

REVISÃO

Há espaço para a varfarina no manejo clínico? Revisão narrativa de literatura

Is there room for warfarin in clinical management? Narrative literature review

¿hay lugar para la warfarina en el manejo clínico? Revisión narrativa de la literatura

João Victor Vieira Barroso¹, Hélio Soares Rezende², Jamille Hemétrio Salles Martins Costa³, Marita de Novais Costa Salles de Almeida⁴

RESUMO

Introdução: A anticoagulação é essencial na prevenção de eventos tromboembólicos. A varfarina, embora amplamente utilizada e eficaz, exige monitorização frequente e apresenta diversas interações que dificultam o manejo. Os anticoagulantes orais diretos surgem como alternativas mais simples e em vários cenários, apesar do maior custo. Este trabalho compara varfarina e DOACs quanto a indicações, eficácia, segurança e impacto na qualidade de vida. **Objetivo:** Distúrbios tromboembólicos exigem anticoagulação eficaz para prevenir complicações graves, sendo a varfarina e os DOACs opções terapêuticas. Esse estudo tem o objetivo de revisar na literatura médica as indicações de uso da varfarina em venosa, fibrilação atrial e trombo ventricular esquerdo. Os DOACs demonstraram menor risco de sangramento, especialmente intracraniano, e maior praticidade por não exigirem monitoramento da RNI. **Discussão:** Embora os DOACs ofereçam vantagens, a varfarina segue preferida em populações específicas, como pacientes com válvulas mecânicas e síndrome antifosfolípídica. Novos estudos são necessários para melhor definição de uso.

Palavras-chave: varfarina; anticoagulantes; anticoagulantes orais de ação direta.

ABSTRACT

Introduction: Anticoagulation is essential for the prevention of thromboembolic events. Warfarin, although widely used and effective, requires frequent monitoring and presents various interactions that complicate management. Direct oral anticoagulants (DOACs) have emerged as simpler alternatives in several scenarios, despite their higher cost. This study compares warfarin and DOACs regarding indications, efficacy, safety, and impact on quality of life. **Objective:** Thromboembolic disorders require effective anticoagulation to prevent serious complications, with warfarin and DOACs being the main therapeutic options. This study aims to review the medical literature on the indications for warfarin use compared to direct oral anticoagulants (DOACs). **Method:** Narrative literature review, with a search in the PubMed database using the descriptors “warfarin,” “anticoagulants,” and “direct oral anticoagulants,” applying filters for clinical trials from 2016 to 2024. Twenty-three articles comparing warfarin and DOACs clinically were included. **Results:** Most studies reported similar efficacy between warfarin and DOACs in conditions such as venous thrombosis, atrial fibrillation, and left ventricular thrombus. DOACs demonstrated a lower risk of bleeding, especially intracranial, and greater convenience as they do not require INR monitoring. **Discussion:** Although DOACs offer advantages, warfarin remains preferred in specific populations, such as patients with mechanical valves and antiphospholipid syndrome. Further studies are needed to better define its use.

Keywords: warfarin; anticoagulants; direct oral anticoagulants.

RESUMEN

Introducción: La anticoagulación es esencial para la prevención de eventos tromboembólicos. La warfarina, aunque ampliamente utilizada y eficaz, requiere monitorización frecuente y presenta diversas interacciones que dificultan su manejo. Los anticoagulantes orales directos (ACOD) han surgido como alternativas más simples en varios escenarios, a pesar de su mayor costo. Este trabajo compara la warfarina y los ACOD en cuanto a indicaciones, eficacia, seguridad e impacto en la calidad de vida. **Objetivo:** Los trastornos tromboembólicos requieren una anticoagulación eficaz para prevenir complicaciones graves, siendo la

¹Acadêmico de Medicina na Afya Ipatinga- E-mail: joaovictor.barroso@hotmail.com

²Acadêmico de Medicina na Afya Ipatinga- E-mail: helviorezende27@gmail.com

³Médica Cardiologista; Professora na Afya Ipatinga - E-mail: jamillesalles@yahoo.com.br

⁴Médica Hematologista; Professora na Afya Ipatinga - E-mail: marita.almeida@afya.com.br

warfarina y los ACOD las principales opciones terapéuticas. Este estudio tiene como objetivo revisar la literatura médica sobre las indicaciones de uso de la warfarina en comparación con los anticoagulantes orales directos (ACOD). **Método:** Revisión narrativa de la literatura, con búsqueda en la base PubMed utilizando los descriptores “warfarin”, “anticoagulants” y “direct oral anticoagulants”, aplicando filtros para ensayos clínicos de 2016 a 2024. Se incluyeron 23 artículos que comparaban clínicamente warfarina y ACOD. **Resultados:** La mayoría de los estudios indicó eficacia similar entre la warfarina y los ACOD en condiciones como trombosis venosa, fibrilación auricular y trombo ventricular izquierdo. Los ACOD mostraron menor riesgo de sangrado, especialmente intracraneal, y mayor practicidad al no requerir monitorización del INR. **Discusión:** Aunque los ACOD ofrecen ventajas, la warfarina sigue siendo preferida en poblaciones específicas, como pacientes con válvulas mecánicas y síndrome antifosfolípido. Se necesitan nuevos estudios para una mejor definición de su uso.

Palabras clave: warfarina; anticoagulantes; anticoagulantes orales de acción directa.

INTRODUÇÃO

A anticoagulação desempenha um papel crucial na prevenção e no tratamento de distúrbios tromboembólicos, como trombose venosa profunda e fibrilação atrial. Por décadas, a warfarina, um antagonista da vitamina K, tem sido amplamente utilizada na prática clínica por inibir fatores de coagulação dependentes dessa vitamina, incluindo II, VII, IX, X e as proteínas C e S (Martins, 2017). Entre suas principais indicações estão a prevenção e o tratamento de fibrilação atrial, vasculopatia periférica, embolia pulmonar, trombose venosa profunda, infarto agudo do miocárdio e acidente vascular encefálico, além de ser recomendada para pacientes com próteses cardíacas metálicas (Martins, 2017). No Brasil, a warfarina é distribuída gratuitamente pelo Sistema Único de Saúde, o que contribui para seu amplo uso clínico (Silvestre; Santos, 2023).

A eficácia e a segurança da warfarina 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 do anticoagulante, permitindo alcançar níveis ideais de anticoagulação e garantindo que os pacientes mantenham níveis terapêuticos para prevenir eventos tromboembólicos e minimizar o risco de sangramento (Dorgalaleh *et al.*, 2021).

Para que o manejo da warfarina seja eficaz, é necessário acompanhamento cuidadoso na atenção primária à saúde, com estabelecimento de uma relação de confiança entre profissionais e pacientes, de modo a otimizar os resultados terapêuticos (Silvestre; Santos, 2023). Entretanto,

Há espaço para a warfarina no manejo clínico?...

estudos indicam que interações medicamentosas moderadas podem ocorrer, aumentando o risco de eventos hemorrágicos (Martins, 2017), e que a adesão dos pacientes pode ser desafiadora devido às complexas interações com alimentos e outros medicamentos, além da necessidade de monitoramento frequente da RNI (Barati *et al.*, 2023).

Em resposta a essas limitações, os anticoagulantes orais diretos (DOACs), como dabigatrana, rivaroxabana, apixabana e edoxabana, surgiram como alternativas à warfarina. Esses agentes inibem seletivamente o fator IIa ou Xa, dispensando ajustes frequentes de dose 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). Estudos demonstram menor incidência de eventos hemorrágicos intracranianos com DOACs em comparação à warfarina (Lopes *et al.*, 2017), embora a ausência de antídotos práticos e o custo mais elevado ainda representem desafios para sua ampla substituição (Yoshida, 2016).

Além disso, pesquisas sugerem que os DOACs podem ser mais eficazes e seguros que os antagonistas da vitamina K em determinadas condições, como na prevenção secundária de acidente vascular cerebral (AVC) e na redução do risco de sangramento intracraniano (Araújo; Barbosa, 2020).

Diante desse contexto, este estudo busca revisar na literatura médica as indicações de uso da warfarina em comparação aos anticoagulantes orais diretos (DOACs), considerando aspectos clínicos, de segurança e praticidade terapêutica.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão de literatura do tipo narrativa, método caracterizado por apresentar uma síntese ampla, descritiva e não sistematizada das evidências disponíveis sobre um determinado tema (Rother, 2007). 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.

RESULTADOS

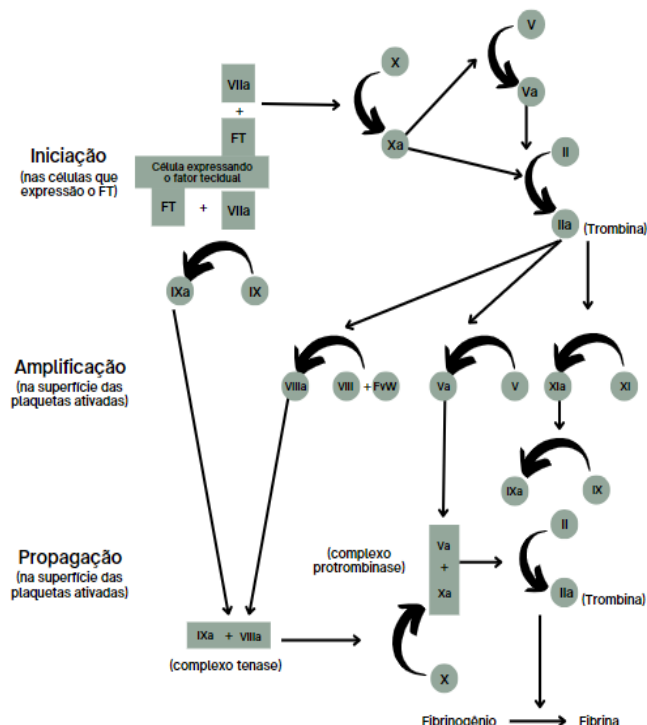
CASCATA DE COAGULAÇÃO

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*

Há espaço para a varfarina no manejo clínico?...

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 antifosfolípideo, 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).

Há espaço para a varfarina no manejo clínico?...

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 recaptação 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

Apixabana é um inibidor oral direto do fator Xa (livre e ligado ao coágulo), é rapidamente absorvida, com pico plasmático em cerca de 3 a 4 horas após administração oral, e apresenta meia-vida de eliminação de aproximadamente 12 horas (Byon *et al.*, 2019).

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, trombotoprofilaxia 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 trombotoprofilaxia em pacientes com fibrilação atrial não valvular (FANV) e para o tratamento e prevenção de

Há espaço para a varfarina no manejo clínico?...

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 dabigatrana 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 dabigatrana 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).

Há espaço para a varfarina no manejo clínico?...
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). <i>The Lancet Haematology.</i>	Comparar a eficácia e a segurança da rivaroxabana em relação à varfarina no tratamento de pacientes com síndrome antifosfolipídica trombótica (SAF), com ou sem lúpus eritematoso sistêmico.	Ensaio randomizado, controlado, aberto, de 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.	Embora o percentual de potencial de 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.
Pengo <i>et al.</i> (2018). <i>Blood.</i>	Avaliar a eficácia e a segurança da rivaroxabana em comparação com a varfarina em pacientes de alto risco com síndrome antifosfolipídica trombótica.	Ensaio clínico multicêntrico e randomizado. Incluídos 120 pacientes (59 randomizados para rivaroxabana e 61 para varfarina).	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.
Kerneis <i>et al.</i> (2019). <i>Circulation.</i>	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).	Pacientes com fibrilação atrial com stent (n=2124) foram randomizados em 3 grupos: rivaroxabana 15mg mais um inibidor P2Y ₁₂ (Grupo 1, n=709); rivaroxabana 2,5mg mais terapia antiplaquetária dupla (DAPT; Grupo 2, n=709); e varfarina mais DAPT (Grupo 3, n=706).	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.

Há espaço para a varfarina no manejo clínico?...

Hernandez <i>et al.</i> (2020). <i>European Heart Journal.</i>	Comparar o impacto da rivaroxabana e da varfarina nos resultados renais em pacientes diabéticos com fibrilação atrial não valvular (FANV).	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%).	A rivaroxabana parece estar associada a menores riscos de resultados renais indesejáveis em comparação à varfarina em pacientes diabéticos com 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

Há espaço para a varfarina no manejo clínico?...

			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%.

Há espaço para a varfarina no manejo clínico?...

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 segurança da edoxabana com a varfarina.	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 12 meses da randomização com uma pontuação CHADS 2 ≥ 2 .	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 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.

Há espaço para a varfarina no manejo clínico?...

<p>Vilain <i>et al.</i> (2020). <i>Circulation.</i></p>	<p>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.</p>	<p>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, se tivessem depuração de creatinina de 30 a 50 mL/min.</p>	<p>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 cerebral, sangramentos e hospitalizações não relacionadas a acidente vascular cerebral, quando comparada à varfarina.</p>
<p>De groot <i>et al.</i> (2021). <i>American Heart Journal.</i></p>	<p>Comparar a edoxabana versus varfarina em pacientes com fibrilação atrial em relação ao risco de acidente vascular cerebral (AVC).</p>	<p>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.</p>	<p>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.</p>
<p>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.</p>			
<p>Apixabana e Rivaroxabana x Varfarina</p>			
<p>Naik <i>et al.</i> (2022). <i>Journal of Cardiac Surgery.</i></p>	<p>Avaliar a segurança do apixabana e do rivaroxabana em comparação com a varfarina em pacientes que passaram por cirurgia cardíaca.</p>	<p>Estudo de coorte retrospectivo de centro único. Selecionados 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.</p>	<p>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.</p>
<p>As medicações apresentaram eficácia e segurança semelhantes em pacientes submetidos a cirurgia cardíaca.</p>			

Apixabana, Dabigatrana e Rivaroxabana x Varfarina			
Coleman <i>et al.</i> (2017). <i>Stroke</i> .	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).	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.	Nenhum dos anticoagulantes orais diretos pareceu ser inferior à varfarina em relação ao risco de AVC isquêmico, hemorragia intracraniana ou sangramento grave.
Ambas as medicações foram eficazes e seguras em pacientes com FANV e histórico de AVC ou AIT.			
Todos os DOACs x Varfarina			
Jones <i>et al.</i> (2021). <i>European Heart Journal</i> .	Investigar a segurança e o efeito dos DOACs em comparação com a varfarina em pacientes com trombo ventricular esquerdo após infarto agudo do miocárdio.	Estudo observacional de 2328 pacientes consecutivos submetidos à angiografia coronária ± intervenção coronária percutânea (ICP) para IAM, em um centro cardíaco do Reino Unido.	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.
Carnicelli <i>et al.</i> (2022). <i>Circulation</i> .	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.	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.	Em comparação com a varfarina, os DOACs têm perfis de eficácia e segurança mais favoráveis entre pacientes com fibrilação atrial.
Yaghi <i>et al.</i> (2022). <i>Stroke</i> .	Comparar anticoagulantes orais diretos versus varfarina no tratamento da trombose venosa cerebral.	Estudo observacional 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,	Em pacientes com 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

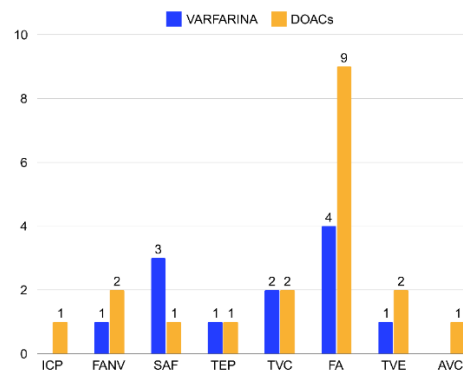
Há espaço para a varfarina no manejo clínico?...

		845 pacientes preencheram os critérios de inclusão.	grandes estudos prospectivos ou randomizados.
Kapadia; Svensson (2023). <i>The Journal of thoracic and cardiovascular surgery.</i>	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.	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	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.
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.			

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.

DISCUSSÃO

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.

Dessa forma, os objetivos deste estudo foram atingidos, uma vez que foi possível revisar a literatura médica sobre as indicações de uso da varfarina em comparação aos DOACs, considerando seus aspectos clínicos, de segurança e praticidade terapêutica, evidenciando as vantagens, limitações e contextos de escolha de cada anticoagulante.

CONCLUSÃO

A varfarina continua sendo uma escolha preferida em populações específicas, como

Há espaço para a varfarina no manejo clínico?...

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.

REFERÊNCIAS

AL-AMER, O. M. The role of thrombin in haemostasis. **Blood Coagulation & Fibrinolysis**, v. 33, n. 3, p. 145-148, 2022. Disponível em: https://journals.lww.com/bloodcoagulation/fulltext/2022/04000/the_role_of_thrombin_in_haemostasis.1.aspx. Acesso em: 11 nov. 2024.

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. Disponível em: <https://academic.oup.com/ehjcvp/article/8/7/660/6323996?login=false>. Acesso em: 25 jan. 2025.

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. Disponível em: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCEP>

.120.009614?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed. Acesso em: 21 nov. 2024.

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. Disponível em: <https://goias.gov.br/saude/wp-content/uploads/sites/34/2019/04/wattusy-557.pdf>. Acesso em: 10 jan. 2025.

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. Disponível em: <https://www.revportcardiol.org/pt-evaluating-efficacy-safety-rivaroxaban-as-articulo-S0870255122004589>. Acesso em: 16 out. 2024.

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. Disponível em: <https://academic.oup.com/eurjpc/article/27/12/1311/5950598?login=false>. Acesso em: 15 out. 2024.

BYON, W. *et al.* Apixaban: a clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic review. **Clinical Pharmacokinetics**, v. 58, n.10, p. 1265-1279, 2019. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40262-019-00775-z>. Acesso em: 25 jan. 2025.

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. Disponível em: https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056355?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed. Acesso em: 12 dez. 2024.

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. Disponível em: https://www.tandfonline.com/doi/10.1080/00498254.2016.1207825?url_ver=Z39.88-

Há espaço para a varfarina no manejo clínico?...

2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed. Acesso em: 24 jan. 2025.

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. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lanhae/article/PIIS2352-3026\(16\)30079-5/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanhae/article/PIIS2352-3026(16)30079-5/fulltext). Acesso em: 28 nov. 2024.

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. Disponível em: https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/STROKEAHA.117.017474?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed. Acesso em: 15 jan. 2025.

CORSINI, A. *et al.* Edoxaban and the issue of drug-drug interactions: from pharmacology to clinical practice. **Drugs**, v. 80, p. 1065-1083, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32504376/>. Acesso em: 05 dez. 2024.

CRADER, M. F.; JOHNS T.; ARNOLD J. K. Warfarin Drug Interactions. **StatPearls Publishing**, 2023. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441964/>. Acesso em: 02 dez. 2024.

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. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S000287032100017X?via%3Dihub>. Acesso em: 24 nov. 2024.

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. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ijlh.13349>. Acesso em: 12 out. 2024.

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. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11096-022-01386-8>. Acesso em: 15 dez. 2024.

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. Disponível em:
<https://www.scielo.br/j/rbhh/a/rDLP3JcrWkbWpQWrCLBpyNL/>. Acesso em: 24 jan. 2024.

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. Disponível em:
https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/STROKEAHA.123.044113?rfr_dat=cr_pub++0pubmed&url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org. Acesso em: 13 nov. 2024.

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. Disponível em:
<https://acp1.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cpdd.990>. Acesso em: 23 out. 2024.

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. Disponível em:
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/clc.23178>. Acesso em: 10 jan. 2025.

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. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31432074/>. Acesso em: 08 jan. 2025.

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. Disponível em:
<https://www.tandfonline.com/doi/epdf/10.1080/17425255.2023.2287472?needAccess=true>. Acesso em: 10 nov. 2024.

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. Disponível em:
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1155/2020/6813492>. Acesso em 20 dez. 2024.

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. Disponível em:

<https://journals.plos.org/ploscompbiol/article?id=10.1371/journal.pcbi.1011583>. Acesso em: 15 nov. 2024.

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. Disponível em:
<https://academic.oup.com/ehjcvp/article/7/5/398/5878958?login=false>. Acesso em: 13 fev. 2025.

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. Disponível em:
[https://www.jtcvs.org/article/S0022-5223\(21\)00997-1/fulltext](https://www.jtcvs.org/article/S0022-5223(21)00997-1/fulltext). Acesso em: 15 dez. 2025.

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. Disponível em:
https://www.jstage.jst.go.jp/article/bpbreports/6/3/6_98/_pdf. Acesso em: 15 nov. 2024.

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. Disponível em:
https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.119.008160?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed. Acesso em: 28 nov. 2024.

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. Disponível em:
<https://link.springer.com/article/10.1007/s00392-019-01594-9>. Acesso em: 26 jan. 2025.

KVASNICKA, T. *et al.* Rivaroxaban - metabolism, pharmacologic properties and drug interactions. **Current Drug Metabolism**, v. 18, n. 7, p. 636-642, 2017. Disponível em:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28524005/>. Acesso em: 09 jan. 2025.

LOPES, R. D. *et al.* Hemorragia intracraniana em pacientes com fibrilação atrial recebendo terapia anticoagulante. **Blood**, v. 129, n. 22, p. 2980-2987, 2017. Disponível em:
https://ashpublications.org/blood/article/129/22/2980/36039/Intracranial-hemorrhage-in-patients-with-atrial?utm_source=chatgpt.com. Acesso em: 05 jan. 2025.

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. Disponível em: <https://periodicos.ufjf.br/index.php/aps/article/view/16244/8371>. Acesso em: 24 jan. 2025.

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. Disponível em: [https://www.rpthjournal.org/article/S2475-0379\(22\)01526-6/fulltext](https://www.rpthjournal.org/article/S2475-0379(22)01526-6/fulltext). Acesso em: 26 nov. 2024.

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. Disponível em: https://www.tandfonline.com/doi/10.1080/09537104.2022.2139365?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed. Acesso em: 03 nov. 2024.

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. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jocs.17203>. Acesso em: 03 dez. 2024.

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. Disponível em: <https://sea.ufr.edu.br/index.php/SEA/article/view/1776/1827>. Acesso em: 04 nov. 2024.

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. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4875962/>. Acesso em: 10 jan. 2025.

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. Disponível em: https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13138?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed. Acesso em: 09 dez. 2024.

PENGO, V. *et al.* Rivaroxaban vs warfarin in high-risk patients with antiphospholipid syndrome. *Blood*, v. 132, n. 13, p. 1365-1371, 2018. Disponível em: <https://ashpublications.org/blood/article/132/13/1365/105711/Rivaroxaban-vs-warfarin-in-high-risk-patients-with>. Acesso em: 23 jan. 2025.

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. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109719352283?via%3Dihub>. Acesso em: 01 nov. 2024.

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. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0378517323010487?via%3Dihub>. Acesso em: 24 jan. 2025.

ROTHER, E. T. Revisão sistemática X revisão narrativa. *Acta Paulista de Enfermagem*, v. 20, n. 2, p. 5-6, 2007. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ape/a/z7zZ4Z4GwYV6FR7S9FHTByr/?lang=pt>. Acesso em: 01 dez. 2025.

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. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10003582/>. Acesso em: 21 dez. 2024.

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. Disponível em: <https://febs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/febs.16386>. Acesso em: 02 fev. 2025.

SILVESTRE, C. C.; SANTOS, C. S. O uso varfarina na terapia de anticoagulação oral: desafios e estratégia empoderado para a promoção do empoderamento do paciente no autocuidado. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 120, n. 6, p. 1-2, 2023. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abc/a/3JVMm46QbpjJLn8y9jKcm3y/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 16 fev. 2025.

ŠPINAR, J.; ŠPINAROVÁ, L. Rivaroxaban in high-risk patients. *Vnitřní lékařství*, v. 63, n. 6, p. 424-430, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28840739/>. Acesso em: 25 jan. 2025.

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. Disponível em: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1107039?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20www.ncbi.nlm.nih.gov. Acesso em: 17 jan. 2025.

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. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40256-015-0157-9>. Acesso em: 24 fev. 2025.

x5gWyB6w/?format=pdf&lang=pt. Acesso em: 26 fev. 2025.

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. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ijlh.14166>. Acesso em: 03 dez. 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. Disponível em: https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCOUTCOMES.120.006511?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed. Acesso em: 03 nov. 2024.

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. Disponível em: <https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bcp.14833>. Acesso em: 30 nov. 2024.

WIGLE, P.; HEIN, B.; BERNHEISEL, C. R. Anticoagulation: updated guidelines for outpatient management. **American Family Physician**, v. 100, n. 7, p. 426-434, 2019. Disponível em: <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2019/1001/p426.html>. Acesso em: 16 nov. 2024.

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. Disponível em: <https://ashpublications.org/bloodadvances/article/6/6/1661/477384/Apixaban-compared-with-warfarin-to-prevent>. Acesso em: 11 jan. 2025.

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. Disponível em: https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/STROKEAHA.121.037541?rfr_dat=cr_pub++0pubmed&url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org. Acesso em: 19 fev. 2025.

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. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jvb/a/WBjvspVnhFhK4GfY>