

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS  
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS  
DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGIA**

**EFICÁCIA E SEGURANÇA DA RIVAROXABANA NO TRATAMENTO  
DA FIBRILAÇÃO ATRIAL**

**DANIEL RIBEIRO REGO**

Belo Horizonte  
2018

**DANIEL RIBEIRO REGO**

**EFICÁCIA E SEGURANÇA DA RIVAROXABANA NO TRATAMENTO  
DA FIBRILAÇÃO ATRIAL**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Programa de Pós-Graduação em Farmacologia do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para a obtenção do grau de Especialista em Farmacologia.

**Orientador:** Prof. Dra. Cláudia Natália  
Ferreira

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

Belo Horizonte

2018

## **AGRADECIMENTOS**

A minha professora orientadora Cláudia Natália Ferreira pela orientação, apoio e confiança.

A minha co-orientadora Rita Carolina Figueiredo Duarte, pelas correções e incentivos.

A todos os professores do curso de especialização em especial ao professor Stefany Bruno Cau e Antonio Carlos Pinheiro de Oliveira.

Aos meus pais, pelo amor, carinho e incentivo.

A minha esposa Danielle Rodrigues Rego pelo amor, incentivo, compreensão e apoio incondicional.

## RESUMO

Cerca de 20 a 30% dos acidentes vasculares encefálicos (AVE) são de origem cardioembólica, sendo a fibrilação atrial (FA) a principal causa cardiogênica. A FA é uma situação não rara na população e aumenta sua prevalência com a idade. O AVE causado pela FA tem se mostrado mais grave que comparativamente a outras causas. Por isso, o uso de anticoagulantes como a varfarina, antagonista de vitamina K, é altamente eficaz para prevenção de AVE em pacientes com fibrilação atrial não valvar, sendo recomendado para pessoas com elevado risco tromboembólico. No entanto, devido às interações alimentares e medicamentosas, há a necessidade de monitoração frequente da coagulação e ajustamentos de dose, requisitos que tornam difícil para muitos pacientes usar tais fármacos na prática clínica. Nos últimos anos, novos fármacos anticoagulantes têm sido estudados, dentre eles destaca-se a rivaroxabana, um inibidor direto do fator Xa que pode fornecer uma anticoagulação mais consistente e previsível do que a varfarina. Nesta revisão, são apresentadas considerações sobre a farmacologia da rivaroxabana e os resultados recentes de ensaios clínicos de eficácia e segurança em comparação a varfarina. Neste cenário, a rivaroxabana tem surgido como opção, por apresentar-se com eficácia semelhante ou discretamente melhor do que a varfarina e com risco de hemorragia discretamente menor.

**Palavras-chave:** Fibrilação atrial, AVE, Rivaroxabana, Varfarina.

## **ABSTRACT**

About 20% to 30% of strokes are of cardioembolic origin, with atrial fibrillation (AF) being the main cardiogenic cause. AF is an uncommon condition in the population and increases its prevalence with age. It is related to more severe stroke charts compared to the other causes. The use warfarin is highly effective in preventing stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation and is it recommended for people at increased risk. However, food and drug interactions require frequent monitoring of coagulation and dose adjustments, requirements that make it difficult for many patients to use such drugs in clinical practice. Rivaroxaban is a direct inhibitor of factor Xa that may provide more consistent and predictable anticoagulation than warfarin. In this review, considerations are presented on the pharmacology of rivaroxaban and its recent clinical trials for its efficacy and safety compared to warfarin. In this scenario, rivaroxaban has been chosen as the option, because it has presented similar or slightly better efficacy than warfarin with a slightly lower risk of bleeding.

**Key words:** atrial fibrillation, stroke, rivaroxaban, warfarin.

## LISTA DE FIGURAS

- Figura 1-** Representação esquemática do modelo clássico da coagulação com as vias extrínseca, intrínseca e comum da coagulação e fibrinólise ..... 15
- Figura 2-** Representação do modelo da coagulação baseado em superfície celulares compreendendo as fases de iniciação, amplificação e propagação..... 17
- Figura 3-** Ciclo de armazenamento e disponibilidade de Vitamina K que ocorre em nível hepático que é inibido pela Varfarina.....21
- Figura 4-** Inibidores diretos de Fator X(a) atualmente aprovados.....244
- Figura 5-** Anticoagulantes diretos orais e seus alvos de ação nas vias da coagulação. ....24
- Figura 6-** Resumo do desenvolvimento da Rivaroxabana.29**Erro! Indicador não definido.**
- Figura 7-** Comparativa do período de internação hospitalar entre a Rivaroxabana e a Varfarina em paciente com fibrilação Atrial não valvar.....34

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> Escore de HA2DS2VAS.....	19
<b>Tabela 2</b> -Escore de HAS-BLED.....	19
<b>Tabela 3</b> - Comparação de um anticoagulante ideal e um antagonista de vitamina K Propriedades.....	16
<b>Tabela 4</b> - Características metodológicas e principais resultados do estudo fase III com a rivaroxabana. Estudo ROCKET.....	28

## LISTA DE SIGLAS

a	Ativado
AAS	Ácido Acetilsalicílico
ACO	Anticoagulantes Orais
AIT	Ataque Isquêmico Transitório
AINES	Anticoagulantes não esteroides
AOD	Anticoagulantes Orais Diretos
AT	Antitrombina
AVE	Acidente Vascular Encefálico
AVK	Antagonista da Vitamina K
Ca <sup>2+</sup>	Íons Cálcio
CICr	Clearance de Creatinina
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS
DM	Diabetes Mellitus
ECG	Ecocardiograma
EP	Embolia Pulmonar
EUA	Estados Unidos da América
FA	Fibrilação Atrial
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FUNASA	Fundação Nacional de Saúde
FI	Fibrinogênio
FII	Protrombina
FIX	Cofator nove
FT	Fator Tecidual
FV	Cofator cinco
FVII	Cofator sete
FVIII	Cofator oito
FvW	Fator de von Willebrand
FX	Cofator dez
FXI	Cofator onze
FXII	Cofator doze

HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
<i>K<sub>i</sub></i>	Constante de Inibição
KH2	Vitamina K em sua forma reduzida
NOAC	Novos Anticoagulantes Orais
PAI	Inibidor de Ativador de Plasminogênio
PC	Proteína C
PS	Proteína S
RAM	Reações Adversas a Medicamentos
RNI	Índice de Normalização Internacional
SUS	Sistema Único de Saúde
TFPI	Inibidor da Via do Fator Tecidual
TP	Tempo de Protrombina
TPA	Ativador Tissular de Plasminogênio
TVP	Trombose Venosa Profunda
TEV	Tromboembolismo Venoso

## SUMÁRIO

1 - INTRODUÇÃO .....	7
2 - OBJETIVO GERAL: .....	9
2.1 - OBJETIVOS ESPECIFICOS:.....	9
3 - METODOLOGIA .....	10
4 - DESENVOLVIMENTO .....	11
4.1 - Fibrilação Atrial .....	11
4.2 - Epidemiologia da Fibrilação Atrial.....	12
4.3 - Mecanismos de Tromboembolismo na Fibrilação Atrial.....	13
4.4 – Coagulação e Fibrinólise.....	13
4.5 - Importância da Anticoagulação na Fibrilação Atrial .....	18
4.6 - Varfarina .....	20
4.7 - Os Inibidores Diretos do Fator Xa.....	22
4.8- Rivaroxabana.....	25
4.8.1 - Rivaroxabana no Tratamento da Fibrilação Atrial.....	27
4.9 - Evoluções dos estudos clínicos da Rivaroxabana .....	28
4.9.1 - Estudos de Fase I e Fase II.....	29
4.9.2 - Estudos de Fase III.....	30
4.9.3 - Estudos de Fase IV .....	31
4.9.4 - Estudo Xantus .....	32
4.9.5 - Estudos de metanálise .....	33
4.10 - Rivaroxabana e a permanência do paciente em ambiente hospitalar .....	33
5 - DISCUSSÃO .....	34
6 - CONCLUSÃO .....	37
7 - REFERENCIAS.....	38

## 1 - INTRODUÇÃO

A Fibrilação Atrial (FA) é uma arritmia supraventricular em que ocorre uma completa desorganização na atividade elétrica atrial, fazendo com que os átrios percam sua capacidade de contração, não gerando sístole atrial (MAGALHÃES et al., 2016). A FA é a arritmia mais comum em adultos e sua incidência aumenta com a idade e está entre as arritmias com maior tempo de hospitalização (OZKAN et al., 2016).

Nas últimas duas décadas, a FA tornou-se um problema de saúde pública, com alto consumo de recursos de saúde (MAGALHÃES et al., 2016) e sua incidência está aumentando em decorrência do envelhecimento da população e do aumento na ocorrência dos fatores de risco associados, como a obesidade, hipertensão arterial sistêmica (HAS) e diabetes mellitus (DM) além de outros fatores (MACEDO et al., 2010).

Antes da década de 1990, as evidências relacionadas à terapia antitrombótica para pacientes com FA estavam restritas somente aos casos de valvulopatia reumática, próteses valvares ou para aqueles indivíduos que já haviam sofrido acidente vascular encefálico (AVE) isquêmico. Desde então, foram realizados estudos com antagonistas da vitamina K, especialmente a varfarina, em pacientes com FA, cuja redução da incidência de AVE foi cerca de 65 a 80% e com risco anual de AVE de 1,4% contra 4,5% com placebo (MAGALHÃES et al., 2016). Entretanto, a varfarina apresenta um padrão de resposta variável que interfere na segurança deste fármaco, pois polimorfismos genéticos, idade e comorbidades influenciam sua farmacocinética e farmacodinâmica (MAGALHÃES et al., 2016). Além disso, a varfarina possui uma janela terapêutica estreita, uma enorme variabilidade na relação dose-resposta de pessoa para pessoa e numerosas interações alimentares e medicamentosas que podem ser responsáveis pelo aumento do seu efeito anticoagulante (que pode cursar com hemorragias graves e/ou fatais) ou pela inibição da sua ação, colocando assim o doente em risco de sofrer um evento trombótico (LIMA, 2010). Para que a varfarina tenha seu efeito terapêutico adequado, é necessário o controle rigoroso da coagulação do paciente, por isso então são realizados exames de sangue frequentes no paciente, a fim de determinar o tempo

de protrombina (TP) associado à Relação Normatizada Internacional (RNI) para se fazer o ajuste de dose, limitando assim, ainda mais o seu uso. A faixa terapêutica para o tratamento com pacientes com FA deve ficar entre 2,0 e 3,0 de RNI e alguns estudos mostram que a sua eficácia de 68% cai significativamente quando o RNI está abaixo de 2,0 (LIMA, 2010).

Por mais de cinco décadas, a varfarina foi o único anticoagulante oral disponível para prevenção primária e secundária de eventos tromboembólicos nos pacientes com FA. No sentido de ultrapassar estas desvantagens impostas pela varfarina e seus efeitos colaterais, a indústria farmacêutica criou os anticoagulantes orais de ação direta. Os fármacos disponíveis no mercado, aprovados pelo *Food and Drug Administration (FDA)* e pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para prevenção de acidente vascular encefálico (AVE) e tromboembolismo nos pacientes com FA são: a Rivaroxabana (Xarelto®) e a Apixabana (Eliquis®), inibidores diretos do fator Xa e o etexilato de dabigatrana (Pradaxa®), inibidor direto da trombina.

No entanto, a aprovação destes novos fármacos não implica que os mesmos não possam causar riscos aos pacientes, pois embora aprovados, estão na fase IV de estudos clínicos na qual se acompanha o produto já no mercado (QUENTAL & FILHO, 2006).

Diante dessas informações, o presente trabalho propõe revisar de maneira comparativa a eficácia e segurança clínica da rivaroxabana em relação à varfarina para o tratamento da FA.

## **2 - OBJETIVO GERAL:**

Avaliar a eficácia e segurança da Rivaroxabana no tratamento da Fibrilação Atrial por meio da pesquisa de artigos científicos em bases de dados.

### **2.1 - OBJETIVOS ESPECIFICOS:**

- Avaliar a eficácia da rivaroxabana no tratamento da Fibrilação Atrial;
- Descrever os estudos de fases I, II, III, IV da Rivaroxabana;
- Avaliar a eficácia e segurança da Rivaroxabana em comparação com à varfarina em pacientes com fibrilação atrial.

### 3 - METODOLOGIA

Para elaboração deste trabalho de revisão bibliográfica, foi realizada uma revisão da literatura a partir da coleta de dados em diversos artigos científicos, livros acadêmicos, pareceres técnicos e diretrizes, sendo essa busca realizada no banco de dados como: Pub Med e Scielo entre outros. Foram analisados 42 artigos publicados entre os anos de 2003 e 2017. Para a busca, foram utilizadas os seguintes descritores e suas combinações nas línguas portuguesa ou inglesa: Fibrilação Atrial (*Atrial Fibrillation*), Cascata da Coagulação (*Coagulation Cascade*), Farmacologia da Varfarina (*Warfarin Pharmacology*), Farmacologia da Rivaroxabana (*Rivaroxaban Pharmacology*), Novos Anticoagulantes orais (*New Oral Anticoagulants*), Anticoagulantes orais de ação direta (*Direct-acting Oral Anticoagulants*), Segurança e Eficácia da Rivaroxabana na Fibrilação da Atrial, (*Safety and Efficacy of Rivaroxaban in Atrial Fibrillation*).

## 4 - DESENVOLVIMENTO

### 4.1 - Fibrilação Atrial

Os mecanismos envolvidos na fisiopatologia da FA são multifatoriais e mal compreendidos, embora fatores de risco genéticos e cardiovasculares estejam associados à FA (LORGA FILHO, 2012).

O exame de ecocardiograma é considerado obrigatório na investigação clínica de qualquer paciente com história de FA, pois avalia de forma eficaz a estrutura anatômica e a função dos átrios e válvulas cardíacas, a função sistólica do ventrículo esquerdo e a presença de trombos intracavitários, sendo assim um importante exame para sanar a dúvida diagnóstica médica (MAGALHÃES et al., 2016).

A FA pode ser classificada de acordo com a sua evolução clínica, etiologia e mecanismo fisiopatológico. De acordo com sua etiologia, a FA é classificada em valvar *versus* não valvar, ou isolada *versus* secundária à cardiopatia estrutural (MAGALHÃES et al., 2016). De acordo com a forma da doença, ela se apresenta como: “FA paroxística”, aquela que é revertida espontaneamente ou com intervenção médica em até sete dias de seu início. (LORGA FILHO, 2012). Geralmente não necessita de fármacos ou cardioversão elétrica (CV). Episódios com duração superior a sete dias têm o nome de “FA persistente”. Alguns estudos utilizam a terminologia de “FA persistente de longa duração” para designar os casos com duração superior a um ano. Finalmente, o termo “FA permanente” é utilizado nos casos em que as tentativas de reversão ao ritmo sinusal não serão mais instituídas (MAGALHÃES et al., 2016).

Sua origem é desconhecida, mas em grande parte das vezes deriva de outras doenças, como por exemplo: hipertensão arterial, doença coronariana, distúrbios endócrinos, drogas, entre outros fatores (FREITAS et al., 2013). Além disso, processos inflamatórios, fatores genéticos e desordens anatômicas do coração são importantes causas para o surgimento da FA (MAGALHÃES et al., 2016).

A relação entre FA e AVE é bastante conhecida, pois os pacientes com FA possuem alto risco para fenômenos tromboembólicos, como por exemplo o aparecimento de um trombo intra atrial na qual, este pode se desprender e ocasionar um AVE. A anticoagulação oral é eficaz e universalmente recomendada para prevenção primária e secundária de AVE e tromboembolismo na FA (FREITAS, et al., 2013; MAGALHÃES et al., 2016).

Segundo a Sociedade Brasileira de Cardiologia recomenda-se o uso dos anticoagulantes orais de ação direta ou da varfarina para a prevenção de fenômenos tromboembólicos na FA. A posologia recomendada da Rivaroxabana para o tratamento da FA é de 20 mg uma vez ao dia ou de 15 mg também uma vez ao dia e da varfarina, a dosagem é estabelecida de acordo com a faixa terapêutica do RNI entre 2 e 3 (MAGALHÃES et al., 2016).

## **4.2 - Epidemiologia da Fibrilação Atrial**

As enfermidades cardiovasculares correspondem à primeira causa de morte no mundo. No Brasil, elas são responsáveis por aproximadamente 300.000 mortes/ano. Estima-se que a FA seja responsável por 33% de todas as internações por arritmias e sua real incidência no Brasil ainda não é conhecida, entretanto, utilizando dados DataSUS e Fundação Nacional de Saúde (Funasa), estimam-se que mais de 4.8 milhões de brasileiros apresentavam a doença no ano de 2015 (LORGA FILHO, 2012;MAGALHÃES et al., 2016 ).

A prevalência da FA é mais comum em homens e aproximadamente 70% dos casos diagnosticados estão na faixa etária dos 65 aos 85 anos de idade (CHEN & 2007).

Os dados epidemiológicos brasileiros sugerem que mais de 700.000 episódios de AVE foram registrados somente no Brasil em 2010, com mais de 141.000 mortes atribuídas ao AVE somente naquele ano (MASSARO et al., 2016). Além disso, estudos mostram que pacientes com FA apresentam risco aumentado de AVE (cinco vezes maior), notadamente o isquêmico. O AVE isquêmico decorrente de FA associam-se a elevada mortalidade e incapacidades funcionais (MAGALHÃES et al.,

2016). Desta forma, é primordial a prevenção primária ou secundária de eventos tromboembólicos nos pacientes com FA (MAGALHÃES et al., 2016).

### **4.3 - Mecanismos de Tromboembolismo na Fibrilação Atrial**

A importância de se prevenir os fenômenos tromboembólicos nos pacientes com FA repercute em impactos socioeconômicos, como a redução de hospitalizações, sequelas neurológicas e incapacitação para o trabalho (LORGA FILHO, 2012).

O mecanismo de formação de trombo na FA não é totalmente compreendido ainda. A estase sanguínea e a redução do fluxo parecem ser os fatores mais importantes no surgimento de trombo em pacientes com FA (MAGALHÃES et al., 2016). Tem sido proposto que a trombogênese na FA é semelhante em outros leitos vasculares onde a tríade de Virchow (lesão endotelial, estase sanguínea e estado de hipercoagulabilidade) está presente para o trombo se formar. Alterações intra-atriais, como lesão e disfunção do endotélio, estase sanguínea e ativação das plaquetas e da coagulação podem levar a formação de trombos, que uma vez se desprendendo dessa região podem levar à oclusão de grandes vasos cerebrais, com AVE mais graves e extensos (LORGA FILHO, 2012; AKOUM, 2016; MAGALHÃES, 2016). A FA também está associada com um aumento de marcadores de disfunção endotelial, de ativação das plaquetas e dos fatores de coagulação (AKOUM, 2016).

### **4.4 - Coagulação e Fibrinólise**

No sentido de entender os mecanismos de ação da Varfarina e da Rivaroxabana na prevenção e tratamento da FA, é necessário abordar alguns aspectos fundamentais acerca do sistema hemostático, o qual é responsável pelo equilíbrio do processo da coagulação.

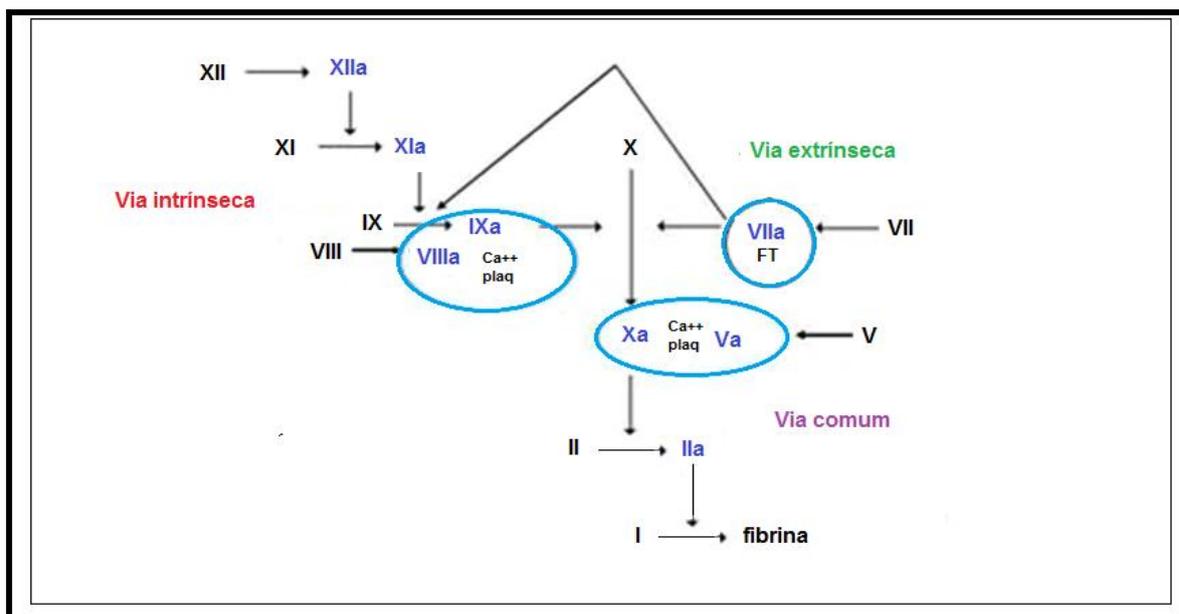
Uma das propriedades mais incomuns e notáveis do sangue é a sua capacidade de solidificar ou coagular. Nos seres humanos, essa mudança física é iniciada por lesão e disfunção tecidual, envolvendo proteínas plasmáticas, plaquetas e componentes teciduais (DAVIE, 2003).

A formação do coágulo de fibrina no sítio de lesão endotelial representa um processo crítico para a manutenção da integridade vascular. Os processos envolvidos nesse mecanismo constituem o sistema hemostático (ADAMS & BIRD, 2009). Assim, os mecanismos para iniciar e controlar a coagulação do sangue em seres humanos são muito mais complexos e incluem os três processos gerais: a contração imediata dos vasos sanguíneos no local da lesão vascular; a formação de um tampão de plaquetas e a geração de um coágulo de fibrina para estabilizar a rede de plaquetas afim de estancar o sangramento (DAVIE, 2003). Sendo assim, o sistema hemostático é dependente das plaquetas (hemostasia primária), dos fatores de coagulação (hemostasia secundária) e da fibrinólise (hemostasia terciária) (STASSEN et al., 2014).

Embora bastante limitado (como modelo para explicar o processo hemostático), a cascata de coagulação, proposta por Macfarlane, Davie e Ratnoff em 1964, é muito utilizada atualmente para explicar a sequência em que os fatores de coagulação interagem, segundo o qual, a coagulação ocorre por meio de ativação proteolítica sequencial de pró-enzimas por proteases do plasma, resultando na formação de trombina que, então, quebra a molécula de fibrinogênio em monômeros de fibrina (FERREIRA et al., 2010).

O modelo da cascata de coagulação consiste na via extrínseca, intrínseca e comum (**Figura 1**). Os fatores da coagulação são ativados sequencialmente até que a trombina seja gerada em quantidade suficiente para converter o fibrinogênio em fibrina. De acordo com este modelo, as vias são independentes e convergem para a formação de uma via comum, com geração do complexo protrombinase (ROMNEY & GLICK, 2009).

O modelo clássico da cascata da coagulação (Figura 1) foi substituído por um novo modelo baseado em superfícies celulares que permite um maior entendimento de como a hemostasia funciona in vivo e esclarece o mecanismo fisiopatológico de certos distúrbios da coagulação, enfatizando a interação de plaquetas e proteínas da coagulação com superfícies celulares subendoteliais (FERREIRA et al., 2010; VOJACEK, 2015). Este novo modelo divide-se em três fases distintas, mas interligadas entre si: iniciação, amplificação e propagação (Figura 2).



**Figura 1-** Representação esquemática do modelo clássico da coagulação com as vias extrínseca, intrínseca e comum da coagulação e fibrinólise  
 Fonte: Adaptado de SHEN & WINKELMAYER, 2012.

A fase de iniciação do processo da coagulação se faz quando células que expressam o Fator Tecidual (FT) em sua superfície são expostas aos componentes do sangue no sítio da lesão. O FT é uma glicoproteína de membrana que funciona como receptor para o fator VII presente no sangue formando o complexo FT-FVII ativado que promove a ativação dos fatores IX e X. O fator Xa associa-se ao fator Va (complexo protrombinase) e ao  $\text{Ca}^{2+}$  na superfície das células que expressam o FT (FERREIRA et al., 2010; MCMICHAEL, 2012).

O fator V também pode ser ativado pelo próprio fator Xa ou por proteases não coagulantes, resultando em FVa necessário para o complexo protrombinase. A pequena quantidade de trombina sintetizada pelo complexo protrombinase recém-formado, nas células portadoras FT, é fundamental para garantir a eficácia da iniciação da coagulação e para a amplificação da mesma (ROMNEY & GLICK, 2009; FERREIRA et al., 2010; MCMICHAEL, 2012) (**Figura 2**).

Com a lesão de um vaso, plaquetas escapam de dentro dos vasos e se ligam ao colágeno e outros componentes da matriz celular no sítio da lesão, promovendo a hemostasia primária. Neste ponto, pequenas quantidades de trombina gerada na fase de iniciação pelas células que expressam o FT, são capazes de interagir com as plaquetas. Como consequência dessa ativação, as plaquetas alteram a

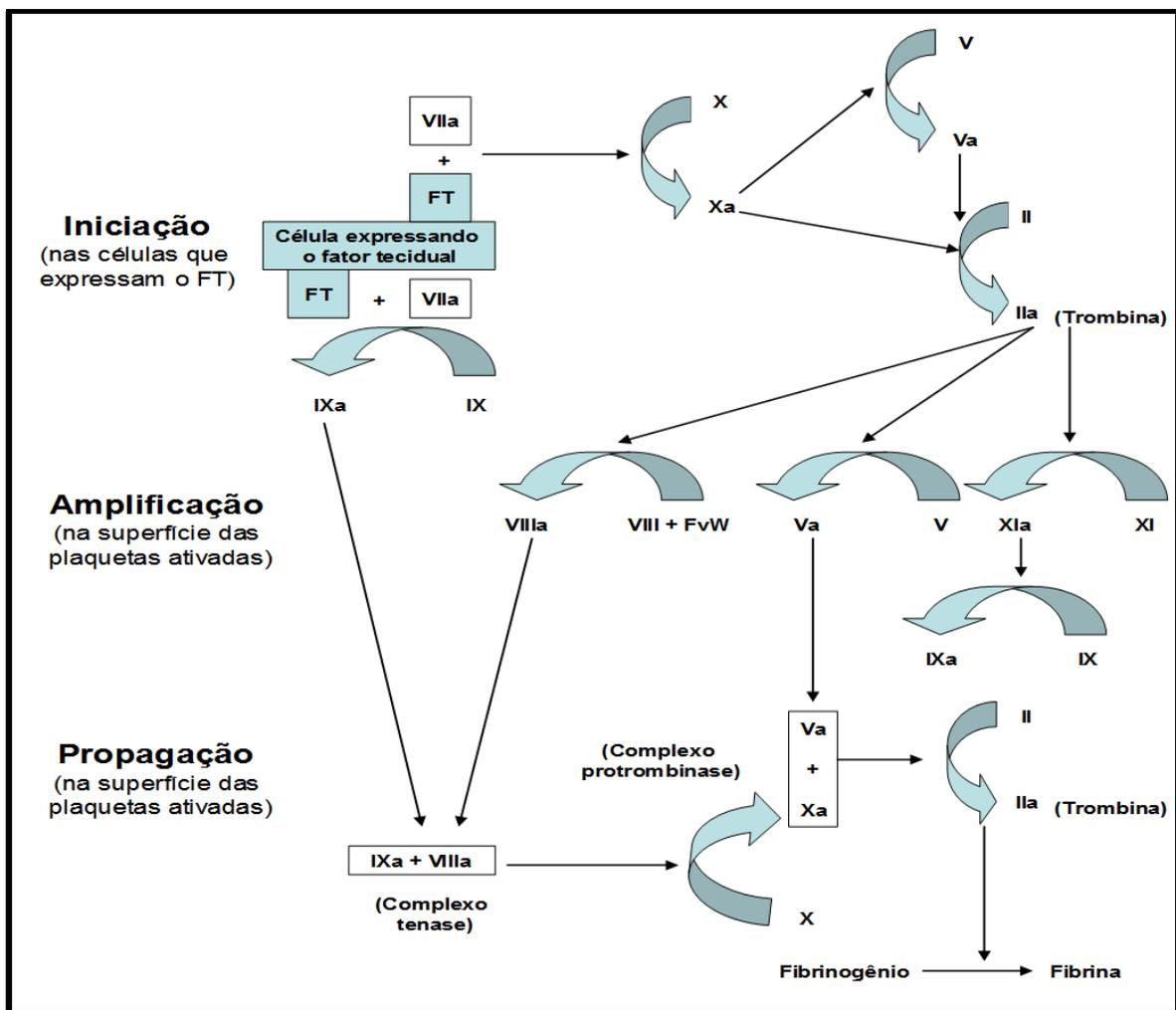
permeabilidade de suas membranas, permitindo a entrada de íons cálcio e saída de substâncias que atraem os fatores da coagulação para sua superfície, além de liberarem FT parcialmente ativados. Com isso, a trombina é capaz de amplificar o processo da coagulação promovendo a ativação dos fatores XI, IX, V e VIII que, na sua forma inativa, se encontra ligado ao fator de von Willebrand (FvW). Esta fase é conhecida como amplificação (**figura 2**) que assim que esta termina, inicia-se rapidamente a fase de propagação (ADAMS & BIRD, 2009; FERREIRA et al., 2010; MCMICHAEL, 2012).

A fase de propagação (**Figura 2**) é caracterizada pelo recrutamento de uma grande quantidade de plaquetas para o sítio da lesão e pela produção dos complexos tenase (fator IXa/fator VIIIa) e protrombinase (fator Xa/fator V) na superfície das plaquetas ativadas. (FERREIRA et al., 2010). O fator IXa gerado na fase de iniciação liga-se ao fator VIIIa na superfície plaquetária formando o complexo fator IXa/FVIIIa que ativa o Fator X. O FXa assim formado, associa-se rapidamente ao fator V ativado e aos íons  $Ca^{2+}$  na superfície da plaqueta. Este complexo protrombinase cataliza a conversão da protrombina em trombina, a protease essencial do sistema da coagulação, produzindo-se grandes quantidades desta (por cada molécula de fator Xa formam-se, aproximadamente, 1000 moléculas de trombina). Esta é responsável pela clivagem do fibrinogênio em monômeros de fibrina, que polimerizam para consolidar o tampão plaquetário inicial (MCMICHAEL, 2012; ADAMS & BIRD, 2009; ROMNEY & GLICK, 2009).

Depois de produzido o coágulo de fibrina sobre a área lesada, o processo de coagulação deve se limitar ao sítio da lesão para se evitar a oclusão trombótica do vaso. A fim de controlar a disseminação da ativação da coagulação, intervêm quatro anticoagulantes naturais: o inibidor da via do fator tecidual (TFPI) a proteína C (PC), a proteína S (PS), e a antitrombina (AT). (FERREIRA et al., 2010). O TFPI é uma proteína, produzida pelo endotélio, que forma um complexo quaternário FT/FVIIIa/FXa/TFPI inativando esses fatores ativados e, portanto, limitando a coagulação (VOJACEK, 2015). As proteínas C e S são dois outros anticoagulantes naturais, com capacidade de inativar os cofatores pró-coagulantes Fator Va e Fator VIIIa (FERREIRA et al., 2010). A trombomodulina (TM) é uma proteína sintetizada pelas células endoteliais, que ao formar um complexo com a trombina, ativa a

proteína C. A proteína C ativada promove a inativação dos fatores Va e VIIIa, e consequentemente, inibe a formação de trombina. A proteína S, sintetizada pelo fígado e também pelas células endoteliais, exerce a função de cofator da proteína C na inativação dos cofatores Va e VIIIa. Um outro anticoagulante natural é a antitrombina (AT), a qual inibe a atividade da trombina (MCMICHAEL, 2012).

Abaixo, uma visão geral do novo modelo da coagulação onde ocorre a sequência de eventos levando à formação de um coágulo de fibrina. **(Figura 2).**



**Figura 2-**Representação do modelo da coagulação baseado em superfície celulares compreendendo as fases de iniciação, amplificação e propagação.

Fonte: (FERREIRA et al., 2010).

Uma vez que um coágulo de fibrina é formado e estabilizado, apenas a plasmina é capaz de destruí-lo. A plasmina é gerada quando o plasminogênio é ativado pelo ativador de plasminogênio tecidual (tPA). A plasmina então degrada a fibrina

polimerizada para formar produtos de degradação da fibrina que serão metabolizadas. Esse processo, na hemostasia, é acompanhado da desobstrução do vaso e restauração do fluxo sanguíneo. Este sistema é regulado pelo inibidor do ativador do plasminogênio (PAI) e inibidor da fibrinólise ativado pela trombina (TAFI), ambas as proteínas protegem os coágulos da fibrinólise pela inibição do tPA (HOFFMAN et al., 2003).

#### 4.5 - Critérios para Anticoagulação na Fibrilação Atrial

A anticoagulação é parte integrante da terapia para todos os pacientes com FA, sendo capaz de prevenir os eventos embólicos cerebrais ocasionados pela FA. Com intuito de aperfeiçoar as estratégias de prevenção de eventos tromboembólicos em pacientes com FA, vários escores (pontuações) de risco foram propostos, sendo os mais empregados atualmente o CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc e o HAS –BLED.

O escore CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc (**Tabela 1**) ([C], insuficiência cardíaca congestiva, [H], hipertensão, [A<sub>2</sub>], idade ≥75 anos, [D] diabetes; [S<sub>2</sub>] acidente vascular encefálico / ataque isquêmico transitório / tromboembolismo; [V] doença vascular; [A], idade 65-74 anos; [Sc] categoria sexo feminino, é utilizado para estratificação de risco de fenômenos tromboembólicos na FA. De acordo com esse escore é atribuído 1 ponto para presença de HAS, idade entre 65 e 74 anos, DM e IC e 2 pontos para história de episódio isquêmico transitório ou AVE e idade superior a 75 anos. Esse escore foi validado em um estudo com 5.333 pacientes ambulatoriais ou internados com FA. Foram incluídos aqueles que tinham mais de 18 anos, com FA documentada em ecocardiograma (ECG) ou Holter nos últimos 12 meses. Se o escore for igual ou maior a 2 pontos, há indicação de anticoagulação oral crônica (MELGAARD et al., 2015).

Já o escore HAS-BLED (**Tabela 2**) é utilizado para avaliar o risco de hemorragia e possui os seguintes significados: [H] Hipertensão, [A] função renal e/ou hepática anormal, [S] AVE; [BLED] refere-se ao histórico de sangramento anterior e/ou predisposição a sangramentos, [L] labilidade (instabilidade) de RNI, [E] idosos com idade superior a 65 anos, [D] drogas ou álcool concomitantemente (PISTERS et al., 2010). Se o escore for ≥ 3, indica maior risco de hemorragia pelo uso de

anticoagulante oral. Deve-se destacar, contudo, que esse escore do HAS-BLED não contraindica o uso de anticoagulantes orais (ACO), mas orienta quanto à necessidade de cuidados especiais para tornar o tratamento mais seguro (PISTERS et al., 2010).

Assim, os escores CHA2DS2-VASc e HAS- BLED são usados em conjunto para a tomada de decisão sobre a trombopprofilaxia por AVE (PISTERS et al., 2010). Abaixo os escores e suas respectivas pontuações.

**Tabela 1 Escore de CHA2DS2VAS**

<b>Siglas</b>	<b>CHA2DS2-VAS</b>	<b>Pontuação</b>
<b>C</b>	Insuficiência Cardíaca	=1
<b>H</b>	Hipertensão	=1
<b>A2</b>	Age (idade) maior que 75 anos	=2
<b>D</b>	Diabetes Mellitus	=1
<b>S2</b>	AVE ou AIT (Ataque Isquêmico Transitório)	=2
<b>V</b>	Doença Vascular (IAM prévio, doença arterial periférica ou placa aórtica)	=1
<b>A</b>	idade entre 65 a 75 anos	=1
<b>Sc</b>	Sexo Feminino	=1

FONTE: Adaptado de LORGA FILHO, 2012; MAGALHÃES, 2012.

**Tabela 2-Escore de HAS-BLED**

<b>Siglas</b>	<b>HAS-BLED</b>	<b>Pontuação</b>
<b>H</b>	Hipertensão	=1
<b>A</b>	Anormalidade renal /Hepática	=1 ou 2
<b>S</b>	AVE	=1
<b>B</b>	Sangramento (história ou predisposição)	=1
<b>L</b>	Labilidade de RNI	=1
<b>E</b>	Idade >65 anos	=1
<b>D</b>	Drogas/álcool	=1

FONTE: Adaptado de LORGA FILHO, 2012; MAGALHÃES, 2012.

## 4.6 - Varfarina

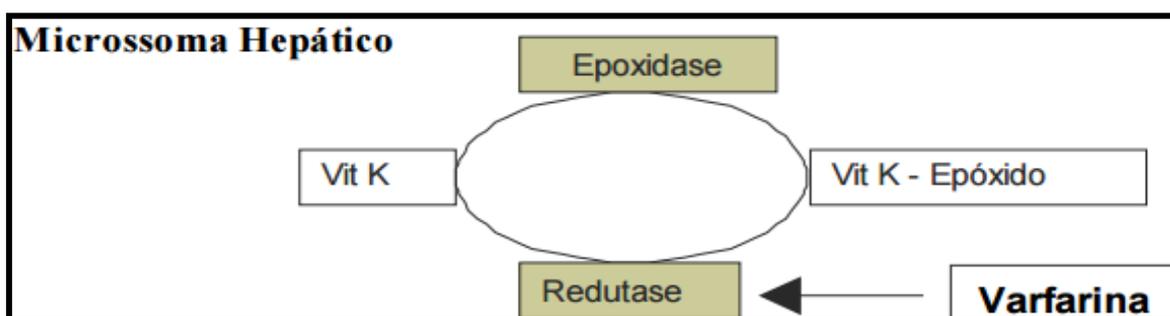
A varfarina é o anticoagulante mais utilizado em todo mundo, segundo o *The International Warfarin Pharmacogenetics Consortium* (2016), e foi inserida no mercado em meados de 1950. A sua descoberta e o desenvolvimento de anticoagulantes orais é uma das mais interessantes na história farmacêutica e começou com uma doença hemorrágica em gado no meio-oeste dos EUA na década de 1920. Isso foi atribuído à ingestão de trevo doce e a substância responsável pelo sangramento foi extraída e identificada como uma cumarina por Karl Paul Link. Isso levou à comercialização de dicoumarol em 1941, e os esforços para desenvolver um raticida eficaz resultaram na síntese da varfarina (WARDROP & KEELING, 2008).

A varfarina é uma mistura racêmica de dois isômeros opticamente ativos, as formas R e S, em proporção aproximadamente igual e possui alta biodisponibilidade (HIRSH et al., 2001). É rapidamente absorvida no trato gastrointestinal, e atinge concentrações sanguíneas máximas em voluntários saudáveis em 90 minutos após a administração oral. A varfarina racêmica tem uma meia-vida de 36 a 42 horas, circula ligada a proteínas plasmáticas (principalmente albumina) e acumula no fígado onde os dois isômeros são metabolicamente transformados por caminhos diferentes (HIRSH et al., 2001).

A varfarina é altamente eficaz em inibir as proteínas da coagulação dependente da vitamina K, sendo usada para prevenção de eventos tromboembólicos na FA. A vitamina K é lipossolúvel, absorvida no intestino delgado, sendo ainda sintetizada pela flora bacteriana endógena do intestino delgado e cólon. Depois de absorvida é convertida em epóxido ativo que serve de co-fator para a gama carboxilação dos fatores da coagulação; II, VII; IX e X, além das proteínas C e S, produzidos pelo fígado (LIMA, 2010).

Os fatores de coagulação II, VII, IX e X, além das proteínas anticoagulantes C e S necessitam de vitamina K para exercerem a sua atividade biológica (LIMA, 2010).

A varfarina atua como um antagonista da vitamina K, inibindo a redução da vitamina K, resultando na depleção da forma reduzida de vitamina K (**Figura 3**) e como a vitamina K reduzida é um cofator para a carboxilação de resíduos de glutamato nas regiões N-terminais de proteínas dependentes de vitamina K, isto limita a gama-carboxilação e posterior ativação das proteínas coagulantes dependentes da vitamina K. Dessa maneira, limitando a formação de coágulo de fibrina (LIMDI & VEENSTRA, 2008).



**Figura 3**-Ciclo de armazenamento e disponibilidade de Vitamina K que ocorre em nível hepático que é inibido pela Varfarina  
 FONTE: Adaptado de LIMA, 2010.

O efeito anticoagulante ocorre em 24 horas após a administração do fármaco, contudo o pico do efeito anticoagulante é atingido em 72 a 96 horas. A duração de ação de uma única dose de varfarina é de dois a cinco dias, dependendo do trânsito intestinal, dose administrada, genética, idade (idosos são mais sensíveis), integridade da função hepática e etnia (asiáticos são mais sensíveis) (LIMA, 2010; LORGA FILHO, 2012). Polimorfismos dos genes do citocromo P450, a CYP2C9 e do complexo epóxido redutase da Vitamina K (VKORC), alteram a afinidade dos receptores de varfarina, diminuindo assim as concentrações plasmáticas desse medicamento (HIRSH et al., 2001). Muitos dos fármacos identificados como potenciadores do efeito da varfarina são inibidores conhecidos do citocromo CYP2C9, incluindo amiodarona, fluconazol, fluvastatina, fluvoxamina, isoniazida, lovastatina, fenilbutazona e sertralina (HOLBROOK, 2005).

A varfarina ainda é o “padrão-ouro” com o qual é comparado todo novo candidato a anticoagulante em FA e, bem manuseada, em muitos pacientes, ainda poderá ser usada por muitos anos (LORGA FILHO, 2012). Apesar de ser segura e eficaz para prevenção primária e secundária de eventos tromboembólicos na FA, o nível de

anticoagulação tem que ser controlado, e para isso é utilizado o tempo de protrombina associado ao RNI, que deve ser mantido entre 2 e 3 (LORGA FILHO, 2012). No entanto, apesar de eficiente, o uso de varfarina apresenta uma série de inconvenientes tais como múltiplas interações alimentares e medicamentosas associadas a seu uso, além da necessidade de monitorização constante da sua ação, através da determinação do RNI e o correspondente ajuste na dose, algo que nem sempre é factível (LIMA, 2010; LORGA FILHO, 2012).

Na literatura , existem relatos consistentes de interação entre a varfarina e certos medicamentos comumente usados, (principalmente agentes anti-infecciosos, fármacos hipolipemiantes, AINEs, incluindo AINEs seletivos de COX-2, inibidores seletivos da recaptção da serotonina, amiodarona, omeprazol, fluorouracilo e cimetidina) por isso há uma enorme preocupação por parte dos profissionais para que estas interações não ocorram (HOLBROOK, 2005).

Já na interação com alimentos, (principalmente em alimentos ricos em vitamina K como vegetais verdes escuros e óleos) uma diminuição do RNI é observada quando o consumo de alimentos que contém vitamina K se torna superior ao consumo normal do paciente (NUTESCU et al., 2006).

Assim, a necessidade de anticoagulantes orais igualmente eficazes, porém com um melhor perfil de segurança e facilidade de utilização conduziu ao desenvolvimento de novas moléculas que têm como mecanismo de ação a inibição direta da trombina ou do fator Xa.

#### **4.7 - Os Inibidores Diretos do Fator Xa**

Segundo (ADAMS & BIRD, 2009), o anticoagulante ideal teria que apresentar uma resposta/dose previsível, uma ampla janela terapêutica, ausência de monitoramento laboratorial e, sobretudo sem efeitos colaterais. Essa droga ideal, é claro, ainda não existe (**Tabela 3**).

**Tabela 3 - Comparação de um anticoagulante ideal e um antagonista de vitamina K**

<b>Propriedades</b>	<b>Anticoagulante ideal</b>	<b>Antagonista de vitamina K</b>
Administração	Oral	Oral
Início de ação	Rápido (várias horas)	Lento (72 a 96 horas)
Janela terapêutica	Ampla	Estreita
Variabilidade na dose Resposta	Pouco/nenhuma	Consideráveis
Interações	Pouco/nenhuma interação alimentar ou com outras drogas	Múltiplas interações alimentares ou com outras drogas
Monitoramento da coagulação	Sem monitoramento de rotina	Requer monitoramento de rotina
Ajuste de dose	Não necessário	Necessário
Eficácia	Eficaz na redução Eventos tromboembólicos	Eficaz em reduzir eventos tromboembólicos quando devidamente controlado
Perfil de Segurança	Bom, especialmente com relação ao sangramento.	Dificuldades na manutenção de pacientes dentro do alvo terapêutico em intervalo (RNI 2.0-3.0) Alto risco de sangramento

Fonte: Adaptado de (MISSELWITZ et al.,2011).

Até recentemente, os anticoagulantes disponíveis (essencialmente heparina e varfarina) foram multi-direcionados, ou seja, atuando em múltiplos fatores de coagulação (ROMNEY & GLICK 2009). No entanto, as dificuldades e deficiências que cercam os aspectos práticos e clínicos desses anticoagulantes, estimularam o desenvolvimento de novos agentes anticoagulantes que atuam em alvos mais específicos (MISSELWITZ et al., 2011).

Desde 2008, os anticoagulantes orais diretos (AOD), anteriormente conhecidos como novos anticoagulantes orais (NOACs), foram introduzidos no mercado, aumentando assim as opções terapêuticas para prevenção de AVE na FA. Estes incluem o inibidor direto da trombina, o etexilato de dabigatrana e os inibidores diretos do fator Xa, como a rivaroxabana, a apixabana e o edoxabana (**Figura 4**), outros AOD estão atualmente sendo testados em ensaios clínicos (KOENIG-OBERHUBER & FILIPOVIC, 2016).

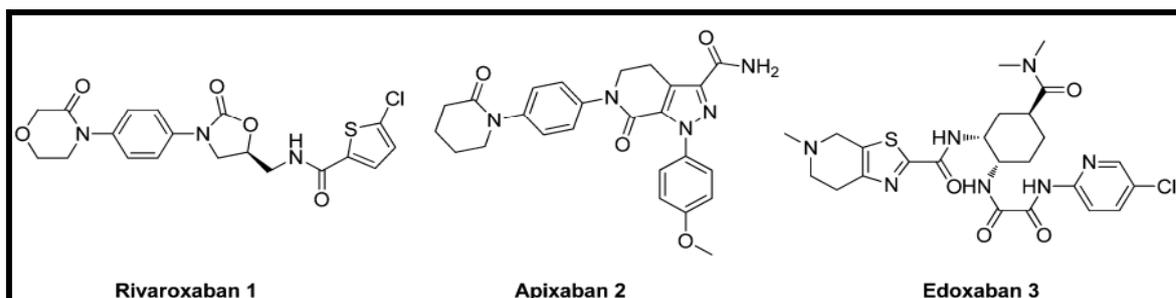


Figura 4-Inibidores diretos de Fator X(a) atualmente aprovados.  
Fonte: Xue et al.,2014.

Essas três novas drogas aprovadas pela ANVISA trouxeram algumas características consideradas vantajosas e que, de fato, as aproximam do perfil do que se considera um anticoagulante ideal. A possibilidade de termos uma monoterapia anticoagulante oral, sem muitas interações medicamentosas e alimentares, e sem necessidade de monitorização laboratorial regular, se torna uma opção bastante interessante (MARQUES, 2013).

O Fator Xa, está localizado numa posição crítica da cascata da coagulação, em junção com as vias intrínseca e extrínseca. Inibidores diretos do FXa como a rivaroxabana, inibem tanto o FX(a) livre quanto o FX(a) associado ao complexo protrombinase. Conseqüentemente, há diminuição na geração de trombina, prevenindo a conversão de fibrinogênio em fibrina (Figura 5).

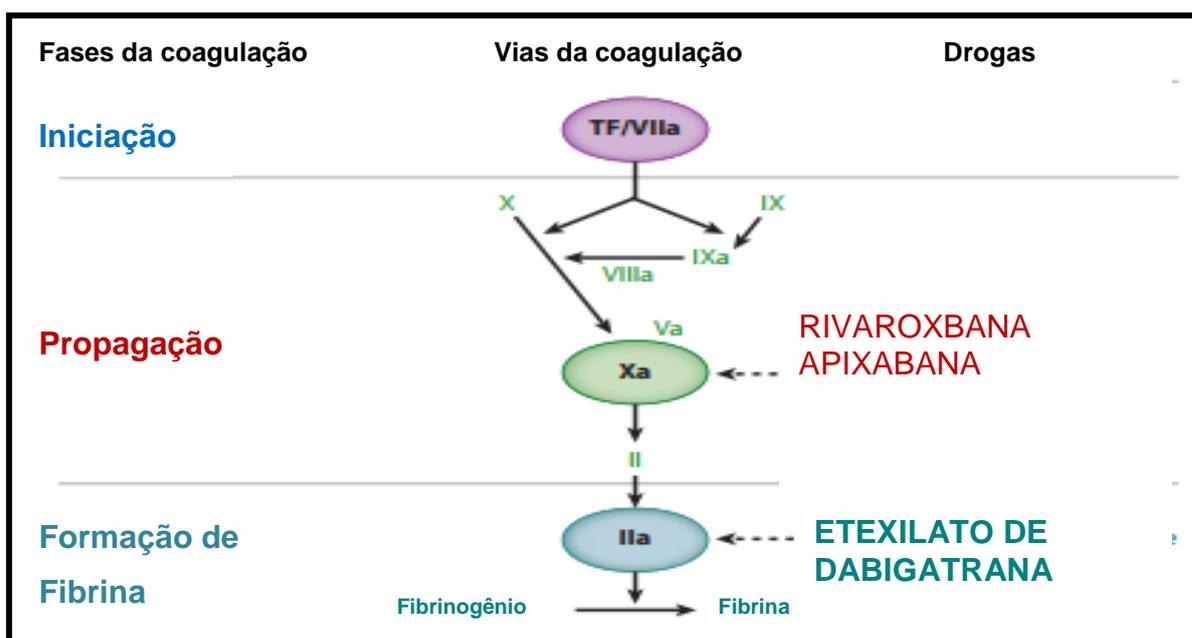


Figura 5-Anticoagulantes diretos orais e seus alvos de ação nas vias da coagulação.

Fonte: Adaptado de ERIKSSON et al., 2011.

As vantagens dos Inibidores Diretos do Fator Xa sobre os antagonistas de vitamina K como a varfarina, incluem um rápido início de ação, nenhuma interação alimentar significativa, baixo potencial para interações medicamentosas e um efeito anticoagulante previsível que evita a necessidade de monitoramento de rotina da coagulação (ERIKSSON et al., 2011).

Em julho de 2011, a Rivaroxabana foi o primeiro inibidor de FX(a) a ser aprovado pelo FDA para profilaxia da trombose venosa profunda (TVP) em adultos submetidos a cirurgia de substituição de quadril e joelho. Mais tarde, em novembro de 2011, novas indicações para reduzir o risco de AVE e embolia sistêmica em pacientes com FA não valvar foram aprovadas pela FDA (ERIKSSON et al., 2011).

#### **4.8- Rivaroxabana**

Durante a última década, a inibição do Fator Xa (FXa), recebeu grande atenção em toda a indústria farmacêutica como um alvo promissor para novas oportunidades de tratamento para distúrbios tromboembólicos.

No ano de 1987, foi isolado de glândulas salivares da sanguessuga mexicana (*Haementeria officinalis*) o primeiro inibidor do FXa, a antistasina (MISSELWITZ et al., 2011).

A partir desse período, estudos envolvendo a inibição dos fatores X(a) e II(a) (trombina) foram alvos particularmente promissores para a criação de novos fármacos. Após extensos estudos sobre eficácia e segurança dos inibidores do FXa em 2008, a Rivaroxabana (Xarelto®) tornou-se o primeiro desses compostos a ser aprovado para uso clínico (MISSELWITZ et al., 2011; ERIKSSON et al., 2011; KREUTZ, 2014).

A rivaroxabana é um derivado de oxazolidinona, de nomenclatura química: 5-cloro-N - [[[(5S) -2-oxo-3- [ 4- (3-oxomorfolin-4-il) fenil] -1, 3-oxazolidin- 5-il] metil] tiofeno-2-carboxamida, é um potente inibidor seletivo do FXa com uma constante de inibição (Ki) de 0,4 nM e uma seletividade 10000 vezes maior para o FXa em comparação com outras serinas proteases, sendo a rivaroxabana um inibidor dose dependente

do FXa. Consequentemente, a inibição resultante do FXa ligado ao coágulo impede a extensão do trombo, bloqueando a geração adicional de trombina (MISSELWITZ et al., 2011; KREUTZ, 2014).

Nos estudos de Fase I e Fase II, a rivaroxabana apresentou absorção rápida com concentrações plasmáticas máximas ( $C_{max}$ ) ocorrendo 2-4 horas após a ingestão do fármaco, e sua biodisponibilidade oral diminui em doses mais elevadas, possivelmente devido a sua à fraca solubilidade. Contudo, na dose de 20 mg atualmente aprovada, a biodisponibilidade oral é de 80-100%. Apresenta mecanismo de excreção renal e fecal, sendo que aproximadamente 30% da rivaroxabana é excretado inalterada na urina e seu metabolismo hepático é, principalmente, através das isoenzimas do citocromo: P-450, CYP3A4 e CYP2J (MISSELWITZ et al., 2011; KREUTZ, 2014).

As principais vias oxidativas da rivaroxabana são a hidroxilação na sua fração morfolina e oxazolidinona, principalmente catalisada por CYP3A4 e CYP2J2. No entanto, a rivaroxabana demonstrou não inibir ou induzir qualquer enzima CYP clinicamente relevante. Contudo, a excreção intestinal da rivaroxabana é mediada em parte pela proteína transportadora P-gp, sendo que potentes inibidores da P-gp aumentam os níveis plasmáticos da droga. Os Inibidores de CYP3A4 e P-glicoproteína como o cetoconazol, itraconazol, ritonavir e a claritromicina, interagem com a rivaroxabana diminuindo o seu *clearance* e elevando a sua concentração plasmática. Estes medicamentos deverão ser usados com cautela, pois podem em associação com a rivaroxabana aumentar o risco de sangramento (MISSELWITZ et al., 2011; KREUTZ, 2014).

Quando a rivaroxabana e o ácido acetilsalicílico (AAS), um antiagregante plaquetário muito utilizado na prática clínica foram co-administrados em indivíduos saudáveis, o AAS não influenciou os efeitos da rivaroxabana na atividade do Fator Xa ou nos testes de coagulação. Além disso, a agregação plaquetária e o tempo de sangramento não foram alterados para um grau clinicamente relevante quando ambos os medicamentos foram usados concomitantemente (MISSELWITZ et al., 2011; KREUTZ, 2014 ).

A rivaroxabana possui meia vida de 5-9 horas em indivíduos jovens, aumentando para 11-13 horas em idosos. As doses de 15 mg e 20 mg devem ser ingeridas com alimentos, sendo que a dose utilizada para o tratamento da FA é 20 mg ao dia e 15 mg em caso de insuficiência renal moderada.

A dosagem diária da rivaroxabana foi baseada, em grande parte, nos resultados de dois estudos de Fase II, o ODIXaDVT (*Oral Direct Factor Xa Inhibitor BAY 59-7939 in Patients With Acute Symptomatic Deep-Vein*) e o *Einstein-DVT Dose-Ranging Study* em que uma dose diária em comparação com a dose duas vezes ao dia da rivaroxabana tinha perfis iguais de eficácia e segurança. Além disso, não foi necessário ajuste de dose de acordo com idade ou sexo, apenas de acordo com a função renal.

A rivaroxabana mostrou ter baixo potencial de interações medicamentosas e alimentares, entretanto, a principal questão de segurança envolvendo um inibidor oral de FXa, como qualquer outro anticoagulante, é o risco de ocorrência de hemorragia e a falta de um antídoto (MISSELWITZ et al., 2011; KREUTZ, 2014).

A rivaroxabana é contraindicada em pacientes com doença hepática e risco de sangramento clinicamente relevante, incluindo pacientes com cirrose hepática.

#### **4.8.1 - Rivaroxabana no Tratamento da Fibrilação Atrial**

Já está bem definido na literatura que pacientes com FA têm risco elevado para eventos tromboembólicos e pacientes com um escore de CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-Vasc  $\geq 2$ , tem indicação para a terapia antitrombótica, dessa forma, reduzindo o risco de eventos trombóticos como o AVE .

A eficácia e segurança da rivaroxabana para a prevenção de eventos tromboembólicos na FA foram avaliadas no estudo *ROCKET AF (Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor X Inhibition compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke & Embolism)* (**Tabela 4**) que foi um estudo multicêntrico, randomizado, duplo cego, realizado em 1.178 centros de pesquisa em 45 países e incluiu um total de 14.264 pacientes com FA e alto risco de acidente vascular

encefálico. Este estudo mostrou uma redução de risco relativo de AVE e embolia sistêmica de 21% na população em tratamento com a rivaroxabana.

**Tabela 4-** Características metodológicas e principais resultados dos estudos fase III com a rivaroxabana. Estudo ROCKET.

<b>Número de pacientes</b>	14.264
<b>População</b>	FA não valvar com escore de CHADS igual ou superior a 2 (idade média de 73 anos)
<b>Desenho do estudo</b>	Duplo cego randomizado
<b>Dosagem</b>	20 mg ou 15 mg 1 vez ao dia
<b>Controle</b>	Varfarina (RNI 2-3)
<b>Desfecho primário</b> <b>Eficácia</b>	AVE isquêmico, hemorrágico ou embolia sistêmica.
<b>Desfecho primário</b> <b>Segurança</b>	Combinado de sangramentos maiores (sangramentos graves) e não graves.
<b>Resultado</b>	A rivaroxabana demonstrou eficácia e segurança em comparação com a varfarina

FONTE: Adaptado de PATEL et al., 2011.

#### 4.9 - Evoluções dos estudos clínicos da Rivaroxabana

Ensaio clínico é qualquer investigação em seres humanos voltados para descobrir ou verificar os efeitos clínicos, farmacológicos e/ou farmacodinâmicos de um produto sob investigação, e/ou identificar quaisquer reações adversas, e/ou estudar a absorção, distribuição, metabolismo e excreção de um produto com o objetivo de averiguar sua segurança e/ou eficácia (QUENTAL & SALLES FILHO, 2006, p.411).

As fases clínicas do desenvolvimento de medicamentos incluem, numa primeira etapa – Fase I, que avalia a tolerância/segurança do medicamento em um número restrito de voluntários sadios; a partir de resultados satisfatórios nesta primeira etapa, passa-se a uma segunda etapa – Fase II – onde são realizados testes em voluntários portadores da doença, ainda em número restrito, para avaliar a eficácia terapêutica; o sucesso nesta fase permite que se passe à Fase III, onde são realizados estudos terapêuticos ampliados, para determinação do risco-benefício do tratamento. Na fase IV acompanha-se o produto já no mercado a fim de relatar o surgimento de novas reações adversas a longo prazo ou confirmação das reações já conhecidas e estratégias de tratamento (TAMIMI & ELLIS, 2009).

Em 1998, a indústria farmacêutica Bayer, deu início ao desenvolvimento do Xarelto® e um ano depois, no seu desenvolvimento pré-clínico, foram selecionados mais de

200.000 compostos que inibiram diretamente o fator Xa humano. O programa de otimização subsequente levou à identificação da rivaroxabana como composto principal para o seu desenvolvimento, devido à sua alta afinidade de ligação ao fator Xa, atividade antitrombótica *in vivo*, bem como a sua biodisponibilidade oral favorável (MISSELWITZ et al., 2011). Em seguida é mostrado um resumo do desenvolvimento clínico da rivaroxabana (**Figura 6**).

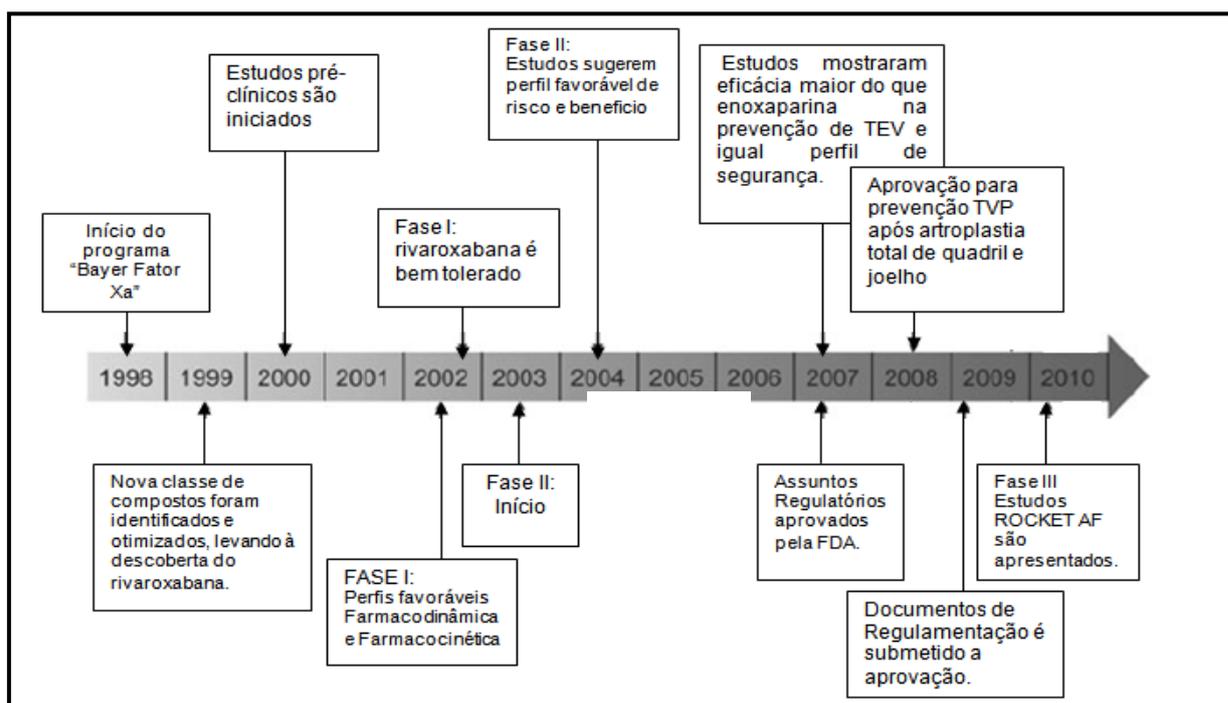


Figura 5- Resumo do desenvolvimento da Rivaroxabana.

Adaptado de (MISSELWITZ et al., 2011).

#### 4.9.1 - Estudos de Fase I e Fase II

O objetivo destes estudos é avaliar a segurança, tolerabilidade, farmacodinâmica além de obter dados sobre a segurança e eficácia da droga testada (TAMIMI & ELLIS, 2009).

Os estudo de fase I mostrou que a rivaroxabana foi eficaz e bem tolerada em diferentes idades e sexo, e os resultados obtidos foram consistentes com os estudos pré-clínicos, confirmando assim, os efeitos anticoagulantes da rivaroxabana em humanos (KUBITZA et al., 2013). Também foi testado a interação com anti-inflamatórios não esteroides, diuréticos e AAS que são fármacos frequentemente

prescritos em pacientes com FA e não houve efeito relevante sobre a farmacocinética e farmacodinâmica da rivaroxabana (MUECK et al., 2011).

No estudo de dose única, a atividade do fator Xa foi inibida de forma dependente da dose, e até 75% de inibição foi alcançada com uma única dose de até 80 mg da rivaroxabana. A inibição máxima de Fator Xa com formulações de comprimido, foi obtida após 1 à 4 horas (KUBITZA et al., 2013).

No estudo de fase II (determinação de dose), demonstrou uma boa relação entre o risco de hemorragia com o aumento da dose, ou seja, esse estudo mostra a segurança do fármaco se caso o paciente tomar doses maiores que o prescrito (acima de 20 mg/dia) ou se o paciente utilizar doses mais baixas (10 mg) não afetando assim a eficácia e segurança da rivaroxabana, pois os resultados mostraram que o fármaco apresenta um amplo índice terapêutico (ROSENER et al., 2008).

A resposta consistente entre diferentes populações de pacientes e a variabilidade interindividual confirmaram a farmacodinâmica previsível da rivaroxabana. A correlação do prolongamento do TP com a concentração plasmática da rivaroxabana também foi demonstrada em estudo de fase II, onde se investigaram a dose ideal de 10 mg uma vez ao dia para o tratamento de trombose venosa profunda (KUBITZA et al., 2013).

#### **4.9.2 - Estudos de Fase III**

Na fase III o fármaco é avaliado em número maior de pacientes a fim de estabelecer melhor a sua segurança e eficácia, submetendo se à autoridade reguladora relevante para seu licenciamento (RANG et al., 2007).

O estudo de fase III ROCKET-AF, como mostrado na tabela 4 , (*Rivaroxabana-once daily, oral, direct Fator Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation*) foi o responsável por introduzir a rivaroxabana na prática clínica para prevenção de fenômenos

tromboembólicos em pacientes com FA não valvar, com doses que variaram de 15 mg a 20 mg (PATEL et al., 2011).

O estudo duplo-cego Rocket AF, selecionou aleatoriamente 14.264 pacientes com FA não-valvar que possuíam maior risco de AVE para receber rivaroxabana (20 mg/dia) ou varfarina em dose-ajustada pelo RNI entre 2 e 3. (PATEL et al., 2011). A rivaroxabana foi considerada não inferior à varfarina para a prevenção de AVE ou embolia sistêmica e mais segura do que a varfarina, pois foi associado com menor risco de hemorragias fatais e intracranianas. Além disso, houve menor risco de AVE isquêmico (PATEL et al., 2011).

No entanto, este estudo mostrou que a rivaroxabana aumentou ligeiramente o risco de hemorragia gastrointestinal (3,15 contra 2,16%,  $p < 0,001$ ), embora a magnitude do risco gastrointestinal na prática clínica ainda não esteja bem esclarecida (PATEL et al., 2011). Em um estudo retrospectivo que incluiu 170 pacientes com FA, 1% dos pacientes tratados com rivaroxabana, apresentaram sangramentos gastrointestinais, devendo então, o médico observar os riscos e benefícios da rivaroxabana para estes pacientes (BARON-ESQUIVAS et al., 2015).

No que se refere a eficácia, no estudo ROCKET AF, a rivaroxabana foi pelo menos tão eficaz quanto à varfarina para a prevenção de AVE e embolia sistêmica, com menor risco de hemorragias intracranianas e fatais. No entanto, uma vez que o custo da rivaroxabana é maior do que a varfarina, do ponto de vista econômico, é importante determinar quais pacientes se beneficiarão mais do tratamento da rivaroxabana do que com a varfarina (PATEL et al., 2011; BARON-ESQUIVAS et al., 2015).

#### **4.9.3 - Estudos de Fase IV**

Uma vez aprovada a comercialização, inicia-se a fase IV. Os ensaios de fase IV são usados para investigar a segurança dos medicamentos após a aprovação, compreendem o acompanhamento pós-comercialização obrigatório, destinado a detectar quaisquer efeitos adversos raros e a longo prazo que resultem do uso do fármaco em cenário clínico com milhares de pacientes. Tais eventos podem limitar o

uso do fármaco a grupos particulares de pacientes ou até mesmo levar a retirada da comercialização do fármaco (RANG et al., 2007; ZHANG et al., 2016).

Os estudos de não inferioridade são realizados para avaliar se um medicamento é inferior ou com uma perda aceitável de eficácia (margem de não inferioridade pré-estabelecida) quando comparado ao tratamento padrão. Vários estudos de segurança e eficácia da rivaroxabana foram publicados como o estudo Xantus, realizado com o objetivo de avaliar a segurança em pacientes com Fibrilação Atrial (CAMM et al., 2015).

#### 4.9.4 - Estudo Xantus

O estudo XANTUS, foi o primeiro estudo de “vida real” prospectivo, multicêntrico, internacional e observacional publicado sobre um anticoagulante oral de ação direta em pacientes com FA não valvar. O objetivo do estudo foi avaliar a incidência de sangramento maior e AVE ou embolia sistêmica em pacientes com FA não valvar na prática clínica diária (incluindo consultórios, ambulatórios e hospitais). Participaram desse estudo 6.784 pacientes recém-diagnosticados com FA não valvar, em uso da Rivaroxabana 1x ao dia, acompanhados durante 1 ano ou durante 30 dias após interrupção do tratamento (CAMM et al., 2015).

Enquanto os doentes incluídos no ROCKET AF foram de moderado a alto risco com uma pontuação média de 3,5 na escala CHADS<sub>2</sub>, os doentes estudados no XANTUS tiveram um risco médio menor de acidente vascular encefálico, com uma pontuação média de 2,0 CHADS<sub>2</sub>, isto se assemelha a outros estudos de segurança, também para pacientes com FA (**Tabela 6**) (CAMM et al., 2015).

**Tabela 6** -Caracterização dos pacientes com fibrilação atrial do estudo Xantus.

CHADS <sub>2</sub>	% Pacientes n= 6.784
(C) Insuficiência Cardíaca	19%
(H) Hipertensão Arterial	75%
(A) Idade ≥ 75 anos	37%
(D) Diabetes Mellitus	20%
(S) AVE	0,7%
<b>Escore CHADS<sub>2</sub> (médio)</b>	<b>2%</b>

Fonte: Adaptado de CAMM et al., 2015.

Os pontos fortes deste estudo incluem o tamanho significativo da amostra e um projeto prospectivo que permite uma maior integridade dos dados e uma qualidade potencialmente melhor em comparação com os projetos retrospectivos. Já as limitações, foram a participação de um grande número de pacientes com valores de ClCr desconhecidos, além de pacientes selecionados sem um critério pré determinado para risco de AVE ou sangramento (Camm et al., 2015).

#### **4.9.5 - Estudos de metanálise**

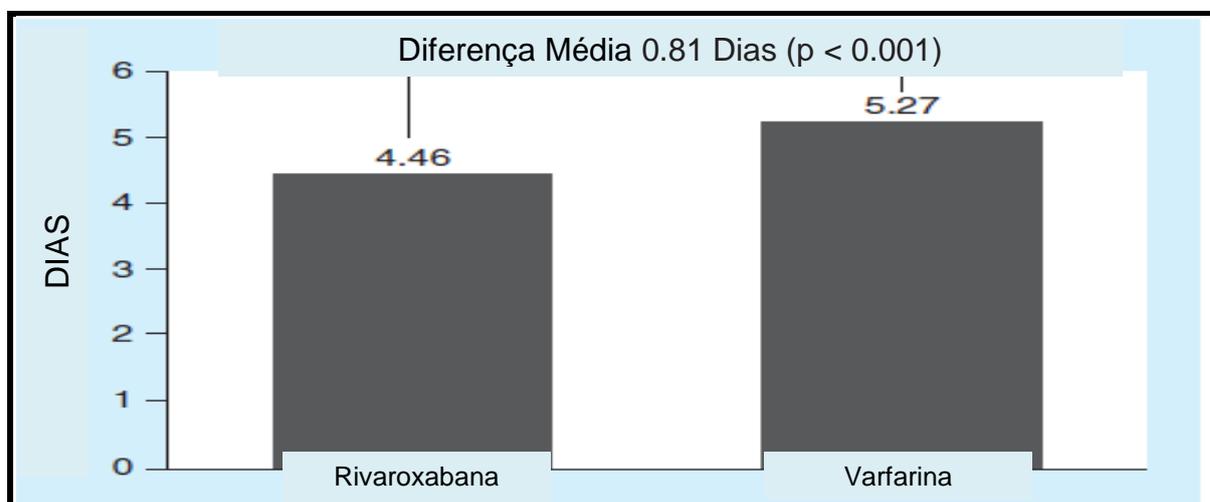
Segundo Ruff et al., (2014) publicaram uma metanálise comparando a eficácia e segurança dos AOD (apixabana, dabigatrana e rivaroxabana) com a varfarina em pacientes com FA. Foram incluídos neste estudo 71.683 indivíduos, 42.411 usavam os AOD e 29.272 usavam varfarina. Foi observada uma redução de 19% no número de casos de AVE e tromboembolismo nos participantes que usavam os AOD (RR 0,81; 95% IC, 0,73-0,91;  $p < 0,001$ ) e mortalidade geral (RR 0,90; 95% IC 0,85-0,95;  $p < 0,001$ ) e hemorragia intra-craniana (RR 0,48; 95% IC 0,39-0,59;  $p < 0,001$ ) em comparação com a varfarina, porém um aumento nos casos de hemorragia do trato gastrointestinal (RR 1,25; 95% IC 1,01-1,55;  $p = 0,04$ ). Além do mais, os AOD em baixa dosagem apresentaram uma redução similar à varfarina no número de casos de AVE e tromboembolismo (RR 1,03; 95% IC 0,84-1,27;  $p = 0,74$ ).

Também em estudo de metanálise com base em 32.972 relatórios de suspeita de reações adversas (RAM) em pacientes com FA em uso de AOD ou varfarina, mostraram uma menor taxa de hemorragia intracraniana em pacientes que usaram os AOD em comparação com a varfarina, porém um pequeno aumento do número de sangramentos gastrointestinais naqueles pacientes que usaram os AOD e um potencial efeito hepatotóxico maior do que a varfarina, fica portanto, recomendado evitar o uso em pacientes com doenças hepáticas (Monaco et al., 2017).

#### **4.10 - Rivaroxabana e a permanência do paciente em ambiente hospitalar**

Em um estudo retrospectivo, realizado entre novembro 2010 e setembro de 2012 envolvendo 2809 pacientes hospitalizados por FA que estavam em uso da

rivaroxabana ou da varfarina (**Figura 7**). A permanência hospitalar dos pacientes em uso da rivaroxabana foi de 4,46 dias, em comparação com 5,27 dias para a varfarina (diferença média 0,81 dias;  $P < 0,001$ ) (BARON –ESQUIVAS et al., 2015).



**Figura 7-** Comparativa do período de internação hospitalar entre a Rivaroxabana e a Varfarina em paciente com fibrilação Atrial não valvar.  
Fonte: BARON-ESQUIVAS et al.,2015.

Em um outro estudo envolvendo 342 pacientes com tromboembolismo venosa profundo (TEV), conclui que o tratamento com a rivaroxabana produziu uma redução estatisticamente significativa no tempo de permanência hospitalar em comparação com pacientes em tratamento com a enoxaparina e/ou varfarina concomitantemente (BOOKHART et al., 2014).

A rivaroxabana tem um início de ação rápido, podendo reduzir o tempo de permanência hospitalar. Esta pode ser uma vantagem importante uma vez que a redução do tempo de permanência hospitalar está associada a uma redução significativa dos custos de internação. Além do mais, a varfarina exige monitoramento laboratorial, este pode prolongar o período de permanência do pacientes no ambiente hospitalar (BARON –ESQUIVAS et al., 2015).

## 5 - DISCUSSÃO

Nos últimos anos, vários estudos como o ROCKET AF e o XANTUS, foram publicados para analisar e avaliar a segurança e a eficácia da rivaroxabana em comparação com a varfarina para o tratamento da FA (PATEL et al., 2011; CAMM et al., 2015).

A FA é a arritmia cardíaca mais comum na clínica médica e uma vez diagnosticada, a terapia preventiva com anticoagulação oral é instituída para aqueles pacientes considerados em elevado risco de AVE ou tromboembolismo (AKOUM, 2016).

A varfarina é um medicamento de baixo custo, com perfil de segurança conhecido e boa efetividade. Potencialmente, a rivaroxabana, por apresentar maior custo e isso, apresenta um significativo impacto para pacientes de baixa renda. Além disso, ainda não há um antídoto eficaz em casos de sangramento.

Dentre os AOD, segundo uma pesquisa realizada por Rasmussen et al., (2012), para a prevenção secundária, foi observado que a rivaroxabana, a apixabana e a dabigatrana tiveram eficácia bastante similar à varfarina, embora eventos como AVE hemorrágico, morte vascular, sangramento maior e sangramento intracraniano foram menos comuns com a administração de 110 mg de dabigatrana do que com a dose de 20 mg diária de rivaroxabana.

A varfarina continua como opção terapêutica na prevenção de fenômenos embólicos em pacientes com FA, porém é importante destacar a necessidade de monitoramento periódica da varfarina, através do RNI, e as diversas interações com outros fármacos e alimentos (MAGALHÃES et al., 2016).

A vantagem oferecida pela rivaroxabana inclui a conveniência de não necessitar de monitoramento laboratorial, a ausência de interações com alimentos, além de posologia mais cômoda do que a varfarina. Embora a rivaroxabana em algumas situações clínicas pode exigir a avaliação tais como eventos hemorrágicos associados a trauma agudo, suspeita de overdose, em pacientes que necessitam de

cirurgia de emergência, naqueles com evento tromboembólico ou hemorrágico, em candidatos à trombólise. Dentre as desvantagens, além de seu maior custo, destacam-se a impossibilidade de uso em pacientes com insuficiência renal grave, a impossibilidade de avaliar seu efeito por testes laboratoriais, e a ausência de antídoto. (MISSELWITZ et al., 2011; KREUTZ, 2014; MAGALHÃES et al., 2016). Assim, os riscos e os benefícios do uso da rivaroxabana devem ser cuidadosamente avaliados.

Apesar de ser aprovada pelo FDA, para pacientes com FA, a rivaroxabana ainda carece de mais estudos de segurança na população mais idosa (acima de 76 anos) e principalmente em pacientes com comprometimento renal, uma vez que estes pacientes foram excluídos do estudo ROCKET AF.

Em 2012, o Instituto de práticas seguras de medicação, nos EUA, relatou uma taxa de hemorragia fatal de 8% com o uso da rivaroxabana contra 4% em uso da varfarina, e já em 2014 enquanto a utilização da rivaroxabana se expandia no mercado, mais de 1600 eventos adversos de hemorragia foram reportados ao FDA (BURGOS et al., 2016).

Em fevereiro de 2016 foi realizado uma avaliação de impacto orçamentário pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (CONITEC) a não recomendar a incorporação da rivaroxabana no SUS, além dos outros NOACS, para prevenção de AVE em pacientes com FA crônica não valvar (BRASIL, 2016).

Enfim, ainda é cedo para afirmar que a rivaroxabana deve substituir a varfarina, porém o seu uso já é uma realidade na clínica médica. A rivaroxabana tem demonstrado eficácia e segurança semelhantes à varfarina na redução do risco de acidente vascular encefálico secundário na FA e tem sido uma alternativa para os pacientes que são limitados pelas desvantagens da varfarina, como dificuldade de ajuste de doses e monitoramento, interações alimentares e medicamentosas, apesar da limitação da sua utilização pelo seu elevado custo. É importante ressaltar que pesquisas estão sendo realizadas em todo o mundo com o objetivo de se consolidar o uso dos anticoagulantes de ação direta na prevenção de eventos trombóticos em diversas doenças.

## 6 - CONCLUSÃO

O estudo ROCKET-AF foi o responsável por introduzir a rivaroxabana na prática clínica para prevenção de fenômenos tromboembólicos nos pacientes com FA não valvar. Nesse estudo, a rivaroxabana foi considerada não inferior a varfarina para prevenção de AVE e embolia sistêmica. Em relação aos desfechos de segurança, houve redução significativa na incidência de AVE hemorrágico e sangramento intracraniano, sem impacto na taxa de mortalidade.

A substituição da varfarina pela rivaroxabana naqueles pacientes em uso de varfarina e que possuem RNI na faixa terapêutica ainda não parece ser a melhor escolha, uma vez que de acordo com os resultados de segurança e eficácia, a rivaroxabana foi considerada não inferior a varfarina.

A escolha do anticoagulante para pacientes com FA deve ser feita caso a caso e depende de vários fatores, como custo, aderência ao tratamento e efetividade terapêutica, isto cabe ao médico avaliar.

Finalmente, a segurança, a longo prazo, da rivaroxabana na FA, só surgirá à medida que este fármaco se tornar mais amplamente utilizado em grandes populações de pacientes, porém isto será visto no futuro.

## 7 - REFERENCIAS

ADAMS, R., BIRD, L. C. R. J. **coagulation cascade and therapeutics update: relevance to nephrology. Part 1: overview of coagulation, thrombophilias and history of anticoagulants.** Nephrology, v. 14, n. 5, p. 462-470, 2009

AKOUM, N. **New perspectives on atrial fibrillation and stroke.** BMJ. Heart, [s.l.], v. 102, n. 22, p.1788-1792, 24 ago. 2016.

BARÓN ESQUIVIAS,G.; FERNANDES A. F.; AIENZA,F.; PUEYO P.;TORO,R.; SANMARTIN F. M.; **Efficacy and Safety of rivaroxaban in real-life patients with atrial fibrillation.** Expert review of cardiovascular therapy, v 13, n 4, p. 341-353, 2015.

BURGOS, K. D.; SARAH, E. S.; HOFFMAN, J. L.; KOEBER, J. M.; SMYTHE, M. A.; **Characteristics, Management, and Outcomes of Patients with Atrial Fibrillation Experiencing a Major Bleeding Event While on Rivaroxaban.** Clinical And Applied Thrombosis/hemostasis, [s.l.], v. 24, n. 2, p.372-378, 21 dez. 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologia no SUS. **Relatório de Recomendação: Apixabana, rivaroxabana e dabigatrana em pacientes com fibrilação atrial não valvar.** Brasília, DF, n. 195 Fev. 2016.

BOOKHART, B. K.; HASKELL, L.; BAMBER, L.; WANG, M.; SCHEIN, J. MODY, S. H. **Length of stay and economic consequences with rivaroxaban vs enoxaparin/vitamin K antagonist in patients with DVT and PE: findings from the North American EINSTEIN.** Journal Of Medical Economics, [s.l.], v. 17, n. 10, p.691-695, 4 ago. 2014.

CAMM, A. J.; AMARENCO, S. H.; HESS, S.; KIRCHHOF, S. K.; EICKELS, M. V.; TURPIE, A. G. G.; **XANTUS: a real-world, prospective, observational study of patients treated with rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation.** European heart journal, v. 37, n. 14, p. 1145-1153, 2015.

CHEN, LIN Y.; SHEN, W.K.; **Epidemiology of atrial fibrillation: A current perspective.** Heart Rhythm, [s.l.], v. 4, n. 3, p.1-6, mar. 2007. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.hrthm.2006.12.018>.

DAVIE, E. W.; **"A brief historical review of the waterfall/cascade of blood coagulation."** J Biol Chem 278(51). Dez. 2003.

ERIKSSON, B. I; QUINLAN, D. J; EIKELBOOM, J. W. **Novel, Xa oral factor and thrombin inhibitors in the management of thromboembolism.** Annual Review of Medicine, v. 62, p.41-57, 2011.

FERREIRA, C. N.; SOUSA, 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.

FREITAS, J.; SILVA, F.; KOEHLER, S.; ISIDORO, L.; MENDONÇA, N.; MACHADO, C.; CUNHA, L. **Fibrilação Auricular na Doença Cerebrovascular: A Perspectiva Neurológica Nacional**. *Acta Medica Portuguesa*, 26(2). 2013

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

HOFFMAN, V. A; MAUREANE, E. S. **New insights into the coagulation system and implications for new therapeutic options with recombinant factor VIIa**. *Current medicinal chemistry*, v. 10, n. 10, p. 797-811, 2003.

HOLBROOK, A. M. **Systematic Overview of Warfarin and Its Drug and Food Interactions**. *Archives Of Internal Medicine*, [s.l.], v. 165, n. 10, p.1095-1099, 23 maio, 2005.

KOENIG-OBERHUBER, V. & M. FILIPOVIC **"New antiplatelet drugs & new oral anticoagulants."** *N Engl J Med*. 41-57, 2016.

KREUTZ, R. **Pharmacokinetics and pharmacodynamics of rivaroxaban—an oral, direct factor Xa inhibitor**. *Current clinical pharmacology*, v. 9, n. 1, p. 75-83, 2014.

KUBITZA, D.; PERZBORN, E.; BERKOWITZ, S.D. **The discovery of rivaroxaban: translating preclinical assessments into clinical practice**. *Frontiers In Pharmacology*, [s.l.], v. 4, p.327-345, 2013. *Frontiers Media SA*. <http://dx.doi.org/10.3389/fphar.2013.00145>.

LIMA, A. F., REIS, J; SERRANO, F.; BORGES, A. **Warfarin hipersensitivty: how to deal with it?**. *Acta medica portuguesa*, 727-30; 2010.

LIMDI, N. A.; VEENSTRA, D.L. **Warfarin pharmacogenetics**. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, v. 28, n. 9, p. 1084-1097, 2008.

LORGA FILHO, ADALBERTO MENEZES; MAGALHÃES, LUIZ PEREIRA DE. **Fibrilação Atrial**. 6. ed. São Paulo: Atheneu, 177 p 2012.

MACEDO, P. G.; FERREIRA NETO, E.; SILVA, B. T. D.; BARRETO FILHO, J. R.; MAIA, H.; NOVAKOSKI, C.; ZANATA A.; OLIVEIRA E.M.; MACEDO, J.M.; SEIXAS, T.N.; PEREZ, A.K.; LEITE, L. **Oral anticoagulation in patients with atrial fibrillation: from guidelines to bedside**. *Revista Da Associação Médica Brasileira*, 56(1), 56-61. 2010.

MAGALHÃES, L. P.; FIGUEIREDO, M. J. O.; CINTRA, F. D.; SAAD, E. B.; KUNIYOSHI, R. R.; TEIXEIRA, R. A.; MOREIRA, D. A. R. **II Diretrizes brasileiras de fibrilação atrial**. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 106, n. 4, p. 1-22, 2016.

MCMICHAEL, M. **New models of hemostasis**. *Topics in companion animal*

medicine, v. 27, n. 2, p. 40-45, 2012.

MARQUES, M. A. **Os novos anticoagulantes orais no Brasil**. *Jornal Vascular Brasileiro*, [s.l.], v. 12, n. 3, p.185-186, set. 2013

MASSARO, A. R.; LIP, Gregory Y. H. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation: Focus on Latin America. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, [s.l.], p.1-2, 2016. GN1 Genesis Network. <http://dx.doi.org/10.5935/abc.20160116>

MELGAARD, L.; GORST-RASMUSSEN, A.; LANE, D. A.; RASMUSSEN, L. H.; LARSEN, T. B.; LIP, G. Y. Assessment of the **CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc Score in Predicting Ischemic Stroke, Thromboembolism, and Death in Patients With Heart Failure With and Without Atrial Fibrillation**. *Jama*, [s.l.], v. 314, n. 10, p.1030-1035, 8 set. 2015.

MISSELWITZ, F.; BERKOWITZ, S.; D.; PERZBORN, E. **The discovery and development of rivaroxaban**. *Annals Of The New York Academy Of Sciences*, [s.l.], v. 1222, n. 1, p.64-75, mar.. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1749-6632.2011.05971.x> . 2011

MONACO, L. B.; C. CONTI, V., MELIS, M., DONATI, M., VENEGONI, M., VACCHERI, A.; AND MOTOLA, D. **Safety profile of the direct oral anticoagulants: an analysis of the WHO database of adverse drug reactions**. *Br J Clin Pharmacol*, 83: 1532–15437, 2017.

MUECK, W., LENSING, A. W.; AGNELLI, G.; DÉCOUSUS, H.; PRANDONI, P.; & MISSELWITZ, F. **Rivaroxaban. Clinical pharmacokinetics**. *Clin Farmacocinet*, 50, 675-686 , 2011.

NUTESCU, E. A.; NANCY, L. S.; IBRAHIM, S.; WEST, P. **Warfarin and its interactions with foods, herbs and other dietary supplements**. *Expert Opinion On Drug Safety*, [s.l.], v. 5, n. 3, p.433-451, 13 abr. 2006.

PATEL, M.R.; MAHAFFEY, K.W.; GARG, J.; PAN, G.; SINGER, D.E.; HACKE ET AL., W Steering **Committee, for the ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation**. *New England Journal Of Medicine*, [s.l.], v. 365, n. 10, p.883-891, 8 set. 2011.

RASMUSSEN, L. H.; LARSEN, T. B.; GRAUNGAARD, T.; SKJØTH, F.; LIP, G. Y. **Primary and secondary prevention with new oral anticoagulant drugs for stroke prevention in atrial fibrillation: indirect comparison analysis**. *Bmj*, v. 345, p. e7097, 2012.

ROMNEY, G.; GLICK, M. **An updated concept of coagulation with clinical implications**. *The Journal of the American Dental Association*, v. 140, n. 5, p. 567-574, 2009.

RUFF, C. T., GIUGLIANO, R. P., BRAUNWALD, E., HOFFMAN, E. B; DEENADAYALU, N.; EZEKOWITZ, M. **Comparison of the efficacy and safety of**

**new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials.** *The Lancet*, Boston, v. 4, n. 5, p.955-962, dez. 2014

STASSEN, J M.; ARNOUT, J.; DECKMYN, H. **The hemostatic system.** *Current*. . 210, n. 5, p. 5-10 Dez . 2014

OZKAN, H.; BINICI, S.; TENEKECIOGLU, E.; ARI,H.; BOZAT,T.; **Atrial Strain and Strain Rate: A Novel Method for the Evaluation of Atrial Stunning.** *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, [s.l.], p.325-328, 2016. GN1 Genesis Network. <http://dx.doi.org/10.5935/abc.20160131>

PISTERS, R. LANE, D. A.; NIEUWLAAT, R.; DE VOS, C.B; CRIJNS, H.J.; LIP, G.Y; **A Novel User-Friendly Score (HAS-BLED) To Assess 1-Year Risk of Major Bleeding in Patients With Atrial Fibrillation.** *Chest*, [s.l.], v. 138, n. 5, p.1093-1100, nov. 2010. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.10-0134>.

QUENTAL, C.; SALLES, F. S. **Ensaios clínicos: capacitação nacional para avaliação de medicamentos e vacinas.** *Revista Brasileira de Epidemiologia*, [s.l.], v. 9, n. 4, p.408-424, FapUNIFESP (SciELO).. dez. 2006 <http://dx.doi.org/10.1590/s1415-790x2006000400002>.

RANG, H.P.; DALE, M.M.; RITTER, J.M.; FLOWER, R.J.; HENDERSON, G. **Farmacologia.** 7ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2007.

ROSENCHER, N.; ARNAOUT, G.; CHABBOUH, T.; BELLAMY, L. **Rivaroxaban (Xarelto®): efficacité et tolérance.** *Annales Françaises D'anesthésie Et de Réanimation*, [s.l.], v. 27, p.22-27, Elsevier BV dez. 2008. [http://dx.doi.org/10.1016/s0750-7658\(08\)75143-8](http://dx.doi.org/10.1016/s0750-7658(08)75143-8).

TAMIMI, N. A. M.; ELLIS, P. **Drug Development: From Concept to Marketing!** *Nephron Clinical Practice*, [s.l.], v. 113, n. 3, p.125-131, 2009. S. Karger AG. <http://dx.doi.org/10.1159/000232592>.

VOJACEK, J. F. **Hemocoagulation - New views on the old cascade.** *Vnitr Lek* 61(5): 475-479. 2015.

XUE, T.; DING, S.; GUO, B.; ZHOU, Y.; SUN, P.; WANG, H.; **"Design, synthesis, & structure-activity & structure-pharmacokinetic relationship studies of novel [6,6,5] tricyclic fused oxazolidinones leading to the discovery of a potent, selective, & orally.** 2014.

WARDROP, D.; KEELING, D. A.; **The story of the discovery of heparin and warfarin.** *British Journal Of Haematology*, [s.l.], v. 141, n. 6, p.757-763, jun. 2008.

ZHANG, X.; ZHANG, Y.; YE, X.; GUO, X.; ZHANG, T. H. E. J. **Overview of phase IV clinical trials for postmarket drug safety surveillance: a status report from the ClinicalTrials.gov registry.** *Bmj Open*, [s.l.], v. 6, n. 11, p.643-651, nov. 2016. <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2015-010643>.