

**FACULDADE PATOS DE MINAS
CURSO DE BIOMEDICINA**

SARA XAVIER DE ALMEIDA

**VARFARINA X RIVAROXABAN NA ADESÃO DO
TRATAMENTO DA TROMBOSE VENOSA
PROFUNDA**

**PATOS DE MINAS
2016**

SARA XAVIER DE ALMEIDA

**VARFARINA X RIVAROXABAN NA ADESÃO DO
TRATAMENTO DA TROMBOSE VENOSA
PROFUNDA**

Artigo apresentado à Faculdade Patos de Minas como requisito parcial para a conclusão do Curso de Biomedicina

Orientador: Prof. Geraldo da Silva Xavier Neto.

**PATOS DE MINAS
2016**

SARA XAVIER DE ALMEIDA

VARFARINA X RIVAROXABAN NA ADESÃO DO TRATAMENTO DA
TROMBOSE VENOSA PROFUNDA

Trabalho de Conclusão de Curso aprovado em 03 de novembro de 2016, pela
comissão examinadora constituída pelos professores:

Orientador: _____
Prof. Geraldo da Silva Xavier Neto.
Faculdade Patos de Minas

Examinador: _____
Prof. °. Me. Márden Estevão Mattos Junior
Faculdade Patos de Minas

Examinador: _____
Prof.º Adrielle Laurinda
Faculdade Patos de Minas

VARFARINA X RIVAROXABAN NA ADESÃO DO TRATAMENTO DA TROMBOSE VENOSA PROFUNDA

Sara Xavier de Almeida*

Geraldo da Silva Xavier Neto**

RESUMO

A varfarina é um anticoagulante oral antivitamina K (AVK), administrado no tratamento e prevenção da trombose venosa profunda (TVP). Sua ação se dá através da inibição da vitamina K, responsável pela carboxilação dos fatores da coagulação dependentes da mesma. Pacientes que fazem uso dessa droga necessitam de monitoramento laboratorial periódico, com o tempo de protombina (TP), expresso em RNI (Razão Normalizada Internacional). Esse exame é necessário para que quadros trombóticos e hemorrágicos não ocorram. Os AVKs são bem definidos e eficazes no tratamento dessa doença, porém apresentam vários inconvenientes. Desse modo, foram desenvolvidos novos anticoagulantes orais (NACOs), como o rivaroxaban. Esse trabalho tem como finalidade elucidar e esclarecer como esse novo medicamento se diferencia dos AVKs no tratamento da TVP, quais seus benefícios para o paciente e qual a relação entre os dois medicamentos na prática laboratorial, evidenciando a fisiopatologia da TVP, a farmacocinética e farmacodinâmica do rivaroxaban e da varfarina e a relação entre esses dois medicamentos nos exames laboratoriais. Trata-se de uma revisão bibliográfica a partir de 27 artigos científicos e outros materiais publicados. Conclui-se que o rivaroxaban é seguro e eficaz no tratamento da TVP, comparado ao tratamento *standart* (enoxaparina com varfarina), porém não necessita de exames laboratoriais frequentes e com única posologia diária.

Palavras-chave: Trombose Venosa Profunda, Rivaroxaban, Varfarina, Tempo de protombina, RNI.

*Aluna do Curso de Biomedicina da Faculdade Patos de Minas - FPM formanda no ano de 2016
e-mail do aluno: sarinhaalmeida@gmail.com

**Docente do curso de Biomedicina pela Faculdade Patos de Minas - FPM. Especialista em análises clínicas e gestão de qualidade Faculdade de Ciências médicas de Minas Gerais- FCMMG e-mail: gerra.rdd@hotmail.com

ABSTRACT

Warfarin is considered an oral anticoagulant antagonist of vitamin K (VKA), it's administered to treatment or prevention of deep venous thrombosis (DVT). It's action takes place through the inhibition of vitamin K, responsible for the carboxylation of coagulation factors vitamin K dependent. Patients treated with these drugs require constant laboratorial accompaniment, prothrombin time (PT), expressed in INR (International Normalized Ratio) is the test used for this accompaniment. This test is necessary to avoid clots and bleeding. The VKAs are well defined and effective in DVP treatment, however they have several inconveniences. Thereby, new oral anticoagulants have been developed, like rivaroxaban. The present paper has the purpose to elucidate and clarify the difference between rivaroxaban and warfarin in the treatment of DVP, the benefices in laboratory practice of this new medicine, showing the DVP's pathophysiology, pharmacokinetics and pharmacodynamics of rivaroxaban and warfarin and the relation between them in laboratory tests. This paper it's a bibliographic revision, where scientific articles, thesis, dissertation and book where used. It has come to conclusion that rivaroxaban is safe and effective compared with the standart treatment (subcutaneous enoxaparin followed by a vitamin K antagonist, warfarin), without the need for laboratory monitoring and with single-drug approach.

Keywords: Deep Venous Thrombosis, Rivaroxaban, Warfarin, Prothrombin Time, INR.

INTRODUÇÃO

A trombose venosa profunda (TVP) é um episódio de trombose que envolve as veias profundas dos membros inferiores. Uma das grandes complicações da TVP é o trombo-embolismo pulmonar (EP). O termo empregado para assinalar tanto a TVP quanto a EP é conhecido como Tromboembolismo Venoso (TEV). A TVP é considerada um dos maiores problemas de saúde pública se não diagnosticada e tratada com antecedência. ^(1,2)

Nos EUA aproximadamente dois milhões de pessoas apresentam essa doença, seja por manifestação isolada ou procedimentos cirúrgicos. Estima-se que dessas, 600.000 mil desenvolvem quadro de EP e que 60.000 acabam morrendo todo ano, excedendo o numero de mortes por câncer de mama no país. ⁽²⁾

Quando o trombo originado no vaso por decorrência da TVP se desprende, ele segue um percurso até chegar às artérias pulmonares, onde haverá obstrução, causando assim o trombo-embolismo pulmonar (EP). ⁽³⁾

Uma vez que o paciente é diagnosticado com TEV, o tratamento deve começar imediatamente, isso se não existir nenhuma contraindicação ao uso de anticoagulantes ao paciente. ⁽²⁾

Os principais exames laboratoriais para monitorar patologias relacionadas a coagulação é o tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA), mais utilizado no monitoramento da heparina não fracionada, pois suas propriedades farmacológicas tornam seus resultados imprevisíveis de pessoa para pessoa é o tempo de protombina (TP) expresso na razão normalizada internacional (RNI), usado principalmente para monitorar o uso de AVKs (antivimina K). ^(1,2,4)

No início do tratamento, é realizada a administração endovenosa da heparina, podendo ser HNF (heparina não fracionada) ou HBPM (heparina de baixo peso molecular), a administração da heparina necessita ser mantida por cinco dias, até que o nível de TP expresso pelo RNI consiga se manter no valor de 2,0 (valores entre 2,0 e 3,0 são valores de RNI padronizados para a TVP) por dois dias consecutivos, quando o paciente conseguir atingir os níveis de RNI recomendados, o uso do anticoagulante oral deve ser iniciado já em seguida. ^(4,5)

O principal anticoagulante oral usado é o Marevan (Varfarina), sendo mais conhecido como anti-vitamina K, ele atua impedindo a carboxilação dos fatores da coagulação dependentes da vitamina K, são eles FII, FVII, FIX, FX e proteínas C e S. Porém sua faixa de segurança e eficácia é estreita e seu uso necessita de controles laboratoriais frequentes. A frequente avaliação do RNI em pacientes que fazem uso de varfarina se dá pelo fato de vários fatores poderem diminuir ou elevar seus efeitos, às vezes mesmo quando o paciente tem uma boa monitorização do tratamento. ^(7,8)

Atualmente, devido a essa baixa eficácia e seguridade dos antivitamina K, novos anticoagulantes foram desenvolvidos. ⁽⁶⁾

O rivaroxaban é um desses NACOs (novos anticoagulantes orais), ele atua na inibição do fato Xa da coagulação. Não necessita de exames laboratoriais para monitorar sua ação e posologia, se destacando por obter uma ampla janela terapêutica, maior segurança, efeitos colaterais previstos e uma única posologia diária. ⁽⁸⁾

O desenvolvimento desse trabalho possui a finalidade elucidar e esclarecer como esse novo medicamento se diferencia das drogas antivitamina K no tratamento desta doença, quais seus benefícios para o paciente e qual a relação entre os dois medicamentos na prática laboratorial.

A partir desse contexto, questiona-se: Como esse novo anticoagulante oral (Rivaroxaban) melhor atende aos pacientes com TVP em relação ao anticoagulante oral antivitamina K (Varfarina)?

O trabalho é de natureza qualitativa e foi realizado a partir do estudo exploratório, por meio de pesquisas bibliográficas, artigos científicos, teses e monografias.

Foram utilizados 27 artigos científicos nacionais e internacionais disponíveis *online* em texto completo encontrados em bases de dados Scielo, Lilacs, publicados nos últimos 17 anos (1997 a 2014), uma dissertação publicada em 2014 e um livro publicado em 2002. Os seguintes descritores foram pesquisados: Trombose Venosa Profunda, TVP, Rivaroxaban, Varfarina, Anticoagulantes Oraís na Prática Laboratorial, AVKs, ACOs, NACOs, Novos Anticoagulantes Oraís, TTPA, TAP com RNI.

TROMBOSE VENOSA PROFUNDA

A TVP já é considerada uma patologia de grande incidência e morbidade se não diagnosticada precocemente e tratada com eficácia. No Brasil, Castro Silva analisou vinte e oito mil pacientes internados pelo SUS (sistema único de saúde) e que desses 4.247 morreram por causa do tromboembolismo venoso. Outra pesquisa indica que em cada mil habitantes, uma a duas pessoas são afetados por essa doença a cada ano. ^(2,9,10)

A TVP é um problema comum em hospitais, podendo ocorrer isoladamente ou por complicação de outras doenças ou procedimentos. ⁽¹¹⁾

A patologia forma-se a partir de um coágulo que foi desenvolvido dentro de um vaso sanguíneo venoso, isso causa ao vaso uma inflamação e esse coágulo

(também conhecido como trombo), pode vir a causar uma obstrução total ou parcial desse vaso, consequentemente causando um bloqueio do fluxo de sangue. ⁽¹⁰⁾

A manifestação da TVP pode ocorrer na veia cava, veias jugulares, membros superiores e no seio cavernoso, porém seu aparecimento é mais comum nos membros inferiores. ⁽¹²⁾

De dois a cinco anos após a manifestação da TVP, pode vir a ocorrer o aparecimento da síndrome pré-flebrítica, mais conhecida como insuficiência venosa crônica, ela gera complicações na qualidade de vida e custos altos devido ao tratamento e cuidados médicos. ⁽¹⁰⁾

Essa insuficiência venosa crônica é desenvolvida, pelo fato que a obstrução das veias da maioria dos pacientes não apresenta melhora e permanecem lesadas. Úlceras nas pernas, inchaço e dor ao entardecer do dia são consequências da TVP, que deixou cicatrizes e alterou as paredes das veias. ⁽¹⁰⁾

Essa doença acaba tendo um grande impacto socioeconômico, pois muitos trabalhadores em idade produtiva afastam-se de seus afazeres por causa dessa patologia, acarretando também um grande numero de internações. ⁽²⁾

O quadro clínico da TVP é dependente do tamanho da extensão do episódio trombótico nas veias profundas. Em quadros graves da manifestação clínica dessa doença, o paciente pode vir a desenvolver taquicardia, palidez e hipotensão. Já em quadros mais leves, a patologia pode manifestar dor na panturrilha, quando apalpada, isso se dá por consequência da formação de edema na parte que foi acometida. ⁽³⁾

A tríade de Vischow está relacionada a três fatores que podem desencadear a TVP: 1- lesão do endotélio vascular, 2- estase do sangue e 3- hipercoagulabilidade sanguínea. Os fatores 1 e 2 estão relacionados diretamente aos fatores de risco da trombose venosa profunda, porém a hipercoagulabilidade do sangue, em sua maioria, têm origem genética. Como pode ser observado no quadro 01. ⁽¹⁾

Quadro 1 – Fatores de risco para tromboembolismo venoso.

ADQUIRIDOS	HEREDITÁRIOS
IDADE	DEFICIÊNCIA DE ANTITROMBINA
CIRURGIA OU TRAUMA	DEFICIÊNCIA DE PROTEÍNA C
IMOBILIZAÇÃO PROLONGADA	DEFICIÊNCIA DE PROTEÍNA S
NEOPLASIAS	FATOR V LEIDEN
GRAVIDEZ E PUERPÉRIO	MUTAÇÃO G20210A DA PROTOMBINA
ANTICONCEPCIONAIS ORAIS	DISFIBRINOGENEMIA
TERAPIA DE REPOSIÇÃO HORMONAL	HIPER-HOMOCISTEINEMIA
SÍNDROME DO ANTICORPO ANTIFOSFOLIPÍDEO	ELEVAÇÃO DOS NÍVEIS PLASMÁTICOS DO FATOR VIII DA COAGULAÇÃO
HIPERVISCOSIDADE	
DOENÇAS MIOLOPROLIFERATIVAS	
SÍNDROME NEFRÓTICA	
*HIPER-HOMOCISTEINEMIA E ELEVAÇÃO DO FATOR VIII PODEM POSSUIR FATORES ETIOLÓGICOS HEREDITÁRIOS E/OU ADQUIRIDOS.	

Fonte (1)

A profilaxia da TVP está proporcionalmente ligada à categoria de risco em que o paciente se encontra. ⁽¹⁰⁾

Pacientes com risco pequeno, não possui necessidade de medidas profiláticas, é recomendado somente cuidados gerais. Já pacientes com risco moderado, recomenda-se cuidados gerais, juntamente com heparina não fracionada (HNF), porém em doses baixas, ou heparina de baixo peso molecular (HBPM). Pacientes de risco elevado recomenda-se cuidados gerais e medicamentosos semelhantes ao de risco moderado, porém com doses normais de HNF. ⁽¹⁰⁾

O tratamento da TEV tem como objetivo aliviar os sintomas da doença, tentar evitar que a doença se manifesta novamente, evitar que progrida para EP e também tentar evitar a incidência da síndrome pós-trombótica. Além de serem usadas com medidas profiláticas para esta patologia, a HNF e HBPM também são usadas no seu tratamento. ⁽⁴⁾

A heparina não fracionada (HNF) é um medicamento extremamente eficaz no tratamento da TVP, ela se combina com a antitrombina e aumenta seu papel anticoagulante, ela atua amplamente sobre os fatores II, IX, X, XI e XII ativados, com isso ocorre à inibição indireta do FV e FVIII pela trombina e também impede que o fibrinogênio se converta em fibrina. Possui um efeito antitrombótico imediato, porém ocorre uma queda nos quinze primeiros minutos, se estabilizando em seguida, possui uma meia-vida de 30 a 90 minutos. ^(1,12)

Antes da administração da HNF são necessários alguns exames, como hemograma completo, TTPA (que é o principal exame usado para seu monitoramento e é necessário que se mantenha em até 2.5 vezes o seu valor de referência, este varia de 25 a 39 segundos, para que se tenha uma coagulação eficiente), TP expresso pelo RNI. As doses iniciais da HNF podem ser observadas na tabela 01. ^(1,12)

Um das vantagens da HNF é seu baixo custo e como não ultrapassa a placenta, pode ser administrado em crianças e gestantes com segurança. Porém possui uma baixa especificidade na cascata de coagulação, com isso possui uma associação muito grande com hemorragias e plaquetopenia. ⁽¹²⁾

Quadro 2 – Doses iniciais de HNF baseada no peso do paciente.

DOSE INICIAL	80 U/Kg endovenosa
MANUTENÇÃO	Infusão contínua de 18 U/Kg/h e ajuste da dose de TTPA colhido a cada 6 horas.
TTPA < 1,2	Novo <i>bolus</i> de 80 U/Kg e aumento da infusão contínua em 4 U/Kg/h
$1,2 \leq \text{TTPA} \leq 1,5$	Novo <i>bolus</i> de 40 U/Kg/h e aumento da infusão contínua em 2 U/Kg/h
$1,5 < \text{TTPA} \leq 2,3$	Manter a infusão sem alterações
$2,3 < \text{TTPA} \leq 3,0$	Redução da infusão contínua em 2 U/Kg/h
TTPA > 3,0	Interrupção da infusão contínua por 1 hora, seguida da redução da infusão contínua em 3U/Kg/h
Após os resultados de TTPA, na faixa terapêutica, o exame passa a ser realizado à cada 24 horas. se o TTPA sair da faixa terapêutica, retoma-se o esquema inicial.	

Fonte (4)

Já a HBPM possui uma ação mais específica na cascata de coagulação, ela inibe o FXa e com isso oferece uma menor chance de quadros hemorrágicos e plaquetopenias. A HBPM possui uma meia-vida mais longa que a HNF, possui maior biodisponibilidade depois da administração subcutânea e não necessita de monitoramento laboratorial. Porém possui um custo alto, mas em relação à seguridade e eficácia, tanto a HNF quanto a HBPM são bem semelhantes. As características das heparinas podem ser observadas na tabela 1. ^(1,10,12)

A heparina de baixo peso molecular também pode ser administrada em crianças e gestantes, possui um efeito coagulante de até 24 horas e pode ser aplicada 2 vezes ao dia. ⁽¹²⁾

Tabela 1 – Características da HNF e HBPM.

HBPM	Peso molecular (Daltons)	Atividade anti-Xa/IIa	Meia-vida (minutos)
Enoxiparina	4500	2,7/1	129-180
Dalteparina	5000	2/1	119-139
Nadoparina	4500	3,2/1	132-12
Tinzaparina	4500	1,9/1	111
Reviparina	3900	5/1	180
Heparina não fracionada	2-35000	1/1	30-240

Fonte (1)

Porém tanto a HNF quanto a HBPM possuem limitações, como induzir ativação imunomediadas das plaquetas, isso pode levar a trombocitopenia por indução de heparina, efeitos colaterais no metabolismo dos ossos e um aumento de transaminases séricas. ⁽¹³⁾

Fisiopatologia da Trombose Venosa Profunda (TVP)

O sangue possui substâncias que proporcionam a coagulação, conhecidas como pró-coagulantes e outras que tem a função de inibir a coagulação, os anticoagulantes. Estes são responsáveis pela circulação do sangue sem que ele coagule, esse mecanismo é chamado de hemostasia. ⁽¹⁴⁾

Em condições normais, o sangue tem um fluxo laminar, no interior dos vasos, as plaquetas ficam localizadas nas extremidades e as hemácias no centro, isso se dá pela diferença de cargas elétricas, normalmente o endotélio não reage aos componentes que estão no sangue e as proteases, fazendo que seja mantido certo equilíbrio entre a coagulação e a fibrinólise. ⁽²⁾

Para que se tenha uma hemostasia, existem três sistemas considerados como os mais importantes, os vasos sanguíneos, as plaquetas e os fatores da coagulação. ⁽¹⁵⁾

Faz sentido analisar os vasos sanguíneos como se fossem ductos e canais em que se passa um líquido (sangue), para que não ocorra extravasamento desse líquido, suas paredes não devem ter rupturas. Já as plaquetas são responsáveis pela primeira resposta quando um destes “ductos” se rompe, elas dão origem ao chamado “botão plaquetário”, que nada mais é que a união e bloqueio do local da ruptura do vaso sanguíneo, no final do processo plaquetário é desencadeado a cascata de coagulação. ⁽¹⁵⁾

A agregação plaquetária ocorre devido a grande quantidade de plaquetas aderidas ao colágeno, fibronectina, laminina, vitronectina e trombospondina subendotelial no local da lesão. Esta agregação ocorre devido a receptores específicos localizados nas plaquetas. ⁽¹⁶⁾

A principal ligação acontece entre as fibrilas e a glicoproteína Ib/IX, onde o fator de VonWillebrand (FvW) realiza sua estabilização. Após serem ativadas, as plaquetas se agregam umas nas outras e formam o “botão plaquetário”, sua formação se dá através da ligação da glicoproteína IIb/IIIa com o fibrinogênio. Os níveis de nucleotídeos cíclicos, influxo de cálcio, hidrólise dos fosfolípidos da membrana e fosforilação de proteínas intracelulares são responsáveis pela regulação da ativação das plaquetas. ⁽¹⁶⁾

A coagulação sanguínea acontece pela ativação proteolítica em sequência de pró-enzimas por proteases que estão no plasma, isso resulta na formação de trombina, que acaba quebrando o fibrinogênio em monômeros de fibrina. ⁽¹⁷⁾

A coagulação é dividida em via extrínseca (elementos do sangue e espaço intravascular) e intrínseca (elementos do espaço intravascular). Essas duas vias seguem um caminho separado até chegarem à via comum, iniciada pela ativação do fator X. ⁽¹⁷⁾

Porém hoje em dia já se sabe que a deficiência de fator XI é considerada um distúrbio hemorrágico de grau leve, e deficiências dos fatores XII, précalicreína e cininogênio de alto peso molecular não terminam em quadro grave de hemorragia. Os fatores intrínsecos, portanto, não têm importância primária na geração de fator IXa durante todo o processo hemostático que sucede a injúria vascular. ⁽¹⁸⁾

Já a deficiência do fator VIIa é associada a quadro hemorrágico similar a hemofilia. Tudo isso demonstra que a ativação do fator IX não depende somente da via intrínseca, indicando assim, que a coagulação do sangue é iniciada principalmente pela via extrínseca. Estudos feitos nos últimos 30 anos mostram que o funcionamento da via intrínseca e extrínseca não são dependentes uma da outra. ⁽¹⁸⁾

Após a exposição do subendotélio, por alguma lesão, superfícies com cargas elétricas negativas entram em contato com o sangue, ativando a cascata de coagulação pela via intrínseca. ^(12,17)

Então, por contato, o fator XII será ativado pelo cininogênio. A pré-calicreínas é transformada em calicreína pelo fator XIIa que acaba ativando maior quantidade de fator XII, acarretando um mecanismo de feedback positivo. O FXIIa ativa o FXI, já o FXIa ativa o FIX, o FIXa juntamente com o FVIII (que foi ativado pela trombina) e o FIV (cálcio) vão ativar o FX. ^(12,17)

Já a via extrínseca é ativada quando ocorre extravasamento de sangue após lesão do endotélio e tem ativação do FT (fator tecidual). O FT é encontrado em várias células do corpo, quando ocorre alguma lesão do endotélio, células endoteliais e monócitos que em condições normais não expressão o FT, podem expressá-las. Quando o FT entra em contato com o plasma, forma-se a ligação FT-FVIIa, pois uma pequena quantidade de FVIIa está circulante. ⁽¹⁸⁾

O FT-FVIIa consegue ativar o fator IX e o X, gerando assim a formação de trombina e fibrina, ressaltando que uma pequena quantidade de trombina é formada pela via extrínseca. O FVIIa na presença do cálcio (FIV), atua no FX para ativá-lo. O FIXa juntamente com o FVIIIa vai se ligar ao cálcio e o fosfolípido plaquetário, que juntos formam um complexo que ativa o FX. ^(14,18)

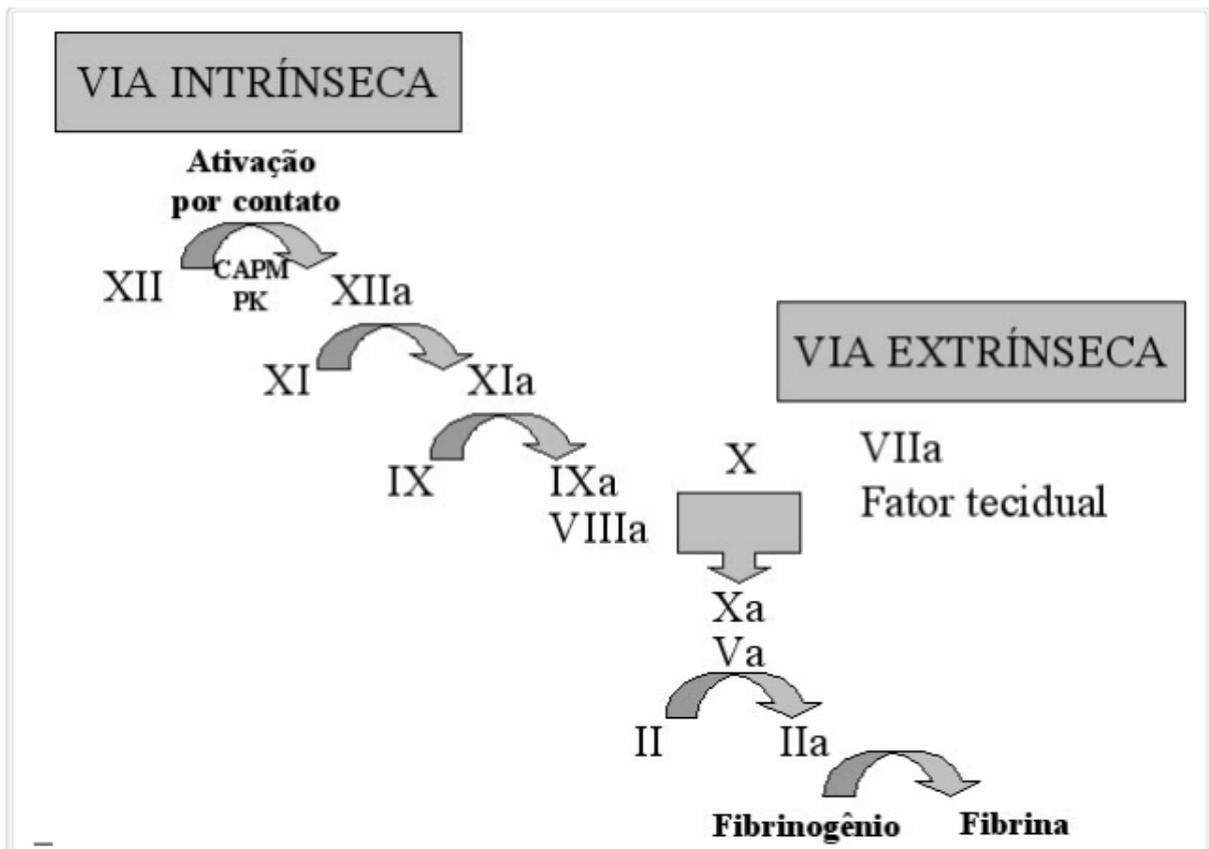
A partir do fator X ativado, tanto a via extrínseca quanto a intrínseca seguem pela via comum. O FXa se liga ao cálcio, o FVa (que também foi ativado pela trombina) e as plaquetas ou fosfolípidios teciduais acabam formando um complexo que faz a conversão da protombina (FII) para trombina (FIIa). Já a trombina faz a

conversão do fibrinogênio em fibrina instável, além de ativar as plaquetas e o FXIII. O FXIIIa faz a estabilização da fibrina instável. ^(14,18)

A formação do coágulo se dá através de pequenos filamentos de fibrina, espalhados em varias direções, juntamente com eritrócitos, plaquetas e plasma. ⁽¹⁹⁾

O esquema da cascata de coagulação pode ser observado na figura 01.

Figura 1 – Esquema cascata de coagulação.



Fonte (18)

A teoria de Virchow diz que o trombo se inicia com um agregado de plaquetas nos lugares da lesão endotelial. Esta teoria tem mais de cem anos e foi de extrema significância para os estudos sobre a TVP. ⁽²⁾

Em 1859, Rudolf Virchow deduziu patogenias determinantes para a TVP e EP, baseado em detalhadas e perspicazes observações das doenças. Virchow concluiu que a estase sanguínea, mudanças no endotélio vascular e hipercoagulabilidade eram fatores importantes para o desenvolvimento dessas doenças e ficou conhecida como a tríade de Virchow. A ação da TVP se dá pela

ação de um ou mais elementos dessa tríade, podendo ou não atuar em conjunto.
(11,12)

A estase do sangue tem uma grande significância para a TVP, de acordo com Sevitt, existem seis mecanismos no processo de formação de trombos. O primeiro seria o acúmulo de sangue quando ocorre dilatação das veias e alteração no fluxo laminar sanguíneo, o segundo quando ocorre nestes locais um agrupamento de hemácias, plaquetas e células de defesa, já o terceiro quando proteases ativadas da coagulação tem uma elevação no local, o quarto ocorre quando as hemácias e células de defesa liberam ADP, o quinto quando as proteases não conseguem chegar ao local e o sexto e último, quando ocorre falta de oxigenação do endotélio.
(12)

Desse modo haveria a formação do trombo pelo depósito de fibrina, agregação plaquetária, de células de defesa e eritrócitos. O trombo cresce em direção ao fluxo sanguíneo, ele se fixa na parede do vaso, flutuando o restante, isso acaba causando uma facilidade do trombo de se desprender. No último elemento da tríade, a hipercoagulabilidade, acontece à elevação ou a queda dos fatores de coagulação por alguma patologia, por estados fisiológicos ou por ação de medicamentos. Nas patologias trombóticas hereditárias, a queda de agentes trombolíticos (proteína C e S) e também antitrombina II, acarreta o desenvolvimento da TVP. (12)

TP COM RNI

O principal exame laboratorial realizado para o monitoramento da coagulação é o Tempo de Protombina (TP), esse é expresso pelo RNI (Razão Normalizada Internacional) que foi sugerido pela organização mundial da saúde. O uso de AVKs necessita dessa rigorosa monitoração, pois variáveis como medicamentos, idade, alimentos ricos em vitamina K e outros, acabam influenciando o resultado do TP.
(14,20)

O resultado do exame de TP é expresso em segundos e tem como função a avaliação funcional dos fatores da coagulação pertencentes à via extrínseca, com isso o RNI tem como função a avaliação dos fatores II, VII IX, X e proteínas C e S dependentes da vitamina K, e conseqüentemente do fator V (que é ativado pela trombina – FIIa) e fibrinogênio. (16)

Características do exame TP expresso em RNI na Trombose Venosa Profunda

Como o uso de anticoagulantes orais vem aumentando na proporção que ocorre a detecção de fenômenos tromboembólicos, o monitoramento da terapia anticoagulante oral (TAO) vem sendo rigorosamente avaliado. O TP tem como função a avaliação da via extrínseca e a prevenção de eventos hemorrágicos (RNI maior que 5,0) e tromboembólicos (RNI menor que 1,0).⁽¹⁴⁾

O RNI de pacientes que estão no começo do tratamento da TVP, ou seja, pacientes instáveis deve ser medido toda semana, até que esteja em uma faixa segura, já pacientes estáveis, que estejam em uma faixa segura, a avaliação do RNI deve ser feita não mais que de 5 a 6 semanas. Isso permite todo o benefício que o uso dos AVKs pode proporcionar para a diminuição do risco de tromboembolismo e hemorragias.⁽²¹⁾

Os valores de RNI se apresentam fora da faixa terapêutica quando se inicia o uso de AVKs, geralmente uma dose ao dia é suficiente. O RNI tem uma variável maior no começo do tratamento, por esse motivo esquemas são realizados para que a dose ideal seja alcançada mais rapidamente.⁽²²⁾

Então pacientes que começam o tratamento com a posologia de 1 comprimido diário e que o RNI esteja em 1.1, terá um aumento de 2 doses diárias. Isso mostra a importância do monitoramento frequente do exame laboratorial.⁽²²⁾

Valores de RNI maiores que a faixa terapêutica indicada quando o paciente faz uso de AVKs, é considerado um risco alto de hemorragia. O uso de plasma congelado (PFC) ou complexo protombínico, aplicação de vitamina K ou mesmo a interrupção do uso do medicamento, são consideradas medidas para diminuir o risco de sangramento.⁽²¹⁾

O método de realização do TP consiste na combinação de Ca²⁺ (cálcio) com tromboplastina de referência no laboratório e plasma citratado, essa combinação é realizada para medir o tempo para que ocorra a formação do coágulo, que é formado de fibrina com início no fator VII. O TP tem uma sensibilidade a reações que reduzem os fatores da coagulação II, VII e X. O TP de referência é realizado através de um pool de plasmas de pessoas saudáveis, sem nenhuma utilização de medicamentos.^(14,20)

Para diminuir o risco de interferências com os valores de RNI, foram criados protocolos pela OMS. Com isso, recomenda-se o uso do tampão citrato 3.2%, 90%

do tubo de coleta necessita ser preenchido, evitar punções em veias com traumas, centrifugação da amostra por tempo necessário e conservar a amostra em temperatura ambiente não mais que um dia. ⁽¹⁶⁾

Desde 1982 é utilizado o modelo de calibração do RNI, que padroniza os resultados do Tempo de Protombina, estimado com a tromboplastina usada em cada laboratório. Os valores de RNI possuem valores padronizados para tipos diferentes de patologias, para a Trombose Venosa Profunda (TVP), os valores padrões estão entre 2,0 e 3,0. ^(5,20)

Outro exame laboratorial usado no monitoramento da hemostasia é o TTPA (Tempo de Tromboplastina parcial Ativado). Este teste avalia a via intrínseca, ou seja, o tempo de formação de um coágulo com início no fator XII, por meio da formação da fibrina. Este exame é realizado em situações pré-operatórias, doenças relacionadas à coagulação do sangue, como a TVP, ou para monitorar a utilização de heparina de alto peso molecular (HNF). ⁽¹⁴⁾

O exame in vitro, consiste na criação das condições em tubo que ativam a via intrínseca e determina seu tempo para formação do coágulo. No entanto, o tempo de uso de AVKs altera o TTPA, pois inativam os fatores da via intrínseca que dependem da vitamina K, como o FIX. Sendo assim o TTPA não é considerado um exame de escolha para avaliar a terapia com anticoagulantes antivitaminas K. ⁽¹⁴⁾

As normas para que se tenha um bom tratamento com o uso de AVKs são bem definidas com exames expressos pelo RNI, porém pacientes de baixo nível socioeconômico e educacional que necessitam do medicamento, por receio de médicos em prescrevê-los pelo uso inadequado e falta de monitoramento, acabam não recebendo, pois o risco de quadros tromboembólicos e hemorrágicos sem um controle adequado é muito grande. ⁽⁷⁾

Em vários países existem centros que são especializados no controle do uso de AVKs, neles uma equipe qualificada tem a função de executar exames, ajustar a dose do medicamento e orientar pacientes. A eficácia do controle nesses centros é avaliada constantemente e observado a quantidade de pacientes que continuaram dentro da faixa terapêutica indicada, por um tempo que foi definido. ⁽²²⁾

Considerando todas essas informações, foram introduzidos novos anticoagulantes orais no mercado, objetivando novas metodologias. ⁽⁷⁾

DIFERENCIAÇÃO ENTRE RIVAROXABAN E VARFARINA

A utilização de AVKs acontece há mais de meio século, a descoberta desses anticoagulantes orais aconteceu de forma indireta nos Estados Unidos da América em 1920. ⁽²⁰⁾

Quando o milho que servia de alimento para gados foi trocado pelo meliloto (planta forrageira), isso acabou causando hemorragia nos animais e os levando a morte. Isso ocorreu pela bis-hidroxicumarina que estava presente no meliloto estragado, com isso foi descoberto a varfarina. ⁽²⁰⁾

Entre os anticoagulantes mais usados no Brasil e no mundo, os cumarínicos vencem em disparada e dentre eles a varfarina se destaca. ⁽⁷⁾

Porém esse AVK possui uma baixa seguridade, após a administração da droga, sua resposta varia de pessoa para pessoa, necessitando de exames laboratoriais frequentes, como o TP (expresso pelo RNI), para que a dose seja modificada caso necessário. ^(7,22)

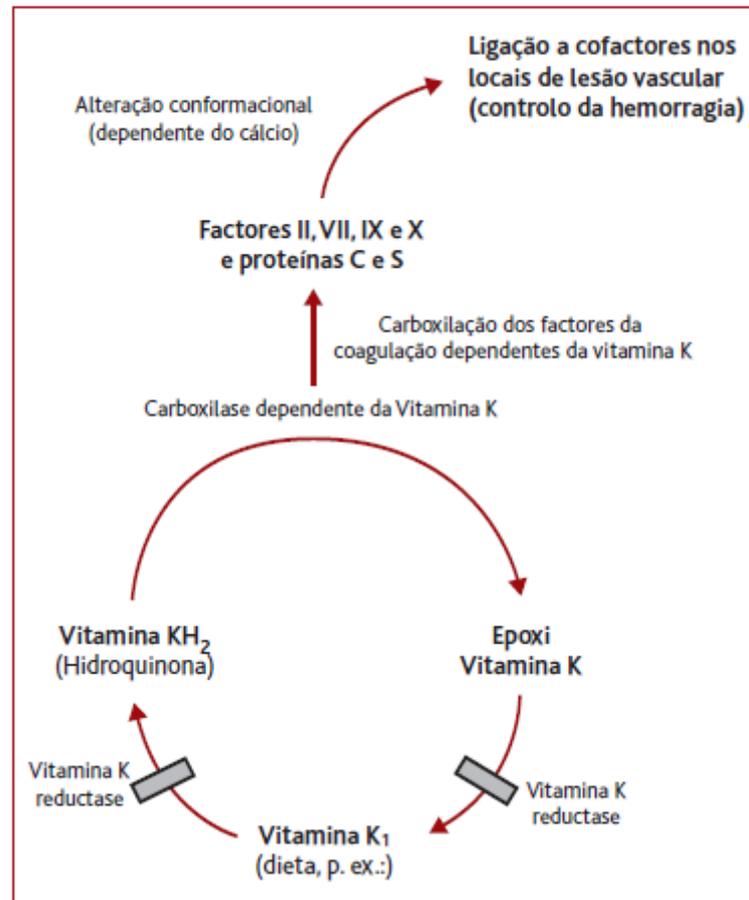
A produção dos fatores II, VII, IX, X e proteínas C e S é realizada pelo fígado. Porém esses fatores ainda estão inativos. Para que ocorra sua ativação é necessário a carboxilação da região N-terminal desses fatores pela vitamina K. ⁽¹⁶⁾

A vitamina K é um co-fator com função de carboxilar resíduos específicos de ácido glutâmico para que o ácido gama carboxiglutâmico (Glo) seja formado, isso possibilita que os fatores dependentes da vitamina K possam ser tornar ativos, possibilitando que esses fatores se aderem aos fosfolípidios de superfície, acelerando assim a coagulação. ⁽²³⁾

A varfarina é responsável pela inibição da enzima epóxi-redutase, que tem a responsabilidade de converter a vitamina K em vitamina KH₂ (hidroquinona). Com isso ocorre a interrupção do ciclo e a queda dos fatores II, VII, IX, X e proteína C e S, que dependem da vitamina K. O ciclo da vitamina K é mostrado na figura 2. Entretanto os fatores que já estão totalmente carboxilados não sofrem ação da varfarina. ^(20, 24, 25)

Porém o consumo de vitamina K, principalmente proveniente de dieta, atua como antagonista da varfarina, permitindo que o ciclo ocorra normalmente e obtenha vitamina KH₂ que é necessário para que seja feita a carboxilação dos fatores. ⁽²⁵⁾

Figura 2 – Ciclo da vitamina K



Fonte (25)

A proteína C e S são as primeiras a sofrerem ação da varfarina, pois possuem uma meia-vida muito curta, com isso acontece uma diminuição rápida dos seus níveis. Em seguida acontece uma queda dos níveis do FVII (possui uma meia-vida de mais ou menos seis horas) e em seguida do FIX e FX. ⁽²⁵⁾

Somente quando ocorre a diminuição dos níveis do FII, o efeito da varfarina é obtido. O FII possui uma meia vida longa (aproximadamente 60 horas), então após a administração da varfarina, seu efeito somente terá resultado após alguns dias. Por esse motivo, nos quatro primeiros dias de tratamento com o medicamento é utilizado heparina, pois possui efeito imediato. ^(20, 25)

Porém após a administração da varfarina, o TP terá um resultado alterado, isso ocorre devido aos fatores que diminuem com mais rapidez, consequência da sua meia-vida menor. ^(20,24)

A varfarina é um medicamento que possui várias limitações. Tais como uma farmacocinética e farmacodinâmica imprevisível, ação demorada após sua

administração, uma janela terapêutica pequena, muitas vezes interage com outros medicamentos e alimentos e é considerada uma droga de grande variância entre a administração do fármaco e o efeito de anticoagulação de pessoa para pessoa. ⁽⁸⁾

Um dos grandes empecilhos para gestantes que tem problemas de coagulação e necessitam fazer o uso de anticoagulante oral, acontece pelo fato da varfarina não conseguir atravessar a placenta, podendo causar hemorragia intracraniana e deformação ao feto. ^(20,24)

A resposta da varfarina é prejudicada por vários fatores clínicos e interações com muitos medicamentos, isso pode ser observado nos quadros 3 e 4. ⁽¹³⁾

Quadro 3 – Fatores clínicos que prejudicam a resposta da varfarina.

Resposta elevada	Diarréia, esteatorréia, hipertermia, desnutrição, hipertireoidismo, doença hepática, câncer, insuficiência cardíaca
Resposta reduzida	Edema, dislipidemia, hipotireoidismo

Fonte (13)

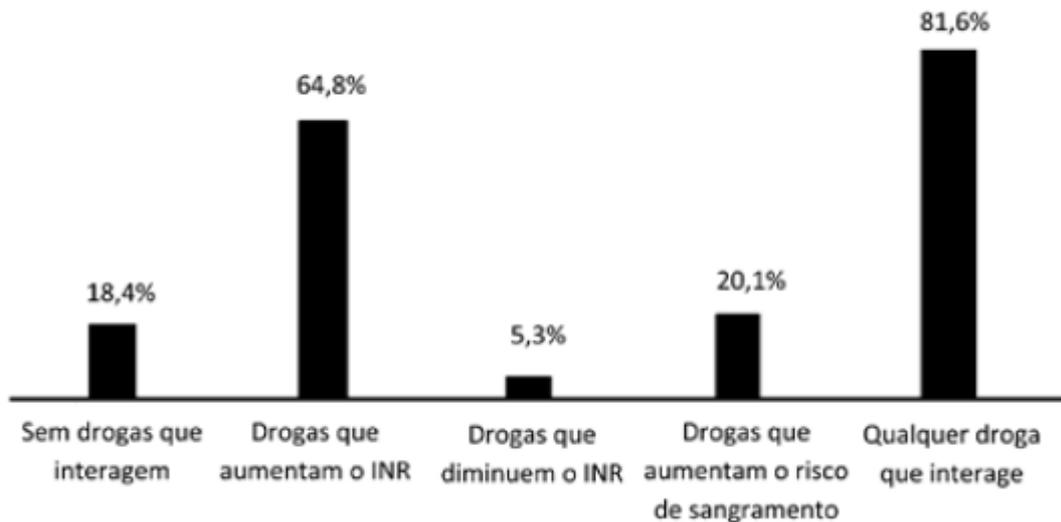
Quadro 4 – interações medicamentosas que prejudicam a resposta da varfarina.

Potencializam o efeito anticoagulante	Acetaminofeno, álcool, amiodarona, andrógenos, aspirina, cefalosporinas, cimetidina, ciprofloxacina, eritromicina, estatinas, fenitoína, fibratos, fluconazol, fluoxetina, heparina, hormônio tireoidiano, indometacina, isoniazida, itraconazol, metronidazol, norfloxacina, omeprazol, propranolol, sulfametoxazol-trimetoprim, sulfoniluréias, tetraciclina, vacina para influenza
Diminuem o efeito anticoagulante	Azatioprina, barbitúricos, carbamazepina, ciclosporina, clordiazepóxido, colestiramina, estrógenos, rifampicina, sucralfato

Fonte (13)

Por causa de interações com outros medicamentos, o uso da varfarina é considerado um grande desafio para muitos pacientes, pois vários destes são idosos e fazem uso de outros fármacos, tornando ainda mais complicado seu uso e aumentando seu risco. ⁽²⁵⁾

O gráfico 01 mostra a porcentagem de drogas que possuem interferência com a varfarina.

Gráfico 1 – Porcentagem de drogas que interferem com a varfarina.

Fonte (26)

A alimentação do paciente também é considerada uma dificuldade em relação ao uso da varfarina, pois a alimentação varia entre uma pessoa e outra e alimentos que interagem com esse medicamento, principalmente os ricos em vitamina K, podem aumentar seu efeito causando crises trombóticas ou diminuí-lo, causando sangramentos. ^(22,25)

Devido a todos os inconvenientes que a varfarina possui, juntamente com a heparina que requer uma administração parenteral, foram desenvolvidas pesquisas para novas opções de drogas anticoagulantes orais que não causem riscos alto de hemorragias, interações com outros medicamentos, início de ação lento e não seja necessário exame laboratorial periódico para ajuste de dose, porém que tenham os mesmos efeitos antitrombóticos dessas drogas usadas e que tenham como alvo um único caminho da coagulação. ^(27,28)

O fator Xa é gerado a partir da via intrínseca e extrínseca e é um determinante da taxa de formação da trombina. O rivaroxaban (Xarelto) é uma droga administrada oralmente e um inibidor direto do fator Xa, possui uma farmacocinética e farmacodinâmica mais previsível do que as dos AVKs. ^(13, 27)

Rivaroxaban produz seu efeito anticoagulante inibindo diretamente, seletivamente e reversivelmente o FXa livre ou ligado ao coágulo, porém sem

ligação com a antitrombina. A inibição do fator Xa impede a conversão do fator II em fator IIa, resultando em uma diminuição da geração de trombina. ⁽¹³⁾

Esse medicamento é 100.000 vezes mais seletivo para o fator Xa que outras proteases biológica, como a trombina, plasmina, fator Va, fator IXa e proteína C ativada. ⁽¹³⁾

Rivaroxaban tem uma única administração diária e tem mostrado maior eficácia que a HBPM e igual segurança na prevenção da TEV. ⁽²⁷⁾

O tratamento standart para o tromboembolismo venoso é limitado por administração de heparina na fase inicial, juntamente com administração de AVKs. ⁽²⁸⁾

Já o rivaroxaban não requer monitoramento laboratorial, não possui interações com alimentos e somente algumas drogas interagem com o fármaco. Estudos mostraram que somente rivaroxaban é seguro e efetivo como a terapia standart (enoxaparina (HBPM) e antivitamina K) no tratamento da TVP, ele é muito efetivo em prevenir quadros trombóticos e possui um risco de sangramento aceitável. ⁽²⁸⁾

A metabolização do rivaroxaban é realizada pelo citocromo (CYP) P-450, realizado pelas enzimas CYP3A4, CYP3A5 e CYP2J2. Sua biodisponibilidade tem uma queda de 66% sem ingestão de alimentos. ⁽²⁹⁾

O rivaroxaban também causa uma alteração no prolongamento do TP e TTPA em proporção à dose administrada, porém não existe a necessidade de monitoramento durante a terapêutica com o medicamento. ^(13,16)

O prolongamento máximo do TP foi de 1.3 a 2.6 vezes o valor de referência e o prolongamento máximo do TTPA foi de aproximadamente 1.5 vezes o valor de referência. Esses prolongamentos foram atingidos de 1 a 4 horas após a administração do rivaroxaban. ⁽¹³⁾

Concluindo que rivaroxaban administrado por via oral na dose de 15mg duas vezes ao dia, nas primeiras três semanas, seguido de uma dose de 20mg uma vez ao dia, após esse período, sem a necessidade de exames laboratoriais, possui um efeito seguro e efetivo com uma única dose diária no início e na continuação do tratamento da TVP. ⁽²⁸⁾

A diferença farmacocinética e farmacodinâmica entre a varfarina e o rixaroxaban pode ser observada na tabela 2.

Tabela 2 – Diferença entre varfarina e rivaroxaban.

CARACTERÍSTICAS	VARFARINA	RIVAROXABAN
INÍCIO DE AÇÃO	36 A 48 HORAS	1 A 4 HORAS
MECANISMO DE AÇÃO	INIBE OS FATORES II, VII, IX, X E PROTEÍNAS C	INIBE O FATOR X ATIVADO
SEMI-VIDA	36 A 42 HORAS	5 A 9 HORAS
ABSORÇÃO	INTESTINAL	INTESTINAL
LIGAÇÃO A PROTEÍNAS PLASMÁTICAS	95 A 99%	90%
METABOLIZAÇÃO	HEPÁTICA CITOCROMO P-450	HEPÁTICA CITOCROMO P450
ELIMINAÇÃO	RENAL	RENAL E FECAL
TEMPO DE RNI TERAPÊUTICO	4 A 5 DIAS	NÃO NECESSITA

Fonte (13, 16)

Benefícios do Rivaroxaban no tratamento da TV.

Em um programa EINSTEIN realizado para comparação do rivaroxaban versus a varfarina na TVP, foram envolvidos 3.449 pacientes, durante três, seis e doze meses, o rivaroxaban foi administrado na dose de 15mg duas vezes ao dia inicialmente, por um período de três semanas, após esse período foi administrado dose de 20mg ao dia e foi realizada a comparação com o método standart (método de maior eficácia – enoxaparina (HBPM) com varfarina, com ajuste de RNI-alvo de 2 e 3).⁽⁸⁾

A recorrência da TVP ocorreu em 2.1% nos pacientes que fizeram uso do rivaroxaban e 3% nos pacientes do grupo standart, resultando em uma semelhança entre os dois medicamentos, porém o rivaroxaban não é administrado via endovenosa e não possui a necessidade de exames laboratórios periódicos para ajuste de dose.⁽⁸⁾

Um ensaio clínico foi realizado com 613 pacientes com sintomas agudos de TVP, comparando a administração de rivaroxaban com a terapia standart (enoxaparina com varfarina). Esses pacientes foram divididos em cinco grupos,

quatro deles, com diferentes dosagens de rivaroxaban e um grupo com administração do método standart como pode ser observado nas tabelas 3 e 4. ⁽¹³⁾

Tabela 3 – pacientes submetidos ao tratamento de rivaroxaban e método standart.

GRUPOS	MEDICAMENTOS	DOSAGEM	PACIENTES	TEMPO
GRUPO UM	RIVAROXABAN	10mg/2xdia	119	12 MESES
GRUPO DOIS	RIVAROXABAN	20mg/2xdia	117	12 MESES
GRUPO TRÊS	RIVAROXABAN	30mg2xdia	121	12 MESES
GRUPO QUATRO	RIVAROXABAN	40mg/dia	126	12 MESES
MÉTODO <i>STANDART</i>	TERAPIA <i>STANDART</i>	1mg/kg	12	12 MESES

Fonte (13)

Tabela 4 – Resultados obtidos do ensaio clínico entre rivaroxaban e varfarina no tratamento da TVP.

GRUPOS	EFICÁCIA	SANGRAMENTO	VALOR DE ALT ELEVADO 3X O VALOR MÁXIMO NORMAL (ULN).
GRUPO UM	53%	1.7%	Rivaroxaban – 1.9% a 4.3%
GRUPO DOIS	59.2%	1.7%	
GRUPO TRÊS	56.9%	3.3%	
GRUPO QUATRO	43.8%	1.7%	
MÉTODO <i>STANDART</i>	45.9%	0%	Método <i>Standart</i> – 21.6%

Fonte (13)

Com esses dados rivaroxaban foi julgado eficiente e seguro em comparação ao método standart no tratamento da TVP, independente da dosagem administrada. ⁽¹³⁾

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Apesar da dificuldade do tratamento e profilaxia da TVP, estes são eficientes e possuem uma seguridade. Porém existem diversos inconvenientes os quais limitam a eficácia do tratamento, uma vez que inicialmente necessita da utilização de medicamentos administrados por via endovenosa, interações com outros fármacos ou mesmo uma absorção irregular de ACOs (Anticoagulantes Orais).

Todas essas limitações e mais o alto custo e incômodo de exames laboratoriais frequentes de TP e TTPA para que o paciente esteja dentro de uma faixa terapêutica indicada e fazendo uso de uma dosagem medicamentosa adequada. A necessidade de novos anticoagulantes orais no mercado com única posologia diária farmacocinética e farmacodinâmica previsível e sem a necessidade de monitorização laboratorial tornou-se necessária.

Esses NACOs possuem uma janela terapêutica ampla, são cômodos em sua administração oral, têm pouca interação com alimentos e outros medicamentos.

O rivaroxaban é um anticoagulante relativamente novo no mercado que inibe diretamente o fator Xa da coagulação, é derivado do oxazolidiona, é um medicamento absorvido rapidamente, possui uma única dose diária. Em comparação com o método standart para o tratamento da TVP, é considerado seguro e eficaz. Não obstante, o melhor desse novo medicamento é a qualidade de vida que os pacientes acabam conseguindo de volta, pois o monitoramento laboratorial já não é mais necessário para avaliar seu efeito, representando assim uma alternativa eficiente, segura e cômoda para o tratamento da TVP.

REFERÊNCIAS

1. Rizatti EG, Franco RF. Tratamento do tromboembolismo venoso. Medicina. 2001; 34: 269-75.
2. Orra H. Trombose Venosa Profunda. Colégio brasileiro de cirurgiões; 2012.
3. Gomes M, Ramacciotti E. Programa de Auto Avaliação em Cirurgia: Tromboembolismo venoso. Rio de Janeiro: DIA GRA PHIC; 2002.
4. Alvares F, Pádua AI, Terra Filho J. Tromboembolismo pulmonar: diagnostico e tratamento. Simposio: Urgência e emergência respiratória. Ribeirão Preto. 2003; 36: 214-40.

5. Kitahara ST, Silva EA, Fagundes DJ, Costa LMA, Ferraz RF, Costa FAA. Avaliação da Variação de Razão Normalizada Internacional em Pacientes Anticoagulados através de Metodologia Diferenciada. *Rev Bras Cardiol.* 2014; 27(5): 342-48.
6. Souza SAM, Silva DA. Valores do RNI de pacientes submetidos ao tratamento com anticoagulantes. *Acta Biomedica Brasiliensia.* 2014; 5(1): 71-79.
7. Dantas AG, Barretto ACP, Cardoso JN, Cardoso CMR, Curiati MNC, Lima MV, Aranha NS, Brancalhão ECO, Matsuda CN, Zarzana A. Controle da Anticoagulação com Varfarina Realizada em Ambulatório Especializado. *Rev BRas Cardiol.* 2013; 26(5): 369-73.
8. Silvestre L, Ministro A, Evangelista A, Pedro LM. Novos Anticoagulantes no Tromboembolismo venoso e fibrilação auricular. *Angiologia e Cirurgia Vascul.* 2012; 8(1): 6-11.
9. Pitta GBB, Leite TL, Silva MDC, Melo CFL, Calheiros GA. Avaliação da utilização de profilaxia da trombose venosa profunda em um hospital escola. *J Vasc Bras.* 2007; 6(4): 344-5.
10. Sena MAB, Genestra M. Profilaxia da trombose venosa profunda em pós-operatório de cirurgias ortopédicas em um hospital de traumatologia-ortopedia. *Rev. bras. hematol. hemoter.* 2008; 30(1): 29-35.
11. López JÁ, Kearon C, Lee AYY. Deep Venous Thrombosis. *American society of hematology.* 2004; 739-56.
12. Melo REVA, Silva CO, Silva LO, Melo MMVA, Lins EM. Trombose Venosa Profunda. *International Journal of Dentistry, Recife.* 2006; 1(2): 73-79.
13. Guimarães J, Zago AJ. Anticoagulação ambulatorial. *HCPA.* 2007; 27(1): 30-38.
14. Molina FT, Júnior GZ. Anticoagulantes cumarínicos: ações, riscos e monitoramento da terapêutica. *Rev. Saúde e Biol.* 2014; 9(2): 75-82.
15. Siqueira C. Fisiologia da Coagulação. *Rev SOCERJ.* 2001; 9(1): 15-20.
16. Ferreira SMA. A importância das interações medicamento-alimento no controle da terapêutica com varfarina. [dissertação]. Lisboa: Universidade Lusófona de Humanidades e tecnologia; 2012.

17. Ferreira CN, Souza MO, Dusse LMS, Carvalho MG. O novo modelo da cascata de coagulação baseado nas superfícies celulares e suas implicações. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2010; 32(5): 416-21.
18. Franco RF. Fisiologia da coagulação, anticoagulação e fibrinólise. *Medicina, Ribeirão Preto*, 34: 2001. 229-37.
19. Lima PR, Marcucci RMB. Cuidados de enfermagem para pacientes em uso de terapia anticoagulante oral. *Rev Enferm UNISA* 2011; 12(2): 107-11.
20. Souza SAM, Silva DA. Valores do RNI de pacientes submetidos ao tratamento com anticoagulantes. *Acta Biomedica Brasiliensia.* 2014; 5(1): 71-79
21. Lourenço DM, Morelli VM, Vignal CV. Tratamento da superdosagem de Anticoagulantes Oraís. *Arq Bras Cardiol.* 1998; 70(1): 9-13.
22. Lourenço DM, Lopes LHC, Vignal CV, Morelli VM. Avaliação Clínica e Laboratorial de Pacientes em Uso de Anticoagulantes Oraís. *Arq Bras Cardiol.* 1997; 68(5): 353-56.
23. Klack K, Carvalho JF. Vitamina K: Metabolismo. Fontes e Interação com o Anticoagulante Varfarina. *Req Bras Reumatol.* 2006; 46(6): 398-6.
24. Teles JS, Fukuda Y, Feder D. Varfarina: perfil farmacológico e interações medicamentosas com antidepressivos. *Einstein.* 2012; 10(1): 110-15.
25. Lima N. Varfarina: uma revisão baseada na evidência das interações alimentares e medicamentosas. *Rev. Port Clin Geral.* 2008; 24: 475-82.
26. Leiria TLL, Pellanda L, Miglioranza MH, Sant'Anna RT, Backer LS, Magalhães E, Lima GG. Varfarina e Femprocumona: Experiência de um Ambulatório de Anticoagulação. *Arq Bras Cardiol.* 2010; 94(1): 41-45.
27. Buller HR, Lensing AWA, Prins MH, Agnelli G, Cohen A, Gallus AS, etc. Adose-ranging study evaluating once-daily oral administration of the factor Xa inhibitor rivaroxaban in the treatment of patients with acute symptomatic deep vein thrombosis: the Einstein–DVT Dose-Ranging Study. *The American Society of Hematology.* 2008; 112(6): 2242-47.
28. Bauesachs R, Berlowitz SD, Brenner B, Buller HR, Decousus H, Gallus AS. Oral Rivaroxaban for Symptomatic Venous Thromboembolism. *N engl j med.* 2010; 363(26): 2499-10.

29. Grillo TA, Miranda RC. Os novos anticoagulantes Orais na prática clínica. Rev Med Minas Gerais. 2014; 24(8): 87-95.

AGRADECIMENTOS

Agradeço em primeiro lugar a Deus que iluminou o meu caminho durante esta caminhada. Agradeço também a todos os professores que me acompanharam durante a graduação, em especial meu orientador Geraldo da Silva Xavier Neto e ao Prof. Bruno Tolentino Caixeta, responsáveis pela realização deste trabalho. Agradeço a minha amiga Mirian Cristina da Fonseca por aguentar o estresse desse projeto e por fim a todos aqueles que de alguma forma estiveram e estão próximos de mim, fazendo esta vida valer cada vez mais a pena.

Data de entrega do artigo para a banca: 23/10/2016