

Universidade Federal de Minas Gerais
Instituto de Ciências Biológicas
Departamento de Farmacologia

**Eficácia e segurança do etexilato de dabigatrana para o
tratamento da fibrilação atrial**

Belo Horizonte
2017

VIVIAN VIEIRA GONÇALVES

**Eficácia e segurança do etexilato de dabigatrana para o
tratamento da fibrilação atrial**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Programa de Pós-Graduação em Farmacologia no Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para a obtenção do grau de Especialista em Farmacologia.

**Orientadora: Prof (a). Dra. Cláudia Natália
Ferreira**

**Coorientadora: Dra. Rita Carolina Figueiredo
Duarte**

Belo Horizonte
2017


FOLHA DE APROVAÇÃO

EFICÁCIA E SEGURANÇA DO ETEXILATO DE DABIGATRANA PARA O TRATAMENTO DA FIBRILAÇÃO ATRIAL

VIVIAN VIEIRA GONÇALVES

Monografia de Especialização defendida e aprovada, no dia **07 de fevereiro de 2018**, pela Banca Examinadora constituída pelos seguintes professores:


PROF. WALTER LUÍS GARRIDO CAVALCANTE
UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS


DR^A. RITA CAROLINA FIGUEIREDO DUARTE
UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS


MA. LORENA CAIXETA GOMES
UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS


PROF^A. CLÁUDIA NATÁLIA FERREIRA
UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
ORIENTADORA

Curso de Especialização em Farmacologia
Instituto de Ciências Biológicas - Universidade Federal de Minas Gerais - UFMG
Belo Horizonte, 07 de fevereiro de 2018

Agradeço primeiramente a Deus pelo dom da vida e por ter me proporcionado a chegar até aqui. À minha família, em especial aos meus pais e meu esposo por todo incentivo e apoio incondicional.

A todos os professores, que sempre estiveram dispostos a ajudar e contribuir para um melhor aprendizado em especial a minha orientadora Professora Doutora Cláudia Natália Ferreira e coorientadora Doutora Rita Carolina Figueiredo, pelo suporte no pouco tempo que lhe coube, pelas suas correções e incentivos.

E a todos, que direta ou indiretamente, fizeram parte da minha nova conquista o meu muito obrigado.

RESUMO

A Fibrilação Atrial (FA) é uma arritmia cardíaca que atinge 15 milhões de brasileiros e com o envelhecimento populacional, essa arritmia se torna mais frequente. Os pacientes com FA possuem um elevado risco de desenvolverem acidente vascular cerebral e tromboembolismo e o tratamento com anticoagulantes orais é recomendado para prevenção primária e secundária de tais eventos. Devido as limitações da varfarina como, por exemplo, estreita janela terapêutica e interação com inúmeros alimentos e medicamentos, além da necessidade de frequente ajuste de dose e monitoramento laboratorial da coagulação, foram desenvolvidos estudos para pesquisa de novos anticoagulantes orais. Após esses estudos, o etexilato de dabigatrana foi liberado para uso comercial e, estudos de fase IV vêm sendo realizados para avaliarem sua eficácia e segurança em relação à varfarina para a consolidação na prevenção de eventos trombóticos em indivíduos com FA. Baseando-se nessas informações, esse trabalho tem como objetivo avaliar a eficácia e segurança do etexilato de dabigatrana em relação ao anticoagulante oral clássico, a varfarina por meio de pesquisa de artigos em base de dados.

Palavras-chave: Fibrilação atrial, Etexilato de dabigatrana, Anticoagulação oral, Varfarina

ABSTRACT

Atrial fibrillation (AF) is a cardiac arrhythmia that reaches 15 million Brazilians and by having the population aging, this arrhythmia becomes more frequent. Patients suffering from AF are at high risk of developing stroke and thromboembolism, and the treatment with oral anticoagulants is recommended for primary and secondary prevention of such events. Due to limitations of warfarin such as narrow therapeutic window and interaction with numerous foods and medications, in addition to the need for frequent dose adjustment and laboratory monitoring of coagulation, studies have been developed to investigate new oral anticoagulants. After these studies, dabigatran etexilate has been released for commercial use, and phase IV studies have been conducted to evaluate its efficacy and safety in comparison to warfarin for consolidation the prevention of thrombotic events in individuals suffering from AF. In conclusion, this study aims to evaluate the efficacy and safety of dabigatran etexilate in comparison to the classic oral anticoagulant, warfarin.

Keywords: Atrial fibrillation, Dabigatran etexilate, Anticoagulation, Warfarin

LISTA DE FIGURAS

1. Modelo de Ocorrência da Fibrilação Atrial	15
2. Esquema do Modelo Clássico da Cascata de Coagulação	19
3. Esquema do Modelo da Cascata Baseada em Superfícies Celulares	20
4. Representação do Sistema Fibrinolítico	24
5. Esquema da Tríade de Virchow	25
6. Formação do Trombo no Apêndice Atrial Esquerdo	26
7. Ciclo da Vitamina K e sua Inibição pela Varfarina	29
8. Estrutura Química do Etxilato de Dabigatrana	31
9. Farmacocinética do Dabigatrana	32

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

a	Ativado
AAE	Apêndice Auricular Esquerdo
AAS	Ácido Acetilsalicílico
AVC	Acidente Vascular Cerebral
AVK	Antagonista da Vitamina K
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CHADS2	<i>Cardiac failure, Hypertension, Age, Diabetes, stroke</i>
CHA2DS2-VAS	<i>Congestive heart failure, Hypertension, Age ≥ 75 (doubled), Diabetes, Stroke (doubled), Vascular disease, Age 65–74, e Sex category (female)</i>
FA	Fibrilação Atrial
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FI	Fator I
FII	Fator II
FV	Cofator cinco
FVII	Cofator sete
FVIII	Cofator oito
FIX	Cofator nove
FX	Cofator dez
FXI	Cofator onze
FXII	Cofator doze
FXIII	Cofator XIII
FT	Fator Tecidual
FvW	Fator de Von Willebrand
GFR	Taxa de Filtração Glomerular
RNI	Relação Normatizada Internacional
MMPs	Metaloproteínas

PAI-1	Inibidor do ativador do Plasminogênio 1
PAI- 2	Inibidor do ativador do Plasminogênio 2
PLG	Plasminogênio
TAFI	Inibidor da Fibrinólise Ativado pela Trombina
TP	Tempo de Protrombina
tPA	Ativador do Plasminogênio do tipo tecidual
uPA	Ativador do Plasminogênio do tipo Uroquinase

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	11
2. OBJETIVOS	13
2.1. Objetivo Geral	13
2.2 Objetivo Específico	13
3. METODOLOGIA	14
4. REVISÃO DE LITERATURA	15
4.1 FIBRILAÇÃO ATRIAL	15
4.2 HEMOSTASIA E COAGULAÇÃO	17
4.2.1 Modelo de Coagulação Baseado em Superfícies Celulares	20
4.2.2 Fase de Iniciação	21
4.2.3 Fase de Amplificação	21
4.2.4 Fase de Propagação	21
4.2.5 Fase de Finalização	22
4.2.6 Sistema Fibrinolítico	23
4.2.7 Fisiopatologia do AVC e tromboembolismo na fibrilação atrial	25
4.3 VARFARINA	26
4.4 NOVOS ANTICOAGULANTES ORAIS	30
4.4.1 Etxilato de Dabigatrana	31
4.4.2 Aspectos farmacológicos	31
4.4.3 Utilização Clínica	33
4.4.4 Estudos para Avaliação de Eficácia e Segurança	33
5. DISCUSSÃO	39
6. CONCLUSÕES	43
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	44

1. INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares são distúrbios que afetam o coração e os vasos sanguíneos e incluem a doença arterial coronariana, doença vascular cerebral, doença vascular periférica, doença cardíaca reumática, cardiopatia congênita e trombose venosa (AGÊNCIA BRASIL, 2016).

Essas doenças causam aproximadamente 17 milhões de óbitos em todo o mundo. Em países emergentes como o Brasil, 30% das mortes em homens e mulheres é provocada por essas doenças, devido ao diagnóstico e tratamento tardio de indivíduos expostos aos fatores de risco. De acordo com estudos realizados pelo Instituto Dante Pazzanense de Cardiologia, 60% das vítimas são homens, com média de idade de 56 anos. (MENDES et al., 2006; AGÊNCIA BRASIL, 2016).

Dentre sua multicausalidade, os fatores de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares como a obesidade, o sedentarismo, a hipertensão arterial e o tabagismo iniciam na infância e apresentam efeitos aditivos na vida adulta. Além desses fatores, as dislipidemias, idade, sexo, histórico familiar, etnia e fatores psicossociais influenciam na ocorrência das doenças cardiovasculares (MENDES et al., 2006).

A fibrilação atrial (FA) é a arritmia cardíaca sustentada mais frequente na clínica sendo que, sua prevalência aumenta com a idade. A FA está relacionada com o aumento da incidência de acidente vascular cerebral (AVC) e tromboembolismo, o que gera grandes implicações econômicas, na morbidade e mortalidade da população (SBC, 2016).

Na etiologia do AVC, a FA e a hipertensão sistólica, são os fatores de risco predominantes (FILHO e MARTINEZ, 2002, DE CASTRO et al., 2009). O AVC, dentre todos os tipos de doenças cardiovasculares, é uma das principais causas de morte no Brasil (MANSUR e FAVARATO, 2012).

Segundo a Universidade Aberta do Sistema Único de Saúde, essa arritmia atinge cerca de 1,5 milhões de brasileiros, e aumenta de cinco a oito vezes o risco de AVC (MENDES et al., 2006).

Os anticoagulantes orais são recomendados pela Sociedade Brasileira de Cardiologia para prevenção primária e secundária de AVC e tromboembolismo

nos pacientes com FA. A varfarina introduzida a mais de 50 anos no mercado e é amplamente utilizada, e em 2004 foi aprovada pelo FDA (*Food and Drug Administration*), uma nova classe de medicamentos, os anticoagulantes orais de ação direta. A varfarina apresenta excelentes resultados evidenciando uma redução no risco de AVC em 70% dos casos, mas apresentam inúmeras desvantagens como interações com inúmeros medicamentos e alimentos e, necessidade de monitorização laboratorial (MARQUES, 2013).

O etexilato de dabigatrana é um inibidor direto e competitivo da trombina, aprovado em 2008 pelo FDA para prevenção de AVC e tromboembolismo em pacientes com FA, apresentando uma resposta mais previsível com rápido início de ação (GAGLIARD et al., 2014; DIMATTEO et al.; 2016).

Diante do exposto acima e da constante necessidade de novas terapêuticas para o tratamento da FA, o presente estudo tem como objetivo comparar a eficácia e segurança do etexilato de dabigatrana com a varfarina, por meio de uma revisão de literatura.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral:

Avaliar a eficácia e segurança do etexilato de dabigatrana no tratamento da fibrilação atrial por meio da pesquisa de artigos em bases de dados.

2.2 Objetivos Específicos:

Revisar a literatura com a discussão de trabalhos que avaliem:

- A eficácia e segurança da varfarina na prevenção primária e secundária de eventos tromboembólicos em pacientes com fibrilação atrial;
- A eficácia e segurança do etexilato de dabigatrana na prevenção primária e secundária de eventos tromboembólicos em pacientes com fibrilação atrial;
- Comparação da eficácia e segurança da varfarina em relação ao etexilato de dabigatrana no tratamento da fibrilação atrial.

3. METODOLOGIA

A elaboração do presente trabalho foi realizada com base na revisão observacional da literatura. Para a pesquisa dos artigos científicos utilizou-se os seguintes descritores e suas combinações nas línguas portuguesas e inglesas: fibrilação atrial e atrial fibrillation, anticoagulantes orais e oral anticoagulant, varfarina e warfarin, dabigatrana e dabigatran, sendo feita uma revisão da literatura utilizando os dados científicos provenientes do PubMed, Medline e Scielo. Foram analisados 86 artigos publicados entre 1941 e 2017. Os artigos que não abordaram os termos selecionados foram excluídos.

4. REVISÃO DA LITERATURA

4.1 FIBRILAÇÃO ATRIAL

A primeira descrição sobre a fibrilação atrial (FA) foi realizada por um médico chinês chamado Huang Ti Nei Ching Su Wen, que viveu no período de 1696 a 1598 a.C. No âmbito científico, a FA ficou conhecida a partir do século XV por receber várias denominações que faziam referência ao ritmo irregular e acelerado dos batimentos cardíacos (ZIMERMAM et al., 2009).

A FA (**Figura 1**) é a arritmia cardíaca mais frequente na clínica. É caracterizada por uma frequência cardíaca anormal supraventricular ocasionada por algumas alterações eletrofisiológicas que ativam átrios e ventrículos resultando em batimentos atriais desordenados com frequências superiores a 350 batimentos por minuto, impedindo a ocorrência da sístole atrial (JUSTO e SILVA, 2014; SIRISH et al., 2016).

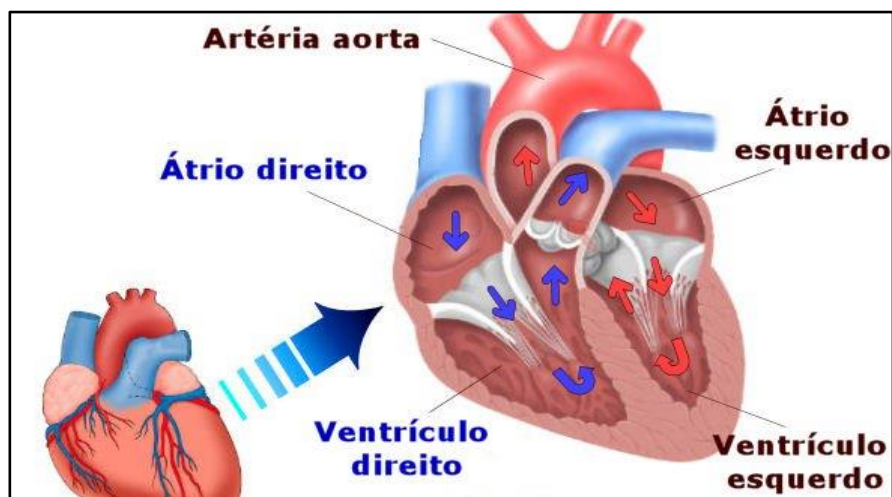


Figura1: Modelo da ocorrência da Fibrilação Atrial
Fonte: mdsaude.com

A classificação da FA mais utilizada na clínica médica é de acordo com a forma de apresentação da doença, podendo ser classificada como valvar ou não valvar, além de paroxística, persistente e permanente. A paroxística refere-se à FA revertida espontaneamente ou com intervenção médica, com episódios que possuem duração inferior a sete dias. Já a FA persistente só é interrompida após a realização da cardioversão elétrica ou com fármacos e os episódios têm duração superior a sete dias. A permanente refere-se à FA em que as tentativas de reversão ao ritmo sinusal falharam ou não serão mais instituídas. Quando o paciente não apresenta estenose mitral reumática, válvula mecânica

ou biológica ou plástica mitral prévia, a FA é classificada como não valvar. É possível que o paciente migre de um estágio para o outro (ZIMERMAM et al. 2009; SBC, 2016).

Os sintomas prevalentes da fibrilação atrial consistem em sensações de palpitação, taquicardia e tonturas que levam a consequências hemodinâmicas diversas, como eventos tromboembólicos variados. O monitoramento hospitalar relata que algumas pessoas podem ter episódios assintomáticos e sintomáticos. Ao passar do tempo esses sintomas podem desaparecer e a FA se torna permanente, com maior ocorrência em pacientes idosos (ZIMERMAM et al., 2009).

Em todo o mundo aproximadamente 30 milhões de pessoas são acometidas pela doença, que predomina em homens, e a prevalência da FA no Brasil, é de 2%. Com a idade, tem-se um aumento na incidência da FA de 0,5%, em indivíduos de 40 anos de idade, para 10% em indivíduos com mais de 80 anos de idade. Vale ressaltar, que 1/3 desse problema ocorre em pessoas com histórico familiar e 1/3 dos pacientes com a FA não vem recebendo tratamento para prevenção de eventos tromboembólicos (CAMM et al., 2010; MARINI et al., 2005).

Alguns estudos descrevem que a ocorrência da FA está associada a determinados fatores de risco cardiovasculares, além das várias predisposições como anormalidade cardíaca de nascimento ou danos adquiridos à estrutura do coração. Em alguns casos a FA aumenta em oito vezes o risco de desenvolver AVC. Contudo, o risco de AVC nesses indivíduos também está relacionado com a idade, sendo de 1,5% para os pacientes a partir de 50 anos de idade e 23% para os pacientes entre 80 e 90 anos de idade (FUSTER et al., 2006).

A decisão da terapia antitrombótica é baseada nos riscos tromboembólicos e hemorrágicos de cada paciente (SOMME et al., 2009). Na identificação de eventos tromboembólicos em pacientes com FA, foi desenvolvido um escore denominado de CHADS₂ (*Cardiac failure, Hypertension, Age, Diabetes, stroke*), amplamente utilizado pelos médicos que avalia o risco desses eventos de forma significativa (GAGE et al, 2001; CAMM et al, 2010). Foi atribuído 1 ponto para presença de diabetes mellitus, insuficiência cardíaca, hipertensão,

idade superior a 75 anos, e para AVC prévio ou ataque isquêmico transitório, 2 pontos. Baseando-se nesses dados, a diretriz recomenda que pacientes com pontuação CHADS₂ igual ou superior a 2 - sejam tratados com terapia anticoagulante, devido ao fato do risco de AVC isquêmico ser maior que o risco de hemorragia induzido pela varfarina (COOPENS et al, 2012).

Apesar disso, esse escore é menos eficiente em recomendações para pacientes que apresentem CHADS₂ com pontuação igual a 1 pelo fato da incerteza dos benefícios da terapia anticoagulante. Por isso, foi proposto o escore CHA₂DS₂-VASC [(*Congestive heart failure, Hypertension, Age ≥75 (doubled), Diabetes, Stroke (doubled), Vascular disease, Age 65–74, e Sex category (female)*)], para avaliação de pacientes de baixo risco. Esse novo escore inclui três novos fatores de risco para AVC isquêmico: idade entre 65 e 74 anos, sexo feminino e doença vascular, definida como infarto do miocárdio ou doença arterial (LIP et al., 2010).

O medicamento mais utilizado para o tratamento de AVC, em pacientes com FA, é a varfarina, inibidor da vitamina K. Estudos clínicos demonstraram a eficácia e segurança desse fármaco para a prevenção de AVC e tromboembolismo nos pacientes com FA, com redução da mortalidade. O fato de a varfarina apresentar desvantagens como janela terapêutica estreita e interação com inúmeros alimentos e medicamentos motivou o desenvolvimento de pesquisas de novos anticoagulantes orais (HIRSH et al., 1998).

4.2 HEMOSTASIA E COAGULAÇÃO

O sangue é um líquido que contém diversos tipos de células. Esse é ejetado pelo coração e transportado por canais denominados artérias e veias que levam e retiram os nutrientes e gases de órgãos e tecidos. Os fatores da coagulação devem estar sempre equilibrados para que o sangue permaneça fluindo nesses vasos (CARLOS e FREITAS, 2007).

Frente a uma lesão vascular, mecanismos hemostáticos são ativados iniciando o controle do sangramento e o processo de reparo tecidual. A lesão desencadeia uma série de processos biológicos importantes e especializados no sangue circulante e nos vasos para interromper a hemorragia. Esses mecanismos acontecem de maneira equilibrada, mediados pelas células

endoteliais, plaquetas e proteínas da coagulação. Dessa maneira, nos locais do sangramento, tem-se a formação de coágulos de fibrina, que são dissolvidos, pela ação do sistema fibrinolítico, após reparo as lesões (SILVA e MELO, 2016).

O processo de formação desse coágulo ocorre por uma série de reações químicas que convertem pró-enzimas em enzimas com uma interação entre endotélio vascular e plaquetas. A partir dessas reações se forma uma rede de fibras elásticas que consolida o tampão plaquetário e o converte em tampão hemostático (CARLOS e FREITAS, 2007).

Com os avanços no conhecimento de hemostasia e coagulação, observou-se que esse processo biológico é realizado em três fases distintas, via extrínseca, via intrínseca e via comum. Para facilitar o estudo, foi proposto o modelo clássico da Cascata de Coagulação (CARLOS e FREITAS, 2007).

O modelo clássico da Cascata da Coagulação foi proposto em 1964 por Macfrane, Davie e Rantnoff com propósito de explicar a fisiologia da coagulação sanguínea (**Figura 2**). O modelo explica e descreve que os fatores de coagulação são convertidos em enzimas por meio de uma reação proteolítica. Nesse modelo, a coagulação é dividida em duas vias, a extrínseca e a intrínseca, que convergem para a formação de uma via comum, desencadeando a formação de trombina e, subsequentemente, fibrina (FRANCO, 2001).

Na via extrínseca, após lesão vascular ocorre a exposição do fator tecidual (FT) na superfície celular. Esse FT em conjunto com íons de cálcio e FVIIa (ativado por FT), forma um complexo denominado tenase que converte o FX em FXa ativado (WALSH e AHMAD, 2002; TORTORA e DERRICKSON, 2013).

A via intrínseca é mais complexa e o processo de coagulação inicia após o contato do sangue com uma superfície contendo cargas elétricas negativas. Não precisa acontecer uma lesão tecidual externa. A ativação do sistema inicia-se pela interação do sangue com uma superfície carregada negativamente, onde o fator XII é ativado. O FXIIa, com a presença de cálcio, ativa o FXI, gerando o FXIa. Esse último, também na presença de cálcio, ativa o FIX que se torna FIXa. O FIXa junto com o FVIIIa (ativado pela trombina),

fosfolípidos e cálcio forma o complexo tenase que tem capacidade de ativar o FX (DAVIE, 2003).

A partir desse ponto, as duas vias convergem para uma via comum da coagulação que forma a rede de fibrina. O complexo protrombinase, formado pelos fatores V e X ativados (FVa e FXa), íons cálcio e fosfolípidos, age sobre a protrombina (FII), convertendo-a em trombina (IIa). Essa trombina catalisa a conversão do fibrinogênio em monômeros de fibrina, que são interligados pelo FXIII formando filamentos resistentes. Em seguida esses filamentos, por ação do complexo trombina/FXIII/Ca²⁺ são estabilizadas em um coágulo de fibrina insolúvel (DAHLBACH, 2000; HOFFMAN, 2003).

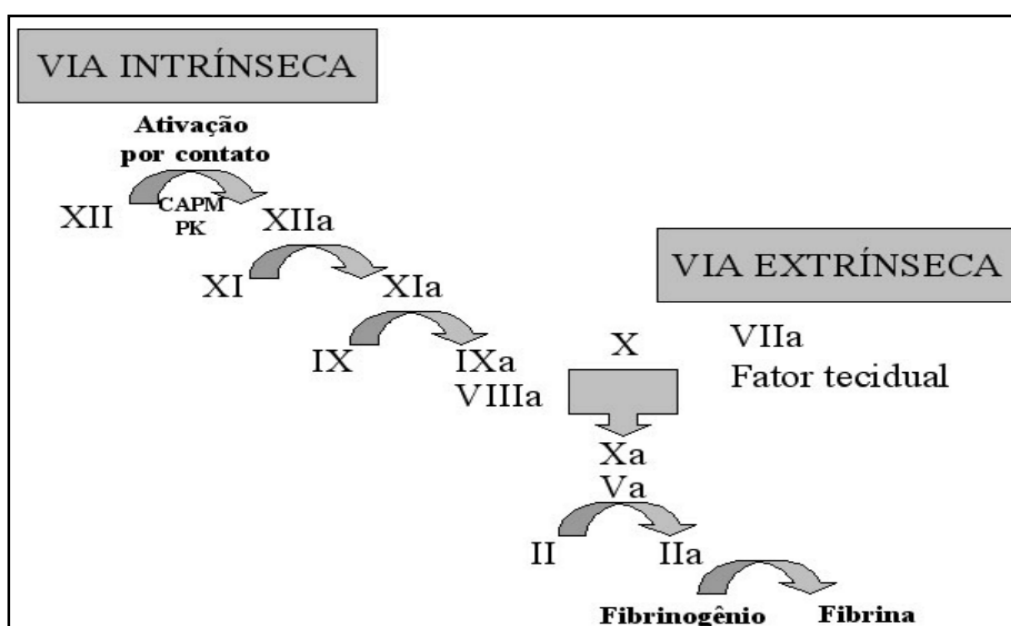


Figura 2: Esquema do Modelo Clássico da Cascata de Coagulação.
Fonte: Franco, 2001.

Os conceitos descritos nesse modelo da cascata de coagulação descrevem reações bioquímicas que ocorrem *in vitro* e tem falhas para ser utilizada como um modelo para os processos hemostáticos *in vivo*. Entretanto, o modelo da coagulação baseado em superfícies celulares, que substitui o modelo clássico, explica melhor o processo de coagulação, *in vivo* (FERREIRA et al., 2010).

Esse modelo fornece uma melhor representação do processo hemostático por enfatizar o papel das superfícies celulares e permite um melhor entendimento de problemas clínicos observados em distúrbios da coagulação (SILVA e MELO, 2016).

4.2.1 Modelo de Coagulação Baseado em Superfícies Celulares

Estudos descrevem que as reações de coagulação ocorrem simultaneamente nas superfícies celulares. Os processos que acontecem nas vias intrínsecas e extrínsecas fazem parte da iniciação, amplificação e propagação no novo modelo da coagulação que assumem papéis distintos e complementares. O entendimento do atual processo hemostático considera a interação de processo físico, bioquímico e celular atuantes em diversas fases e não em duas vias (MONROE e HOFFMAN, 2009; FERREIRA et al., 2010).

O modelo da cascata de coagulação é tradicionalmente dividido, para fins acadêmicos e testes laboratoriais *in vitro*, em três vias de ativação. Mas, essa divisão não ocorre, pois essas vias não são independentes (SARTIN, 2014).

O novo modelo da coagulação é descrito por quatro fases distintas: iniciação, propagação, amplificação e finalização (**Figura 3**).

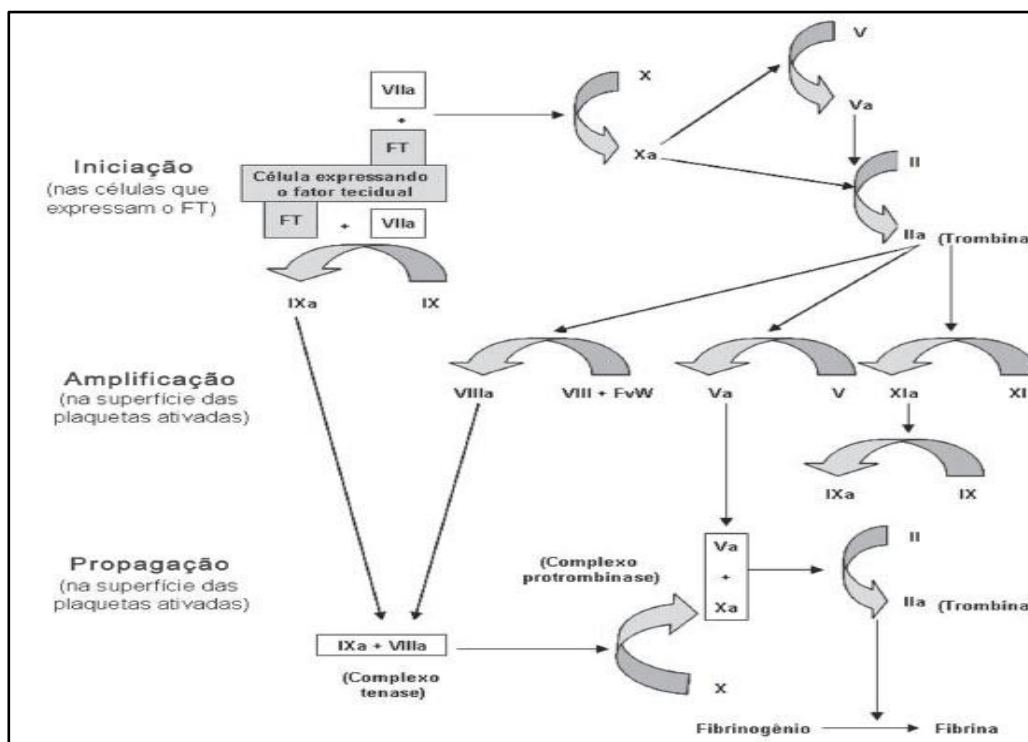


Figura 3: Representação do modelo de coagulação baseado em superfícies celulares compreendendo as fases de iniciação, amplificação e propagação. Fonte: Ferreira et al., 2010

Esse novo mecanismo traz em evidência que as substâncias pró – coagulantes se localizam no sítio da lesão para formar o trombo. O processo de coagulação se inicia pela exposição do FT na corrente sanguínea (FERREIRA, 2010).

4.2.2 Fase de Iniciação

Essa fase inicia em resposta ao dano vascular, expondo o subendotélio ao sangue. Essas células expõem o FT que se liga ao FVII, ativando-o (FVIIa). Forma-se o complexo FT/FVIIa, que são responsáveis pela ativação do fator IX em FIXa e do fator X em FXa. Os fatores IXa e Xa possuem funções diferentes nesse processo da coagulação. O fator Xa se liga ao fator Va e converte a protrombina em traços trombina. Esses traços de trombina são insuficientes para formar o coágulo, mas responsáveis por ativar os fatores V, VIII e X e receptores de plaquetas (DAHLBACH, 2000; MONROE, 2009; BOAS et al., 2014).

4.2.3 Fase de Amplificação

A fase de amplificação ocorre na superfície de plaquetas ativadas. Os traços de trombina produzidos na fase de iniciação realizam algumas funções como a ativação intensa de plaquetas, que alteram sua permeabilidade e permitem a entrada de cálcio, expondo seus receptores e expondo fosfolípidos de carga negativa que permitem a ativação dos fatores da coagulação. Assim os fatores de coagulação são atraídos e liberam FV parcialmente ativado. Os traços de trombina também são responsáveis pela ativação dos fatores VIII e V plaquetários que ampliam a atividade protrombinase e pela dissociação do FVIIIa do fator de Von Willebrand (FvW), que intensifica a adesão e agregação plaquetária na lesão vascular. Além disso, essa trombina ativa o FXI a FXIa na superfície das plaquetas. Após todo esse processo, tem-se o início da fase de propagação (MANN, 2006; FERREIRA, 2010).

4.2.4 Fase de Propagação

Essa fase é caracterizada pelo recrutamento de um grande número de plaquetas para o local lesionado e a produção dos complexos tenase e protrombinase na superfície de plaquetas ativadas (VINE, 2009).

O complexo tenase, presente na superfície das plaquetas ativadas é composto pelos fatores IXa e VIIIa e é responsável pela geração de maior quantidade de FXa. Esse FXa se liga ao seu cofator FVa na superfície da plaqueta ativada, constituindo o complexo denominado de protrombinase (FXa/FVa). Nesse momento, muitas plaquetas são recrutadas para o local da lesão e inúmeros

complexos tenase e protrombinase são formados. Finalmente, esse processo faz com que grande quantidade de protrombina seja convertida em trombina, resultando na clivagem do fibrinogênio em monômeros de fibrina. Com a polimerização dessa fibrina ocorre a formação de um coágulo estável (BUTENA, 2004).

4.2.5 Fase de Finalização

Assim que o coágulo de fibrina é formado, as reações bioquímicas da coagulação são reguladas, limitando o lugar onde ocorreu a lesão para que evite a oclusão do vaso e a ativação intensa do sistema. Para controle desse processo de coagulação, proteases operantes atuam como anticoagulantes naturais: o inibidor da via do fator tecidual (TFPI), a proteína C (PC), a proteína S (PS) e a antitrombina (AT) (FERREIRA, 2010).

O TFPI é uma proteína secretada pelo endotélio, e apresenta três domínios. Os domínios se ligam ao complexo quaternário FT/FVIIa/FXa/TFPI inativando esses fatores que permaneciam ativados, limitando o processo da coagulação (MALY, 2007).

A proteína C, importante fator de anticoagulação sintetizado no fígado, se liga ao receptor no endotélio e se torna ativada após se ligar a trombina. Tem função de inativar e clivar os fatores pró-coagulantes Va e VIIIa. Com auxílio da proteína S, sintetizada pelo fígado e células endoteliais, esse processo se intensifica, pois essa proteína atua como um importante cofator não enzimático da proteína C (HOFFBRAND, 2012).

A antitrombina, que inibi a atividade da trombina também inibe enzimas da coagulação, dentre elas os fatores IXa, Xa e XIa. É responsável também por dissociar o complexo FVIIa/FT e dessa maneira impedir qualquer atividade pró - coagulante. Esses anticoagulantes naturais trabalham em conjunto para que seja eliminada a formação de trombina (PALTA et al., 2014).

4.2.6 Sistema Fibrinolítico

A formação do coágulo de fibrina e reparo do tecido vascular lesado é tão importante quanto à remoção do coágulo sanguíneo, para restabelecer a fluidez sanguínea e a perfusão através do vaso lesado. O processo de remoção do coágulo depende de sua retração e da etapa mais importante, a fibrinólise. A interação de plaquetas e proteínas plasmática favorece esse mecanismo (CARLOS e SOUSA, 2007).

A hemostasia terciária caracteriza-se pelo processo da fibrinólise, que é responsável por degradar pequenos coágulos inapropriados e coágulos de fibrina de maneira gradativa. O mecanismo ocorre pela atuação da plasmina, uma enzima proteolítica que se torna ativa após sua forma inativa, o plasminogênio (PLG), encontrado no plasma. Isso acontece por meio da regulação de proteínas ativadoras serino-proteases, metaloproteinases e proteínas inibidoras como as da superfamília das serpinas, conhecidas como inibidores de proteínas séricas (TAKADA et al., 1994; TORTORA, 2013).

Além de seu papel no sistema hemostático, foram descobertas outras funções do sistema plasminogênio/plasmina como remodelagem da matriz extracelular, crescimento e disseminação tumoral, cicatrização e infecção (FRANCO, 2001).

O sistema fibrinolítico (**Figura 4**) atua em duas fases: geração de plasmina a partir do plasminogênio e a ação proteolítica da plasmina sobre a fibrina. A primeira fase resulta na ativação do plasminogênio que será convertido em plasmina e advém por duas vias de ativação. O mecanismo da primeira via é efetivado pelo ativador de plasminogênio do tipo tecidual (t-PA), produzido pela célula endotelial após a ativação da coagulação. O t-PA é responsável pela conversão do PLG em plasmina. A afinidade de t-PA com PLG é relativamente baixa, mas com a formação do coágulo de fibrina a afinidade é elevada e a ação do t-PA é potencializada. Além disso, a anexina 2 que é secretada por células endoteliais, se liga ao PLG e ao t-PA atuando como um cofator de plasmina (CESARMAN e HAJJAAR, 2005).

A segunda via de ativação destina-se pela ligação do ativador de plasminogênio do tipo uroquinase (u-PA) ao PLG após a ativação da coagulação. Esse ativador é responsável por converter o PLG em plasmina e

ativar as metaloproteinases (MMPs). Essas MMPs atuam no remodelamento tecidual e degradação da matriz extracelular. Dessa maneira, a rede de fibrina é degradada e os produtos de degradação da fibrina (PDF) são formados, sendo o principal deles o Dímero-D. Em seguida, os restos de plaquetas e materiais celulares são liberados da malha de fibrina e com isso destruído pelo sistema retículo endotelial (RODRIGUES et al., 2012).

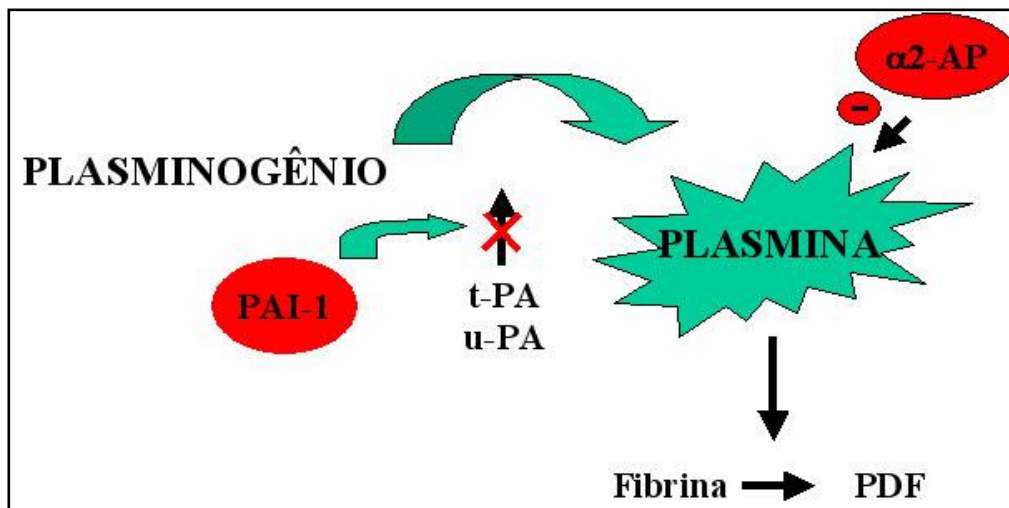


Figura 4: Representação do Sistema Fibrinolítico

Siglas: PAI-I – Inibidor do ativador do plasminogênio 1, Alfa 2- antiplasmina, t-PA – ativador de plasminogênio do tipo tecidual, u-PA – ativador de plasminogênio do tipo uroquinase, PDF – produtos de degradação de fibrina. Fonte: Franco, 2001

Além desse processo, a fibrina pode também ser dissolvida por proteínas que atuam nos ativadores de PLG, como inibidor do ativador do plasminogênio 1 (PAI -1), inibidor do ativador do plasminogênio 2 (PAI-2), a alfa 2- antiplasmina e alfa 2 – macroglobulina, e o inibidor da fibrinólise ativado pela trombina (TAFI). Dentre esses, o TAFI é um importante inibidor da fibrinólise. Esse zimogênio plasmático ativado pela trombina, tripsina e plasmina inibe o processo de fibrinólise removendo os resíduos de lisina da molécula de fibrina ao longo do decurso da dissolução do coágulo. A via de ativação do TAFI é dependente da ligação do FIIa a trombomodulina, sendo assim, o TAFI se caracteriza como ponto de ligação entre os sistemas de coagulação e fibrinólise (BAJZAR, 2000; MARX, 2004).

4.2.7 Fisiopatologia do AVC e tromboembolismo na fibrilação atrial

No século XIX foi descrito a existência de um estado trombofílico que temporariamente caracterizou-se pela existência de três premissas denominadas de tríade de Virchow (**Figura 5**), sendo elas a estase venosa, lesão da parede vascular e alterações de coagulabilidade sanguínea. As primeiras descrições sobre famílias com predisposição aumentada para eventos trombóticos ocorreram no início do século XX (GARCIA, 2001).

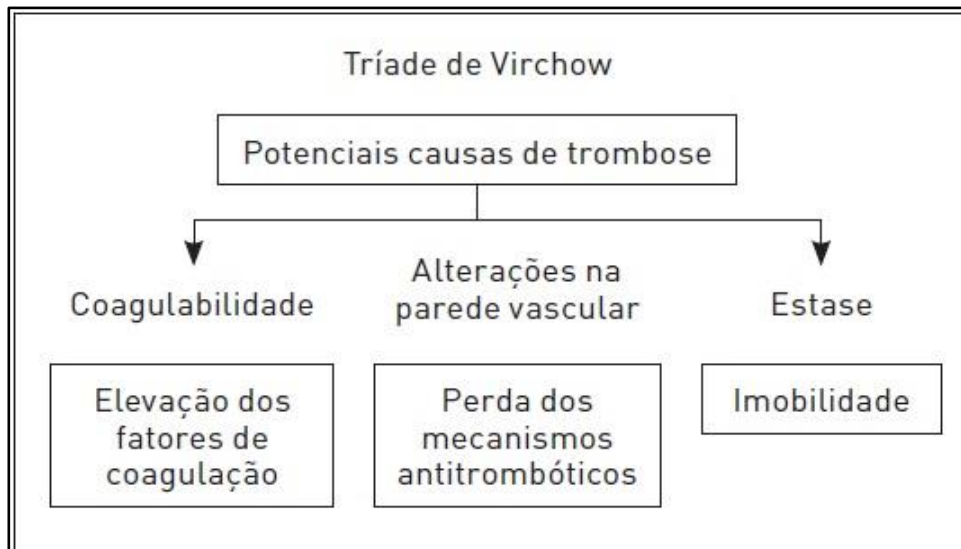


Figura 5: Esquema da Tríade de Virchow.
Fonte: medicinanet.com

Ao longo dos anos, o conhecimento dos mecanismos e alterações do sistema de coagulação se tornou mais amplo contribuindo para ampliar o conhecimento sobre a fisiopatologia do tromboembolismo (VEIGA et al., 2013).

Na FA o trombo é formado no apêndice atrial esquerdo (AAE) (**Figura 6**) e torna-se o principal fator de risco para o desenvolvimento de AVC e tromboembolismo. Para o tratamento da FA, devem-se utilizar os anticoagulantes orais que têm como objetivo a prevenção primária e secundária de eventos tromboembólicos nos pacientes com FA (FAUSTINO et al., 2013).

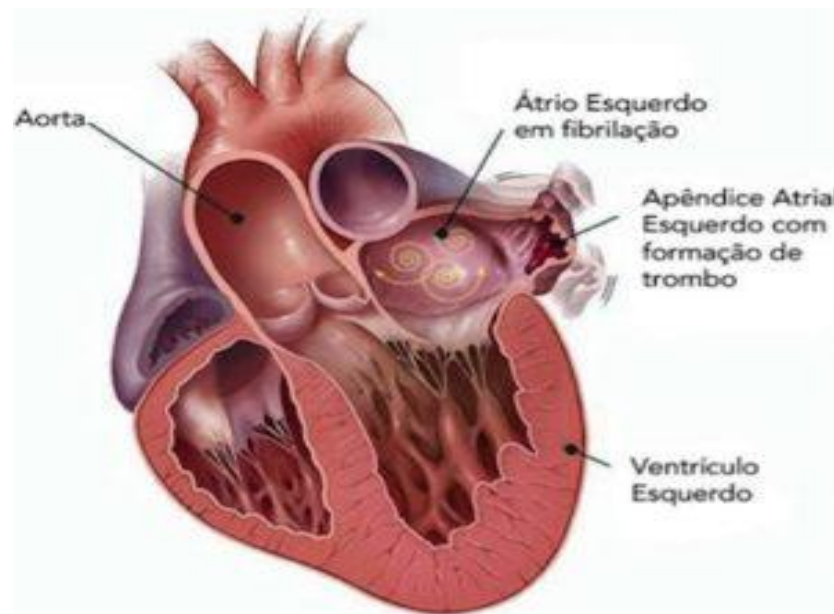


Figura 6: Formação do Trombo no Apêndice Atrial Esquerdo
Fonte: inc-card.combr

4.3 VARFARINA

A descoberta da varfarina tem início na América do Norte, nos anos 20 do século XX. Uma praga com agente etiológico desconhecido atingiu o gado e provocou a morte de milhões desses animais com intensas hemorragias internas. Isso prejudicou os pequenos agricultores que viviam da pecuária. Por não identificar o agente causador da doença, veterinários e agricultores começaram indagar a respeito do alimento consumido pelos animais. O local onde os gados alimentavam eram ricos em trevo doce e as hemorragias aumentavam após sua ingestão, principalmente com clima e planta úmidos. Esse feno era contaminado por uma espécie de fungo e, por apresentar relação com desenvolvimento de hemorragias, foi descartado como alimento (WARDROP, 2008).

No ano de 1921, dois veterinários americanos Schofield e Roderick, após diversos estudos, descreveram a “doença do trevo doce”, responsável por causar essa patologia. Após 15 dias e entre 30 e 50 dias depois da ingestão do feno estragado os sintomas eram observados no animal. De acordo com os pesquisadores, a enfermidade poderia ser revertida com a retirada da erva e uma transfusão de sangue. Constatou-se ainda, que o agente causador presente na pastagem era capaz de suportar o processo de digestão e assim

interferir na produção e formação de protrombina e de alguma forma inibir sua ação (WAHL, 1941).

Após seis anos de trabalho os pesquisadores do laboratório de Karl Link conseguiram descobrir, isolar e cristalizar a substância conhecida como 3,3'-metileno-bis[4-hifroxicumarina]. Descobriram também que esse composto sofria um processo de oxidação que resultava na formação do dicumarol, conhecido atualmente. O dicumarol altera o metabolismo da vitamina K e é o responsável por causar a síndrome da vitamina K (WARDROP, 2008).

Em 1945, o pesquisador decidiu utilizar o composto como raticida, mas por apresentar um início de ação lenta e o efeito desejado ocorrer depois de muito tempo, começou-se a trabalhar com suas variações. No final da pesquisa 150 compostos foram catalogados, dos quais somente um chamou sua atenção, o composto 42, que apresentou um rápido início de ação. O composto foi denominado de varfarina em homenagem a instituição *Wisconsin Alumni Research Foundation* ("WARF"), encarregada de financiar a pesquisa (WAHL, 1941).

A varfarina é um anticoagulante oral, da classe dos inibidores de vitamina K, que vem sendo utilizado para prevenção de AVC e tromboembolismo há 50 anos. É altamente eficaz no tratamento dos pacientes com FA reduzindo 64% dos riscos de acidentes tromboembólicos nos pacientes tratados (YOSHIDA, 2011).

Um dos estudos clínicos realizados para avaliar a eficácia desse medicamento foi realizado em 1989. Nesse estudo denominado como AFASAK I, foram selecionados 1007 pacientes com FA que receberam de forma aberta a varfarina e de forma cega a aspirina com uma dosagem de 75mg ao dia e o placebo. O critério de inclusão dos pacientes foi baseado principalmente na existência de FA crônica não valvar em doentes com idade igual ou maior que 18 anos, diagnosticada por um eletrocardiograma. Esse estudo foi realizado em um período de 2 anos (SÁ, 2010). Para a avaliação dos dados, foram utilizados dois critérios: o primeiro foi à trombose cerebral, ou embolismo sistêmico e o segundo foi à mortalidade de causa cardiovascular. Com isso conclui-se que o grupo da varfarina apresentou menores taxas de complicações tromboembólicas que os grupos da aspirina e do placebo e também

mortalidade por causa cardiovascular. A incidência anual de complicações tromboembólicas com a varfarina foi de 2% e com a Aspirina e placebo foi de 5,5%. As complicações relacionadas à hemorragia aconteceram com 21 (7%) pacientes tratados com varfarina, em 2 (2%) pacientes com aspirina e no grupo placebo não teve nenhum caso (SÁ, 2010).

Os inibidores de vitamina K interferem sobre as proteínas da coagulação inibindo as redutases envolvidas na síntese de hidroquinona a partir do epóxido (**Figura 7**), especificamente a enzima epóxido redutase. A vitamina k, na sua forma reduzida, atua como cofator da enzima gama-glutamil carboxilase. A varfarina possui estruturas semelhantes à vitamina k, e exerce seu efeito anticoagulante interferindo na gama-glutamil carboxilase, impedindo que ocorra a redução da vitamina k epóxido redutase. As primeiras proteínas a serem afetadas pela varfarina são as C e S. Em seguida a concentração do FVII diminui e os próximos afetados são os fatores IX e X. Após um efeito de 50 a 72 horas, o fator II é reduzido e assim concretiza-se a anticoagulação da varfarina. Devido a essa implicação os quatro primeiros dias de tratamento com esse fármaco devem ser conjugados com a heparina, outro agente antitrombótico, que apresenta um efeito anticoagulante imediato (PERES, 2015).

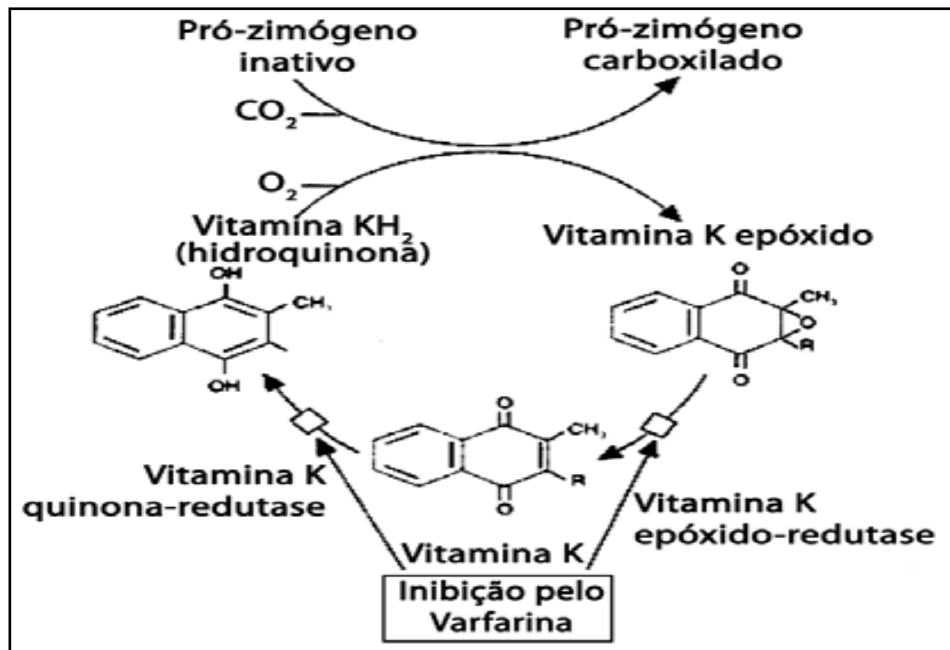


Figura 7: Ciclo da Vitamina K e sua inibição pela Varfarina
 Fonte: Teles et. al, 2012

No início da terapia é necessária a realização de questionário para avaliação dos medicamentos utilizados, alimentação e doenças que podem inibir ou intensificar sua ação. A dose inicial do tratamento varia entre 1mg e 5mg (MOLINA et al., 2014).

Para o ajuste da dose terapêutica da varfarina é utilizado o exame do tempo de protrombina (TP) associado à Relação Normatizada Internacional (RNI) que deve ser mantida entre 2 e 3 no tratamento da FA, evitando a superdosagem ($\text{RNI} > 3$), que aumenta o risco de sangramento ou a subdosagem ($\text{RNI} < 2$) que pode aumentar o risco de AVC e tromboembolismo. O controle laboratorial é feito a cada 2 dias até que o RNI, esteja na faixa terapêutica (2-3) após isso o controle é realizado semanalmente e depois mensalmente (MOLINA et al., 2014).

Em relação aos aspectos farmacocinéticos, a varfarina é administrada por via oral com uma biodisponibilidade quase total. Esse fármaco se liga intensamente as proteínas plasmáticas e a eliminação de seus metabólitos é feita pela urina. Por isso, a dose inicial para pacientes com insuficiência renal e insuficiência hepática deve ser inferior (PERES, 2015).

Apesar de apresentar características favoráveis como, rápida absorção, intensa ligação a proteínas plasmáticas e uma meia vida entre 25 e 60 horas, a

varfarina apresenta fatores que afetam sua resposta. Sua janela terapêutica estreita proporciona uma intensa variabilidade dose-resposta entre os indivíduos. Além disso, sua interação com inúmeros medicamentos (antibióticos, estatinas) e alimentos (soja, brócolis, azeite de oliva) pode aumentar ou diminuir seu efeito anticoagulante e assim colocar o paciente em risco de sofrer um evento trombótico ou hemorrágico (LIMA, 2008).

Devido a isso, pesquisas frequentes têm levado a busca de um anticoagulante ideal, que não apresente intensos efeitos colaterais, seja confortável para o paciente e apresente a mesma eficácia dos AVKs (HAAS, 2008).

4.4 NOVOS ANTICOAGULANTES ORAIS

As terapias anticoagulantes convencionais utilizadas por décadas estão associadas a algumas limitações práticas e farmacológicas, como interações medicamentosas e alimentares e a necessidade de constante controle laboratorial. Por isso, nos últimos anos pesquisas e estudos vêm sendo realizados para o desenvolvimento de novos fármacos que possibilitem uma anticoagulação segura e eficaz para o paciente, se tornando um marco importante na história da coagulação (ERIKSSON et al., 2009).

Os anticoagulantes orais de ação direta (AOD) atuam inibindo um único fator da cascata de coagulação, apresentando uma resposta mais previsível e com rápido início de ação. Não necessitam de controle laboratorial e possuem meia-vida curta. Essas novas moléculas oferecem vantagens para utilização na prática clínica em relação aos AVK (ALBAN, 2008).

No Brasil, já estão liberados pela ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) três AOD, Etxilato de Dabigatran, Rivaroxabana e Apixabana, que apresentam estudos comparativos de eficácia e segurança em relação à varfarina. Os AOD se dividem em duas classes de acordo com seu mecanismo de ação: inibidores direto do FXa e os inibidores direto da trombina (HARDER e GRAFF, 2013; DEWALD e BECKER, 2014).

Um deles, conhecido como etexilato de dabigatran, comercializado com o nome Pradaxa® pertencente à indústria Boehringer Ingelheim International, é um inibidor direto da trombina e foi o primeiro AOD a ser introduzido e autorizado, em 2008 pela ANVISA. É classificado como Inibidor Direto da

Trombina e indicado para prevenção primária de fenômenos tromboembólicos venosos em pacientes adultos submetidos à artroplastia eletiva total de quadril ou joelho, tratamento de trombose venosa profunda (TVP) e/ou embolia pulmonar (EP) agudas e para fibrilação atrial, sendo a última patologia o foco desse estudo (OLIVEIRA, 2012).

4.4.1 Etxilato de Dabigatrana

O etexilato de dabigatrana é um pró-fármaco produzido na forma de um sal mesilato que apresenta um aspecto de pó branco amarelado com nome químico metanossulfonato de etil e a fórmula molecular: $C_{34}H_{41}N_7O_5 \cdot CH_4SO_3$ (**Figura 8**) (BERNARDI, 2013).

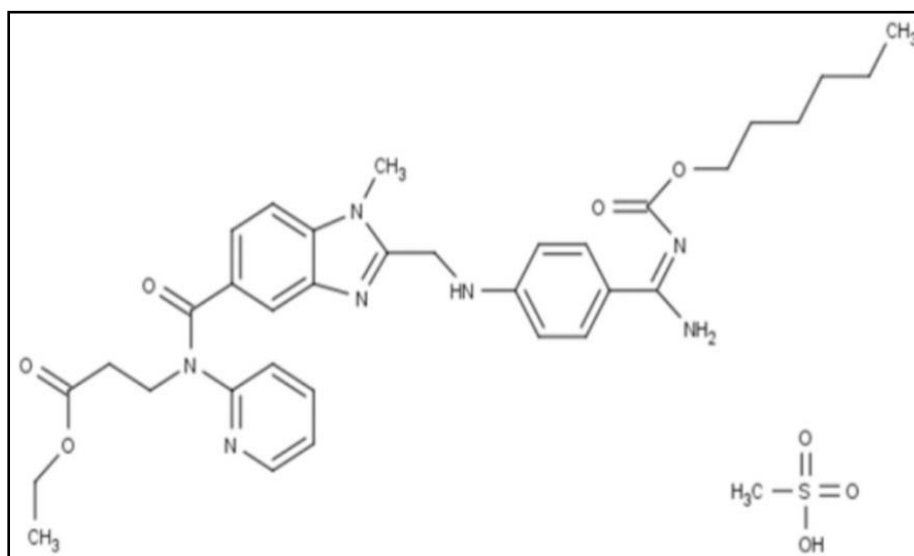


Figura 8: Estrutura química do Etxilato de Dabigatrana
Fonte: Bernardi. 2013

4.4.2 Aspectos Farmacológicos

A dabigatrana é um pró-fármaco de baixo peso molecular que inibe de forma seletiva e irreversível a trombina se ligando ao local ativo da molécula. É o único inibidor da trombina comercializado (HANKEY et al., 2011).

Estruturalmente, sua molécula é polar, fortemente básica, hidrofílica e sem biodisponibilidade oral, sendo necessária sua formulação sob a forma de pró-fármaco. Com sua administração por via oral, o fármaco é completamente hidrolisado no intestino, fígado e plasma. Não é metabolizado pelas enzimas do citocromo P450, não tem potencial inibitório e indutor dessas enzimas e apresenta baixa ligação a proteínas plasmáticas. Assim, sua ação não é

hepato-dependente, com isso não existem evidências de hepatotoxicidade (DE CATERINA et al., 2012).

É formulado em cápsulas para redução da variabilidade de absorção devido à baixa disponibilidade oral, que varia de 6% a 7%. Por ser uma molécula melhor absorvida em meio ácido, sua formulação apresenta um núcleo de ácido tartárico para evitar inconsistências da absorção. Com isso, sua dissolução e absorção se tornam melhor e as variações com o pH gástrico não ocorrem (OLIVEIRA, 2012).

Apresenta um perfil farmacocinético caracterizado pelo aumento da concentração plasmática de 0,5 a 2 horas após administração e uma meia-vida de cerca de 8 horas. O estado de equilíbrio é adquirido após três dias de administração das doses (WEITZ et al., 2008).

A eliminação ocorre em 80% por via renal, de maneira inalterada e 20% pelo sistema biliar. Dessa maneira, a dabigatrana é contraindicada em casos de disfunção renal grave, pois sua concentração plasmática é influenciada pela função renal. Não possui janela terapêutica estreita e pode ser administrado em indivíduos com um *clearance* de creatinina superior a 30 mL/min. **(Figura 8)** (DE CATERINA et al., 2012).

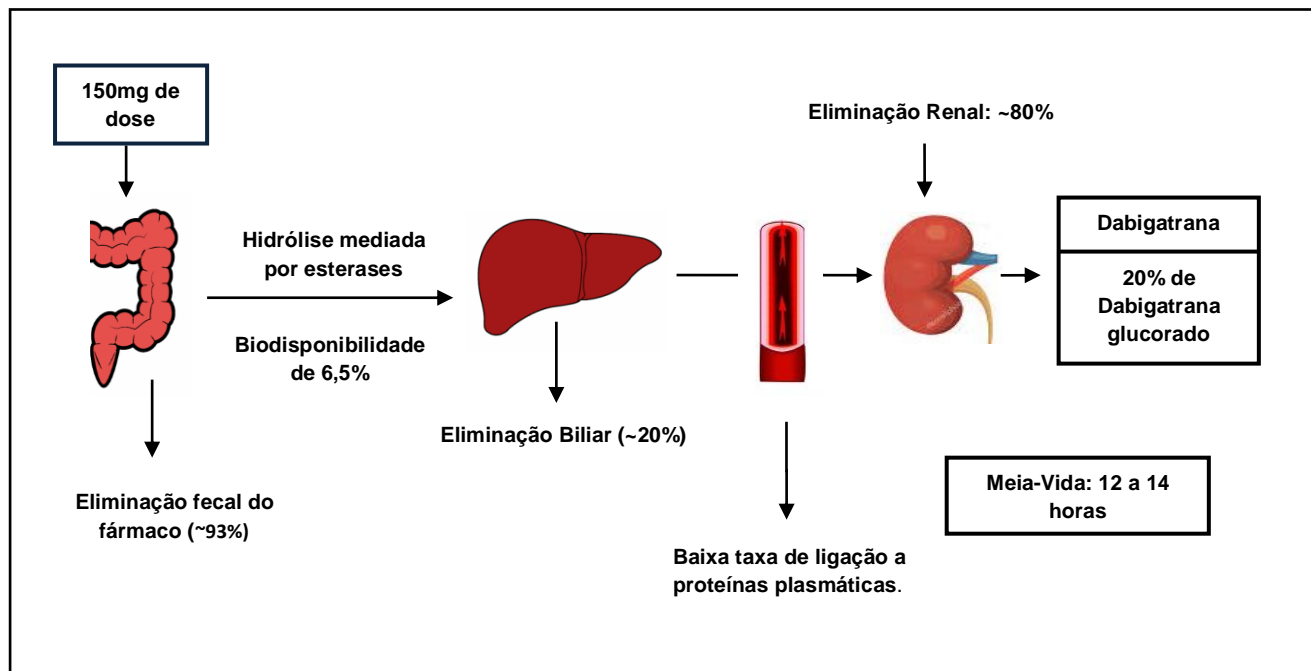


Figura 9: Farmacocinética da Dabigatrana

Fonte: Adaptado de Rocha, 2015

Por ser um substrato da glicoproteína-P, podem ocorrer interações medicamentosas com fármacos inibidores dessa glicoproteína (verapamil, amiodarona) que aumentam as concentrações plasmáticas da dabigatrana ou com fármacos indutores (rifampicina, carbamazepina) que reduzem a concentração plasmática desse medicamento (EIKELBOOM et al., 2010; RIVA, 2012).

4.4.3 Utilização Clínica

A dabigatrana é indicada para prevenção primária de fenômenos tromboembólicos venosos em adultos que foram submetidos à cirurgia de artroplastia eletiva total de quadril ou joelho, com dosagem de 220mg duas vezes ao dia. No tratamento de tromboembolismo agudo, com dosagem de 150mg duas vezes ao dia e também para redução do risco de AVC e embolismo sistêmico em pacientes com FA não valvar que apresentem CHA₂DS₂-VAsc ≥ 2 , com dosagem de 150mg (INFRAMED, 2017).

A utilização da substância em doses superiores as recomendadas expõem o paciente a um elevado risco de hemorragia, sendo necessária a interrupção do tratamento. A administração oral de carvão ativado pode ser útil para inibir a absorção do fármaco no estômago e a hemodiálise é utilizada para acelerar a remoção da corrente sanguínea. Esses métodos podem ser realizados para reverter à ação do etexilato de dabigatrana na ausência do antídoto e, além disso, realizam-se testes laboratoriais para monitorar o estado clínico do paciente (GALANIS et al., 2011).

Em 2017, a ANVISA liberou a utilização do antídoto denominado Idarucizumab (Praxbind®) para reverter os efeitos do dabigatran (ANVISA, 2017). Esse antídoto é um anticorpo monoclonal que se liga ao etexilato de dabigatrana com uma afinidade 350 vezes maior que a existente com a trombina e assim neutraliza sua atividade (POLLACK et al., 2015)

4.4.4 Estudos para Avaliação da Eficácia e Segurança

Qualquer medicamento que será disponibilizado no mercado passa por alguns testes até receber aprovação do órgão competente de seu país de origem. O processo de regulamentação é longo e rigoroso e deve cumprir diversas etapas

até o seu lançamento para comprovação de sua segurança e eficácia (GOLDIM JR, 2008).

A dabigatrana como um novo fármaco, passou por estudos para reconhecimento de sua eficácia e segurança em relação a todas as suas utilidades clínicas. Abaixo, serão descritos os ensaios clínicos realizados e disponíveis para prevenção de tromboembolismo em pacientes com FA (GONÇALVES, 2011).

Em estudos pré-clínicos avaliou-se a eficácia e potência molecular da dabigatrana e de seu pró- fármaco. O procedimento foi realizado por meio de análises de inibição enzimática e seletividade, estudos de ressonância plasmática superficial, agregação plaquetária, geração de trombina e ensaios de coagulação *in vitro* e *ex vivo*. Com esse estudo foi possível observar que a dabigatrana é capaz de inibir de maneira reversível a trombina humana e também a agregação plaquetária induzida pela trombina. Nos testes *in vitro*, foi possível observar efeitos anticoagulantes dependentes de trombina endógena, onde foi duplicado o tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa), TP e tempo de coagulação de ecarina (ECT) em plasma pobre em plaquetas (PPP) humana, com a dabigatrana em concentrações de 0,23, 0,83 e 0,18 μM . Nos testes *in vivo*, o TTPa foi prolongado após a administração da dabigatrana em ratos (0,3, 1 e 3 mg / kg) e macacos rhesus (0,15, 0,3 e 0,6 mg / kg), com observação dos efeitos anticoagulantes fortes e duradouros entre 30 e 120 minutos (WIENEN et al., 2007).

Em sequência, o estudo PETRO, de fase II, constitui-se como primeira avaliação do etexilato de dabigatrana em indivíduos que apresentavam FA. O estudo ocorreu em um período de 12 semanas com 502 pacientes. O critério de inclusão dos pacientes foi baseado na existência de FA com doença arterial coronariana associada a um ou mais fatores, sendo eles: hipertensão, diabetes mellitus, insuficiência cardíaca sintomática ou disfunção ventricular esquerda, acidente vascular cerebral prévio ou isquêmico e idade maior que 75 anos. O desenho do estudo foi baseado em um grupo randomizado, paralelo e duplo-cego para a dabigatrana e aberto para aspirina e varfarina. Os pacientes receberam como tratamento ativo as doses cegas de 50mg, 150mg e 300mg de dabigatrana somente ou em combinação com 81mg ou 325mg de aspirina.

A varfarina foi utilizada para tratamento controle, para manutenção dos níveis de RNI entre 2 e 3 no período de decorrência do estudo (GONÇALVES, 2011).

Os pacientes foram avaliados nas semanas 1, 2, 4, 8 e 12 onde foram realizados testes para medir as concentrações plasmáticas da dabigatrana, testes de d-dímero, TTPa e função hepática, tendo como principal e único parâmetro de avaliação a incidência de eventos hemorrágicos. Completaram o estudo 92% dos pacientes. Com a realização do teste de d-dímero, observou-se que doses elevadas de dabigatrana evitam episódios de tromboembolismo venoso, e a toxicidade hepática grave era ausente. Nos testes de TTPa, para avaliação da capacidade de formação de coágulos, os valores de referência para os grupos de dabigatrana 50mg, 150mg e 300mg foram 1,2; 1,5 e 1,8 respectivamente. As hemorragias principais ocorreram mais intensamente nos grupos que utilizaram as concentrações de 300mg de etexilato de dabigatrana e os eventos tromboembólicos foram limitados ao grupo de 50mg do fármaco. Baseado nos dados disponíveis foi possível observar que a dosagem de 150mg, 2 vezes ao dia era bem tolerada e apresentava atividade anticoagulante, sendo igualmente eficaz e segura em relação à varfarina (EZEKOWITZ et al., 2007).

Posteriormente, outro estudo denominado RE-LY (fase III), utilizado para avaliar de forma aleatória a terapia de anticoagulação de longo prazo, foi realizado. Esse estudo realizou a comparação de duas doses fixas da dabigatrana, 100mg ou 150mg, administradas de forma cega e com utilização aberta de varfarina em pacientes com FA por um período de 20 meses. Os pacientes foram recrutados em 951 centros de 44 países incluindo 18.113 indivíduos. Esses pacientes deviam apresentar FA documentada e uma das seguintes características: ataque prévio ou ataque isquêmico transitório, fração de ejeção do ventrículo esquerdo inferior a 40% ou sintomas de insuficiência cardíaca superior a seis meses e idade entre 65 e 75 anos. Além de diabetes mellitus, hipertensão ou doença arterial coronariana. Os participantes foram distribuídos em dois grupos para administração dos medicamentos. A dabigatrana foi administrada de forma cega em cápsulas de 100mg ou 150mg, duas vezes ao dia. Já a varfarina, foi administrada em comprimidos de 1, 3 e 5mg com ajuste do RNI entre 2 e 3. Esses medicamentos poderiam ser administrados com ou sem AAS (ácido acetilsalicílico) com dose inferior a

100mg ou outro agente plaquetário (CONNOLLY et al., 2009; EZEKOWITZ et al., 2009; ROCHA, 2015).

Após acompanhamento dos pacientes, traçaram-se dois critérios para avaliação dos resultados. O primeiro resultado avaliou a eficácia dos fármacos em relação aos episódios de AVC ou embolia sistêmica e o segundo critério de avaliação observou a segurança do composto em relação à ocorrência de hemorragia primária. Analisando os resultados relacionados ao critério de segurança, foi visto que as taxas de hemorragia foram de 3,36% ao ano no grupo da varfarina em relação a 2,71% ao ano no grupo que recebeu 110mg de dabigatrana e de 3,11% ao ano nos que utilizaram 150mg de dabigatrana. Em relação à eficácia, pode-se avaliar que 1,11% dos pacientes tratados com 150mg de dabigatrana e 1,53% dos que utilizaram 110mg dabigatrana obtiveram maior sucesso na prevenção de AVC ou embolismo sistêmico em relação aos 1,69% tratados com varfarina (EZEKOWITZ et al., 2009; ROCHA, 2015).

Comparando os dois fármacos, conclui-se que no critério de eficácia, na dose de 150mg, o etexilato de dabigatrana em relação à varfarina foi superior para prevenção de AVC ou embolismo sistêmico ($p < 0,001$). No critério de segurança, para prevenção de hemorragia, na dose de 110mg, o etexilato de dabigatrana foi semelhante à varfarina ($p = 0,31$) (EZEKOWITZ et al., 2009; ROCHA, 2015).

Outro fator a mencionar, é que o único efeito adverso observado nos grupos que utilizaram dabigatrana é a dispepsia. É necessário referir que a porcentagem média dos pacientes tratados com varfarina e que apresentaram RNI dentro dos valores terapêuticos era de 64% (CONNOLLY et al., 2009).

Nos estudos de fase IV, baseados em registros mundiais da comercialização do etexilato de dabigatrana, constatou-se que esse é o único anticoagulante com dados suficientes para confirmação de seu perfil de segurança. Em um estudo realizado pela *Food and Drug Administration* (FDA), com mais de 134.000 pacientes com FA e idade igual ou superior a 65 anos, observou-se que a utilização do etexilato de dabigatrana foi associada à redução do risco de AVC isquêmico, hemorragia intracraniana, e morte em comparação a varfarina, corroborando com os resultados obtidos no estudo RE-LY (fase III), sendo

importante para aprovação de segurança do medicamento na prática clínica (GRAHAM et al., 2014).

Após a liberação do fármaco, outros estudos foram realizados. Um deles com objetivo de comparar a incidência de AVC, sangramento e infarto do miocárdio em pacientes que utilizavam o etexilato de dabigatrana e a varfarina na prática clínica. Para participação no estudo, selecionaram-se pacientes com FA que haviam iniciado a terapia com a dabigatrana ou varfarina entre novembro de 2010 e maio de 2014 (GO et al., 2017). Em relação aos participantes do estudo, 25.289 pacientes utilizaram a terapia com dabigatrana e 25.289 pacientes utilizaram varfarina. Nas avaliações de hemorragia craniana, os pacientes que utilizaram dabigatrana foram menos propensos a desenvolver a doença em relação aos que utilizaram varfarina (0,39% *versus* 0,77%, $p < 0,05$) e mais propensos a sofrer infarto do miocárdio (0,77% *versus* 0,43%, $p < 0,001$), respectivamente. Os pacientes com idade superior a 70 anos de idade e com insuficiência renal apresentaram maiores taxas de hemorragia gastrointestinal com o etexilato de dabigatrana (GO et al., 2017).

Outro estudo de fase IV importante a mencionar, foi realizado com objetivo de avaliar os riscos de tromboembolismo e sangramento maior associado ao tratamento com a varfarina ou dabigatrana em relação à função renal dos pacientes. Isso se deve ao fato de que a disfunção renal aumenta o risco de tromboembolismo e sangramento, e como a dabigatrana apresenta uma depuração renal significativa, é importante estabelecer a eficácia comparativa com a varfarina, para selecionar o melhor tratamento para pacientes com FA. Nesse estudo foram incluídos 17.015 pacientes, sendo 5.469 usuários de dabigatrana e 11.546 de varfarina. A idade média dos pacientes selecionados e em tratamento com dabigatrana foi de 70 anos de idade e para varfarina 71 anos de idade (MUNOZ et al., 2016).

Os usuários de dabigatrana e varfarina foram cuidadosamente pareados em relação às covariáveis basais (diabetes mellitus, hipertensão, doença vascular e gênero). Avaliando-se a Taxa de Filtração Glomerular (GFR), observou-se que metade dos pacientes apresentou doença renal leve (GFR 60 a 89 mL/min/1,73 m²) e a incidência de doença renal grave (GFR <30 mL/min/1,73 m²), foi de aproximadamente 2%. Com isso, foi possível observar que nos

pacientes em uso de dabigatrana com GFR ≥ 90 mL/min/1,73 m² (sem doença renal), a taxa de incidência de tromboembolismo foi maior (1,26% *versus* 0,41%), mas a taxa de sangramento foi menor (0,64% *versus* 2,28%), em comparação com a varfarina. Em pacientes com GFR de 60 a 89 mL/min/1,73 m² (doença renal leve), a dabigatrana foi associada a um menor risco de sangramento maior (1,09% *versus* 2,78%) em relação a varfarina e um risco semelhante de tromboembolismo. Nenhum dos usuários de dabigatrana com GFR <30 ml / min / 1,73 m² (doença renal grave) teve um evento tromboembólico comparado com o grupo de varfarina, mas houve uma maior taxa de hemorragia com dabigatrana em comparação com a varfarina (19,23% *versus* 5,37%) (MUNOZ et al., 2016).

Além desses, outro estudo foi feito para comparar taxas de eventos tromboembólicos e sangramento maior em pacientes com FA, que utilizavam dabigatrana ou varfarina. O estudo selecionou pacientes que começaram o tratamento com dabigatrana na dose de 150mg ou 150mg de varfarina, no período entre outubro de 2009 e junho de 2013. Os pacientes selecionados deveriam apresentar idade superior a 18 anos e pelo menos um diagnóstico de FA registrado em acordo com a classificação internacional de doenças. O termo tromboembolismo incluiu pacientes com diagnóstico de acidente vascular cerebral isquêmico ou mal definido, ataque isquêmico transitório, embolia pulmonar, trombose venosa profunda e embolia sistêmica. E para sangramento maior, observaram-se fatores como internação para AVC hemorrágico; sangramento gastrointestinal superior, inferior ou não especificado; e urogenital principal ou outro sangramento (WANG et al., 2016). Participaram desse estudo 21.934 pacientes com FA, sendo que 30% desses (6.516) utilizaram dabigatrana. Foram observadas taxas anuais de tromboembolismo e sangramento maior de 1,7% e 4,6%, respectivamente. Cerca de 30% dos pacientes que iniciaram a terapia com varfarina apresentaram história de sangramento em comparação com 16% dos pacientes em uso de dabigatrana e, além disso, foi observada uma maior porcentagem de pacientes com função renal alterada no grupo de participantes que iniciaram a terapia com varfarina em relação à dabigatrana (19% *versus* 8%) (WANG et al., 2016).

5. DISCUSSÃO

As doenças cardiovasculares englobam as doenças relacionadas ao coração e vasos sanguíneos e, independente da faixa etária e gênero, têm sido a principal causa de óbito no mundo, o que corresponde a 37%. De acordo com o Ministério da Saúde, as maiores causas de óbito no Brasil foram às cardiopatias, com incidência de 300 mil pessoas por ano representando 30% dos óbitos, que atingem as camadas sociais mais pobres e as pessoas vulneráveis (HARTMANN et al, 2007). O custo, com internações provocadas por doenças cardiovasculares no Brasil, é considerado o maior dentre as causas hospitalares. Com o envelhecimento da população, as doenças cardiovasculares se tornam prevalentes e o custo tende a aumentar (ANTUNES et al., 2011, SIQUEIRA et al., 2017).

Dentre as principais doenças cardiovasculares, destaca-se o acidente vascular cerebral, que tem sido a principal causa de morte e sequelas no Brasil e está relacionado com 40% de aposentadorias precoces. Em 2008, 98.000 óbitos no Brasil foram resultantes dessa cardiopatia, com igualdade entre homens e mulheres. O risco de AVC aumenta com a idade, com maior prevalência após os 55 anos. Em jovens, o aparecimento da doença é relacionado a alterações genéticas. Entre suas principais causas, destaca-se a FA (ANTUNES et al., 2011; PORTAL BRASIL, 2012).

A prevalência da FA na população é de 0,4%, com maior progressão com aumento da idade. Em pacientes que apresentam FA, o risco de ocorrência de AVC é de 5%, com prevalência sete vezes maior em quem não apresenta a arritmia. Além disso, as alterações hemostáticas presentes nesses pacientes podem levar a formação de um trombo intra-atrial e consequente desenvolvimento de AVC (KLEIN et al., 2009). Por isso, o tratamento com os anticoagulantes orais deve ser realizado por toda a vida, tendo como objetivo a prevenção primária e secundária de eventos tromboembólicos nos pacientes com FA (PELEGRINO, 2013).

Atualmente, a terapia anticoagulante mais utilizada é dos antagonistas de vitamina K, em especial a varfarina. O efeito terapêutico desse fármaco varia de indivíduo para indivíduo dependendo de fatores genéticos e ambientais, que podem interferir na absorção, farmacocinética e farmacodinâmica. Além disso,

muitos medicamentos e alimentos interagem com a varfarina, potencializando ou inibindo seu efeito. Devido a isso, é necessária a monitoração laboratorial da varfarina através do RNI para ajuste de dose do medicamento, além do acompanhamento do paciente em clínicas e hospitais especializados. Mesmo com a realização desse controle, hemorragias frequentes acontecem (SANTOS. et al., 2006).

Alguns estudos foram realizados para avaliação das complicações dos antagonistas de vitamina K. Um deles acompanhou 136 pacientes que apresentavam doença arterial, venosa e vascular entre julho de 2002 e fevereiro de 2004. O fármaco utilizado para o tratamento foi a varfarina sódica, disponibilizada até o retorno seguinte. Nas consultas, realizadas por médicos residentes de cirurgia vascular ou médicos assistentes, as doses do AVK eram ajustadas quando o RNI encontrava-se acima ou abaixo da faixa terapêutica (RNI inferior a 1,8 ou superior a 4,0). Nas fichas clínicas de cada paciente eram descritos os valores de RNI, dose do fármaco, outros medicamentos utilizados, alterações no hábito alimentar, ingestão de bebidas alcoólicas e existência de qualquer outro tipo de intercorrência. Com a avaliação dos pacientes, observou-se que a maior intercorrência causada por esse fármaco é a hemorragia. Para a obtenção dos resultados a mesma foi classificada como grave, moderada e leve. Diante disso, observou-se que 15,4% dos pacientes apresentaram sangramento, com maior incidência de hemorragia leve ou moderada. Avaliando outros estudos descritos na literatura, foi verificado que a ocorrência de episódios de hemorragia em pacientes em uso de varfarina é muito frequente. Portanto, apesar da varfarina ser eficaz na prevenção de eventos tromboembólicos, é necessário o acompanhamento do paciente em clínicas especializadas (SANTOS et al, 2006).

Devido a essas dificuldades, foram iniciados estudos para desenvolvimento de fármacos que inibissem somente um fator de coagulação. A partir desses estudos foram desenvolvidos os novos anticoagulantes orais de ação direta, como o etexilato de dabigatrana, considerado seguro e efetivo para tratar a fibrilação atrial.

Baseando-se no estudo RE-LY, realizado para avaliação de sua eficácia e segurança, observou-se que o fármaco pode ser utilizado para o tratamento da

FA nas doses de 110 ou 150mg duas vezes ao dia para prevenção de AVC, e embolia sistêmica. A dabigatrana não necessita de monitoração laboratorial e ajuste de dose, e é considerada tão segura como a varfarina (NATS, 2014; Rocha, 2015).

Além disso, estudos de fase IV, têm sido realizados com frequência para fortalecer a inserção do etexilato de dabigatrana na prevenção de eventos tromboembólicos em casos de FA. Os estudos avaliam a redução do risco de AVC isquêmico, hemorragia intracraniana, hemorragia maior e morte, observando-se que o dabigatrana é superior a varfarina nesses casos.

Outros estudos avaliaram a incidência de AVC, infarto do miocárdio e sangramento agudo, em pacientes na prática clínica. Foi visto que em casos de AVC ou hemorragias extracranianas, a terapia farmacológica com a dabigatrana se iguala a varfarina. Já em casos de hemorragia intracraniana, os pacientes que utilizavam dabigatrana eram menos propensos a desenvolverem a doença em relação aos que utilizavam varfarina.

Em estudos que avaliaram a terapêutica da dabigatrana e da varfarina em relação à função renal dos pacientes, foi possível observar que, em casos de doença renal grave, nenhum paciente que utilizava dabigatrana ou varfarina apresentou evento tromboembólico. Nos pacientes com doença renal leve, a dabigatrana proporcionou menor risco de sangramento que a varfarina. Já, em pacientes sem doença renal, foi visto que a taxa de incidência de tromboembolismo foi maior nos pacientes que utilizaram dabigatrana.

Dessa maneira foi possível observar uma heterogeneidade no tratamento com a dabigatrana e a varfarina em pacientes com função renal alterada. A utilização da dabigatrana se mostrou melhor para pacientes com insuficiência renal leve ou moderada, porém, em pacientes com função renal normal houve maior risco de tromboembolismo. Como o estudo foi realizado com um número pequeno de pacientes com insuficiência renal grave, não foi possível uma conclusão definitiva (MUNOZ et al., 2016).

A literatura descreve que o risco de ocorrência de eventos hemorrágicos associados à utilização da dabigatrana é elevado em pacientes com insuficiência renal e idosos acima de 80 anos que utilizam antiagregantes

plaquetários, antiinflamatórios e outros medicamentos para doenças cardiovasculares. Pacientes em extremos de peso também são considerados grupo de risco para hemorragias no tratamento com o fármaco (NATS, 2014).

Enfim, à luz do conhecimento da potencialidade dos efeitos benéficos sobre o sistema hemostático na prevenção primária ou secundária de eventos tromboembólicos e da possibilidade de eventos hemorrágicos dos anticoagulantes diretos, vários estudos ao redor do mundo estão sendo realizados para consolidação da sua utilização no tratamento em diversas patologias. Ressalta-se que o etexilato de dabigatrana, inibidor da trombina, na prática clínica, em algumas situações como a FA, já é uma realidade. Esse anticoagulante oral direto apresenta a vantagem de meia-vida curta, menos interação com outras drogas e alimentos e, ainda, não requer monitoração, características que tornam sua utilização mais previsível na maioria dos pacientes. Apesar dessas vantagens, é importante destacar a desvantagem da sua utilização pela população de baixo poder aquisitivo. De acordo, com os dados disponíveis pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde em 2015 o custo anual com o tratamento com o etexilato de dabigatrana foi de R\$ 2.484,04 com a dose de 150mg duas vezes ao dia, sem inserir o valor de consultas periódicas. Em relação à varfarina, o custo anual composto por três variáveis (valor do medicamento, exame de RNI e consultas médicas), correspondeu a R\$ 280,17. Apesar de serem necessárias a continuidade de estudos, o etexilato de dabigatrana tem se mostrado eficaz na prevenção de eventos trombóticos e seguro com menores taxas de eventos hemorrágicos no tratamento de pacientes com FA em comparação varfarina.

6. CONCLUSÃO

A anticoagulação oral para o tratamento da fibrilação atrial é muito importante e o desenvolvimento de novos fármacos para esse fim é considerado um marco na história da coagulação.

O desenvolvimento de novos fármacos anticoagulantes orais, além da avaliação da sua eficácia e segurança, tem sido alvo de inúmeros estudos em diversas áreas, mas em especial na cardiologia para o tratamento da FA. Baseado na avaliação de estudos de fase IV foi demonstrado à semelhança na eficácia e segurança do etexilato de dabigatrana em relação à varfarina para a prevenção de eventos tromboembólicos na FA. É importante ressaltar, que ainda não foram publicados estudos que demonstrem a inferioridade da dabigatrana em relação à varfarina, mas ainda serão necessários estudos adicionais para a consolidação do anticoagulante de ação direta na clínica cardiológica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALBAN, S. Pharmacological Strategies for Inhibition of Thrombin Activity. **Current Pharmaceutical Design**, v.14, n.24, p.1.152-1.175, 2008.

Agência Brasil. OMS: 17 milhões de pessoas morrem todos os anos de doenças cardiovasculares. Disponível em: <<http://agenciabrasil.ebc.com.br/geral/noticia/2016-09/oms-175-milhoes-de-pessoas-morrem-todos-os-anos-de-doencas-cardiovasculares>> Acesso em 13 de Julho de 2017.

ANTUNES, B. S., DOS REIS, T. D. R., SOUTO, V., FERREIRA, E. M., WEILLER, T. H., & DE BARROS, I. F. O. Revisão Bibliográfica: Mortalidade de Mulheres por Doenças Cardiovasculares. **Revista Contexto & Saúde**. Universidade Federal de Santa Maria, Ijuí, v.10, n.10, p.1353-1358, 2011.

BAJZAR, L. Thrombin Activatable Fibrinolysis Inhibitor and na Antifibrinolytic Pathway. **Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology**, v.20, n.12, p.2511-2518, 2000.

BERNARDI, R. M. Desenvolvimento e Validação de Métodos Analíticos e Estudos de Estabilidade de Exilato de Dabigatrana em Cápsulas. 2013. 131 f. Tese (Doutorado) – Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2013.

BOAS, W. W. e VILAS, O. Artigo de Revisão: Monitorização da Coagulação Sanguínea Perioperatória. **Revista Médica de Minas Gerais**, v.24, p.20-29, 2014.

BOEHRINGER INGELHEIM (2015). Proposta de incorporação dos medicamentos apixabana, rivaroxabana e dabigatrana para prevenção de acidente vascular cerebral em pacientes com fibrilação atrial crônica não valvar. Disponível em:<http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2016/Relatrio_Anticoagulantes_final.pdf> Acesso em 14 de Julho de 2017.

CAMM, A.; KIRCHHOF, P.; LIP, G. Y.; SCHOTTEN, U.; SAVELIEVA, I.; ERNST, S.; VAN, G. I.; AL-ATTAR, N.; HINDRICKS, G.; PRENDERGAST, B.; HEIDBUCHEL, H.; ALFIERI, O.; ANGELINI, A.; ATAR, D.; COLONNA, P.; DE CATERINA, R.; DE SUTTER, J.; GOETTE, A.; GORENEK, B.; HELDAL, M.; HOHLOSER, S.; KOLH, P.; LE HEUZEY, J.; PONIKOWSKI, P.; & RUTTEN, F. Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). **European Heart Journal**, v. 31, n. 19, p. 2369-429, 2010.

CARLOS, M. M. L., & DE SOUSA FREITAS, P. D. F. Estudo da Cascata de Coagulação Sangüínea e seus Valores de Referência. **Acta Veterinaria Brasilica**, v. 1, n. 2, p. 49-55, 2007.

CESARMAN-MAUS, G.; & HAJJAR, K. A. Molecular mechanisms of fibrinolysis. **British Journal of Haematology**, v. 129, n. 3, p. 307-321, 2005.

CONNOLLY, S.; EZEKOWITZ, M. D.; YUSUF, S.; EIKELBOOM, J.; OLDGREN, J.; PAREKH, A.; POGUE, J.; REILLY, P. A.; THEMELES, E.B.A.; VARRONE, J.; WANG, S.; ALINGS, M.; XAVIER, D.; ZHU, J.; DIAZ, R.; LEWIS, B.S.; DARIUS, H.; DIENER, H.C.; JOYNER, C.D.; & WALLENTIN, L. Dabigatran Versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. **New England Journal of Medicine**, v. 361, n. 12, p. 1139-1151, 2009.

DAVIE, E. W. A Brief Historical Review of the Waterfall/Cascade of Blood Coagulation. **Journal of Biological Chemistry**, v. 278, n. 51, p. 50819-50832, 2003.

DE CASTRO, J. A. B.; EPSTEIN, M. G.; SABINO, G. B.; NOGUEIRA, G. L. O.; BLANKENBURG, C.; STASZKO, K. F.; & FILHO, W. A. Estudo dos principais fatores de risco para acidente vascular encefálico. **Revista Brasileira de Clinica Medica**, v. 7, p. 171-173, 2009.

DE CATERINA, R.; HUSTED, S.; WALLENTIN, L.; ANDREOTTI, F.; ARNESEN, H.; BACHMANN, F.; BAIGENTE, C.; HUBER, K.; JESPERSEN, J.; KRISTENSEN, S.D.; LIP, G.; MORAIS, J.; RAMUSSEN, L.H.; SIEGBANHN, A.; VERHEUGT, F.; & WEITZ, J.I. New Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation and Acute Coronary Syndromes: ESC Working Group on Thrombosis—Task Force on Anticoagulants in Heart Disease Position Paper. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 59, n. 16, p. 1413-1425, 2012.

DEWALD, T.; & BECKER, R. The pharmacology of novel oral anticoagulants. **Journal of Thrombosis and Thrombolysis**, v. 37, n. 2, p. 217-233, 2014.

DIMATTEO, C.; D'ANDREA, G.; VECCHIONE, G.; PAOLETTI, O.; CAPPUCCI, F.; TISCIA, G. L.; BUONO, M.; GRANDONE, E.; TESTA, S.; & MARGAGLIONE, M. **Thrombosis Research**, v. 144, p. 1-5, 2016.

EIKELBOOM, J.; & WEITZ, J.I. New Anticoagulants. **Circulation**, v.121, n. 13, p.1523-1532, 2010.

ERIKSSON, B.; QUINLAN, D.; & WEITZ, J. Comparative Pharmacodynamics and Pharmacokinetics of Oral Direct Thrombin and Factor Xa Inhibitors in Development. **Clinical Pharmacokinetics**, v. 48, n. 1, p. 1-22, 2009.

EZEKOWITZ, M. D.; REILLY, P. A.; NEHMIZ, G.; SIMMERS, T. A.; NAGARAKANTI, R.; PARCHAM-AZAD, K.; PEDERSEN, E.; LIONETTI, D.A.; STANGIER, J.; & WALLENTIN, L. Dabigatran With or Without Concomitant Aspirin Compared With Warfarin Alone in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation (PETRO Study). **The American Journal of Cardiology**, v. 100, n. 9, p. 1419-1426, 2007.

EZEKOWITZ, M. D.; CONNOLLY, S.; PAREKH, A.; REILLY, P. A.; VARRONE, J.; WANG, S.; OLDEGREN, J.; THEMELES, E.; WALLENTIN, L.; & YUSUF, S. Rationale and design of RE-LY: randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy, warfarin, compared with dabigatran. **American Heart Journal**, v. 157, n. 5, p. 805-810, 2009.

FAUSTINO, A.; PAIVA, L.; PROVIDÊNCIA, R.; TRIGO, J.; BOTELHO, A.; COSTA, M.; & LEITÃO MARQUES, A. Encerramento Percutâneo do Apêndice Auricular Esquerdo para Profilaxia de Tromboembolismo na Fibrilhação Auricular em Doentes com Contra-indicação ou Falência da Hipocoagulação Oral: experiência de um serviço. **Revista Portuguesa de Cardiologia**, v. 32, n. 6, p. 461-471, 2013.

FERREIRA, C. N.; SOUZA, M. O.; DUSSE, L. M. S.; & CARVALHO, M. 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.

FILHO, R. S.; MARTINEZ, T. L. R. Fatores de Risco para Doença Cardiovascular: Velhos e Novos Fatores de Risco, Velhos Problemas. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 46, n. 3, p. 212-214, 2002.

FRANCO, R. F. Fisiologia da coagulação, anticoagulação e fibrinólise. **Medicina (Ribeirão Preto. Online)**, v. 34, n. 3/4, p. 229-237, 2001.

FUSTER, V.; RYDÉN, L. E.; CANNOM, D. S.; CRIJNS, H. J.; CURTIS, A. B.; ELLEBOGEN, K. A.; HALPERIN, J. L.; KAY, G. N.; LOWE, J. E.; OLSSON, B.; PRUSTOWSKY, E. N.; TAMARGO, J. L.; & WANN, S. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation—executive summary: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation) Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. **European Heart Journal**, v. 27, n. 16, p. 1979-2030, 2006.

GAGE, B. F.; WATERMAN, A. D.; SHANNON, W.; BOECHLER, M.; RICH, M. W.; & RADFORD, M. J. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. **Journal of the American Medical Association**, v. 285, n. 22, p. 2864-2870, 2001.

GAGLIARDI, R. J.; GAGLIARDI, V. D. B. Fibrilação Atrial e Acidente Vascular Cerebral. **Revista de Neurociências**, v. 22, n. 1, p. 144-148, 2014.

GALANIS, T.; THOMSON, L.; PALLADINO, M.; & MERLI, G. J. New oral anticoagulants. **Journal of Thrombosis and Thrombolysis**, v. 31, n. 3, p. 310-320, 2011.

GARCIA, ANDREA A.; FRANCO, RENDRIK F. Trombofilias Adquiridas. **Medicina (Ribeirão Preto. Online)**, v. 34, n. 3/4, p. 258-268, 2001.

GO, A.S.; SINGER, D. E.; TOH, S.; CHEETHAM, T. C.; REICHAMAN, M. E.; GRAHAM, D. J.; SOUTHWORTH, M. R.; ZHANG, R.; IZEM, R.; GOULDING, M. R.; HOUSTON, M.; MOTT, K.; SUNG, S. H.; & GAGNE, J. J. Outcomes of Dabigatran and Warfarin for Atrial Fibrillation in Contemporary Practice: A Retrospective Cohort Study. **Annals of Internal Medicine**, 2017.

GOLDIM, J. R. O uso de drogas ainda experimentais em assistência: extensão de pesquisa, uso compassivo e acesso expandido. **Revista Panam Salud Publica**, v. 23, n. 3, p. 198-206, 2008.

GONÇALVES, I. C. F. M. S. Novos Anticoagulantes Oraís: Inibidores Directos dos Factores IIa e Xa. 2009/2010. 30f. Dissertação (Mestrado) - Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto, Porto, 2011.

GRAHAM, D. J.; REICHMAN, M. E.; WERNECKE, M.; ZHANG, R.; SOUTHWORTH, M. R.; LEVENSON, M.; SHEU, T. C.; MOTT, K; GOULIDING, M. R.; HOUSTOUN, M.; MACURDY, T. E.; WORRALL, C.; KELMAN, J. A. Cardiovascular, bleeding, and mortality risks in elderly Medicare patients treated with dabigatran or warfarin for non-valvular atrial fibrillation. **Circulation**, v.136, n. 31, 2014.

HAAS, S. New oral Xa and IIa inhibitors: updates on clinical trial results. **Journal of Thrombosis and Thrombolysis**, v. 25, n. 1, p. 52-60, 2008.

HANKEY, G.; EIKELBOOM, J.W. Dabigatran etexilate: a new oral thrombin inhibitor. **Circulation**, v. 123, n. 13, p. 1436-1450, 2011.

HARDER, S.; GRAFF, J. Novel oral anticoagulants: clinical pharmacology, indications and practical considerations. **European Journal of Clinical Pharmacology**, v. 69, n. 9, p. 1617-1633, 2013.

HARTMANN, M.; DIAS-DA-COSTA, J. S.; OLINTO, M. T. A.; PATTUSSI, M. P.; & TRAMONTINI, A. Prevalência de hipertensão arterial sistêmica e fatores associados: um estudo de base populacional em mulheres no Sul do Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 23, n. 8, p. 1857-1866, 2007.

HIRSH, J.; DALEN, J. E.; ANDERSON, D. R.; POLLER, L.; BUSSEY, H.; ANSELL, J.; DEYKIN, D.; & BRANDT, J. T. Oral anticoagulants: mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range. **Chest Journal**, v. 114, n. 5, p. 445-469, 1998.

HOFFBRAND, A. V.; MOSS, P. A. H. **Fundamentos em Hematologia**. 6ª Edição. Artmed, 2012.

HOFFMAN, M. Remodeling the blood coagulation cascade. **Journal of Thrombosis and Thrombolysis**, v. 16, n. 1, p. 17-20, 2003.

INFARMED (2017). Prontuário Terapêutico Online – dabigatran etexilato. Disponível em: <http://app10.infarmed.pt/prontuario/framepesactivos.php?palavra=dabigatran&x=2&y=6&rb1=0> Acesso em 20 de Junho de 2017.

JUSTO, F. A.; SILVA, A. F. G. Aspectos epidemiológicos da fibrilação atrial. **Revista de Medicina**, v. 93, n. 1, p. 1-13, 2014.

KLEIN, F.; MACUCO, D.; BARBOSA, E.; & BENCHIMOL-BARBOSA, P. Fibrilação atrial na unidade cardiointensiva: Como eu trato. **Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto**, v. 8, n. 2, 2009.

LIP, G. Y.; FRISON, L.; HALPERIN, J. L.; & LANE, D. A. Identifying patients at high risk for stroke despite anticoagulation. **Stroke**, v. 41, n. 12, p. 2731-2738, 2010.

LIMA, N. Varfarina: uma revisão baseada na evidência das interações alimentares e medicamentosas. **Revista Portuguesa de Medicina Geral e Familiar**, v. 24, n. 4, p. 475-482, 2008.

MALÝ, M. A.; TOMASOV, P.; HÁJEK, P.; BLASKO, P.; HRACHOVINOVÁ, I.; SALAJ, P.; & VESELKA, J. The role of tissue factor in thrombosis and hemostasis. **Physiological Research**, v. 56, n. 6, p. 685, 2007.

MANN, K. G.; BRUMMEL, Z. K.; ORFEO, T.; & BUTENAS, S. Models of blood coagulation. **Blood Cells, Molecules, and Diseases**, v. 36, n. 2, p. 108-117, 2006

MANSUR, A. P.; & FAVARATO, D. Mortality due to cardiovascular diseases in Brazil and in the metropolitan region of São Paulo: a 2011 update. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 99, n. 2, p. 755-761, 2012.

MARINI, C.; DE SANTIS, F.; SACCO, S.; RUSSO, T.; OLIVIERI, L.; TOTARO, R.; & CAROLEI, A. Contribution of atrial fibrillation to incidence and outcome of ischemic stroke. **Stroke**, v. 36, n. 6, p. 1115-1119, 2005.

MARQUES, M. A. New oral anticoagulants in Brazil. **Jornal Vascular Brasileiro**, v. 12, n. 3, p. 185-186, 2013.

MD. Saúde. Fibrilação Atrial – sintomas, causas e tratamento. Disponível em: <<https://www.mdsaude.com/2012/09/fibrilacao-atrinal.html>> Acesso em 10 de Julho de 2017.

MedicinaNet. Coagulação trombose Arterial e Venosa. Disponível em: <https://www.medicinanet.com.br/m/conteudos/revisoes/5751/coagulacao_trombose_arterial_e_venosa.htm> Acesso em 20 de Julho de 2017.

MENDES, M. J. F. D. L.; ALVES, J. G. B.; ALVES, A. V.; FREIRE, E. F. D. C.; & SIQUEIRA, P. P. Associação de fatores de risco para doenças cardiovasculares em adolescentes e seus pais. **Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil**, v.6, p. 49-54, 2006.

MOLINA, F.T.; JÚNIOR, G.Z. Anticoagulantes cumarínicos: ações, riscos e monitoramento da terapêutica. **SaBios-Revista de Saúde e Biologia**, v. 9, n. 2, p. 75-82, 2014.

MONROE, D. M.; HOFFMAN, M. The coagulation cascade in cirrosis. **Clinics in Liver Disease**, v. 13, n. 1, p. 1-9, 2009.

MUNOZ, F. D. C.; YAO, X.; ABRAHAM, N. S; BELLOLIO, M. F.; RABINSTEIN, A. A.; ASIRVATHAM, S. J.; MC BANE, R. D.; GERSH, B. J.; SHAH, N. D.; SHAH, N. D.; & NOSEWORTHY, P. A. Dabigatran Versus Warfarin in Relation to Renal Function in Patients With Atrial Fibrillation. **Journal of the American College of Cardiology** , v. 68, n. 1, p. 129-131, 2016.

NATS. Uso de Dabigatrana na prevenção do acidente vascular cerebral em portador de fibrilação atrial crônica. Disponível em:<<http://www.cnj.jus.br/files/conteudo/destaques/arquivo/2015/04/4f44e131dba45fbd33fbfc6d28c6d64a.pdf>> Acesso em 15 de Julho de 2017.

OLIVEIRA, C. O doente sob terapêutica anticoagulante oral e a intervenção farmacêutica. 2012. 150f. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Farmácia, Universidade de Lisboa, Lisboa, 2012.

PALTA, S.; SAROA, R.; PALTA, A. Overview of the coagulation system. **Indian Journal of Anaesthesia**, v. 58, n. 5, p. 515, 2014.

PELEGRINO, F. M. Avaliação da qualidade de vida relacionada à saúde, adesão ao tratamento medicamentoso e auto eficácia de indivíduos submetidos a um programa educacional após iniciarem o uso de anticoagulante oral. 101f. Tese (Doutorado) – Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2013.

PERES, D. S. L. Anticoagulantes orais: velho versus novo. 2015. 81f. Tese (Doutorado) – Faculdade de Ciências e Tecnologia, Universidade do Algarve, Faro, 2015.

POLACK, C. V.; REILLY, P. A.; EIKELBOOM, J.; GLUND, S.; VERHAMME, P.; BERNSTEIN, R. A.; DUBIEL, R.; HUISMAN, M. V.; HYLEK, E. M.; KAMPHUISEN, P. W.; KREUZER, J.; LEVY, J. H.; SELLKE, F. W.; STANGIER,

J.; STEINER, J.; WANG, B.; KAM, C.; & WEITZ, J. I. Idarucizumab for dabigatran reversal. **New England Journal of Medicine**, v. 373, n. 6, p. 511-520, 2015.

Porta Brasil (2012). Acidente Vascular Cerebral. Disponível em: <<http://www.brasil.gov.br/saude/2012/04/acidente-vascular-cerebral-avc>> Acesso em 15 de Junho de 2017.

Portal ANVISA (2017). Novos Tratamentos: Medicamentos para Câncer e Hemorragias Aprovados. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/noticias/-/asset_publisher/FXrpx9qY7FbU/content/medicamentos-para-cancer-e-hemorragias-aprovados/219201/pop_up> Acesso em 20 de Novembro de 2017.

RIVA, N.; & LIP, G. Y. H. A new era for anticoagulation in atrial fibrillation. **Polish Archives Internal Medicine**, v. 122, p. 45-53, 2012.

RODRIGUES, E. S.; CASTILHO-FERNANDES, A.; FONTES, A. M.; COVAS, D. T. Novos conceitos sobre a fisiologia da hemostasia. **Revista da Universidade Vale do Rio Verde**, v. 10, n. 1, p. 218-233, 2012.

ROCHA, H. C. M. F. Novos Anticoagulantes Orais. 2015. 58f. Tese (Doutorado) – Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade Fernando Pessoa, Porto, 2015.

SÁ, S. P. D. Terapêutica Anticoagulante da Fibrilação Auricular. 2010. 42f. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina, Universidade do Porto, 2010.

SANTOS, F. C.; MAFFEI, F. H. D. A.; CARVALHO, L. R. D.; TOMAZINI-SANTOS, I. A.; GIANINI, M.; SOBREIRA, M. L., ARBEX, P. E.; & MÓRBIO, A. P. Complicações da terapia anticoagulante com warfarina em pacientes com doença vascular periférica: estudo coorte prospectivo. **Jornal Vascular Brasileiro**, v. 5, n. 3, p. 194-202, 2006.

SARTIM, M. A. Isolamento, caracterização bioquímica e funcional in vitro e in vivo de uma metaloprotease isolada da peçonha de Bothrops moojeni envolvida no processo de ativação de fatores da cascata de coagulação. 2014. 54f. Tese (Doutorado em Toxicologia). Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão. Preto Ribeirão Preto, 2014.

SILVA, R. D. R. S. R.; & MELO, E. M. D. M. M. A Atual Teoria da coagulação Baseada em Superfícies Celulares. **Saúde & Ciência em Ação**, v. 2, n. 1, p. 79-92, 2016.

SIQUEIRA, A. S. E.; DE SIQUEIRA-FILHO, A. G.; LAND, M. G. P. Análise do Impacto Econômico das Doenças Cardiovasculares nos Últimos Cinco Anos no Brasil. **Arquivo Brasileiro de Cardiologia**, v. 109, n. 1, p. 39-46, 2017.

SIRISH, P.; LI, N.; TIMOFEYEV, V.; ZHANG, X. D.; WANG, L.; YANG, J.; LEE, K. S. S.; BETTAIEB, A.; MA, S. M.; LEE, J. H.; SU, D.; LAU, V. C.; MYERS, R. E.; LIEU, D. K.; LÓPEZ, J. E.; YOUNG, J. N.; YAMOCH, E. N.; HAJ, F.; RIPPLINGER, C. M.; HAMMOCK, B. D.; & CHIAMVIMONVAT, N. Molecular mechanisms and new treatment paradigm for atrial fibrillation. **Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology**, v. 9, n. 5, 2016.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. II Diretrizes Brasileiras de Fibrilação Atrial. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 106, n. 4, supl.2, 2016.

SOMME, D., CORVOL, A.; LAZAROVICI, C.; LAHJIBI-PAULET, H.; GISSELBRECHT, M.; & SAINT-JEAN, O. Clinical Usefulness in Geriatrics patients of Combining the CHADS2 and HEMORR2HAGES Scores for Guiding Antithrombotic Prophylaxis in Atrial Fibrillation. **Aging Clinical and Experimental Research**, v. 22, n. 4, p. 289-294, 2010.

TAKADA, A.; TAKADA, Y.; URANO, T. The physiological aspects of fibrinolysis. **Thrombosis Research**, v. 76, n. 1, p. 1-31, 1994.

TELES, J. S.; FUKUDA, E. Y. ; FEDER, D. Varfarina: perfil farmacológico e interações medicamentosas com antidepressivos. **Einstein (São Paulo)**, v. 10, n. 1, p. 110-115, 2012.

TORTORA, G. J.; & DERRICKSON, B. Corpo Humano: Fundamentos de Anatomia e Fisiologia. 10 edição. Porto Alegre: Artemed, 2017. 675p.

VEIGA, A. G. M.; SANTOS, I. A. T.; PASSERI, C. R.; & PAPINI, S. J. Tromboelismo Venoso. **Revista Brasileira de Medicina**, v. 70, n. 10, p. 335-341, 2013.

VINE, A.K. Recent advances in haemostasis and thrombosis. **Retina**, v. 29, n. 1, p. 1-7, 2009.

WAHL, R.C. Sweet Clover Disease. **Iowa State University Veterinarian**, v. 3, n. 2, p. 9, 1941.

WALSH, P. N.; AHMAD, S. S. Proteases in blood clotting. **Essays in Biochemistry**, v. 38, p. 95-111, 2002.

WANG, S. V.; FRANKLIN, J. M.; GLYNN, R. J.; SCHNEEWEISS, S.; EDDINGS, W.; & GAGNE, J. J. Prediction of rates of thromboembolic and major bleeding outcomes with dabigatran or warfarin among patients with atrial

fibrillation: new initiator cohort study. **British Medical Journal**, v. 353, p. 2607, 2016.

WARDROP, D.; KEELING, D. The story of the discovery of heparin and warfarin. **British Journal of Haematology**, v. 141, n. 6, p. 757-763, 2008.

WEITZ, J.; HIRSH, J.; SAMAMA, M. New antithrombotic drugs: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. **CHEST Journal**, v. 133, n. 6, p. 234S-256S, 2008.

WIENEN, W.; STASSEN, J. M.; PRIEPKE, H.; RIES, U. J.; HAUDEL, N. In-vitro profile and ex-vivo anticoagulant activity of the direct thrombin inhibitor dabigatran and its orally active prodrug, dabigatran etexilate. **Thrombosis and Haemostasis**, v. 98, n. 1, p. 155-162, 2007.

YOSHIDA, R. A.; YOSHIDA, W. B.; ROLLO, H. A. Novos anticoagulantes orais para a profilaxia e tratamento do tromboembolismo venoso em cirurgias ortopédicas de grande porte. **Jornal Vascular Brasileiro**, v.10, n.2, 2011.

ZIMERMAN, L. I.; FENELON, G.; MARTINELLI FILHO, M.; GRUPI, C.; ATIÉ, J.; LORGA, F. A.; e cols. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Diretrizes Brasileiras de Fibrilação Atrial. **Arquivo Brasileiro de Cardiologia**, v.92, n.6, p.1-39, 2009.