultado de seu RNI foi 12,00. Ela havia consultado o seu médico poucos dias após a alta e realizado um exame de sangue, mas não sabia o resultado. Seu médico saiu de férias e outro médico assumiu o acompanhamento. Entretanto, o seguimento da paciente não estava bem documentado no prontuário. Ela foi internada no hospital e tratada com vitamina K endovenosa e plasma fresco<sup>16</sup>.</p>	<p>Monitorização terapêutica inadequada da terapia inicial com varfarina.</p> <p>Falha na documentação das condutas terapêuticas.</p> <p>Conhecimento técnico insuficiente do paciente sobre o uso e monitorização da varfarina.</p> <p>Falta de coordenação entre os diversos níveis de assistência à saúde.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Registrar no prontuário do paciente o protocolo que está sendo seguido, os níveis de RNI pretendidos e atingidos, bem como as doses de varfarina prescritas<sup>9,16</sup>.</li> <li>• Organizar as informações laboratoriais do paciente no prontuário para que todos os membros da equipe possam acessar facilmente os resultados recentes e antigos<sup>6,9,11</sup>.</li> <li>• Nas transições entre diferentes serviços/níveis de atenção, encaminhar o histórico do paciente em uso de varfarina, bem como detalhes sobre a farmacoterapia e o monitoramento do RNI.</li> <li>• Realizar conciliação de medicamentos, sobretudo na transição entre diferentes níveis de atenção, a partir da obtenção de uma lista completa e atualizada dos medicamentos que o paciente utiliza em casa, compatibilizando-os com as prescrições médicas feitas na admissão, transferência, consultas ambulatoriais com outros médicos e alta hospitalar.</li> <li>• Orientar o paciente, ressaltando as informações relativas à segurança e monitoramento no uso da varfarina, discutir a respeito das metas a serem alcançadas com o RNI<sup>9,11,15</sup> e reavaliá-lo regularmente para garantir que ele seja capaz de monitorar seu próprio tratamento com este medicamento<sup>11</sup>.</li> <li>• Elaborar e entregar a todos os pacientes um “cartão de bolso”, no qual devem ser registrados os resultados de RNI e os ajustes de dose da varfarina, de modo a facilitar o acesso a essas informações por outros profissionais.</li> </ul>
<p><b>Erros de dispensação em farmácia comunitária e de administração em domicílio</b></p>	<p>Após a detecção de evento tromboembólico, um médico indicou varfarina para um paciente com dose de ataque de 10 mg nos dois primeiros dias, seguida de dose de manutenção inicial de 5 mg/dia. No 4º dia, o paciente foi até a farmácia do posto de saúde, pois seu medicamento, que deveria ser suficiente para uma semana, já havia acabado. O funcionário que o atendeu não observou que o paciente estava fazendo uso de dose de ataque desde o início do tratamento. No 7º dia o RNI era de 10,70. O paciente foi encaminhado para o ambulatório de anticoagulantes para administração endovenosa de vitamina K e monitoramento do risco de hemorragia. Algumas semanas depois, retornou para o acompanhamento na atenção primária<sup>17</sup>.</p>	<p>Orientação insuficiente ao paciente.</p> <p>Conhecimento técnico insuficiente dos profissionais envolvidos.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Evitar doses de ataque para medicamentos de alto risco, como a varfarina<sup>18</sup>.</li> <li>• Afixar etiquetas na embalagem do medicamento destacando a concentração e posologia prescritas.</li> <li>• Orientar o paciente verbalmente e por escrito sobre como será realizado o tratamento, o monitoramento e o ajuste de dose, e certificar-se de que o mesmo compreendeu as instruções<sup>9,11,14</sup>.</li> <li>• Promover a prática de verificação do resultado de RNI entre médicos e farmacêuticos antes de emitir ou dispensar prescrições com varfarina<sup>14</sup>.</li> <li>• Encaminhar os pacientes que iniciaram terapia com varfarina para monitoramento em serviços ambulatoriais especializados no acompanhamento do uso de anticoagulantes orais<sup>11</sup>.</li> </ul>

TIPO DE ERRO	EXEMPLO DE ERRO DE MEDICAÇÃO ENVOLVENDO VARFARINA	CARACTERIZAÇÃO DO PROBLEMA E RISCOS ASSOCIADOS	PRÁTICAS SEGURAS RECOMENDADAS
<b>Erro de interpretação e de informações sobre a farmacoterapia</b>	<p>A secretária de um médico, responsável por transmitir aos pacientes por telefone o resultado de RNI e os ajustes de dose de varfarina, interpretou erroneamente uma prescrição manuscrita onde estava anotado 1,5 mg/dia e orientou o paciente a tomar a dose de 15 mg/dia do medicamento. O paciente morreu de hemorragia gastrointestinal três semanas depois<sup>16</sup>.</p>	<p>Conhecimento técnico insuficiente do profissional envolvido.</p> <p>Confusão na interpretação da prescrição devido à ilegibilidade.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Assegurar que os profissionais envolvidos na prescrição e monitoramento de anticoagulantes tenham as competências necessárias e recebam treinamento específico para detectar doses anormais desses medicamentos<sup>9,13,14,18</sup>.</li> <li>• Orientar o paciente verbalmente e por escrito sobre como será realizado o tratamento, o monitoramento e o ajuste de dose, e certificar-se de que o mesmo compreendeu as instruções<sup>9,11,14</sup>.</li> <li>• Prescrever de forma legível ou adotar formulários padronizados ou sistemas eletrônicos para prescrição.</li> <li>• Nos casos de ilegibilidade ou dúvidas, os profissionais envolvidos e o paciente devem fazer contato com o médico para confirmar a prescrição.</li> </ul>
<b>Erro de dispensação e administração em ambiente hospitalar</b>	<p>Durante a internação hospitalar, um paciente recebeu a dose de 5 mg de varfarina durante o dia, conforme prescrito. Entretanto, a prescrição não foi adequadamente checada pelo técnico de enfermagem responsável, pois estava assistindo a vários outros pacientes. Supondo que o paciente não havia recebido o medicamento, a enfermeira responsável pelo turno da noite solicitou outro comprimido à farmácia e o administrou ao paciente. No dia seguinte, o paciente apresentou epistaxe e petéquias espalhadas pelo corpo e o resultado do RNI, que já estava estabilizado, subiu para 7,50.<sup>17</sup></p>	<p>Pressa no cuidado ao paciente devido à sobrecarga de trabalho.</p> <p>Falha na checagem da administração do medicamento.</p> <p>Ausência de controle de dispensação de medicamentos pela farmácia.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Realizar checagem independente (duplo <i>check</i>) no momento da dispensação e administração de varfarina.</li> <li>• Afixar etiquetas nas doses unitárias de varfarina que alertem a equipe assistencial sobre o risco de eventos hemorrágicos no caso de sobredose.</li> <li>• Administrar a varfarina no mesmo horário todos os dias, preferencialmente à tarde ou no início da noite<sup>9</sup>.</li> <li>• Compatibilizar o número de técnicos de enfermagem com o número de pacientes, considerando a complexidade de cada setor.</li> </ul>
<b>Erro de prescrição em ambiente ambulatorial</b>	<p>Um paciente de 77 anos fazia uso regular de varfarina na dose de 5 mg/dia havia 15 meses, para prevenção de trombose secundária à fibrilação atrial. O RNI estava sendo monitorado e encontrava-se estabilizado. Devido ao início de uma prostatite, o médico do Pronto Atendimento prescreveu ciprofloxacino. Seis dias após o início do uso do antimicrobiano, o paciente foi internado para administração de vitamina K intravenosa devido ao quadro de hemorragia intestinal<sup>21</sup>.</p>	<p>Interação medicamentosa potencialmente grave envolvendo a varfarina.</p> <p>Falha na coleta de informação sobre outros medicamentos utilizados pelo paciente.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Verificar as possíveis interações ou contraindicações, antes de prescrever ou dispensar um novo medicamento para um paciente em uso de varfarina<sup>9,15,21,23</sup>.</li> <li>• Em caso de necessidade de utilização concomitante de outro medicamento que apresente interação com a varfarina, aumentar a periodicidade do exame de RNI para monitorar possíveis efeitos tóxicos<sup>21</sup>.</li> <li>• Inserir alertas, nos sistemas de prescrição eletrônica, no caso de interação potencialmente grave entre anticoagulantes e outros medicamentos<sup>9</sup>.</li> <li>• Treinar os funcionários da farmácia e da enfermagem para que sejam capazes de detectar erros de prescrição e sinalizar para o médico ou farmacêutico responsável<sup>20</sup>.</li> </ul>

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Jennings HR, Voils S, Poe K, Whitaker M, Miller E, Watson K et al. Reducing Anticoagulant Related Adverse Events: Improving Hospital Safety Infrastructures and the Impact of Pharmacist Anticoagulation Services. Saint Joseph HealthCare, Lexington, Kentucky: ASHP. BEST PRACTICES; 2006. Disponível em: <http://www.ashpadvantage.com/bestpractices/2006papers/2006mcm posters/KentuckyRv2.pdf>, Acesso: nov 2012.
2. Baglin TP, Cousins D, Keeling DM, Perry DJ e Watson HG. Recommendations from the British Committee for Standards in Haematology and National Patient Safety Agency. Br J Haematol [Internet]. 2006; 136:26–29. Disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2141.2006.06379.x/pdf>, Acesso: nov 2012.
3. Guidelines on Oral Anticoagulation: Third Edition. Br J of Haematol. 1998; 101: 374-387. Disponível em: <http://www.nrls.npsa.nhs.uk/EasySiteWeb/getresource.axd?AssetID=61770>. Acesso nov 2012.
4. Andrade JP, Neto JAM, Paola AAV, Vilas-Boas F, Oliveira GMM, Bacal F et al. I Diretriz Latino-Americana para o Diagnóstico e Tratamento da Cardiopatia Chagásica. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Rio de Janeiro. Arq Bras Cardiol; 2011; 96(6): 434-442. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/abc/v96n6/v96n6a02.pdf>. Acesso jan 2013.
5. National Safety Patient Agency. Professor David Cousins and Wendy Harris Safe Medication Practice Team. Risk assessment of anticoagulant therapy. National Safety Patient Agency. 2006. Disponível em: <http://www.nrls.npsa.nhs.uk/EasySiteWeb/getresource.axd?AssetID=60022&>. Acesso: nov 2012.
6. Medication Incidents Occurring in Long-Term Care. ISMP Canada Safety Bulletin. 2010; 10(9). Disponível em: <http://www.ismp-canada.org/download/safetyBulletins/ISMPCSB2010-09-MedIncidentsLTC.pdf>. Acesso: nov 2012.
7. Instituto para Práticas Seguras no Uso de Medicamentos. Medicamentos potencialmente perigosos. Boletim ISMP Brasil. 2013; 2(1):1-3.
8. Pernod G, Labarère J, Yver J, Satger, B, Allenet B, Berremili T et al. EDUC'AVK: Reduction of Oral Anticoagulant-related Adverse Events After Patient Education: A Prospective Multicenter Open Randomized Study. J Gen Intern Med. 2006; 23(9): 1441-46. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2518037/>. Acesso: nov 2012.
9. Institute for Safe Medication Practices [Internet]. Austrália: Medication Safety Self Assessment for antithrombotic therapy. 2007. Disponível em: <http://mssa.cec.health.nsw.gov.au/at2/MSSATintroduction.html>, Acesso nov 2012.
10. Appropriate Anticoagulant Use – A Patient Safety Priority. ISMP Canada Safety Bulletin. 2009; 6(10). Disponível em: <http://ismp-canada.org/download/safetyBulletins/ISMPCSB2006-10Anticoagulant.pdf>. Acesso: nov 2012.
11. Institute for Healthcare Improvement [Internet]. Cambridge: Knowledge Center... Reduce Adverse Drug Events Involving Anticoagulants. 2012 / Disponível em: <http://www.ihl.org/knowledge/Pages/Changes/ReduceAdverseDrugEventsInvolvingAnticoagulants.aspx>. Acesso em: novembro de 2012.
12. Recomendaciones para la prevención de errores de medicación. Instituto para el Uso Seguro de los Medicamentos - ISMP-España. 2011; Boletín Nº 8. Disponível em: [http://www.ismp-espana.org/ficheros/Bolet%C3%ADn%20n%C2%BA%2034%20\(Diciembre%202011\).pdf](http://www.ismp-espana.org/ficheros/Bolet%C3%ADn%20n%C2%BA%2034%20(Diciembre%202011).pdf). Acesso: nov 2012.
13. Durieux P, Trinquart L, Colombet I, Niès J, Walton RT, Rajeswaran A, et al. Computerized advice on drug dosage to improve prescribing practice. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: The Cochrane Library; 2009; Issue 10. Disponível em: <http://cochrane.bvsalud.org/cochrane/main.php?lib=COC&searchExp=warfarin%20and%20medication%20and%20errors&lang=pt> Acesso: nov 2012.
14. Saokaew S, Permsuwan U, Chaiyakunapruk N, Nathisuwan S, Sukonthasarn A. Effectiveness of pharmacist-participated warfarin therapy management: a systematic review and meta-analysis. J Thromb Haemost. 2010; 8(11): 2418-2427 /Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20831620>. Acesso: nov 2012.
15. National Patient Safety Agency [Internet]. Patient Safety Resources: Actions that can make anticoagulant therapy safer, 2007. Disponível em: <http://www.nrls.npsa.nhs.uk/resources/?entryid45=59814&q=0%C2%ACanticoagulant%C2%AC>. Acesso: nov 2012.
16. Warfarin: a major cause of threats to patient safety. Reprinted from Australian Family Physician Vol. 37, No. 10, October 2008 / Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19002300>, acesso em 26/10/2012.
17. Rapid Response Report NPSA/2010/RRR018. Preventing fatalities from medication loading doses; November 2010. Disponível em: <http://www.nrls.npsa.nhs.uk/alerts/?entryid45=92305>, acesso em 16/11/2012.
18. Warfarin safety [Letter]. Br J Gen Pract. 2002; 52(485): 1025. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1314481>. Acesso: out 2012.
19. National Patient Safety Agency [Internet]. Patient Safety Resources: Search by type: Alerts: Preventing fatalities from medication loading doses. 2010. Disponível em: <http://www.nrls.npsa.nhs.uk/alerts/?entryid45=92305>. Acesso: nov 2012.
20. Recomendaciones para la prevención de errores de medicación. Instituto para el Uso Seguro de los Medicamentos - ISMP-España. 2011; Boletín Nº 8. Disponível em: [http://www.ismp-espana.org/ficheros/Bolet%C3%ADn%20n%C2%BA%2034%20\(Diciembre%202011\).pdf](http://www.ismp-espana.org/ficheros/Bolet%C3%ADn%20n%C2%BA%2034%20(Diciembre%202011).pdf). Acesso: nov 2012.
21. Gurwitz JH, Field TS, Radford MJ, Harrold LR, Becker R, Reed G et al. The Safety of Warfarin Therapy in the Nursing Home Setting. Am J Med. 2007; 120(6): 593-44. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17524757>. Acesso: nov 2012.
22. Byrd DC, Gaskins SE, Parrish AM, Freeman LB. Warfarin and Ciprofloxacin Interaction: Case Report and Controversy. J Am Board Fam Med. 1999; 12(6). Disponível em: <http://www.medscape.com/viewarticle/437111>. Acesso: dez 2012.
24. Martins MAP, Carlos PS, Ribeiro DD, Nobre VA, César CC, Rocha MOC et al. Warfarin drug interactions: a comparative evaluation of the list provide by five information resource. Eur J Clin Pharmacol. 2011; 67:1301-08.