

AFYA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DE IPATINGA

**Hélvio Soares Rezende
João Victor Vieira Barroso**

**HÁ ESPAÇO PARA A VARFARINA NO MANEJO
CLÍNICO? revisão de literatura**

IPATINGA - MG

2024

Hélvio Soares Rezende
João Victor Vieira Barroso

HÁ ESPACO PARA A VARFARINA NO MANEJO CLÍNICO? revisão de literatura

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Afya Faculdade de Ciências Médicas de Ipatinga, como requisito parcial à graduação no curso de Medicina.

Prof.^a orientadora: Marita de Novais Costa Salles de Almeida.

Prof.^a coorientadora: Jamille Hemétrio Salles Martins Costa.

IPATINGA - MG

2024

HÁ ESPACO PARA A VARFARINA NO MANEJO CLÍNICO? revisão de literatura

Hélvio Soares Rezende¹; João Victor Vieira Barroso¹; Jamille Hemétrio Salles
Martins Costa²; **Marita de Novais Costa Salles de Almeida³**

1. Acadêmicos do curso de Medicina da Faculdade de Ciências Médicas de Ipatinga, Minas Gerais, Brasil.
2. Docente do curso de Medicina da Faculdade de Ciências Médicas de Ipatinga, Minas Gerais, Brasil. Coorientadora do TCC.
3. Docente do curso de Medicina da Faculdade de Ciências Médicas de Ipatinga, Minas Gerais, Brasil. Orientadora do TCC.

Resumo

Introdução: a anticoagulação oral é essencial no manejo de doenças tromboembólicas, e a varfarina tem sido a terapia padrão por décadas. No entanto, os anticoagulantes orais diretos (DOACs) têm se destacado pela facilidade de uso e perfis de segurança favoráveis. **Objetivo:** revisar na literatura médica as indicações de uso da varfarina em comparação com anticoagulantes orais diretos. **Método:** trata-se de uma revisão de literatura do tipo narrativa. A pesquisa foi realizada utilizando a base de dados do PubMed. Foram usados os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): warfarin, anticoagulants, direct oral anticoagulants, associados aos operadores booleanos "AND", "OR" e "NOT". Foram aplicados filtros para ensaios clínicos, ensaios clínicos randomizados e recorte temporal de 2016 a 2024. Os artigos selecionados foram avaliados inicialmente pelo título, resumo e, posteriormente, pelo texto completo, incluindo apenas estudos que abordassem a comparação entre o uso clínico da varfarina e dos anticoagulantes orais de ação direta. Foram excluídos os artigos sem o texto completo disponível e aqueles que abordavam populações muito específicas, sem realizar uma comparação efetiva entre as medicações. **Desenvolvimento:** foram utilizados 23 artigos para a composição do quadro comparativo entre as medicações. A maioria dos estudos escolhidos mostrou que os DOACs são frequentemente equivalentes à varfarina em termos de eficácia no tratamento de várias condições, como trombose venosa, fibrilação atrial e trombo ventricular esquerdo. Eles demonstram vantagens em relação ao menor risco de sangramento, especialmente sangramento intracraniano, e maior praticidade, uma vez que não requerem monitoramento frequente da Razão Normalizada Internacional (RNI). No entanto, ainda há cautela em seu uso em populações específicas, como em pacientes com válvulas mecânicas ou com síndrome antifosfolipídica, em que a varfarina pode continuar sendo preferida. **Conclusão:** varfarina e DOACs são eficazes no tratamento de trombose venosa, fibrilação atrial e trombo ventricular esquerdo. No entanto, a varfarina exige monitoramento do RNI, enquanto os DOACs oferecem menor risco de sangramento e maior praticidade. Contudo, a varfarina ainda é preferida em populações específicas, como pacientes com válvulas mecânicas ou síndrome antifosfolipídica. Estudos adicionais são necessários para esclarecer melhor o papel dessas medicações em condições tromboembólicas.

Palavras-chave: Varfarina. Anticoagulantes. Anticoagulantes orais de ação direta.

Introdução

A anticoagulação desempenha um papel crucial na prevenção e tratamento de distúrbios tromboembólicos, como trombose venosa profunda e fibrilação atrial.

Por décadas, a varfarina, um antagonista da vitamina K, tem sido amplamente utilizada na prática clínica, inibindo fatores de coagulação dependentes da vitamina K, como II, VII, IX, X, além das proteínas C e S. Sua aplicação é frequente na prevenção e tratamento de fenômenos tromboembólicos como fibrilação atrial, vasculopatia periférica, embolia pulmonar, trombose venosa profunda, infarto agudo do miocárdio e acidente vascular encefálico, além de ser indicada para pacientes com próteses cardíacas metálicas (Martins, 2017). No Brasil, a varfarina é distribuída gratuitamente pelo Sistema Único de Saúde (SUS) (Silvestre; Santos, 2023).

A eficácia e a segurança da varfarina estão diretamente relacionadas ao controle adequado da Razão Normalizada Internacional (RNI), um índice utilizado para monitorar a coagulação sanguínea. Os valores da RNI orientam a dosagem da varfarina, permitindo alcançar níveis ideais de anticoagulação e garantindo que os pacientes mantenham níveis terapêuticos para evitar eventos tromboembólicos e minimizar o risco de sangramento (Dorgalaleh *et al.*, 2021).

O manejo eficaz desse anticoagulante requer um acompanhamento cuidadoso na atenção primária à saúde, estabelecendo uma relação de confiança entre profissionais de saúde e pacientes para otimizar os resultados terapêuticos esperados (Silvestre; Santos, 2023). No entanto, estudos destacam a ocorrência de interações medicamentosas moderadas associadas à varfarina, aumentando o risco de eventos hemorrágicos (Martins, 2017).

A adesão dos pacientes à varfarina pode ser desafiadora devido às interações complexas com alimentos e outros medicamentos, além da necessidade de monitoramento frequente do RNI para manter a eficácia terapêutica e minimizar eventos trombóticos (Barati *et al.*, 2023).

Em contraste, os anticoagulantes orais diretos (DOACs), como dabigatrana, rivaroxabana, apixabana e edoxabana, surgiram como alternativa à varfarina. Esses agentes inibem seletivamente o fator IIa ou Xa, dispensando a necessidade de ajuste de dose frequente e monitoramento laboratorial, além de não apresentarem interações alimentares significativas. Os DOACs são prescritos devido à conveniência posológica, boa biodisponibilidade e meia-vida curta (Yoshida, 2016). Há estudo que demonstra uma menor incidência de eventos hemorrágicos intracranianos com DOACs em comparação com varfarina (Lopes *et al.*, 2017). No entanto, a falta de antídotos práticos e o custo mais elevado são desafios significativos para a substituição da droga (Yoshida, 2016).

Pesquisas indicam que DOACs podem ser mais eficazes e seguros que antagonistas de vitamina K em determinadas condições, como prevenção secundária de acidente vascular cerebral (AVC) e redução do risco de sangramento intracraniano (Araújo; Barbosa, 2020).

Esta revisão da literatura busca explorar as indicações de uso da varfarina frente aos DOACs, considerando implicações clínicas, econômicas e de qualidade de vida associadas a cada opção terapêutica.

Método

Trata-se de uma revisão de literatura do tipo narrativa. Os dados utilizados foram levantados por meio de pesquisa na base de dados PubMed, utilizando os seguintes Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): warfarin, anticoagulants, direct oral anticoagulants. Para o aprimoramento das fontes pesquisadas, foi realizada uma busca avançada do conteúdo com a associação das palavras-chave selecionadas e os Operadores Booleanos: "AND" para garantir que os resultados incluíssem ambos os termos-chave; "OR" para expandir a pesquisa, incluindo sinônimos ou termos relacionados; e "NOT" para excluir resultados indesejados.

Foi realizada uma pesquisa detalhada no PubMed utilizando os descritores em inglês, aplicando filtros para tipo de artigo (ensaios clínicos e ensaios clínicos randomizados) e recorte temporal de 2016 a 2024. Os artigos selecionados foram avaliados inicialmente pelo título, resumo e, posteriormente, pelo texto, incluindo apenas estudos que abordassem a comparação entre o uso clínico da varfarina e de anticoagulantes orais de ação direta. Foram excluídos os artigos sem o texto completo disponível e aqueles que se tratavam de populações muito específicas, sem realizar uma comparação efetiva entre as medicações.

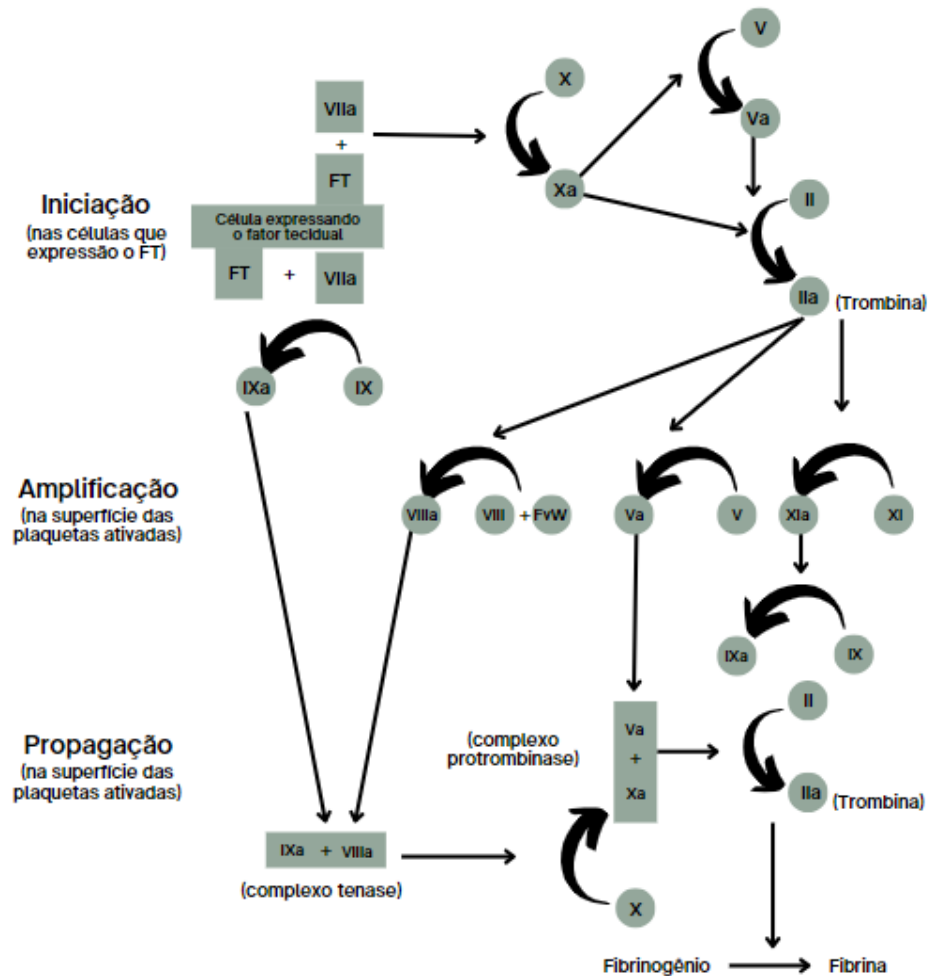
Desenvolvimento

CASCATA DE COAGULAÇÃO

A cascata de coagulação é um processo fisiológico vital que evita o sangramento excessivo por meio de uma série de reações enzimáticas que levam à formação de coágulos de fibrina. Essa cascata envolve várias proteínas, incluindo a

trombina, que converte o fibrinogênio em fibrina, essencial para a estabilidade do coágulo (Hurtado *et al.*, 2023). O que pode ser evidenciado no esquema apresentado (Figura 1).

Figura 1 – Modelo da coagulação baseado em superfícies celulares.



Fonte: Adaptado de Ferreira *et al.* (2010).

FASES DA COAGULAÇÃO

Iniciação

A coagulação tem início após a lesão vascular, a partir da interação do fator tecidual (TF) ligado à membrana, ao ser exposto e ativado pela lesão, com o fator VII plasmático, levando à geração do fator Xa. O TF está expresso em fibroblastos da camada adventícia e nas pequenas células musculares da parede vascular, em micropartículas na corrente sanguínea e em outras células não vasculares (Hoffbrand; Moss, 2018).

Amplificação

A fase de amplificação é marcada pela ativação das plaquetas e pela amplificação da geração de trombina. As plaquetas, ao entrarem em contato com o colágeno exposto na matriz extracelular ou com o fator tecidual, sofrem ativação, liberando diversos mediadores químicos que recrutam e ativam outras plaquetas. A superfície plaquetária ativada fornece um ambiente ideal para a montagem dos complexos enzimáticos da coagulação, amplificando a geração de trombina (Muravlev *et al.*, 2023).

Propagação

A fase de propagação é caracterizada pela produção de grandes quantidades de trombina, que converte o fibrinogênio em fibrina, formando uma rede insolúvel que estabiliza o coágulo. A trombina gerada nessa fase é produzida principalmente sobre a superfície das plaquetas, em complexos enzimáticos que contêm o fator Xa, o fator Va e o fator IIa (trombina). A rede de fibrina formada aprisiona as células sanguíneas e forma um tampão hemostático resistente (Al-Amer, 2022).

ANTICOAGULANTES ORAIS

VARFARINA

A varfarina é um anticoagulante oral da classe dos antagonistas da vitamina K. Ela atua inibindo a produção de fatores de coagulação dependentes da vitamina K, que são fatores II, VII, IX e X (Wigle; Hein; Bernheisel, 2019). É amplamente utilizada na prevenção primária e secundária de tromboembolismo (Silvestre; Santos, 2023).

Além disso, é o medicamento de escolha para cardiomiopatia hipertrófica e síndrome do anticorpo antifosfolípido, sendo preferido em pacientes obesos (índice de massa corporal > 40 kg/m²), com função renal deficiente (depuração de creatinina < 15 ml/min) e em mulheres que amamentam (Fahmi; Elewa; Jilany, 2022).

A varfarina exerce seu efeito anticoagulante inibindo a enzima epóxido redutase da vitamina K (VKOR), reduzindo a forma ativa da vitamina K e, conseqüentemente, a ativação dos fatores de coagulação (Shen *et al.*, 2022). É metabolizada no fígado por meio de hidroxilação e conjugação, sendo completamente absorvida e alcançando a circulação sanguínea nas primeiras quatro

horas pós administração; ademais, o efeito anticoagulante inicia-se em 24 horas (Oliveira, 2023).

A varfarina também é uma medicação de custo acessível em comparação aos DOACs e é distribuída gratuitamente pelo Sistema Único de Saúde (SUS), o que contribui para a redução dos custos para os pacientes (Silvestre; Santos, 2023).

No entanto, o uso da varfarina requer monitoramento frequente da Razão Normalizada Internacional (RNI), uma medida padronizada que avalia o efeito anticoagulante do medicamento. Os valores da RNI orientam a dosagem da varfarina para alcançar níveis ideais de anticoagulação, favorecendo a manutenção de níveis terapêuticos para evitar eventos tromboembólicos e minimizar o risco de sangramento (Dorgalaleh *et al.*, 2021).

Ademais, a varfarina apresenta um alto risco de interações medicamentosas. Fármacos como amiodarona e tramadol aumentam os efeitos anticoagulantes da varfarina, elevando o valor da RNI devido à inibição e interação metabólica (Katsuren *et al.*, 2022). Muitos antimicrobianos, antiplaquetários, anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), inibidores seletivos da recaptção de serotonina (SSRIs) e diuréticos de alça também aumentam o risco de sangramento quando utilizados em consonância com a varfarina (Wang *et al.*, 2021).

No geral, a varfarina é indicada para condições tromboembólicas, como acidente vascular cerebral (AVC), trombose venosa profunda (TVP) e embolia pulmonar (EP) (Crader; Johns; Arnold, 2023). Também é recomendada para pacientes com fibrilação atrial e/ou aqueles com válvulas cardíacas artificiais (Oliveira, 2023).

APIXABANA

A apixabana é um inibidor oral direto do fator Xa, inibindo tanto o fator Xa livre quanto o que está ligado ao coágulo. Também é caracterizada por rápida absorção e meia-vida relativamente curta. Ela atinge as concentrações plasmáticas máximas entre 1 a 3 horas após a administração, com uma meia-vida terminal de aproximadamente 12 horas (Campanini, 2022).

A atividade anti-fator Xa da apixabana está fortemente correlacionada com a concentração plasmática, demonstrando uma relação dose-resposta previsível. Sua biodisponibilidade oral é de aproximadamente 66,2% (Frost *et al.*, 2021). O restante da dose é perdido devido à absorção incompleta e ao metabolismo hepático de

primeira passagem (Vakkalagadda *et al.*, 2016).

Sua eliminação ocorre por várias vias, incluindo metabolismo hepático, excreção biliar e excreção renal direta, com cerca de 27% da depuração total realizada pela excreção renal. As dosagens da apixabana são fixas, sem necessidade de monitoramento terapêutico de rotina. Além disso, é aprovada para várias condições tromboembólicas, como redução do risco de AVC em fibrilação atrial não valvular, trombopprofilaxia após cirurgia de substituição de quadril ou joelho, tratamento de TVP, manejo e prevenção de EP, além da prevenção de TVP recorrente (Byon *et al.*, 2019).

EDOXABANA

Edoxabana é um inibidor oral direto do fator Xa, com eliminação pelo fígado (até 50% do fármaco absorvido) e pelos rins (50%) (Parasrampurua; Truit, 2016).

Após a administração, a biodisponibilidade oral absoluta da edoxabana é de aproximadamente 60%, com concentração máxima ocorrendo dentro de 1 a 2 horas após a ingestão (Chen *et al.*, 2017). A depuração renal da edoxabana representa cerca de metade da depuração total, sendo o restante eliminado pelo metabolismo hepático e excreção biliar (Parasrampurua; Truit, 2016). O edoxabano tem um grande volume de distribuição, aproximadamente 107 L, o maior entre os DOACs (Moll; Crona; Martin, 2016).

A administração oral resulta em mudanças rápidas nos biomarcadores anticoagulantes, com efeitos de pico nos marcadores de anticoagulação, o tempo de protrombina e o tempo de tromboplastina parcial ativada ocorrendo dentro de 1–2 horas da dosagem. A administração é uma vez ao dia (Parasrampurua; Truit, 2016).

É indicada para trombopprofilaxia em pacientes com fibrilação atrial não valvular (FANV) e para o tratamento e prevenção de tromboembolismo venoso (TEV) (Corsini *et al.*, 2020).

RIVAROXABANA

A rivaroxabana é um inibidor direto seletivo do fator Xa com biodisponibilidade oral elevada e início de ação rápida. Atinge concentração plasmática máxima 2–4 horas após a administração. Além disso, sua biodisponibilidade oral varia entre 80-100%, com uma variabilidade farmacocinética moderada (coeficiente de variação de 30-40%) (Kvasnicka *et al.*, 2017).

A absorção da rivaroxabana ocorre principalmente no intestino delgado, e sua biodisponibilidade pode ser afetada por fatores gastrointestinais, levando à variabilidade nas concentrações plasmáticas (Romanski *et al.*, 2024).

É indicada para a prevenção de AVC e embolia sistêmica em adultos com fibrilação atrial não valvular, além de trombose venosa profunda e embolia pulmonar (Špinar; Špinarová, 2017).

DABIGATRANA

A dabigatрана é um anticoagulante oral que inibe diretamente a trombina, uma enzima crucial na formação de coágulos sanguíneos (Hindley *et al.*, 2023).

Sua ação prolonga o tempo de trombina e o tempo de coagulação da ecarina (ECT), com efeitos máximos observados em concentrações plasmáticas máximas, reduzindo em aproximadamente 50% após 12 horas da administração (Vassel *et al.*, 2024).

Diferentemente dos inibidores do fator Xa, a dabigatрана é um inibidor direto da trombina que previne rápida e reversivelmente a conversão do fibrinogênio em fibrina, inibindo efetivamente a formação de coágulos sanguíneos (Shaji *et al.*, 2023).

É indicada para a prevenção de AVC e embolia sistêmica em pacientes com fibrilação atrial não valvular (FANV) e tratamento prolongado de tromboembolismo venoso (TEV) (Antonijevic *et al.*, 2017).

COMPARAÇÃO DA EFICÁCIA E SEGURANÇA DE MEDICAÇÕES

Para avaliar a eficácia e segurança das medicações, foi elaborado um quadro comparativo baseado em artigos científicos que investigaram o desempenho dessas medicações em diversos cenários clínicos e doenças. A análise inclui comparações diretas entre os fármacos, destacando seus efeitos em termos de eficácia terapêutica e perfil de segurança (Quadro 1).

Quadro 1 – artigos selecionados para a comparação das medicações.

Autor/Ano/Periódico	Objetivo	Método	Conclusão
Rivaroxabana x Varfarina			
Cohen <i>et al.</i> (2016).	Comparar a eficácia e a	Ensaio randomizado, controlado, aberto, de	Embora o percentual de potencial de

<p><i>The Lancet Haematology.</i></p>	<p>segurança da rivaroxabana em relação à varfarina no tratamento de pacientes com síndrome antifosfolipídica trombótica (SAF), com ou sem lúpus eritematoso sistêmico.</p>	<p>fase 2/3, de não inferioridade, incluiu 116 pacientes com síndrome antifosfolipídica que estavam tomando varfarina para tromboembolismo venoso prévio, com uma razão normalizada internacional alvo de 2,5.</p>	<p>trombina endógena para a rivaroxabana não tenha atingido os níveis esperados, a ausência de aumento no risco de eventos trombóticos em comparação com a varfarina em dose padrão indica que este medicamento pode ser uma alternativa eficaz e segura para pacientes com síndrome antifosfolipídica e histórico de tromboembolismo venoso.</p>
<p>Pengo <i>et al.</i> (2018). <i>Blood.</i></p>	<p>Avaliar a eficácia e a segurança da rivaroxabana em comparação com a varfarina em pacientes de alto risco com síndrome antifosfolipídica trombótica.</p>	<p>Ensaio clínico multicêntrico e randomizado. Incluídos 120 pacientes (59 randomizados para rivaroxabana e 61 para varfarina).</p>	<p>O uso de rivaroxabana em pacientes de alto risco com síndrome antifosfolipídica foi associado a uma taxa aumentada de eventos tromboembólicos em comparação com a varfarina, não mostrando, portanto, nenhum benefício e risco excessivo.</p>
<p>Kerneis <i>et al.</i> (2019). <i>Circulation.</i></p>	<p>Comparar a taxa de hospitalização cardiovascular ou relacionada a sangramento entre terapia dupla baseada em rivaroxabana e varfarina entre indivíduos submetidos a intervenção coronária percutânea (ICP).</p>	<p>Pacientes com fibrilação atrial com stent (n=2124) foram randomizados em 3 grupos: rivaroxabana 15mg mais um inibidor P2Y₁₂ (Grupo 1, n=709); rivaroxabana 2,5mg mais terapia antiplaquetária dupla (DAPT; Grupo 2, n=709); e varfarina mais DAPT (Grupo 3, n=706).</p>	<p>Entre pacientes com stent e fibrilação atrial, rivaroxabana mais terapia antiplaquetária única (SAPT) foi superior à varfarina mais SAPT na redução do sangramento total e da re-hospitalização cardiovascular.</p>
<p>Hernandez <i>et al.</i> (2020). <i>European Heart Journal.</i></p>	<p>Comparar o impacto da rivaroxabana e da varfarina nos resultados renais em pacientes diabéticos com fibrilação atrial não valvular</p>	<p>Incluiu 10.017 usuários de rivaroxabana e 11.665 usuários de varfarina, todos adultos com fibrilação atrial não valvular (FANV) e diabetes tipo 2 (99,4%).</p>	<p>A rivaroxabana parece estar associada a menores riscos de resultados renais indesejáveis em comparação à varfarina em pacientes diabéticos com FANV.</p>

	(FANV).		
Huang <i>et al.</i> (2020). <i>Analytical Cellular Pathology.</i>	Investigar a eficácia e a segurança da rivaroxabana versus varfarina para o tratamento de tromboembolia pulmonar aguda (TEP) na prática clínica do mundo real.	Ensaio semirretrospectivo e semipropectivo de um estudo do mundo real. Incluiu 128 pacientes com embolia pulmonar sintomática aguda: 86 receberam rivaroxabana e 42 receberam heparina de baixo peso molecular (HBPM) e varfarina.	A rivaroxabana demonstrou eficácia e segurança semelhantes à terapia padrão para absorção de êmbolos pulmonares, mas apresentou melhores resultados quando o tratamento foi prolongado. A eficácia não diminuiu com a redução da dose para 10mg uma vez ao dia.
Field <i>et al.</i> (2023). <i>Stroke.</i>	Comparar a eficácia e segurança da rivaroxabana com a anticoagulação padrão (varfarina ou heparina de baixo peso molecular) em adultos com trombose venosa cerebral (TVC) sintomática confirmada por neuroimagem.	Ensaio clínico prospectivo, aberto, cego e de fase II. Foram randomizados 55 participantes com idade ≥ 18 anos, que estavam a até 14 dias de um novo diagnóstico de TVC sintomática e eram adequados para anticoagulação oral.	Não houve diferenças significativas nos desfechos clínicos entre os grupos, embora tenha sido observado um número maior de eventos de sangramento no grupo da rivaroxabana. Contudo, essas taxas de sangramento estavam dentro do esperado e consistentes com estudos anteriores.
A Rivaroxabana foi superior a varfarina em pacientes submetidos a ICP e também em relação aos impactos renais em pacientes diabéticos com FANV. A varfarina foi superior em SAF de alto risco. Ambas as medicações demonstraram eficácia e segurança no tratamento SAF, TEP e TVC.			
Apixabana x Varfarina			
Guimarães <i>et al.</i> (2019). <i>Clinical Cardiology.</i>	Avaliar a segurança e eficácia da apixabana versus varfarina em pacientes com fibrilação atrial (FA) e histórico de substituição de válvula bioprotética ou reparo de válvula nativa.	Analisou dados do ensaio ARISTOTLE, incluindo 251 pacientes com fibrilação atrial e histórico de substituição de válvula bioprotética ou reparo. Os pacientes foram randomizados para receber apixabana ou varfarina.	Em pacientes com fibrilação atrial e histórico de substituição ou reparo de válvula cardíaca bioprotética, a segurança e a eficácia da apixabana em comparação à varfarina foram consistentes com os resultados do estudo ARISTOTLE. Esses dados sugerem que a apixabana pode ser uma opção razoável para pacientes com

			válvulas bioprotéticas ou com histórico de reparo de válvula, embora sejam necessários futuros ensaios randomizados maiores.
Berglund <i>et al.</i> (2020). <i>European Journal of Preventive Cardiology.</i>	Estimar os ganhos em tempo livre de eventos para acidente vascular cerebral ou embolia sistêmica, morte, eventos hemorrágicos e o composto desses eventos, em pacientes com fibrilação atrial randomizados para varfarina ou apixabana.	Estudo clínico duplo-cego, duplo-dummy e randomizado. Utilizou-se a regressão de Laplace para estimar o tempo até desfechos como acidente vascular cerebral, morte e eventos hemorrágicos ao longo de 22 meses. A amostra total foi de 18.201 pacientes.	Em pacientes com fibrilação atrial, 22 meses de tratamento com apixabana, em comparação com varfarina, proporcionaram ganhos de aproximadamente 6 meses no tempo livre de eventos para acidente vascular cerebral ou embolia sistêmica, 7 meses para sangramento grave e 13 meses para sangramento intracraniano.
Stanifer <i>et al.</i> (2020). <i>Circulation.</i>	Comparar a segurança da apixabana com a varfarina em pacientes com fibrilação atrial e doença renal crônica (DRC) avançada (definida como depuração de creatinina de CrCl 25 a 30 mL/min).	Ensaio duplo-cego randomizado e controlado. Incluídos 269 pacientes com fibrilação atrial e doença renal crônica avançada, com pelo menos 1 fator de risco adicional para acidente vascular cerebral.	Entre pacientes com fibrilação atrial e CrCl de 25 a 30 mL/min, a apixabana causou menos sangramento do que a varfarina, com reduções ainda maiores no sangramento do que em pacientes com CrCl >30 mL/min. Contudo, estudos randomizados e controlados avaliando a segurança e a eficácia da apixabana são urgentemente necessários em pacientes com doença renal crônica avançada, incluindo aqueles em diálise.
Al-khatib <i>et al.</i> (2021). <i>Circulation.</i>	Comparar apixabana versus varfarina em pacientes com fibrilação atrial e hipertrofia ventricular esquerda.	Análise post hoc do ensaio clínico ARISTOTLE, que incluiu 14.773 pacientes com fibrilação atrial. A hipertrofia ventricular esquerda foi avaliada ecocardiograficamente.	Os benefícios da apixabana em relação à varfarina no que diz respeito ao acidente vascular cerebral ou embolia sistêmica, mortalidade por todas as causas e

			sangramentos parecem ser consistentes, independentemente da presença ou gravidade da HVE.
Alcalai <i>et al.</i> (2022). <i>European Heart Journal.</i>	Avaliar a eficácia da apixabana comparada a varfarina no tratamento de trombo do ventrículo esquerdo após infarto agudo do miocárdio (IAM).	Ensaio clínico prospectivo, randomizado, multicêntrico e aberto. Incluindo pacientes com trombo de VE detectado por ecocardiografia transtorácica 1-14 dias após IM agudo. Foram 35 pacientes inscritos em três centros médicos; 17 pacientes foram randomizados para varfarina e 18 pacientes para apixabana.	A apixabana não é inferior à varfarina para o tratamento de pacientes com trombo de ventrículo esquerdo após infarto agudo do miocárdio, com uma margem de não inferioridade de 20%.
Woller <i>et al.</i> (2022). <i>Blood Advances.</i>	Comparar a apixabana com a varfarina para prevenir trombose na síndrome antifosfolípide trombótica.	Estudo multicêntrico prospectivo, randomizado, aberto, cego, de desfecho. Incluiu 48 pacientes com síndrome antifosfolípide trombótica, randomizados para receber apixabana (n=23) ou varfarina (n=25).	Esse estudo sugere que a apixabana pode não ser rotineiramente substituída pela varfarina para prevenir trombose recorrente (especialmente AVCs) entre pacientes com síndrome antifosfolípide trombótica.
A Apixabana foi superior no aumento de tempo livre de eventos hemorrágicos em pacientes com FA e em pacientes com FA associada à DRC. Por outro lado, a Varfarina foi superior na prevenção de trombose em pacientes com SAF. Ambas as medicações foram eficazes em casos de FA associada à hipertrofia do ventrículo esquerdo, FA em pacientes com válvulas bioprotéticas e trombo do ventrículo esquerdo pós IAM.			
Edoxabana x Varfarina			
Park <i>et al.</i> (2019). <i>Hypertension.</i>	Avaliar a relação entre a pressão arterial média e os desfechos de acidente vascular cerebral e eventos hemorrágicos em pacientes com fibrilação atrial e hipertensão, comparando a eficácia e	Estudo randomizado, duplo-cego, que comparou a eficácia e a segurança de doses mais altas de edoxabana, doses mais baixas de edoxabana e varfarina em 21.105 pacientes com FA. Os pacientes elegíveis tinham pelo menos 21 anos de idade com FA documentada dentro de	A edoxabana é eficaz e segura em comparação à varfarina para pacientes com fibrilação atrial e hipertensão. A segurança da edoxabana se manteve consistente em toda a faixa de pressão arterial sistólica, com

	segurança da edoxabana com a varfarina.	12 meses da randomização com uma pontuação CHADS 2 ≥ 2 .	benefícios de segurança mais pronunciados entre pacientes com pressão arterial diastólica elevada.
Qamar <i>et al.</i> (2019). <i>Journal of the American College of Cardiology.</i>	Avaliar a farmacocinética, farmacodinâmica, eficácia clínica e segurança de edoxabana versus varfarina em pacientes com fibrilação atrial (FA) e histórico de doença hepática.	Nesse estudo, o histórico de doença hepática foi definido como doença hepática relatada pelo investigador ou elevação de transaminase >2 vezes na randomização. Foi um estudo randomizado, duplo-cego, que incluiu 21.105 pacientes com idade ≥ 21 anos com FA nos últimos 12 meses e uma pontuação CHADS 2 ≥ 2 .	Entre pacientes com FA recebendo anticoagulação oral, sangramento, mas não eventos tromboembólicos, foi aumentado em pacientes com doença hepática. Um histórico de doença hepática não alterou a eficácia e segurança relativas da edoxabana em comparação com a varfarina. Contudo, eventos adversos hepáticos foram semelhantes entre a edoxabana e a varfarina.
Koziel <i>et al.</i> (2020). <i>Clinical Research in Cardiology.</i>	Avaliar a eficácia e a segurança do edoxabano versus enox-warf em pacientes que não usavam varfarina ou que tinham experiência anterior no momento da randomização para o estudo.	Ensaio multicêntrico, prospectivo, randomizado, aberto com avaliação de desfecho cega. Total de 2199 pacientes inscritos no ENSURE-AF, 1095 foram randomizados para edoxaban e 1104 para enox-warf.	Edoxabana teve eficácia e segurança comparáveis à anticoagulação otimizada com enox-warf. Os desfechos primários de eficácia e segurança foram amplamente semelhantes entre pacientes experientes ou não com a varfarina.
Vilain <i>et al.</i> (2020). <i>Circulation.</i>	Analisar o impacto do tratamento com edoxabana em comparação à varfarina nas taxas de hospitalizações cardiovasculares e relacionadas a sangramentos em pacientes com fibrilação atrial.	O estudo randomizou 21.105 pacientes com FA em uma proporção de 1:1:1 para varfarina, edoxabana 60 mg uma vez ao dia (dose reduzida de 30 mg) ou edoxabana 30 mg uma vez ao dia (dose reduzida de 15 mg). Os pacientes foram estratificados pela pontuação CHADS 2 (2–3 versus 4–6) e pela necessidade de redução da dose na randomização, ou seja,	A edoxabana 60 mg (com dose reduzida de 30 mg) foi associada a uma taxa significativamente menor de hospitalizações cardiovasculares ou relacionadas a sangramentos, além de reduções expressivas nas subcategorias de hospitalizações por doenças cardiovasculares, acidente vascular

		se tivessem depuração de creatinina de 30 a 50 mL/min.	cerebral, sangramentos e hospitalizações não relacionadas a acidente vascular cerebral, quando comparada à varfarina.
De groot <i>et al.</i> (2021). <i>American Heart Journal.</i>	Comparar a edoxabana versus varfarina em pacientes com fibrilação atrial em relação ao risco de acidente vascular cerebral (AVC).	Estudo de fase 3, multinacional, duplo-cego, randomizado, comparando dois regimes de edoxabana uma vez ao dia (60 mg, 30 mg) com varfarina em 21.105 pacientes com idade ≥ 21 anos com FA e escores CHADS 2 ≥ 2 ao longo de 2,8 anos de acompanhamento mediano.	Edoxabana é eficaz e segura em comparação com a varfarina, independentemente do risco de acidente vascular cerebral nos pacientes. A edoxabana oferece uma redução maior nos eventos adversos em pacientes com risco mais elevado.

A Edoxabana foi superior em pacientes com FA e hipertensão, na redução de taxa de hospitalização em pacientes com FA e na prevenção de AVC em pacientes com FA e risco de AVC. A varfarina não foi superior ao DOAC em nenhum caso. Ambas as medicações foram eficazes em pacientes com FA e doença hepática.

Apixabana e Rivaroxabana x Varfarina

Naik <i>et al.</i> (2022). <i>Journal of Cardiac Surgery.</i>	Avaliar a segurança do apixabana e do rivaroxabana em comparação com a varfarina em pacientes que passaram por cirurgia cardíaca.	Estudo de coorte retrospectivo de centro único. Seleccionados 189 pacientes com DOACs e 97 que preencheram os critérios de inclusão. Esses critérios de inclusão compreenderam pacientes submetidos a cirurgia cardíaca e receberam alta ou receberam pelo menos uma dose de rivaroxabana, apixabana ou varfarina dentro de 7 dias da cirurgia, com a intenção de tratamento de anticoagulação oral por pelo menos 30 dias.	Apixabana e rivaroxabana demonstraram segurança semelhante quando comparadas a uma coorte pareada de pacientes com varfarina. Estudos randomizados prospectivos maiores são necessários para confirmar esses achados.
--	---	---	---

As medicações apresentaram eficácia e segurança semelhantes em pacientes submetidos a cirurgia cardíaca.

Apixabana, Dabigatrana e Rivaroxabana x Varfarina

<p>Coleman <i>et al.</i> (2017). <i>Stroke.</i></p>	<p>Comparar a eficácia e segurança de apixabana, dabigatrana e rivaroxabana em relação à varfarina em pacientes com fibrilação atrial não valvar e histórico de acidente vascular cerebral ou ataque isquêmico transitório (AIT).</p>	<p>Foram criadas três coortes independentes pareadas de pacientes com FANV (apixabana versus varfarina, n=2514; dabigatrana versus varfarina, n=1962; e rivaroxabana versus varfarina, n=5208) que apresentaram um AVC isquêmico ou AIT anterior.</p>	<p>Nenhum dos anticoagulantes orais diretos pareceu ser inferior à varfarina em relação ao risco de AVC isquêmico, hemorragia intracraniana ou sangramento grave.</p>
<p>Ambas as medicações foram eficazes e seguras em pacientes com FANV e histórico de AVC ou AIT.</p>			
<p>Todos os DOACs x Varfarina</p>			
<p>Jones <i>et al.</i> (2021). <i>European Heart Journal.</i></p>	<p>Investigar a segurança e o efeito dos DOACs em comparação com a varfarina em pacientes com trombo ventricular esquerdo após infarto agudo do miocárdio.</p>	<p>Estudo observacional de 2328 pacientes consecutivos submetidos à angiografia coronária ± intervenção coronária percutânea (ICP) para IAM, em um centro cardíaco do Reino Unido.</p>	<p>Resolução de trombo melhorada na trombose de ventricular esquerdo pós-síndrome coronária aguda em pacientes tratados com DOACs em comparação com a varfarina. Essa melhora na resolução de trombo foi acompanhada de um melhor perfil de segurança para pacientes com DOACs em comparação com pacientes tratados com varfarina.</p>
<p>Carnicelli <i>et al.</i> (2022). <i>Circulation.</i></p>	<p>Comparar a eficácia e segurança dos anticoagulantes orais diretos (DOACs) com a varfarina em pacientes com fibrilação atrial, levando em consideração a interação entre idade e sexo nos resultados.</p>	<p>Foram incluídos 71.683 pacientes, dos quais 29.362 receberam DOACs em dose padrão, 13.049 receberam DOACs em dose mais baixa e 29.272 receberam varfarina. Pacientes randomizados nos 4 ensaios principais de DOACs versus varfarina na fibrilação atrial.</p>	<p>Em comparação com a varfarina, os DOACs têm perfis de eficácia e segurança mais favoráveis entre pacientes com fibrilação atrial.</p>
<p>Yaghi <i>et al.</i> (2022).</p>	<p>Comparar</p>	<p>Estudo observacional</p>	<p>Em pacientes com</p>

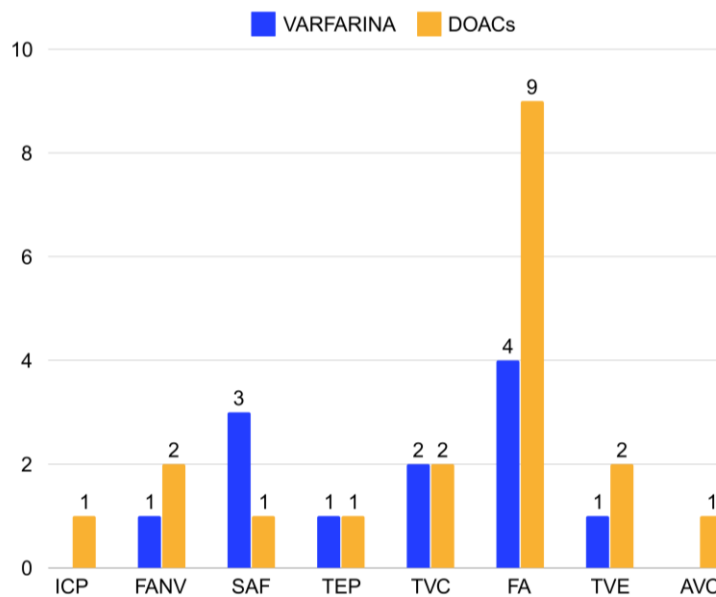
<p><i>Stroke.</i></p>	<p>anticoagulantes orais diretos versus varfarina no tratamento da trombose venosa cerebral.</p>	<p>retrospectivo multicêntrico, internacional que incluiu pacientes adultos consecutivos com trombose venosa cerebral (TVC) confirmada por imagem admitidos em cada um dos centros participantes durante um período de 6 anos. Entre 1025 pacientes com TVC em 27 centros, 845 pacientes preencheram os critérios de inclusão.</p>	<p>trombose venosa central, o tratamento com DOACs foi associado a desfechos clínicos e radiográficos semelhantes e perfil de segurança favorável quando comparado ao tratamento com varfarina. Mas, necessita-se de confirmação por grandes estudos prospectivos ou randomizados.</p>
<p>Kapadia; Svensson (2023). <i>The Journal of thoracic and cardiovascular surgery.</i></p>	<p>Comparar a eficácia e segurança de anticoagulantes orais diretos com a varfarina em pacientes com válvulas bioprotéticas e fibrilação atrial, focando na prevenção de eventos tromboembólicos e hemorragias.</p>	<p>Ensaio clínico randomizado, multicêntrico, de não inferioridade, com adjudicação de desfechos cegos. Incluiu 73.088 pacientes. O período de seguimento foi de 12 meses, e o desfecho primário incluiu mortalidade, AVC, sangramento maior, trombose valvar e embolismo sistêmico</p>	<p>A rivaroxabana não é inferior à varfarina em pacientes com fibrilação atrial e válvulas mitrais bioprotéticas, com resultados semelhantes em mortalidade, eventos cardiovasculares e sangramentos graves, além de uma menor taxa de AVC. No entanto, ainda são necessários mais dados para subgrupos específicos, como pacientes com doença cardíaca reumática ou válvulas mecânicas, e estudos adicionais são recomendados para confirmar esses achados a longo prazo.</p>
<p>Os DOACs foram superiores a varfarina no tratamento de trombo do ventrículo esquerdo pós IAM e também em FA. A varfarina não foi superior aos DOACs em nenhum dos casos. Em trombose venosa cerebral e em pacientes com válvula bioprotética e FA, ambas as medicações foram eficazes e seguras.</p>			

Fonte: elaborado pelos autores.

Em pacientes submetidos a ICP, FANV, FA, TVE e AVC, os DOACs demonstraram superioridade em relação à varfarina, embora em alguns casos a eficácia dos DOACs tenha sido equivalente à da varfarina. Em situações de SAF, a

varfarina mostrou-se superior, embora um estudo aponte os DOACs como uma alternativa viável. Para TEP e TVC, ambos os medicamentos apresentaram eficácia e segurança semelhantes. Esses resultados podem ser visualizados no gráfico (Figura 2), que destaca as diferenças de desempenho entre as duas classes de anticoagulantes nas diversas condições clínicas.

Figura 2 – Gráfico comparativo das indicações clínicas de varfarina e DOACs, com base nos artigos.



Fonte: elaborado pelos autores.

Conclusão

A varfarina continua sendo uma escolha preferida em populações específicas, como pacientes com válvulas mecânicas ou com síndrome antifosfolipídica, onde os DOACs ainda apresentam limitações. Apesar de sua eficácia bem estabelecida no tratamento de condições como trombose venosa, fibrilação atrial e trombo ventricular esquerdo, a varfarina exige monitoramento frequente da Razão Normalizada Internacional (RNI).

Por outro lado, os DOACs surgem como uma alternativa viável, demonstrando eficácia equivalente à varfarina em muitas dessas condições, com vantagens como de menor risco de sangramento, especialmente intracraniano, e maior praticidade, por não requererem monitoramento frequente do RNI. Entretanto, a escolha entre varfarina e DOACs deve ser personalizada, levando em consideração comorbidades

e risco de sangramento de cada paciente. Assim, a varfarina ainda mantém seu espaço na prática clínica para populações específicas, além de apresentar um custo acessível, ser disponibilizada gratuitamente pelo SUS e ter uma segurança comprovada ao longo de muitos anos de uso. Portanto, os DOACs ainda não substituem completamente a varfarina em todas as condições tratadas por ambas as medicações. Estudos adicionais são necessários para esclarecer melhor o papel dessas medicações em condições tromboembólicas.

IS THERE A PLACE FOR WARFARIN IN CLINICAL MANAGEMENT? a literature review

Abstract

Introduction: oral anticoagulation is essential in the management of thromboembolic diseases, and warfarin has been the standard therapy for decades. However, direct oral anticoagulants (DOACs) have emerged due to their ease of use and favorable safety profiles. **Objective:** to review the medical literature on the indications for warfarin use compared to direct oral anticoagulants. **Method:** this is a narrative literature review. The research was conducted using the PubMed database. Health Sciences Descriptors (DeCS) used included warfarin, anticoagulants, and direct oral anticoagulants, associated with the boolean operators "AND," "OR," and "NOT." Filters were applied for clinical trials, randomized clinical trials, and a temporal range from 2016 to 2024. The selected articles were initially evaluated by title and abstract, and subsequently by the full text, including only studies that addressed the comparison between the clinical use of warfarin and direct oral anticoagulants. Articles without available full text and those addressing very specific populations without effective comparison between medications were excluded. **Development:** a total of 23 articles were used to create a comparative table between the medications. Most selected studies showed that DOACs are often equivalent to warfarin in terms of efficacy in treating various conditions, such as venous thromboembolism, atrial fibrillation, and left ventricular thrombus. They demonstrate advantages in terms of lower bleeding risk, particularly intracranial bleeding, and greater convenience, as they do not require frequent monitoring of the International Normalized Ratio (INR). However, caution remains regarding their use in specific populations, such as patients with mechanical valves or antiphospholipid syndrome, where warfarin may still be preferred. **Conclusion:** warfarin and DOACs are effective in treating venous thrombosis, atrial fibrillation, and left ventricular thrombus. However, warfarin requires INR monitoring, while DOACs offer a lower risk of bleeding and greater convenience. Nevertheless, warfarin is still preferred in specific populations, such as patients with mechanical valves or antiphospholipid syndrome. Further studies are needed to better clarify the role of these medications in thromboembolic conditions.

Keywords: Warfarin, Anticoagulants, Direct Oral Anticoagulants.

Referências

AL-AMER, O. M. The role of thrombin in haemostasis. **Blood Coagulation & Fibrinolysis**, v. 33, n. 3, p. 145-148, 2022.

ALCALAI, R. *et al.* Apixaban vs. warfarin in patients with left ventricular thrombus: a prospective multicentre randomized clinical trial. **European Heart Journal**, v. 8, n. 7, p. 660-667, 2022.

AL-KHATIB, S. M. *et al.* Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation and left ventricular hypertrophy: insights from the aristotle trial. **Circulation**, v. 14, n. 3, p. 359-361, 2021.

ANTONIJEVIC, N. M. *et al.* Dabigatran - metabolism, pharmacologic properties and drug interactions. **Current Drug Metabolism**, v. 18, n. 7, p. 622-635, 2017.

ARAÚJO, W. E. C.; BARBOSA, A. M. Eficácia, segurança e custo-efetividade dos anticoagulantes orais diretos para prevenção de eventos tromboembólicos nos casos de fibrilação atrial não valvar, anticoagulados com varfarina e eventos adversos graves: revisão rápida de evidências. **Revista Científica Escola Pública Goiás**, v. 6, n. 1, p.113-138, 2020.

BARATI, S. *et al.* Avaliando a eficácia e segurança da rivaroxabana como alternativa à varfarina em pacientes com hipertensão pulmonar tromboembólica crônica submetidos à endarterectomia pulmonar: um ensaio clínico randomizado. **Revista Portuguesa de Cardiologia**, v. 42, ed. 2, p. 139-144, 2023.

BERGLUND, E. *et al.* Effects of apixaban compared with warfarin as gain in event-free time - a novel assessment of the results of the aristotle trial. **European Journal of Preventive Cardiology**, v. 27, n. 12, p. 1311-1319, 2020.

BYON, W. *et al.* Apixaban: a clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic review. **Clinical Pharmacokinetics**, v. 58, n.10, p. 1265-1279, 2019.

CAMPANINI, M. Apixaban. **Reactions Weekly**, v. 1940, n. 1, p. 82-82, 2022.

CARNICELLI, A. P. *et al.* Direct oral anticoagulants versus warfarin in patients with atrial fibrillation: patient-level network meta-analyses of randomized clinical trials with interaction testing by age and sex. **Circulation**, v. 145, n. 4, p. 242-255, 2022.

CHEN, X. *et al.* A single-dose study investigating the pharmacokinetics and pharmacodynamics of edoxaban at 30-90 mg in healthy Chinese volunteers. **Xenobiotica**, v. 47, n. 7, p. 592-599, 2017.

COHEN, H. *et al.* Rivaroxaban versus warfarin to treat patients with thrombotic antiphospholipid syndrome, with or without systemic lupus erythematosus (RAPS): a randomised, controlled, open-label, phase 2/3, non-inferiority trial. **The Lancet Haematology**, v. 3, n. 9, p. 426-436, 2016.

COLEMAN, C. I. *et al.* Effectiveness and safety of apixaban, dabigatran, and

rivaroxaban versus warfarin in patients with nonvalvular atrial fibrillation and previous stroke or transient ischemic attack. **Stroke**, v. 48, n. 8, p. 2142-2149, 2017.

CORSINI, A. *et al.* Edoxaban and the issue of drug-drug interactions: from pharmacology to clinical practice. **Drugs**, v. 80, p. 1065-1083, 2020.

CRADER, M. F.; JOHNS T.; ARNOLD J. K. Warfarin Drug Interactions. **StatPearls Publishing**, 2023.

DE GROOT, J. R. *et al.* Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation in relation to the risk of stroke: a secondary analysis of the ENGAGE AF-TIMI 48 study. **American Heart Journal**, v. 235, p. 132-139, 2021.

DORGALALEH, A. *et al.* Standardization of Prothrombin Time/International Normalized Ratio (PT/INR). **International Journal of Laboratory Hematology**, v. 43, n. 1, p. 21-28, 2021.

FAHMI, A. M.; ELEWA, H.; JILANY, I. Warfarin dosing strategies evolution and its progress in the era of precision medicine, a narrative review. **International Journal of Clinical Pharmacy**, v. 44, n.3, p. 599-607, 2022.

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

FIELD, T. S. *et al.* Study of rivaroxaban for cerebral venous thrombosis: a randomized controlled feasibility trial comparing anticoagulation with rivaroxaban to standard-of-care in symptomatic cerebral venous thrombosis. **Stroke**, v. 54, n. 11, p. 2724-2736, 2023.

FROST, C. *et al.* Apixaban single-dose pharmacokinetics, bioavailability, renal clearance, and pharmacodynamics following intravenous and oral administration. **Clinical Pharmacology in Drug Development**, v. 10, n. 9, p. 974-984, 2021.

GUIMARÃES, P. O. *et al.* Efficacy and safety of apixaban vs warfarin in patients with atrial fibrillation and prior bioprosthetic valve replacement or valve repair: insights from the aristotle trial. **Clinical Cardiology**, v. 42, n. 5, p. 568-571, 2019.

HERNANDEZ, A. V. *et al.* Rivaroxaban vs. warfarin and renal outcomes in non-valvular atrial fibrillation patients with diabetes. **European Heart Journal**, v. 6, n. 4, p. 301-307, 2020.

HINDLEY, B. *et al.* Pharmacokinetics and pharmacodynamics of direct oral anticoagulants. **Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology**, v. 19, n. 12, p. 911-923, 2023.

HOFFBRAND, A. V.; MOSS, P. A. H. **Fundamentos em hematologia de Hoffbrand**. 7 ed. Editora Grupo A, 2018, 264p.

HUANG, Y. *et al.* Efficacy and safety of rivaroxaban versus warfarin for the treatment

- of acute pulmonary embolism: a real-world study. **Analytical Cellular Pathology**, v. 2020, p. 1-7, 2020.
- HURTADO, G. M. *et al.* Efficient multi-fidelity computation of blood coagulation under flow. **Plos Computational Biology**, v. 19, n. 10, p. 1-25, 2023.
- JONES, D. A. *et al.* The use of novel oral anticoagulants compared to vitamin K antagonists (warfarin) in patients with left ventricular thrombus after acute myocardial infarction. **European Heart Journal**, v. 7, n. 5, p. 398-404, 2021.
- KAPADIA, S. R.; SVENSSON, L. G. Bioprosthetic valves and atrial fibrillation: direct anticoagulants or warfarin. **The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery**, v. 165, n.1, p. 71-75, 2023.
- KATSUREN, E. *et al.* Warfarin Drug-Drug Interactions with Amiodarone and Tramadol in a Patient with Paroxysmal Atrial Fibrillation: A Case Report. **BPB reports**, v. 6, n. 3, p. 98-102, 2022.
- KERNEIS, M. *et al.* Novel oral anticoagulant based versus vitamin k antagonist based double therapy among stented patients with atrial fibrillation: insights from the pioneer AF-PCI trial. **Circulation**, v. 12, n. 11, p. 1-7, 2019.
- KOZIEL, M. *et al.* Edoxaban versus warfarin in vitamin k antagonist experienced and naïve patients from the edoxaban versus warfarin in subjects undergoing cardioversion of atrial fibrillation (ENSURE-AF) randomised trial. **Clinical Research in Cardiology**, v. 109, n. 8, p. 1018-1024, 2020.
- KVASNICKA, T. *et al.* Rivaroxaban - metabolism, pharmacologic properties and drug interactions. **Current Drug Metabolism**, v. 18, n. 7, p. 636-642, 2017.
- LOPES, R. D. *et al.* Hemorragia intracraniana em pacientes com fibrilação atrial recebendo terapia anticoagulante. **Blood**, v. 129, n. 22, p. 2980-2987, 2017.
- MARTINS, M. S. Identificação de interações medicamentosas e eventos hemorrágicos em idosos em uso de varfarina. **Revista APS**, v. 20, n. 4, p. 592-601, 2017.
- MOLL, S.; CRONA, D. J.; MARTIN, K. Direct oral anticoagulants in extremely obese patients: ok to use?. **Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis**, v. 3, n. 2, p. 152-155, 2016.
- MURAVLEV, I. A. *et al.* Effects of platelets activated by different agonists on fibrin formation and thrombin generation. **Platelets**, v. 34, n. 1, p. 1-8, 2023.
- NAIK, K. D. *et al.* Safety of apixaban and rivaroxaban compared to warfarin after cardiac surgery. **Journal of Cardiac Surgery**, v. 37, n. 12, p. 4740-4747, 2022.
- OLIVEIRA, V. B. Possíveis interações medicamentosas entre varfarina, camomila (*Matricaria chamomilla*) e guaco (*Mikania glomerata*). **Scientific Electronic Archives Issue**, v. 16, n. 9, p. 18-23, 2023.

PARASRAMPURIA, D. A.; TRUITT, K. E. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of edoxaban, a non-vitamin k antagonist oral anticoagulant that inhibits clotting factor Xa. **Clin Pharmacokinet**, v. 55, p. 641-655, 2016.

PARK, S. *et al.* Edoxaban versus warfarin stratified by average blood pressure in 19 679 patients with atrial fibrillation and a history of hypertension in the ENGAGE AF-TIMI 48 trial. **Hypertension**, v. 74, n. 3, p. 597-605, 2019.

PENGO, V. *et al.* Rivaroxaban vs warfarin in high-risk patients with antiphospholipid syndrome. **Blood**, v. 132, n. 13, 1365-1371, 2018.

QAMAR, A. *et al.* Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation and history of liver disease. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 74, n. 2, p. 179-189, 2019.

ROMANSKI, M. *et al.* An extension of biorelevant fed-state dissolution tests to clinical pharmacokinetics - A study on gastrointestinal factors influencing rivaroxaban exposure and efficacy in atrial fibrillation patients. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 649, 2024.

SHAJI, A. *et al.* Dabigatran: Clinical correlation of drug and its dose with risk of stroke and bleeding. **Perspectives in Clinical Research**, v. 14, n. 1, p. 26-31, 2023.

SHEN, G. *et al.* Structural features determining the vitamin K epoxide reduction activity in the VKOR family of membrane oxidoreductases. **The FEBS Journal**, v. 289, n. 15, p. 4564-4579, 2022.

SILVESTRE, C. C.; SANTOS, C. S. O uso varfarina na terapia de anticoagulação oral: desafios e estratégia empoderaco para a promoção do empoderamento do paciente no autocuidado. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 120, n. 6, p.1-2, 2023.

ŠPINAR, J.; ŠPINAROVÁ, L. Rivaroxaban in high-risk patients. **Vnitřni lékařství**, v. 63, n. 6, p. 424-430, 2017.

STANIFER, J. W. *et al.* Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation and advanced chronic kidney disease. **Circulation**, v. 141, n. 17, p. 1384-1392, 2020.

VAKKALAGADDA, B. *et al.* Effect of rifampin on the pharmacokinetics of apixaban, an oral direct inhibitor of factor Xa. **Am J Cardiovasc Drugs**, v. 16, n. 2, p. 119-127, 2016.

VASSEL, A. F. *et al.* Comparisons between diluted thrombin time, ecarin chromogenic assays, and UPLC-MS for plasma level dabigatran quantification: Results from DRIVING study. **International Journal of Laboratory Hematology**, v. 46, n. 1, p. 120-127, 2024.

VILAIN, K. *et al.* Cardiovascular- and bleeding-related hospitalization rates with edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation based on results of the ENGAGE AF-TIMI 48 trial. **Circulation**, v. 13, n. 11, p. 843-850, 2020.

WANG, M. *et al.* Drug–drug interactions with warfarin: A systematic review and meta-analysis. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 87, n. 11, 2021.

WIGLE, P.; HEIN, B.; BERNHEISEL, C. R. Anticoagulation: updated guidelines for outpatient management. **American Family Physician**, v. 100, n. 7, p. 426-434, 2019.

WOLLER, S. C. *et al.* Apixaban compared with warfarin to prevent thrombosis in thrombotic antiphospholipid syndrome: a randomized trial. **Blood Advances**, v. 6, n. 6, p. 1661-1670, 2022.

YAGHI, S. *et al.* Direct oral anticoagulants versus warfarin in the treatment of cerebral venous thrombosis (ACTION-CVT): a multicenter international study. **Stroke**, v. 53, n. 3, p. 728-738, 2022.

YOSHIDA, W. B. Anticoagulantes orais diretos no tratamento do tromboembolismo venoso em pacientes com câncer. **Jornal Vascular Brasileiro**, v. 15, n.4, p. 263-264, 2016.