

**PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA E CIÊNCIAS
DA SAÚDE
ÁREA DE CONCENTRAÇÃO: CLÍNICA MÉDICA
DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**

FABIANA SILVEIRA COPÊS

**AVALIAÇÃO DA ESTABILIDADE DE ANTICOAGULAÇÃO
ENTRE A VARFARINA E A FEMPROCUMONA**

**PORTO ALEGRE
2012**

FABIANA SILVEIRA COPÊS

**AVALIAÇÃO DA ESTABILIDADE DE ANTICOAGULAÇÃO
ENTRE A VARFARINA E A FEMPROCUMONA**

Dissertação apresentada como requisito para obtenção do Grau de Mestre pelo Programa de Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS).

Orientador

Prof. Dr. Luiz Carlos Bodanese

Porto Alegre

2012

FABIANA SILVEIRA COPÊS

**AVALIAÇÃO DA ESTABILIDADE DE ANTICOAGULAÇÃO
ENTRE A VARFARINA E A FEMPROCUMONA**

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. João Carlos Vieira da Costa Guaragna

Prof^a. Dr^a. Ana Maria Brito Medeiros

Dr. Mário Wiehe

Suplente: Prof. Dr. Luiz Claudio Danzmann

DADOS DE CATALOGAÇÃO

C782a Fabiana Silveira Copês

Avaliação da estabilidade de anticoagulação entre a varfarina e a femprocumona / Fabiana Silveira Copês. Porto Alegre: PUCRS, 2012.

62 f.: il. tab. Inclui um artigo científico para publicação.

Orientador: Prof. Dr. Luiz Carlos Bodanese.

Co-orientador: Eduardo Bartholomay.

Dissertação (Mestrado) – Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde. Área de concentração: Clínica Médica.

1. VARFARINA. 2. FEMPROCUMONA. 3. ANTICOAGULAÇÃO. 4. ANTICOAGULANTES. 5. ESTABILIDADE. 6. COMPARAÇÃO. 7. ENSAIO CLÍNICO, RANDOMIZADO DUPLO CEGO. I. Bodanese, Luiz Carlos. II.

Dedicatória

Dedico esta dissertação a minha mãe Maria, que sempre me incentivou e acreditou no meu potencial, pessoa que me dá o exemplo diariamente de força de vontade, caráter e persistência para alcançar meus objetivos. Obrigada por torcer para que eu chegasse até aqui. Essa vitória não é somente minha ela também é sua.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço a Deus, por me dar estrutura e suporte para conseguir realizar meu sonho, enfrentando todas as barreiras com dignidade e força, me fazendo acreditar que sou capaz, e que iria conseguir.

Agradeço a todas as pessoas que de alguma maneira colaboraram para a conclusão deste sonho. Obrigada às pessoas que estiveram ao meu lado durante esta jornada. Em especial:

Ao meu orientador, Prof. Dr. Luiz Carlos Bodanese pela inestimável paciência, disponibilidade confiança e por me incentivar nos momentos mais difíceis, tomando possível a conclusão deste trabalho.

Aos meus pais, Maria e Jorge, pelo apoio, incentivo, compreensão, companheirismo, em especial por todo o amor e todo o carinho ao longo da minha vida.

A minha mãe, pela estrutura necessária para concluir este sonho, e todas as realizações, não medindo esforços para que eu chegasse até esta etapa de minha vida, sendo sempre o meu maior exemplo de luta e força.

A minha madrinha Verita, pela confiança e pelo apoio, para que pudesse continuar meus estudos.

Aos meus queridos familiares, avós, tios, primos, primas, dindos, por tudo que representaram na minha vida. Em especial, ao meu irmão Róger que alegra meus dias.

Ao meu primo Francisco, por ser minha família, quando todos os outros estavam longe, e estar sempre ao meu lado fazendo meus dias mais cheios de alegria e sorrisos.

Ao meu colega Querino Haesbaert, que sempre foi incansável, me apoiando, me ajudando e me dando suporte para todas as dificuldades encontradas ao longo desta pós-graduação.

A minha querida amiga, e colega, Ana Letícia, pela amizade dedicada, pelos conselhos, pelo apoio moral, e principalmente, por tornar real, meu sonho da docência.

Ao amigo Vinicius, que sempre esteve ao meu lado, acreditou em mim, no meu sonho, e sempre me apoiou em tudo que precisei. Certamente, grande parte de minha personalidade de luta e força aprendi contigo.

Aos colegas da Pós- Graduação em Medicina e Ciências da Saúde, pelas trocas de experiências vivenciadas em todo o percurso.

Aos médicos, Dr. Eduardo Bartholomay e Dr. Carlos Kalil, pela oportunidade de aprendizado, e também pelo apoio financeiro, com a bolsa.

A Dra. Carolina Pelzer Süssenbach, pelas inúmeras orientações e esclarecimentos, sendo muito importante para meu aprendizado e minha conclusão.

A amiga, Dra. Renata Etchepare, pelas palavras, pelo carinho sempre ofertado nos momentos mais difíceis. Pelos conselhos, pelos ensinamentos, pelas orações, por todos os dias, onde só sua presença me fazia ser mais alegre através da energia e paz que transmite.

A amiga Danúbia, que faz parte da minha família aqui nesta cidade, e que sempre foi incansável nos momentos de maiores obstáculos.

Por fim, agradeço a todos que não foram citados, mas direta ou indiretamente fizeram parte deste sonho e da conclusão dele. Saibam que a amizade de todos vocês representou um estímulo de força, o que foi fundamental para minha formação pessoal e profissional.

RESUMO

A anticoagulação oral tem se mostrado efetiva na prevenção e no tratamento de eventos tromboembólicos. Os antagonistas da vitamina K (AVK) são as drogas de escolha a mais de 50 anos no tratamento para prevenção de eventos tromboembólicos e os mais comumente utilizados são a varfarina e a femprocumona. Atualmente existem novos anticoagulantes orais, os inibidores diretos do fator Xa, e os inibidores diretos da trombina os quais demonstram eficácia semelhante aos AVK e baixo risco de sangramento e não necessitam de monitoramento por apresentarem baixa interação com outras drogas e alimentos. Apesar dessas vantagens, os AVK continuam sendo amplamente utilizado devido à longa experiência de seu uso, possibilidade de monitorização através do controle da razão normatizada internacional (RNI), pela existência de um antídoto para reversão de seu efeito (vitamina K) e pelo baixo custo.

A principal diferença farmacológica entre os AVK é sua meia-vida, a qual é mais curta para a varfarina, aproximadamente 30 horas, versus 216 horas para a femprocumona. Existem poucos dados na literatura que comparem a eficácia, estabilidade e interações medicamentosas dessas duas drogas. As variações dos níveis terapêuticos dos AVK e a dificuldade de mantê-lo estável devido a interações com os medicamentos e com a alimentação é um fator limitante da eficácia e segurança dessas drogas. Devido à ausência de evidências comparando a estabilidade do nível terapêutico entre a varfarina e femprocumona, é necessário que existam estudos que comparem essas duas drogas em relação à manutenção de anticoagulação em nível terapêutico.

ABSTRACT

Oral anticoagulation has been shown to be effective in the prevention and treatment of thromboembolic events. Vitamin K antagonists (VKA) are the drugs of choice for over 50 years in treatment for prevention of thromboembolic events and the most commonly used are warfarin and phenprocoumon. Currently there are new oral anticoagulants, the direct factor Xa inhibitors, and direct thrombin inhibitors which demonstrate similar efficacy to VKA and low bleeding risk and do not require monitoring because they have low interaction with other drugs and foods. Despite these advantages, the AVK still widely used due to the long experience of its use, the possibility of monitoring through the control of international normalized ratio (INR), the existence of an antidote to reverse its effect (vitamin K) and at low cost .

The main difference between the AVK is pharmacological half-life, which is shorter for warfarin, approximately 30 hours versus 216 hours for phenprocoumon. There are few data in the literature that compare the efficacy, stability and drug interactions of these two drugs. Changes in therapeutic levels of AVK and the difficulty of keeping it stable due to interactions with drugs and food is a limiting factor for the efficacy and safety of these drugs. Due to the lack of evidence comparing the stability of the therapeutic level of warfarin and phenprocoumon, it is necessary that studies comparing these two drugs in relation to maintaining therapeutic level of anticoagulation.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1. Formação de trombo na corrente sanguínea.....	2
FIGURA 2. Esquema da cascata de coagulação.....	4
FIGURA 3. Fase de iniciação do sistema de coagulação	6
FIGURA 4. Fase de amplificação do sistema de coagulação	7
FIGURA 5. Fase de propagação do sistema de coagulação	8
FIGURA 6. Ativação da pc e inativação dos fatores va e viia	9

LISTA TABELAS

TABELA 1. Interações de significância maior dos anticoagulantes com medicamentos...16	16
TABELA 2. Interações de significância moderada dos anticoagulantes com medicamentos17	17
TABELA 3. Interações de significância menor dos anticoagulantes com medicamentos18	18
TABELA 4. Principais interações de anticoagulantes com medicamentos.....19	19

LISTA DE TABELAS E FIGURAS DO ARTIGO

TABELA 1. Características da População	41
TABELA 2. Comparação da razão normatizada internacional por variáveis e por pacientes usuários de varfarina e femprocumona, estratificados por períodos de visita.....	43
TABELA 3. Eventos adversos provenientes do uso de anticoagulantes	45
FIGURA 1. Estabilidade de RNI ao longo do período da análise	44

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

IAM	Infarto agudo do miocárdio
AVC	Acidentes vasculares cerebrais
TVP	Trombose venosa profunda
EP	Embolia pulmonar
TEV	Tromboembolismo venoso
FA	Fibrilação atrial
SCA	Síndromes Coronárias Agudas
AT	Antitrombina
FT	Fator Tecidual
TFPI	Inibidor da via do fator tecidual
vWF	Fator de von Willebrand
TAFI	Fibrinólise mediado pela trombina
TM	Trombomodulina
PC	Proteína C
PS	Proteína S
ADP	Adenosina difosfato
PCA	Proteína C Ativada
AVK	Anti-vitamina K
TP	Tempo de Protrombina
INR	International Normalized Ratio
FDA	Food and Drug Administration
HBPM	Heparinas de baixo peso molecular
IDT	Inibidores diretos da trombina
IFXa	Inibidores do Fator Xa

SUMÁRIO

FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

1 INTRODUÇÃO	1
1.1 COAGULAÇÃO.....	3
1.2 VIAEXTRÍNSECA.....	3
1.3 VIA INTRÍNSECA.....	4
1.4 FASES DA COAGULAÇÃO	4
1.5 ANTICOAGULANTES ORAIS.....	9
1.5.1 VARFARINA	11
1.5.2 FEMPROCUMONA.....	11
1.6 DIFERENÇAS ENTRE VARFARINA E FEMPROCUMONA.....	12
1.7 INTERAÇÕES.....	13
1.7.1 INTERAÇÕES COM MEDICAMENTOS.....	14
1.7.2 INTERAÇÕES COM ALIMENTOS.....	17
1.8 EFEITOS ADVERSOS DOS ANTICOAGULANTES.....	18
1.9 INOVAÇÕES TERAPEUTICAS	19
2 OBJETIVOS.....	22
2.1 GERAL	22
2.2 ESPECÍFICO	22
3 CONCLUSÃO.....	23
4 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	24
ANEXO A- PROTOCOLO DE PESQUISA	30
ARTIGO.....	32

REFERENCIAL TEÓRICO

1 INTRODUÇÃO

Apesar do progresso no diagnóstico e tratamento, as doenças tromboembólicas continuam a ser causas maior de morbidade e mortalidade a nível mundial.^{1,2,3} Os eventos arteriais mais comuns são o infarto agudo do miocárdio (IAM), os acidentes vasculares cerebrais isquêmicos (AVC) isquemia das extremidades, os eventos da trombose venosa profunda (TVP) a embolia pulmonar (EP) e a síndrome pós-trombótica.^{1,4,5} O sistema da coagulação, em interação com a ativação plaquetária, está centralmente envolvido na formação do trombo arterial e venoso.⁶

A hemostasia é resultante do equilíbrio entre proteínas pró-coagulantes e anticoagulantes, na qual estão envolvidos os vasos, as plaquetas, as proteínas da coagulação e da fibrinólise e os anticoagulantes naturais. Todos estes componentes estão interrelacionados, constituindo os sistemas da coagulação e da fibrinólise⁷. Muitos fatores, genéticos ou adquiridos, podem contribuir para romper este equilíbrio, levando a estados de hipo ou hiper coagulabilidade. Como manifestação, de um estado de hipercoagulabilidade, a trombose constitui um problema clínico de considerável gravidade e morte ocasional.^{2,6} Evidências têm mostrado que a trombose pode contribuir para a ocorrência da doença cardíaca coronariana, não somente como uma complicação aguda do ateroma e da placa rompida, mas também como uma causa contínua do processo crônico da aterogênese.⁸

Conforme a figura 1, o trombo arterial consiste num aglomerado plaquetário unido por pequenas quantidades de fibrina (“trombo branco”). Devido à predominância de plaquetas, as estratégias para inibir a trombogênese arterial centram-se no uso de agentes antiplaquetários e, em certas circunstâncias, de anticoagulantes.^{4,5}

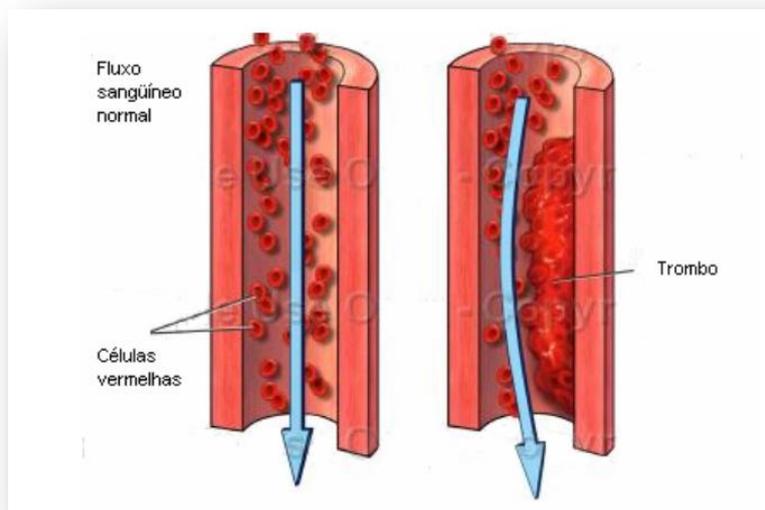


Figura 1- Formação de Trombo na Corrente Sanguínea.

O trombo venoso, ao contrário do arterial, raramente se forma em áreas de lesão vascular evidente. É composto essencialmente por fibrina e hemácias retidas (trombos “vermelhos”) e contém poucas plaquetas. Assim, os anticoagulantes são a base da prevenção e do tratamento do tromboembolismo venoso (TEV).^{4,5}

Os anticoagulantes são medicamentos utilizados em uma variedade de condições frequentes na prática clínica.⁹ As indicações atualmente definidas para a anticoagulação incluem a profilaxia e tratamento do TEV, a prevenção de eventos cardioembólicos nos doentes com fibrilação atrial (FA) ou próteses valvulares mecânicas e a prevenção secundária nos doentes com síndromes coronárias agudas (SCA) ou submetidos a intervenção coronária percutânea (PCI).^{5,7,8,9,10}

1.1 COAGULAÇÃO

A formação do coágulo de fibrina envolve complexas interações entre proteases plasmáticas e seus cofatores, que culminam na gênese da enzima trombina, que, por proteólise, converte o fibrinogênio solúvel em fibrina insolúvel. Progressos significativos ocorreram nas últimas décadas, concernentes à compreensão da fisiologia desse sistema e dos mecanismos que o regulam.^{11,12} Conforme assinalado, tais conhecimentos tiveram fundamental importância para a melhor compreensão da fisiologia da hemostasia e do papel das reações hemostáticas em doenças hemorrágicas e trombóticas.¹²

Em 1964, Macfarlane e Davie & Ratnoff propuseram a hipótese da “cascata” para explicar a fisiologia da coagulação do sangue.^{13,14} Nesse modelo (Figura 2), a coagulação ocorre por meio de ativação proteolítica, seqüencial de zimógenos, por proteases do plasma, resultando na formação de trombina que, então, converte a molécula de fibrinogênio em fibrina. O esquema divide a coagulação em uma via extrínseca (envolvendo componentes do sangue, mas, também, elementos que usualmente não estão presentes no espaço intravascular) e uma via intrínseca (iniciada por componentes presentes no intravascular), que convergem no ponto de ativação do fator X (“via final comum”).

1.2 VIA EXTRÍNSECA

A via extrínseca é o meio pelo qual a substância ativadora da protrombina é gerada em resposta ao contato do sangue com os tecidos extravasculares.¹⁵ Ocorre quando a ativação do fator VII, pelo fator tecidual, produz a ativação do fator X.¹⁶ O tecido traumatizado libera um complexo de vários fatores, denominado fator tecidual ou tromboplastina tecidual.¹⁷ O fator III, o cálcio e fator VII formam um complexo que age enzimaticamente na presença de fosfolipídios para converter o fator X para fator Xá.¹⁵

1.3 VIA INTRÍNSECA

A via intrínseca inicia-se pelo contato do sangue com uma superfície diferente do endotélio normal e das células sanguíneas.¹⁶ A seqüência de reações enzimáticas produz o coágulo sanguíneo nas diferentes etapas: (a) fase de contato; (b) a ativação do fator X; (c) a formação de trombina; (d) a formação de fibrina insolúvel.¹⁸

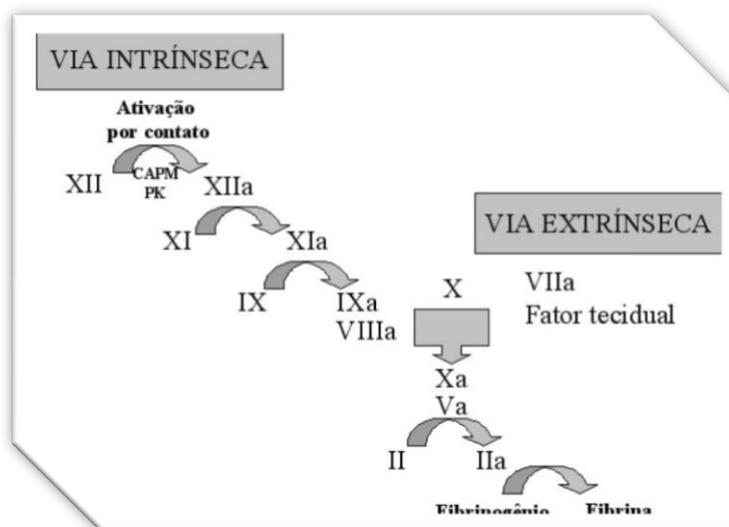


Figura 2 - Esquema da cascata da coagulação, proposto na década de 1960, com a divisão do sistema de coagulação em duas vias. CAPM: cininogênio de alto peso molecular; PK: pré-caliceína.

Contudo, a coagulação tem sido descrita como um processo complexo cujo modelo é baseado no papel das células intervenientes, nomeadamente as células apresentadoras de fator tecidual e as plaquetas. Este sistema divide-se em três fases distintas mas interligadas: iniciação (Figura 1), amplificação (Figura 2) e propagação (Figura 3).^{1,19}

1.4 FASES DA COAGULAÇÃO

A fase de iniciação (Figura 3), classicamente denominada via extrínseca, ocorre nas células que expressam fator tecidual (FT). Nos vasos sanguíneos íntegros, o FT localiza-se maioritariamente na matriz extracelular entre e sob as células endoteliais, constituindo um

revestimento protetor dos vasos sanguíneos pronto a ativar a coagulação após lesão vascular. A associação fator tecidual - fator VIIa (complexo tenase extrínseca) acelera a ativação dos fatores IX e X. O fator Xa localizado na superfície celular está relativamente protegido da inativação mas, quando livre, é rapidamente inibido pela antitrombina (AT) e pelo inibidor da via do fator tecidual. Pelo contrário, o fator IXa pode mover-se da superfície celular, onde foi formado, para plaquetas próximas ou outras superfícies celulares (não sofre inibição pelo inibidor da via do fator tecidual (TFPI) e a inibição pela AT é muito mais lenta). O fator Xa associa-se ao fator Va (complexo protrombinase) e ao Ca^{2+} , na superfície das células portadoras de fator tecidual. O fator V pode ser ativado pelo próprio fator Xa, mas o fator Va pode também ser secretado pelas plaquetas ativadas. A pequena quantidade de trombina sintetizada pelo complexo fator Xa/ fator Va recém-formado, nas células portadoras de FT, é crucial para garantir a eficácia da iniciação da coagulação e para a amplificação da mesma.^{1,20,21}

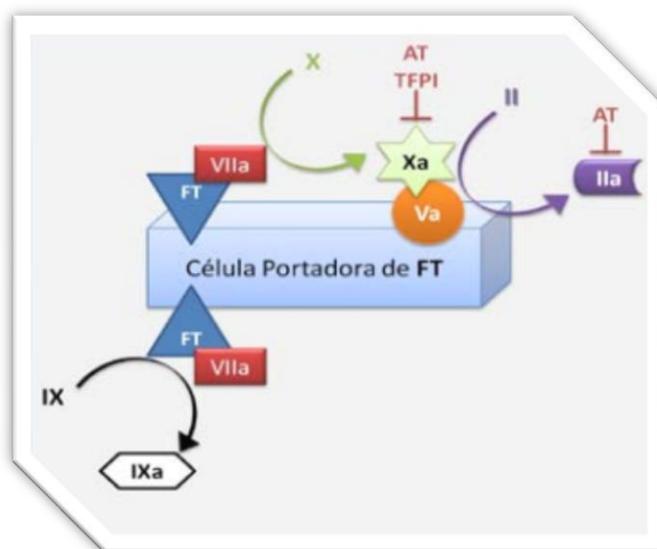


Figura 3 - Fase de iniciação do sistema da coagulação (adaptado de Monroe e Hoffman).²¹

Uma vez formada, a trombina pode deslocar-se das células portadoras de FT até às plaquetas locais, onde se liga ao receptor GPIb, iniciando a fase de amplificação (Figura 4).

A ligação da trombina às plaquetas permite a interação da mesma com outros componentes da superfície plaquetária com a consequente clivagem da proteína PAR-1, levando à intensificação da atividade procoagulante plaquetária iniciada durante o fenômeno de adesão. Outra função da trombina formada inicialmente é a liberação e a ativação do fator VIII que, na sua forma inativa, se encontra ligado ao fator de von Willebrand (vWF) (o qual tem um papel importante na adesão plaquetária), e a ativação dos fatores V e XI na superfície plaquetária.²¹

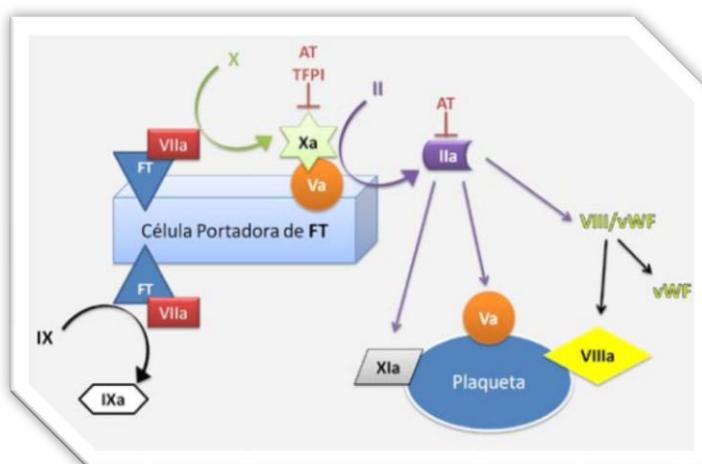


Figura 4 - Fase de amplificação do sistema da coagulação (adaptado de Monroe e Hoffman).²¹

A fase de propagação, classicamente denominada via intrínseca, ocorre nas plaquetas ativadas (Figura 5). O fator IXa, gerado na fase de iniciação e pelo fator XIa na superfície plaquetária, liga-se ao fator VIIIa (complexo tenase intrínseca). Como o fator Xa não se difunde livremente, tem de ser produzido diretamente na superfície plaquetária pelo complexo fator IXa/ fator VIIIa. O fator Xa assim formado associa-se rapidamente ao fator Va e ao 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 (para cada molécula de fator Xa formam-se, aproximadamente, 1000 moléculas de trombina).²²

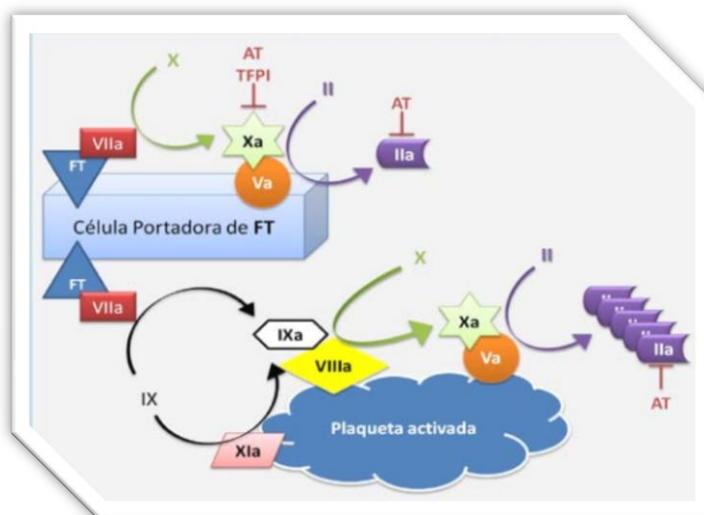


Figura 5 - Fase de propagação do sistema da coagulação (adaptado de Monroe e Hoffman).²¹

A trombina gera reações pró-coagulantes e anticoagulantes. Além da conversão do fibrinogênio solúvel numa matriz de fibrina insolúvel, a trombina também é responsável pela estabilização do coágulo através da ativação do fator XIII (que favorece a formação de ligações cruzadas covalentes entre as moléculas de fibrina).

A trombina dificulta a ação fibrinolítica pela ativação do inibidor da fibrinólise mediado pela trombina (TAFI), que remove resíduos terminais de lisina e arginina da fibrina (sítios de ligação das enzimas fibrinolíticas), pela ligação ao receptor PAR-4 (que assegura uma desgranulação total das plaquetas) e pela sua própria incorporação na estrutura do coágulo. Esta incorporação diminui a eficácia da inativação pela AT, a qual é a responsável maior pela inibição de fatores livres (IIa, IXa, Xa e XIa), protegendo a circulação de enzimas libertadas do local da lesão.^{14,19,21,23}

Há vários mecanismos anticoagulantes naturais que auxiliam na restrição da formação do tampão hemostático ao local da lesão, dos quais se incluem: o sistema trombomodulina (TM) - proteína C e proteína S (Figura 4); os inibidores plasmáticos dos

fatores da coagulação; uma ecto-ADPase que inibe a amplificação da ativação plaquetária pela libertação de adenosina difosfato (ADP); os heparinóides na superfície endotelial que, ao ligarem-se à AT, aumentam a sua atividade; e a própria sequestro dos fatores da coagulação ativados no coágulo hemostático (incapazes de se difundir através da camada sobrejacente de coágulo),^{21,23,24} como demonstrado na Figura 6.

A TM tem atividades anticoagulantes diretas e indiretas. Enquanto a direta envolve a ligação, neutralização e degradação da trombina, a indireta atua por intermédio da ativação da Proteína C pelo complexo TM-trombina (Figura 4). A Proteína C ativada (PCA), suportada pela Proteína S, é assim capaz de clivar a ligação dos fatores VIIIa e Va aos fosfolípidos de membrana das células endoteliais, mas não das plaquetas.^{21,24} A relevância clínica deste sistema trombina- TM-A Proteína C-Proteína S é evidente pelo estado de hipercoagulabilidade geralmente associado a indivíduos com deficiências funcionais das proteínas C ou S ou com o fator V de Leiden (mutação no fator Va que o torna resistente à inativação pela PCA).

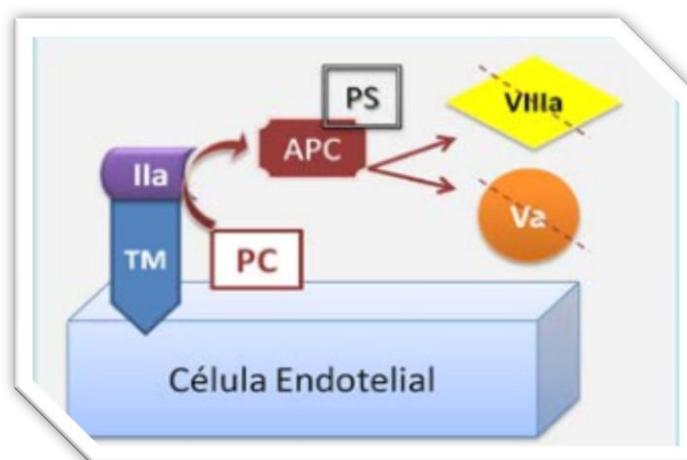


Figura 6 - Ativação da PC e consequente inativação dos fatores Va e VIIIa (adaptado de Wouwer et al).²⁵

1.5 ANTICOAGULANTES ORAIS

O uso dos agentes anticoagulantes iniciou-se em 1916, com o descobrimento do efeito anticoagulante da substância heparan-sulfato, extraída do fígado de porcos por McLean.³² A partir desta descoberta, iniciou-se a elucidação dos mecanismos da coagulação e das possíveis terapias para o tratamento das doenças aterotrombóticas. Posteriormente, em 1933, Karl Paul Link descobriu o dicumarol, uma droga anti-vitamina K (AVK), inicialmente utilizado como raticida. Após seu aperfeiçoamento como hidroxycumarina, na década de 50, passou a ser usado como anticoagulante oral em seres humanos.

Há aproximadamente 60 anos, os AVK, varfarina e femprocumona têm utilização clínica e eficácia no tratamento e prevenção de fenômenos tromboembólicos, mas se associam a problemas que limitam sua utilização universal como uma janela terapêutica estreita, imprevisibilidade de sua farmacodinâmica e farmacocinética, importantes interações medicamentosas, necessidade de monitorização laboratorial frequente, interação alimentar, e, paradoxalmente, com indução de estados de hipercoagulabilidade (como, por exemplo, necrose de pele induzida por varfarínicos), ocasionando eventos trombogênicos ou hipocoagulabilidade sistêmica, além do risco de eventos adversos hemorrágicos.^{33,34}

As drogas (AVK) são administrados para profilaxia de fenômenos tromboembólicos. Sua ação é impedir a carboxilação dos fatores VII, IX, X e II da coagulação, levando à síntese de fatores inativos. Sua ação deve ser monitorizada, de forma cuidadosa e periódica, no sentido de se evitar a superdosagem e manter seu nível terapêutico.²⁶ No entanto, existe uma grande variabilidade individual na resposta a terapia por AVK, o que pode desencadear um efeito não desejado, como sangramentos e trombos. Essa variabilidade da resposta aos AVK relaciona-se a múltiplos fatores como: aos farmacocinéticos (relacionados aos mecanismos de absorção e excreção), aos farmacodinâmicos (diferenças nas concentrações plasmáticas da droga e seu efeito), bem como o não cumprimento terapêutico, as variações

dietéticas, as interações farmacológicas, além de casos de resistência hereditária adquirida.^{27,29}

Assim, ao iniciar a terapia com os AVK, os indivíduos terão que controlar os níveis de coagulação sanguínea, específicos para cada indicação do AVK, por meio da medida do tempo de protrombina (TP), expresso pela *International Normalized Ratio* (INR). Para indivíduos com trombose venosa profunda, fibrilação atrial isolada ou associada à doença valvar reumática, ainda não operados, ou com prótese modelo biológico preconiza-se valores de INR entre 2,0 e 3,0 e valores de INR entre 2,5 e 3,5, quando em uso de prótese valvar cardíaca mecânica.³⁰ Estudos discutem que o intervalo terapêutico único para o uso de AVK pode não ser ideal para todas as indicações, entretanto, uma anticoagulação de moderada intensidade (INR = 2,0-3,0) é efetiva para maioria das indicações minimizando o risco de eventos hemorrágicos e tromboembólicos.^{30,31}

Os AVK mais utilizados prática clínica são os AVK, os quais são representados pela varfarina e a femprocumona, a opção pelo uso entre estas duas medicações, varia conforme a necessidade de cada paciente, pois os medicamentos, apresentam algumas diferenças farmacocinéticas, e farmacodinâmicas.

1.5.1 Varfarina

Quando administrados por via oral, a varfarina tem absorção rápida e quase completa pelo trato gastrintestinal, sofrendo redução na presença de alimentos^{48,49}. A concentração máxima de varfarina no sangue é observada dentro de 1 hora após sua ingestão. Todavia, em virtude de seu mecanismo de ação, esse pico não coincide com o efeito farmacológico máximo, que ocorre cerca de 48 horas mais tarde.⁴⁸ A varfarina, liga-se fortemente à albumina plasmática.^{48,49}

A varfarina é uma mistura racêmica de enantiômeros anticoagulantes R e S, sendo estes cinco vezes mais potentes que a femprocumona. A S-varfarina é transformada em metabólitos inativos pela isoenzima CYP2C9, enquanto a R- varfarina é transformada pelas CYP1A2, CYP2C19 e CYP3A4. Seus metabólitos inativos são excretados na urina e nas fezes. A meia-vida varia de 25 a 60 horas, com média de cerca de 40 horas. A duração de ação da varfarina é de 2 a 5 dias(1-6,10-16).⁵⁰

1.5.2 Femprocumona

A femprocumona atua inibindo a coagulação sanguínea de forma específica, antagonizando a vitamina K nos sistemas enzimáticos, que atuam no fígado na formação de vários fatores de coagulação (Fator II = Protrombina, Fatores VII, IX e X). Seu efeito anticoagulante não é imediato, ele se processa no espaço de um a dois dias. Sua eficácia plena é observada após quatro a seis dias de tratamento, não existindo a possibilidade de reduzir esse período de ação, mesmo aumentando a dosagem preconizada. A ação prolongada e regular da femprocumona é obtida com doses bem baixas e desaparece progressivamente, não apresentando efeitos tóxicos sobre o fígado devido à sua ação específica exercida, exclusivamente, sobre os sistemas enzimáticos dependentes da vitamina K.

A femprocumona é rapidamente absorvida pelo trato gastrointestinal, sofrendo hidroxilação no fígado, dando origem a metabólitos praticamente inativos, que são eliminados por via renal. Em virtude da permanência prolongada da femprocumona no organismo, ligada às proteínas plasmáticas, o estado de equilíbrio só é alcançado alguns dias após uma modificação da dose de manutenção dessa droga.⁵⁵

1.6 DIFERENÇA ENTRE VARFARINA E FEMPROCUMONA

Os anticoagulantes orais mais comuns em uso clínico são os antagonistas da vitamina K varfarina e femprocumona. Ambos têm sido utilizados na prática médica por mais de 50 anos.⁵ A varfarina é o único ACO aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) para prescrição nos Estados Unidos da América. A femprocumona tem uma meia-vida plasmática mais longa que a varfarina, além de um início de ação um pouco mais lento e de uma duração de ação mais longa, sendo administrada geralmente, de 0,75 a 6mg, diariamente.⁵⁶

Tem seu uso disseminado em vários países como a Alemanha, Holanda, Itália e Brasil⁶. A principal diferença farmacológica entre as coumarinas é sua meia-vida, a qual é mais curta para a varfarina, aproximadamente 30 horas, *versus* 216 horas para a femprocumona.⁷ Estudos na literatura comparando esses medicamentos são escassos. Além disso, as principais diferenças entre usuários de varfarina e femprocumona, em relação à taxa alvo do tempo de protrombina (INR) durante o seguimento e a incidência de eventos adversos (embólicos e hemorrágicos), ainda não foram descritas. O efeito anticoagulante de ambas as drogas é influenciado por fatores genéticos e ambientais.⁵³ A femprocumona é usada em aproximadamente 75% dos pacientes usando terapia com ACO na Holanda.⁵⁴ As propriedades farmacocinéticas da femprocumona, meia-vida prolongada quando comparada à varfarina, gerando níveis mais estáveis da droga no sangue,⁵⁴ podendo esta droga ser uma opção atraente.

1.7 INTERAÇÕES

A ação da anticoagulação oral pelos AVK pode ser influenciada por muitos fatores e ultrapassar ou não atingir sua ação terapêutica, o que pode acarretar eventos hemorrágicos ou tromboembólicos. Isto se deve ao fato de que a terapia com AVK, é influenciada por numerosas condições que modificam a sua sensibilidade, dentre elas, as variações na ingestão de alimentos contendo vitamina K, a dieta rica em gorduras, interações medicamentosas, consumo de álcool, alterações no estado clínico, como a presença de hepatite, doenças virais do trato respiratório e hipotireoidismo.⁵⁷ O uso dos AVK é muitas vezes, subutilizado devido a fatores sócio-econômicos, dificuldades na monitoração do efeito anticoagulante e a preocupação com possíveis complicações tromboembólicas e hemorrágicas. Entre os efeitos colaterais dos AVK estão às hemorragias, a necrose cutânea, os distúrbios gastrointestinais, a púrpura, a dermatite urticariforme, a alopecia e a teratogenia.⁵⁸

As interações podem ser divididas em efeitos farmacocinéticos e farmacodinâmicos.⁴¹ Interações que modificam a farmacocinética da varfarina incluem alterações na absorção, que diminui o efeito anticoagulante; no metabolismo, seja por indução da isoenzima CYP2C9, que aumenta o clearance da varfarina, reduzindo a atividade anticoagulante, seja por inibição enzimática, que aumenta o efeito anticoagulante e o RNI; no transporte, pois um fármaco que também se liga à albumina plasmática desloca a varfarina, provocando um aumento em sua concentração livre e na atividade anticoagulante.⁴² Interações que modificam a farmacodinâmica da varfarina incluem sinergismo (comprometimento da hemostasia e síntese diminuída de fatores da coagulação, conforme observada nas doenças hepáticas), antagonismo competitivo (vitamina K) e alteração da alça de controle fisiológico da vitamina K (resistência hereditária aos anticoagulantes orais).⁴¹

1.7.1 Interações com medicamentos

As interações medicamentosas podem ser divididas das seguintes formas:

- Significância maior: ocorrem no dia-a-dia, estão devidamente documentadas e podem causar danos ao paciente, exemplificados na Tabela 1.⁴³

Tabela 1. Interações de significância maior dos anticoagulantes com medicamentos.

Medicamentos	Interações
Ácido nalidixico	Aumenta o efeito anticoagulante; Monitorar o paciente e diminuir a dosagem do medicamento.
Amiodarona	Aumenta os efeitos farmacológicos dos anticoagulantes.
Aspirina	Aumenta o risco de sangramentos; Monitorar o paciente.
Cimetidina	Há inibição do metabolismo do anticoagulante, podendo causar sangramento.
Clofibrato	Potencialização do efeito, sendo necessário reduzir em até 50% a dosagem do anticoagulante para prevenir hemorragias.
Eritromicina	Aumenta o efeito dos anticoagulantes. O Sangramento é pequeno.
Fenilbutazona	Aumenta a concentração plasmática do anticoagulante. Diminui a agregação plaquetária com sangramentos gástricos.
Fenobarbital	Aumenta a atividade das enzimas hepáticas responsáveis pelo metabolismo do anticoagulante, resultando na diminuição do efeito.
Metiltestosterona	Aumenta a ação do anticoagulante. Monitorar o TP.
Rifampicina	Indução do metabolismo anticoagulante, resultando em diminuição do efeito.

Fonte: SOCESP, 2003.

- Significância moderada: não são prescritas frequentemente, embora possuam boa documentação e acarretarem riscos moderados, como mostra a Tabela 2.⁴³

Tabela 2. Interações de significância moderada dos anticoagulantes com medicamentos.

Medicamentos	Interações
Azatioprina	Aumenta o efeito do anticoagulante.
Ciclosporina	Diminui o efeito da Ciclosporina. Há necessidade de ajuste de dose
Cisaprida	Diminui o metabolismo do anticoagulante, podendo resultar em sangramentos.
Colestiramina	Diminui efeitos e meia-vida. Se for uso concomitante, administrar a colestiramina três a seis horas antes do anticoagulante.
Fluconazol	Potencialização do efeito do anticoagulante, resultado em sangramentos.
Hidrato Cloral	Por causa do aumento do efeito, é interessante o TP.
Ibuprofeno	Aumenta o TP e sangramentos gastrointestinais.
Indometacina	Aumenta o efeito anticoagulante, podendo causar ulceração gástrica e hemorragia.
Propranolol	Aumenta a concentração sérica e da anticoagulação pela inibição do metabolismo.

Fonte: SOCESP, 2003.

- Significância menor: os riscos são pequenos, quase não são prescritos e há pouca documentação, demonstrados na Tabela 3.⁴³

Tabela 3. Interações de significância menor dos anticoagulantes com medicamentos.

Medicamentos	Interações
Arcabose	Aumenta o efeito anticoagulante.
Clordiaepóxido	O uso associado não demonstrou alterações nas concentrações de ambos os medicamentos.
Clortalidona	Diminui o efeito do anticoagulante, necessitando de ajuste na dosagem.
Difenidramina	Não há grandes modificações nos efeitos de ambos os fármacos.
Espirinolactona	Pode ocorrer diminuição do efeito anticoagulante.
Fluoxetina	Diminui o efeito. É necessário ajuste da dosagem de ambos os fármacos.
Hidróxido de Magnésico	Alteração do pH intestinal, diminuindo a absorção do anticoagulante.
Isoniazida	Promove inibição das enzimas hepáticas responsáveis pelo metabolismo do anticoagulante, aumentando o efeito deste com necessidade de ajuste de dose.
Nortriptilina	A teoria afirma que há interações farmacocinéticas, mas não há relatos “in vivo”.
Omeprazol	Aumenta o efeito anticoagulante pela inibição das enzimas de citocromo P450
Sulfas	Aumenta o efeito e risco hemorrágico. Há deslocamento dos sítios de ligação.

Fonte: SOCESP, 2003.

1.7.2 Interações com alimentos

São várias as substâncias que interagem com os AVK, sendo essencial a educação e orientação do paciente. Alimentos ricos em vitamina K (como couve, brócolis, nabo, alface, couve de Bruxelas, endívias, couve-lombarda, couve-flor) podem reduzir a resposta anticoagulante. Isto não significa que o paciente deva diminuir a ingestão de alimentos ricos em vitamina K, estes são importantes para uma alimentação saudável. Deve-se recomendar uma dieta regular para evitar oscilações importantes do INR, ou então em alternativa, manter uma dieta habitual e fazer o controle regular do INR e adaptar a dosagem dos AVK. O álcool pode potenciar o efeito dos AVK se existir doença hepática concomitante, mas em condições normais não interfere com a ação. Devido ao metabolismo hepático e à elevada percentagem de ligação às proteínas plasmáticas, os AVK interage com inúmeros fármacos,^{17, 36} como demonstrado na Tabela 4.

Tabela 4. Principais interações dos anticoagulantes com os alimentos.

Alimentos	Interações
Alho	Aumenta o risco de sangramento. Promove efeito antiplaquetário.
Chá Verde	Antagonismo do efeito anticoagulante.
Fígado de vaca ou porco	Antagonismo do efeito anticoagulante.
Frutas ricas em Vitamina K (pêra, abacate)	Antagonismo do efeito anticoagulante.
Proteínas	Se a dieta for pobre em proteínas, há aumento do efeito.
Vegetais de folhas verdes (couve, espinafre)	Antagonismo do efeito anticoagulante.

Fonte: SOCESP, 2003.

1.8 EFEITOS ADVERSOS DOS ANTICOAGULANTES

As hemorragias são as principais causadoras da diminuição da qualidade de vida nos doentes medicados com AVK, daí que a dose destes deva ser cuidadosamente adaptada de acordo com a monitorização laboratorial (medições periódicas da RNI).^{44,45} Estes fármacos também atravessam a barreira placentária, estando contra-indicados na gravidez, sendo as HBPM os anticoagulantes de escolha nas grávidas.⁴³ Contudo, os AVK continuam a ser os anticoagulantes mais prescritos, devido, em grande parte, já conhecer seu uso crônico, bem como suas interações, fácil monitoração, tornando-os os mais utilizados para uma administração crônica.^{44.}

As principais reações adversas incluem reações de hipersensibilidade, icterícia colestática, hepatite, vasculites, náuseas e vômitos, diarreia, alopecia. Também computado como complicação é o desenvolvimento de uma nova trombose ou retrombose na vigência do tratamento, o que pode ocorrer nos casos de tromboembolismo venoso com uma frequência de 3 a 15%⁴⁷.

O risco da terapia com AVK, ou seja, o risco de sangramento e eventos tromboembólicos precisam ser rigorosamente acompanhados por uma equipe de saúde capacitada, pois determina o direcionamento da anticoagulação. Ansell et al (2008)⁵⁹ acreditam que para garantir o intervalo terapêutico e mantê-lo, isto é, que a terapia obtenha sucesso, o melhor é quando o RNI é controlada por pessoas experientes, em clínicas de anticoagulação oral e pelo uso de programas computadorizados para ajuste da dose. O indivíduo que recebe a orientação para fazer uso de AVK, deve ser informado sobre a necessidade de frequentes monitorizações sanguíneas para a avaliação da RNI, a qual deveria estar na faixa desejável,⁶⁰ para a adequação da dose do medicamento, caso necessário, no intuito de que o indivíduo possa usufruir dos benefícios da terapêutica.

A duração da terapia com anticoagulante pode variar de semanas, alguns anos, ou por tempo indeterminado, dependendo da indicação. Todo cuidado que envolve tal terapêutica, pode gerar certo desconforto ao usuário de AVK e muitas vezes, envolve seus familiares e a equipe que o assiste. Esse desconforto pode ser gerado pelas mudanças que precisam ocorrer no seu cotidiano para que a terapêutica medicamentosa seja eficaz. O tratamento com AVK pode gerar um impacto aos indivíduos que se submetem a essa terapia, tais como a frequente e, muitas vezes, complicada monitoração da coagulação sanguínea e dos efeitos colaterais da droga que podem afetar a sua qualidade de vida.⁶¹

As implicações do uso de AVK interferem no grau de adesão dos indivíduos no uso do medicamento e, conseqüentemente, no sucesso do seu tratamento. Há tempos, estudos já evidenciavam que a insatisfação com o tratamento gera indícios de baixa adesão.⁶² Entre os indivíduos portadores de doenças crônicas, ou seja, que farão uso de medicamento a longo prazo, a baixa adesão pode acarretar em uma diminuição da efetividade do tratamento gerando prejuízos ainda maiores a seus usuários.^{63,64,65}

1.9 INOVAÇÕES TERAPÊUTICAS

Nas últimas duas décadas, o desenvolvimento de compostos sintéticos, tais como as heparinas de baixo peso molecular (HBPM) e pentassacárides (fondaparinux), desencadeou a busca pelo anticoagulante ideal. Estes novos agentes seriam mais efetivos, de administração oral, posologia simplificada, farmacocinética e farmacodinâmica previsíveis e sem necessidade de monitorização laboratorial.³⁵ Atualmente existem dois tipos de anticoagulantes orais além dos antagonistas da vitamina K, que são os inibidores diretos da trombina, e os inibidores diretos do fator Xa.

Inúmeros estudos clínicos demonstram resultados animadores com agentes que inibem seletivamente o fator Xa e a trombina. Tais agentes têm uma pequena estrutura

molecular e inibem concomitantemente os fatores da coagulação livres no plasma (FX e FII), porém com pouca ação quando estes complexos estão ligados ao trombo. Por outro lado, não necessitam da antitrombina (ATIII) para que sua ação seja plena. Dentre estes novos anticoagulantes orais em desenvolvimento, o dabigatran (inibidor direto oral da trombina), o rivaroxaban e o apixaban (inibidores diretos orais do fator Xa), são os que apresentam estudos clínicos em fase III e uso clínico já licenciado em alguns países,^{36,37} inclusive no Brasil (exceto o apixaban).

Os Inibidores diretos da trombina (IDT) agem através do bloqueio a atividade da trombina em dois sítios, ou seja, livre no plasma e ligada ao trombo; conseqüentemente impedem a conversão do fibrinogênio em fibrina, interferindo sobre as fases de amplificação e propagação consideradas no modelo celular da coagulação pela diminuição da geração de trombina.^{38,39} Já os inibidores do fator Xa ligam-se ao fator Xa, sem a necessidade de participação da antitrombina III. Segundo a Figura 7, atividade antitrombótica destes agentes é específica para o fator Xa, sem nenhuma interação ou efeito sobre outros fatores da via intrínseca/extrínseca da coagulação e sem efeitos indesejáveis, como a trombocitopenia. Estes compostos Inibidores do Fator Xa (IFXa) têm como principais vantagens o tamanho de suas moléculas (baixo peso molecular), forma de administração (uso oral) e sua capacidade de inativar formas circulantes e ligadas do fator Xa (complexo protrombinase – Xa/Va).⁴⁰

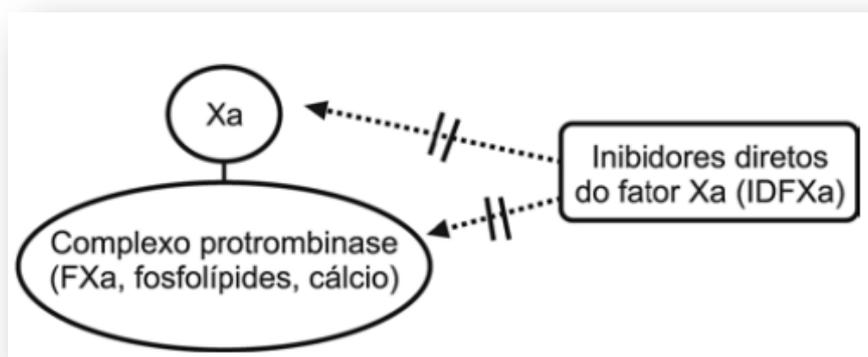


Figura 7 - Mecanismo de ação dos inibidores diretos FXa, ligação ao sítio do fator Xa e ao complexo protrombinase presente no coágulo.

Assim, considerando os aspectos referidos com os antagonistas da vitamina K, planejou-se analisar os efeitos dos anticoagulantes mais utilizados na prática clínica, para confirmar a não inferioridade de um frente ao outro na prática clínica.

2 OBJETIVOS

2.1 GERAL

- Comparar a varfarina e femprocumona quanto à estabilidade na manutenção de anticoagulação em nível terapêutico, (razão normatizada internacional [RNI] entre 2,0 e 3,0).

2.2 ESPECÍFICO

- Avaliar incidência de complicações hemorrágicas e tromboembólicas decorrentes de anticoagulação inadequada.

3 CONCLUSÃO

De um modo geral, os pacientes em início de tratamento devem ser vistos com maior frequência até que o RNI esteja adequado, e os pacientes estáveis devem ser avaliados com intervalos que dependerão de cada patologia. A observação deste controle permite que muitos indivíduos sejam beneficiados com o tratamento anticoagulante, reduzindo-se o risco de tromboembolismo, sem que lhes seja imposto um risco inaceitável de sangramento. É muito importante que estudos comparem a eficiências de diversas drogas quanto a esta especificidade, pois os medicamentos agem diferentemente dependendo da dose, para que assim, sejam feitos levantamentos, e conclusões de qual o melhor medicamento para uso contínuo e em longo prazo.

Desta forma, estudos deste delineamento são muito importantes para fundamentar a melhor opção de medicamento, para cada tipo de paciente, evitando assim, erros na anticoagulação e na quantidade a ser administrada de medicamentos.

4 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Alexander J, Singh K (2005) Inhibition of factor Xa: a potential target for the development of new anticoagulants. *Am J Cardiovasc Drugs* 5:279-290.
2. Sinnaeve P, Werf F (2004) Will oral antithrombin agents replace warfarin? *Heart* 90:827-28.
3. Schulman S, Wåhlander K, Lundström T et al (2003) Secondary prevention of venous thromboembolism with the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran. *N Engl J Med* 349:1713-21.
4. Fauci A, Braunwald E, Kasper D et al (2008) *Harrison's principles of internal medicine*. New York: McGraw-Hill Medical.
5. Weitz J, Hirsh J, Samama M (2008) *New antithrombotic drugs: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition)* *Chest* 133:234S-256S.
6. Bauer, K (2006). *New anticoagulants: anti IIa vs anti Xa - is one better?* *J Thromb Thrombolysis* 21:67-72.
7. Kearon C, Kahn S, Agnelli G et al (2008) *Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition)*. *Chest* 133:454S-545S.
8. Geerts W, Bergqvist D, Pineo G et al (2008) *Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition)*. *Chest* 133:381S-453S.
9. Harenberg J, Hoffmann U, Huhle G, Winkler M, Bayerl C. *Cutaneous reactions to anticoagulants: recognition and management*. *Am J Clin Dermatol*. 2001;2:69-75.
10. Singer D, Albers G, Dalen J et al (2004) *Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition)*. *Chest* 133:546S-592S.
11. Landefeld CS, Beyth RJ - *Anticoagulant-related bleeding: clinical epidemiology, prediction, and prevention*. *Am J Med* 1999; 95: 315-28.
12. Lourenço DM, Alves EC - *Controle laboratorial da anticoagulação oral*. *Revista da Associação Médica Brasileira* 1994; 41: 103-8.
13. Lourenço DM, Lopes LHC, Vignal CV, Morelli VM - *Avaliação clínica e laboratorial de pacientes em uso de anticoagulantes orais*. *Arq Bras Cardiol*, 1997; 68: 353-6.
14. Hirsh J, Fuster V - *Guide to anticoagulant therapy. Part 2: oral anticoagulants*. *Circulation* 1994; 89: 1469-80.

15. Banks W.J. 1991. *Histologia Veterinária Aplicada*, 2 ed. Manole, São Paulo.
16. Bozzini C.E. & Molinas F. 2004. Hemostasia. In: Houssay A.B., Cirgolani H.E. *Fisiologia Humana de Houssay*, 7 ed. Artmed, Porto Alegre.
17. Guyton A.C. & Hall J.E. 2002. *Tratado de Fisiologia Médica*, 10 ed. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro.
18. Swenson M.J. 1996. Circulação sanguínea e sistema cardiovascular. In: Swenson M.J. & Reece W.O. *Dukes Fisiologia dos Animais Domésticos*, 11 ed. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro.
19. Monroe D, Hoffman M (2006) What does it take to make the perfect clot? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 26:41-48.
20. Stassen J, Arnout J, Deckmyn H (2004) The hemostatic system. *Curr Med Chem*, 11:2245-2260.
21. Monroe D, Hoffman M (2006) What does it take to make the perfect clot? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 26:41-48.
22. Turpie A (2007) Oral, direct factor Xa inhibitors in development for the prevention and treatment of thromboembolic diseases. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 27:1238-47.
23. Nisio M, Middeldorp S, Büller H (2005) Direct thrombin inhibitors. *N Engl J Med* 353:1028-40.
24. Alban S (2008) Pharmacological Strategies for Inhibition of Thrombin Activity. *Curr Pharm Des* 14:1152-75.
25. Wouwer M, Collen D, Conway E (2004) Thrombomodulin-protein C-EPCR system integrated to regulate coagulation and inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 24:1374-1383.
26. Lourenço, D.M. et al. Avaliação Clínica e Laboratorial de Pacientes em uso de Anticoagulantes orais. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. V. 68, n.5, 1997.
27. Romano ER, Pinheiro Jr. JA, Barbosa MAO. Como iniciar a anticoagulação e sua duração. *Rev Soc Cardiol Estado São Paulo*. 2006;4:256-63
28. Parrondo CD, Moreno CR, Herrero FT, Vence NA, Lado FL. Anticoagulación oral. *An Med Interna*. 2003;20(7):49-56
29. Lima N. Varfarina: uma revisão baseada na evidência das interações alimentares e medicamentosas. *Rev Port Clin Geral*. 2008;24:475-826 Ansell J, Hirsh J, Hylek E,

30. Jacobson A, Crowther M, Palareti G. Pharmacology and management of the vitamin k antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008;133(6 Suppl):160S-98S
31. Oake N, Jennings A, Forster AJ, Fergusson D, Doucette S, Walraven CV. Anticoagulation intensity and outcomes among patients prescribed oral anticoagulant therapy: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ*. 2008;179(3):235-44
32. McLean J. The discovery of heparin. *Circulation*. 1959;19(1):75-8.
33. Hirsh J, O'Donnell M, Eikelboom JW. Beyond unfractionated heparin and warfarin: current and future advances. *Circulation*. 2007;116(5):552-60.
34. Lopes RD, Piccini JP, Hylek EM, Granger CB, Alexander JH. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: guidelines translated for the clinician. *J Tromb Trombolysis*. 2008;26(3):167-74.
35. Bode C, Verheugt FW. The need for new oral anticoagulants in clinical practice: an introduction. *J Cardiovasc Med Hagerstown*. 2009;10(8):593-4.
36. Harenberg J. Development of new anticoagulants: present and future. *Semin Tromb Hemost*. 2008;34(8):779-93.
37. Trimeche B, Bouraoui H, Mahdhaoui A, Ernez-Hajri S, Jeridi G. [Oral anticoagulants and atrial fibrillation]. *Rev Med Interne*. 2009;30(4):311-5. French.
38. Petersen P, Grind M, Adler J; SPORTIF II Investigators. Ximelagatran versus warfarin for stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation. SPORTIF II: a dose-guiding, tolerability, and safety study. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(9):1445-51.
39. Samama MM, Gerotziafas GT. Newer anticoagulants in 2009. *J Tromb Trombolysis*. 2010;29(1):92-104. Review.
40. Hammwöhner M, Smid J, Lendeckel U, Goette A. New drugs for atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol* 2008;23(1):15-21. Review.
41. O'Reilly RA. Fármacos utilizados nos distúrbios da coagulação. In: Katzung BG, editor. *Farmacologia básica e clínica*. 6a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1998. p. 86-93.
42. Jacobs LG. Warfarin pharmacology, clinical management, and evaluation of hemorrhagic risk for the elderly. *Cardiol Clin*. 2008;26(2):157-67.
43. Sociedade Brasileira de Cardiologia – SOCESP. Disponível em [http://www.socesp.org.br/publicacoes/jornal_edicoes_pdf/ano_vii_no_1_jan_fev_2003.pdf#search="interações anticoagulantes"](http://www.socesp.org.br/publicacoes/jornal_edicoes_pdf/ano_vii_no_1_jan_fev_2003.pdf#search=) em 24 de junho de 2012.
44. Alban S (2008) Pharmacological Strategies for Inhibition of Thrombin Activity. *Curr Pharm Des* 14:1152-75.

45. Lancaster T, Singer D, Sheehan M et al (1991) The impact of long-term warfarin therapy on quality of life: evidence from a randomized trial. *Arch Intern Med* 151:1944-49
46. Wiles N, Hunt B (2006) Anticoagulation via anti-Factor Xa inhibition. *Lupus* 15:167-71.
47. Santos FC, Maffei FH, Carvalho LR, Tomazini-Santos IA, Gianini M, Sobreira ML, et al. Complicações da terapia anticoagulante com warfarina em pacientes com doença vascular periférica: estudo coorte prospectivo. *J Vasc Bras.* 2006;5(3):194-202.
48. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Moore PK. *Farmacologia.* 5a ed. Rio de Janeiro: Churchill Livingstone; 2004.
49. Goodman LS, Gilman A. *As bases farmacológicas da terapêutica.* 11a ed. Rio de Janeiro: Mc Graw Hill; 2006.
50. Hirsh J, Dalen J, Anderson DR, Poller L, Bussey H, Ansell J, Deykin D. Oral anticoagulants: mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range. *Chest.* 2001;119(1 Suppl):8S-21S
51. Prandoni A, Wright I. The anticoagulants: heparin and the Dicoumarin 3,3'-Methylene-Bis-(4-Hydroxycoumarin). *Bull NY Acad Med.* 1942; 18: 433-58.
52. Ufer M. Comparative pharmacokinetics of vitamin K antagonists: warfarin, phenprocoumon and acenocoumarol. *Clin Pharmacokinet.* 2005; 44 (12): 1227-46.
53. Ufer M. Comparative pharmacokinetics of vitamin K antagonists: warfarin, phenprocoumon and acenocoumarol. *Clin Pharmacokinet.* 2005; 44 (12): 1227-46.
54. Gadisseur PA, van der Meer FJ, Adriaansen HJ, Fihn SD, Rosendaal FR. Therapeutic quality control of oral anticoagulant therapy comparing the short-acting acenocoumarol and the long-acting phenprocoumon. *Br J Haematol.* 2002; 117: 940-6.
55. DFE- Dicionário de Especialidades Farmacêuticas. MELO, J.M.S. (ed). Rio de Janeiro: Editora de Publicações. *Psicologia, Saúde e Doenças*, v.2, n.2, p. 81-100, 2001.
56. Cardoso, L.F. Femprocumona. In: FONSECA, F.A.H. *Doenças cardiovasculares – terapêutica clínica.* São Paulo: Editora Planmark, 2006.p. 182-4.
57. Davis, N.J. et al. Impacto f adherence, Knowledge, and quality of life on anticoagulation control. *The Annals of Pharmacotherapy*, v. 39, 632-636, 2005.
58. Sampaio, R.O.; Lavítola, P.L.; Grinberg, M. Adversidades do uso de anticoagulantes. In: Fonseca, F.A.H. *Doenças Cardiovasculares – terapêutica clínica.* São Paulo: Editora Planmark, 2006.p. 184-7.

59. Ansell, J, et al. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). CHEST, v.1, p.160-198, 2008. Supplement.
60. Grimberg, M. Anticoagulação Oral; Uma abordagem Biótica. Caderno de Terapêutica – Tradição e Confiança na Anticoagulação Oral do Laboratório FQM-Farmoquímica S/A Brasil, 2003 maio, p.5-45.
61. Prins, M.H. et al. Multinational development of a questionnaire assessing patient satisfaction with anticoagulant treatment: the “Perception of Anticoagulant Treatment Questionnaire” (PACT-Q©). Health and Quality of Life Outcomes, v. 7, n.9, 2009.
62. Bolton, R.N.; Drew J.H. A multistage model of customers’ assessments of service quality and value. Journal of Consumer Research, v. 17, p. 375-82, 1991.
63. Ware, J.E.; J.R.; Davies, A.R. Behavioral consequences of consumer dissatisfaction with medical care. Evaluation and Program Planning, v. 6, p. 291-97, 1983.
64. Dunbar-Jacob, J. et al. Adherence in chronic disease. Annual Review Nursing Research, v. 18, p.48-90, 2000.
65. Hirsh, A.T. et al. Patient satisfaction with treatment for chronic pain: predictors and relationship to compliance. The Clinical Journal of Pain, v. 21, n. 4, p. 302-10, 2005.

ANEXOS

ANEXO A- PROTOCOLO DE PESQUISA

Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

OF. CEP-861/12

Porto Alegre, 16 de outubro de 2012.

Senhor Pesquisador,

O Comitê de Ética em Pesquisa da PUCRS tomou conhecimento e aprovou a alteração de orientação do protocolo de pesquisa intitulado "**Avaliação da estabilidade de anticoagulação oral entre Warfarina e Femprocumona: estudo clínico randomizado**". O orientador que antes era o Prof. João Carlos Vieira da Costa Guaragna do referido estudo, agora passa a ser o Prof. Luiz Carlos Bodanese.

Atenciosamente,

Prof. Dr. Rodolfo Herberto Schneider
Coordenador do CEP-PUCRS

Ilmo. Sr.
Prof. Dr. João Carlos Vieira da Costa Guaragna
HSL
Nesta Universidade

C/C
Ilmo. Sr.
Prof. Dr. Luiz Carlos Bodanese
HSL
Nesta Universidade

PUCRS

Campus Central
Av. Ipiranga, 6690 – 3º andar – CEP: 90610-000
Sala 314 – Fone Fax: (51) 3320-3345
E-mail: cep@pucrs.br
www.pucrs.br/prppg/cep



PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL
HOSPITAL SÃO LUCAS E FACULDADE DE MEDICINA
SERVIÇO E DISCIPLINA DE CARDIOLOGIA



Porto Alegre, 04 de outubro de 2012.

Ao Comitê de Ética em Pesquisa da PUCRS

Prezado Coordenador,

Comunicamos que o projeto de pesquisa **“Avaliação da Estabilidade de Anticoagulação entre a Varfarina e a Femprocumon”** do Investigador Principal João Carlos Vieira da Costa Guaragna, aprovado no CEP-PUCRS em 2004 registrado sob nº 04/01943, passa a ser coordenado, a partir desta data, por mim – Luiz Carlos Bodanese.

O referido projeto está servindo de base para elaboração da dissertação de mestrado da aluna do Curso de Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde da PUCRS Fabiana Silveira Copês.

Dr. Luiz Carlos Bodanese

Orientador Mestrado

Investigador Principal

Atenciosamente

Dr. João Carlos Vieira da C. Guaragna

Investigador Principal

Comitê de Ética em Pesquisa da PUCRS
CEP - PUCRS

RECEBIDO EM 08 / 10 / 12

Fabiana

4 ARTIGO

AVALIAÇÃO DA ESTABILIDADE DE ANTICOAGULAÇÃO ENTRE A VARFARINA E A FEMPROCUMONA

AVALIAÇÃO DA ESTABILIDADE DE ANTICOAGULAÇÃO ENTRE A VARFARINA E A FEMPROCUMONA

Fabiana Silveira Copês¹, Eduardo Bartholomay², Carlos Kalil³, Pablo Balbuena Nery⁴, Renê Baccin⁵, Manuela Cavalcanti⁶, Luiz Carlos Bodanese⁷

Endereço para correspondência: Fabiana Silveira Copês, Rua Carlos Von Koseritz, 15/apto. 23 – CEP:90540-031 - Porto Alegre, RS – Brasil – CEP: 90610-000 – Telefone/Fax: (51) 9250 2151, E-mail: fabianacopes@yahoo.com.br

¹ Mestranda do Curso de Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde da PUCRS

² Professor de Cardiologia e Fisiologia da Universidade Luterana do Brasil, Membro da Unidade de Eletrofisiologia do Hospital São Lucas da PUCRS.

³ Mestre em Cardiologia pelo IC-FUC, Chefe da Unidade de Eletrofisiologia do Hospital São Lucas da PUCRS.

⁴ Médico Cardiologista do Hospital São Lucas da PUC.

⁵ Eletrofisiologista pela University of Ottawa Hear Institut - Canadá. Professor adjunto of Institute de Cardiologie de Universite D'Ottawa.

⁶ Doutorado em Medicina e Ciências Médicas pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

⁷ Professor Titular da Disciplina de Cardiologia da Faculdade de Medicina da PUCRS e Professor do Curso de Pós-Graduação em Clínica Médica da Faculdade de Medicina da PUCRS

RESUMO

Fundamento: A varfarina e a femprocumona são os anticoagulantes orais mais utilizados, no entanto, até o momento, não existem estudos randomizados comparando a estabilidade da anticoagulação entre estes dois fármacos.

Objetivos: Comparar a varfarina e femprocumona quanto à estabilidade na manutenção de anticoagulação em nível terapêutico, (razão normatizada internacional [RNI] entre 2,0 e 3,0). Avaliar incidência de complicações hemorrágicas e tromboembólicas decorrentes de anticoagulação inadequada.

Métodos: Ensaio clínico, randomizado duplo cego, incluindo pacientes em tratamento vigente com anticoagulante oral, porém com RNI abaixo do alvo terapêutico nas últimas 3 semanas. Randomizados para uso de varfarina ou femprocumona. O ajuste da dose da medicação foi realizado conforme algoritmo pré-estabelecido.

Resultados: Foram randomizados 61 pacientes, sendo 31 em cada grupo, durante as 5 primeiras semanas de estudo, verificou-se que a femprocumona, se mostrou mais instável comparada a varfarina. A partir da 6ª aferição de RNI, o grupo femprocumona apresentou uma melhora na estabilidade do valor do RNI, porém não houve significância estatística. Não houveram diferenças significativas em relação aos efeitos colaterais das drogas.

Conclusões: Em nosso estudo a varfarina demonstrou uma maior eficácia na estabilidade do RNI em relação à femprocumona.

Palavras-chave: Varfarina, Femprocumona, anticoagulação, estabilidade, comparação.

ABSTRACT

Background: Warfarin and phenprocoumon anticoagulants are the most used, however, to date, there are no randomized studies comparing the stability of anticoagulation between these two drugs.

Objectives: To compare warfarin and phenprocoumon in maintaining the stability of the therapeutic anticoagulation (international normalized ratio [INR] between 2.0 and 3.0). To evaluate the incidence of thromboembolic and hemorrhagic complications arising from inadequate anticoagulation.

Methods: Randomized clinical trial double-blind, including patients on oral anticoagulant effect, but with INR below the therapeutic target in the last 3 weeks. Randomized to use warfarin or phenprocoumon. The adjustment of medication was performed according to predetermined algorithm.

Results: 61 patients were randomized, 31 in each group during the first 5 weeks of the study, it was found that the phenprocoumon, was more unstable compared to warfarin. From the 6th measurement of INR, the phenprocoumon group showed an improvement in the stability of the value of RNI, but there was no statistical significance. There were no significant differences regarding the side effects of drugs.

Conclusions: In our study, warfarin demonstrated greater effectiveness in stability compared to INR phenprocoumon.

Keywords: Warfarin, Phenprocoumon, anticoagulation, stability, comparison.

INTRODUÇÃO

A anticoagulação oral tem se mostrado efetiva na prevenção e no tratamento de eventos tromboembólicos^{1,2}. Os antagonistas da vitamina K (AVK) são as drogas de escolha a mais de 50 anos no tratamento para prevenção de eventos tromboembólicos e os mais comumente utilizados são a varfarina e a femprocumona³. Atualmente existem novos anticoagulantes orais, os inibidores diretos do fator Xa, e os inibidores diretos da trombina os quais demonstram eficácia semelhante aos AVK e baixo risco de sangramento e não necessitam de monitoramento por apresentarem baixa interação com outras drogas e alimentos^{4,5}. Apesar dessas vantagens, os AVK continuam sendo amplamente utilizado devido à longa experiência de seu uso, possibilidade de monitorização através do controle da razão normatizada internacional (RNI), pela existência de um antídoto para reversão de seu efeito (vitamina K) e pelo baixo custo.

A principal diferença farmacológica entre os AVK é sua meia-vida, a qual é mais curta para a varfarina, aproximadamente 30 horas, versus 216 horas para a femprocumona⁶. Existem poucos dados na literatura que comparem a eficácia, estabilidade e interações medicamentosas dessas duas drogas. As variações dos níveis terapêuticos dos AVK e a dificuldade de mantê-lo estável devido a interações com os medicamentos e com a alimentação é um fator limitante da eficácia e segurança dessas drogas. Devido à ausência de evidências comparando a estabilidade do nível terapêutico entre a varfarina e femprocumona, foi realizado um ensaio clínico randomizado duplo cego comparando essas duas drogas em relação à manutenção de anticoagulação em nível terapêutico.

PACIENTES E MÉTODOS

Pacientes e desenho do estudo

Realizou-se estudo prospectivo, randomizado e duplo-cego envolvendo pacientes com fibrilação atrial (FA) e indicação de uso de anticoagulantes, após a aprovação pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (HSL-PUCRS) e a assinatura no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido por pacientes, ou responsáveis legais.

Os critérios de inclusão foram pacientes com FA e indicação de tratamento anticoagulante, ou paciente já em tratamento com anticoagulante oral, porém com RNI abaixo do alvo terapêutico ($RNI < 2,0$) nas últimas três semanas. Os critérios de exclusão

foram: idade inferior a 18 anos e presença de prótese mitral metálica. Também foram excluídos aqueles que não concordaram em assinar o termo de consentimento livre e esclarecido, ou com impossibilidade de seguir o protocolo do estudo.

No período de agosto de 2004 a agosto de 2005 foram incluídos no estudo 62 pacientes atendidos no Centro de Tratamento e Pesquisa de FA do HSL-PUCRS. Os pacientes foram randomizados em dois grupos: varfarina (31 pacientes) e femprocumona (31 pacientes). A posologia inicial da varfarina foi de 5 mg, uma vez ao dia e da femprocumona 3 mg, uma vez ao dia. Os pacientes foram tratados de acordo com as recomendações atuais da *American Heart Association/American College of Cardiology (AHA/ACC)*⁷.

A aleatorização dos grupos de tratamento de varfarina e femprocumona foi à proporção de 1:1 em blocos com alocação igual de tratamentos dentro de cada bloco, sendo que a geração de números foi obtida aleatoriamente. O acesso a esta ficha ficou restrito a farmacêutica do estudo. As pessoas diretamente envolvidas na condução e/ou análise do estudo não tiveram acesso à alocação ao tratamento até o encerramento da pesquisa. A medicação do estudo foi preparada pelo Serviço de Farmácia do HSL-PUCRS e entregue aos pesquisadores com as especificações de sequência da investigação e confeccionada de tal maneira a manter aspecto homogêneo entre a varfarina e a femprocumona.

Após início da medicação do estudo os pacientes foram acompanhados semanalmente até estabilização do RNI, e quinzenalmente até o final do estudo. A cada visita foi realizado teste de protrombina, e o ajuste da dose da medicação foi baseado no RNI, conforme algoritmo pré-estabelecido descrito na Tabela 1, modificado de Horton et al.¹⁶ O valor ideal do RNI foi estabelecido entre 2,0 e 3,0. O período de acompanhamento mínimo foi de três meses.

As informações sobre os eventos adversos foram coletadas a cada consulta. Os eventos adversos foram classificados em eventos trombóticos, sangramentos maiores (necessidade de tratamento, avaliação médica ou transfusão), e sangramentos menores (sem necessidade de avaliação médica, exames complementares ou tratamento)

Análise Estatística

Dados quantitativos foram expressos por média e desvio padrão. Na presença de assimetria foi-se utilizada mediana e amplitude interquartil. Dados categóricos foram apresentados por contagens e percentuais. Para comparação de medias utilizamos o teste t de *Student* de amostras independentes, e na situação de assimetria o teste U de Mann-Whitney. Para comparação de informações categóricas usamos teste exato de Fisher. As variáveis

referentes ao RNI foram definidas do seguinte modo: RNI médio observado no período, intervalo entre medidas de RNI (RNI-i), RNI na faixa de 2 a 3 (RNI-f) e variância de RNI ajustada por tempo.

Para determinar a variância de RNI ajustada por tempo, utilizamos a seguinte fórmula:

$$\sigma = \sqrt{\frac{1}{n-1} \sum_{i=2}^n \frac{(RNI_i - RNI_{i-1})^2}{\tau}}$$

Onde n é o número de todas as medidas de RNI obtidas para um determinado paciente e τ é o intervalo entre as determinações de RNI em dias.

O nível de significância adotado no estudo foi de 5% bicaudal. Os dados foram analisados com o programa de SPSS, versão 20.

Definição de desfecho

O desfecho principal foi a medida da estabilidade na manutenção de anticoagulação em nível terapêutico e foi avaliado através do percentual de RNI-f durante o seguimento e da variabilidade dos valores de RNI. Os desfechos secundários foram: sangramento maior ou menor e eventos trombóticos.

Considerações Éticas

Este trabalho teve início após submissão e aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa com seres humanos, do HSL-PUCRS. O estudo não foi patrocinado por nenhuma indústria farmacêutica, tendo sido financiado pelo próprio Centro de Tratamento e Pesquisa da FA e Serviço de Cardiologia do HSL-PUCRS.

RESULTADOS

As características das populações estão expressas na tabela 1, não havendo diferenças significativas entre as populações randomizadas para uso de varfarina, ou femprocumona. Foram inicialmente incluídos 62 pacientes no estudo, com perda de 6 (9%)

pacientes durante o seguimento, sendo 3 de cada grupo. Todas as perdas ocorreram por não seguimento dos pacientes no ambulatório e nenhuma relacionada ao uso da medicação.

Dentre os pacientes estudados, 35 eram do sexo masculino, e a idade média foi de 58 \pm 12 anos.

Tabela 1. Características da População

	Varfarina n=26	Femprocumona n=29	P
Idade média	59.5±9.8	56.6±14.2	0.381
Sexo masculino	14 (50%)	21(70%)	0.179
Diabetes melitus	4 (13%)	3 (10%)	0,999
Tabagismo	4 (13%)	0 (0%)	0,112
Doença coronariana	8 (27%)	4 (13%)	0,197
AVE isquêmico prévio	2 (7%)	3 (10%)	0,999
Insuficiência cardíaca	3 (10%)	3 (10%)	0,999
AAS	1 (3%)	2 (7%)	0,999
Estatina	4 (13%)	9 (30%)	0,117
Inibidor da ECA	23 (77%)	18 (60%)	0,165
Beta-bloqueador	20 (67%)	21 (70%)	0,781
Tiazídicos	7 (23%)	5 (17%)	0,519
Diuréticos de alça	6 (20%)	7 (23%)	0,754
Espiro lactona	3 (10%)	4 (13%)	0,999
Digitálico	5 (17%)	5 (17%)	0,999
Amiodarona	3 (10%)	4 (13%)	0,999
Nitrato	2 (7%)	3 (10%)	0,999
Bloqueador canal cálcio	3 (10%)	4 (13%)	0,999
Anti-inflamatório	2 (7%)	2 (7%)	0,999
Metformina	0 (0%)	4 (13%)	0,112
Glibenclamida	0 (0%)	1 (3%)	0,999
Insulina	1 (3%)	1 (3%)	0,999

AVE: Acidente vascular encefálico; AAS: Ácido acetilsalicílico; ECA: Enzima conversora da angiotensina.

O tempo médio de seguimento no grupo varfarina foi de 78±20 dias e no grupo femprocumona de 79 ± 24 dias (p=0,908). Durante o estudo foram realizadas 481 medidas de RNI, 266 no grupo varfarina e 255 no grupo femprocumona, com uma média de 7,5

medidas por paciente no grupo varfarina e de 8,5 medidas por paciente no grupo femprocumona.

Os resultados principais em relação à estabilidade do RNI comparando as duas drogas estão expressos na tabela 2. A média do valor do RNI no grupo varfarina foi de $2,4 \pm 0,4$ e no grupo femprocumona de $2,8 \pm 0,5$ ($p=0,001$). Quando analisados durante todo o seguimento, a varfarina apresentou uma menor variância no balanço do RNI em relação à femprocumona ($p=0,006$). Quando analisamos apenas as primeiras 5 visitas a varfarina apresentou um menor intervalo entre os valores de RNI ($p=0,007$), um número maior de RNI na faixa terapêutica ($p=0,003$) e uma menor variância no balanço do RNI em relação à femprocumona ($p<0,001$). Analisando somente a partir da 5ª visita não encontramos diferenças estatisticamente significantes em relação aos diferentes valores de RNI analisados afim de aferir a eficácia das duas drogas.

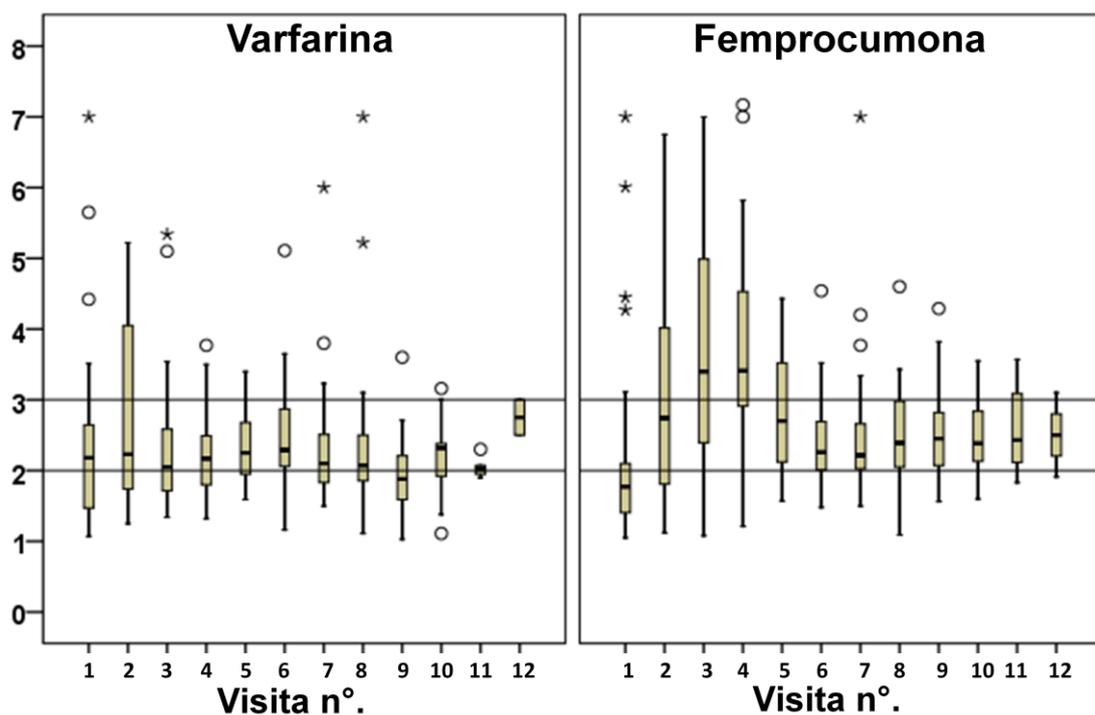
Tabela 2 - Comparação da Razão Normalizada Internacional por variáveis e por pacientes usuários de varfarina e femprocumona, estratificados por períodos de visitas.

Características	Todo Período			Até 5° Visita			Após 5° Visita		
	Varfarina	Femprocumona	P	Varfarina	Femprocumona	P	Varfarina	Femprocumona	P
RNI	2,4±0,4	2,8±0,5	0,001 ^(a)	n=28 2,4±0,6	n=30 3,1±0,7	<0,001 ^(a)	n=24 2,3±0,4	n=26 2,5±0,6	0,201 ^(a)
RNI (i)	10,5±1,6	10,0±1,5	0,235 ^(a)	10,5±2,0	9,0±2,0	0,007 ^(a)	n=22 10,7±2,7	n=25 12,0±2,2	0,074 ^(a)
RNI (r)	n=28 50,4±19,1	n=28 42,4±18,3	0,117 ^(a)	n=27 49,0±20,1	n=23 32,4±17,4	0,003 ^(a)	n=23 57,2±27,0	n=26 64,9±24,6	0,298 ^(a)
RNI σ	0,26 (0,16 to 0,54)	n=30 0,47 (0,30 to 0,70)	0,006 ^(c)	n=28 0,28 (0,15 to 0,56)	n=30 0,68 (0,40 to 0,90)	<0,001 ^(c)	n=21 0,18 (0,14 to 0,36)	n=24 0,17 (0,10 to 0,25)	0,219 ^(c)

RNI: Razão Normalizada Internacional, RNI (i): intervalo entre as mensurações, RNI(r): RNI entre (2 to 3), σ RNI: balanço da variância por RNI. Dados foram apresentados com média \pm desvio padrão, número (%), ou mediana (intervalo interquartil P25 to p75). P: Significância estatística, (a) Teste T de Student, (b) Teste exato de Fisher, (c) Teste U de Mann-Whitney.

A figura 1 apresenta a média dos RNI obtidos com a varfarina e femprocumona em relação às visitas e seus respectivos IC 95%, onde verificamos uma maior estabilidade do RNI em relação à femprocumona nas medidas iniciais ($p=0,003$) que diminui a partir da 5ª visita ($p=0,17$).

Percebeu-se que nos primeiros 5 encontros a varfarina teve um número maior de pacientes entre a faixa desejada de RNI entre 2 e 3, havendo desaparecimento dessa diferença quando avaliamos as medidas a partir da 6ª visita.



Variabilidade	Todo período	≤5ª visita	≥6ª visita	Todo período	≤5ª visita	≥6ª visita
	n = 28	n = 27	n = 23	n = 28	n = 23	n = 26
RNI(r), %	50.4±19.1	49.0±20.1	57.2±27.0	42.4±18.3	32.4±17.4	64.9±24.6
σ RNI	0.26	n = 28 0.28	n = 21 0.18	n = 30 0.47	n = 30 0.68	n = 24 0.17
	0.16 to 0.54	0.15 to 0.56	0.14 to 0.36	0.30 to 0.70	0.40 to 0.90	0.10 to 0.25

RNI: Razão Normalizada Internacional

Figura 1 - Estabilidade de RNI ao longo do período de análise

Os eventos clínicos registrados estão expressos na tabela 3, não havendo diferenças significativas entre o grupo varfarina, onde ocorreram 6 (26,7%) eventos no grupo da varfarina e 9 (31%) no grupo da femprocumona. A taxa de eventos menores e maiores, também não tiveram valores estatisticamente significativos, ocorrendo 4 (12%) sangramentos

menores no grupo para varfarina e 6 (20,7%) no grupo femprocumona ($p= 0,717$). Em relação aos sangramentos maiores, o grupo varfarina apresentou 2 (6%) eventos, e o grupo femprocumona 2(6%) eventos ($p=0,999$).

Tabela 3 - Eventos adversos provenientes do uso de anticoagulantes

	Varfarina n=6	Femprocumona n=8	p
Sangramento menor	2 (6%)	3 (10%)	0,664
Epistaxe	2 (6%)	1 (3%)	0,999
Hematúria	-	2 (6%)	0,488
Sangramento maior	-	1 (3%)	0,999
Hemorragia digestiva	-	1 (3%)	0,999
Evento trombótico	1 (3%)	-	0,999
AVE isquêmico	1 (3%)	-	0,999

AVE: Acidente vascular encefálico

LIMITAÇÕES

Nosso estudo apresentou limitações que devem ser ressaltadas. O número pequeno de pacientes e o seguimento curto, não permitem uma análise de desfechos clínicos; no entanto, nosso objetivo foi avaliar a eficácia na manutenção do RNI. Não foi analisado o consumo alimentar dos pacientes, que pode interferir diretamente na eficácia da manutenção do RNI; porém, sendo um trabalho randomizado esperamos que também a dieta tenha sido semelhante nos dois grupos, como foram as outras características avaliadas.

DISCUSSÃO

Os AVK são utilizados há 60 anos como profilaxia para eventos embólicos na clínica médica. Vários estudos tem demonstrando sua eficácia em diferentes cenários, em relação ao placebo e antiplaquetários.^{8,9} No entanto, a eficácia na manutenção do RNI é fundamental para a manutenção dos efeitos dos AVK. No estudo *ACTIVE-W*, que comparou a varfarina com uma combinação de clopidogrel e aspirina em pacientes com FA o efeito protetor para AVC atingido com a varfarina foi perdido no grupo de pacientes que não atingiu um RNI alvo em >65% das medidas.¹⁰

Embora amplamente utilizados, não existem ensaios clínicos comparando os AVK em relação à eficácia na manutenção do RNI. Este é o primeiro estudo, ao nosso conhecimento, randomizado, duplo-cego que comparou dois AVK varfarina e femprocumona em relação a sua eficácia na manutenção do RNI. A principal diferença farmacológica entre as coumarinas é sua meia-vida, a qual é mais curta para a varfarina, aproximadamente 30 horas, *versus* 216 horas para a femprocumona¹¹. A varfarina é a droga mais utilizadas e estudada entre os AVK e em nosso estudo foi superior a femprocumona na estabilidade do RNI. No entanto, analisando somente as últimas visitas a superioridade da varfarina desaparece e encontramos resultados semelhantes entre as duas drogas. Outro estudo em nosso meio, comparou a estabilidade do RNI, em pacientes que utilizavam varfarina e femprocumona, onde usuários de femprocumona estavam em intervalo de RNI terapêutico em 60,7% das consultas clínicas, o que é um valor estatisticamente significativo mais alto do que 45,6% naqueles que usavam varfarina¹². Possivelmente a maior meia vida da femprocumona seja responsável pela maior dificuldade no controle do RNI nas medidas iniciais, obtendo resultados mais satisfatórios com a sua utilização a longo prazo. Uma coorte histórica de 22.178 pacientes acompanhados em uma clínica de anticoagulação, comparando acenocoumarol (meia-vida 8-10h) e femprocumona mostrou que 50% dos pacientes tratados com femprocumona, contra 43% usando acenocoumarol, apresentavam um intervalo de RNI terapêutico (OR 1,32; IC95%: 1,24-1,41)^{13, 14}. Já em nosso estudo, encontramos uma média de 50,4% dos pacientes que utilizavam varfarina, contra 49% que faziam uso de femprocumona, estavam dentro da faixa desejada de RNI.

É importante ressaltar o consumo alimentar, onde fontes de vitamina K interferem diretamente o controle do RNI. Um estudo randomizado, acometendo 230 análises de RNI de pacientes em um hospital universitário, fez uma intervenção dietética de 4 dias, com aumento e diminuição de alimentos fontes de vitamina K, em cinco vezes de sua ingesta habitual¹⁵. Assim, identificaram que após restrição de fontes de vitamina K, houve um aumento significativo nos valores de RNI na faixa em relação ao grupo de ajuste exclusivo pela dose do AVK ($p=0,03$). Com isso, este trabalho reforça o conceito de que a interação vitamina K e fármacos cumarínicos é clinicamente relevante, devendo ser reconhecida como um fator importante e independente que interfere com as estabilidade da anticoagulação oral e crônica.

Quando analisados quanto à presença de complicações provenientes do uso de anticoagulantes, pode-se perceber que 5 pacientes tiveram sangramento menor, sendo que 2 (6%) pacientes receberam varfarina, e 3 (10%) femprocumona. Ao analisar todos os eventos que poderiam surgir pelo uso de anticoagulantes orais, não se encontrou nenhuma diferença

estatisticamente significativa entre os dois medicamentos, embora tenha se encontrado um número de complicações mais elevada em pacientes com uso de femprocumona, o número pequeno de pacientes e o seguimento curto limitam a análise desses dados.

Apesar do surgimento de novos anticoagulantes, como os inibidores direto da trombina e os inibidores Xa no tratamento preventivo de eventos embólicos, os AVK ainda possuem um papel importante nesse cenário.^{16,17,18} A longa experiência, possibilidade de aferição do efeito e existência de antídoto específico são características superiores dos AVK em relação aos novos anticoagulantes. O baixo custo também favorece a utilização dos AVK, em especial em países com economia menos desenvolvida. Em um estudo recente, o rivaroxaban demonstrou ser uma droga custo-efetiva em relação a varfarina no tratamento da FA, somente após a 12ª semana de uso¹⁹. Da mesma forma, a ausência de evidências em pacientes com válvulas metálicas, doenças hepáticas e pacientes com *clearance* de depuração da creatinina < 30mililitros/minuto asseguram o papel dos AVK na clínica diária. Sendo assim, devemos perseguir a melhor forma de prescrever e a melhor droga a ser utilizada entre os AVK.

CONCLUSÃO

Em nosso estudo a varfarina demonstrou uma maior eficácia na estabilidade do RNI em relação à femprocumona. No entanto, essa superioridade desapareceu ao longo do tempo, mais especificamente após a 6ª aferição do RNI, quando a femprocumona passa a apresentar resultados semelhantes à varfarina na estabilidade do RNI.

REFERÊNCIAS

1. Tondato F. Interação de fármacos e alimentos com warfarina. *Rev. Soc. Cardiol.* 5, 2004: 770-8.
2. Dores SMC, Paiva SAR, Campana AO: Vitamina K: metabolismo e nutrição. *Rev Nutr* 14: 207-18, 2001.
3. Prandoni A, Wright I. The anticoagulants: heparin and the Dicoumarin 3,3'-Methylene-Bis-(4-Hydroxycoumarin). *Bull NY Acad Med.* 1942; 18: 433-58.
4. Padanilam BJ, Prystowsky EN. Atrial fibrillation: goals of therapy and management strategies to achieve the goals. *Cardiol Clin.* 2009;27(1):189-200.
5. Harenberg J. New anticoagulants in atrial fibrillation. *Semin Thromb Hemost.* 2009; 35(6):574-85.
6. Fairweather RB, Ansell J, van den Besselaar AM, Brandt JT, Bussey HI, Poller L, et al. Laboratory monitoring of oral anticoagulant therapy: College of American Pathologists Conference XXXI on laboratory monitoring of anticoagulant therapy. *Arch Pathol Lab Med.* 1998; 122: 768-81.
7. Evans A, Kalra L. Are results of randomized controlled trials on anticoagulation in patients with atrial fibrillation generalizable in clinical practice?. *Arch Intern Med.* 2001; 161 (11): 1443-7.
8. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med.* 2007 Jun 19; 146 (12): 857-67.
9. Dentali F, Riva N, Crowther M, Turpie AG et.al. Efficacy and Safety of the Novel Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis of the Literature. *Circulation.* 2012 Oct 15.
10. Fuchs FD, Wannmacher L, Ferreira MBC. *Farmacologia Clínica.* 3ª. Edição. Ed. Guanabara Kogan. 2006.
11. Kearon C, Kahn S, Agnelli G et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition). *Chest* 133, 2008; 454S-545S.
12. Sherman DG, Kim SG, Boop BS, et al. National Heart, Lung, and Blood Institute AFFIRM Investigators. Occurrence and characteristics of stroke events in the atrial fibrillation follow-up investigation of sinus rhythm management (AFFIRM) Study. *Arch Intern Med.* 2005; 165: 1185-91.
13. Fihn SD, Gadisseur AA, Pasterkamp E, Van Der Meer FJM, Breukink-Engbers WG, Geven-Boere LM, et al. Comparison of control and stability of oral anticoagulant therapy using acenocoumarol versus phenprocoumon. *Thromb Haemost.* 2003; 90 (2): 2606.

14. Thijssen HH, Hamulyak K, Willigers H. 4-Hydroxycoumarin oral anticoagulants: pharmacokinetics- response relationship. *ThrombHaemost* 1988; 60: 35-8.
15. Franco VMF, Rohde LEP; Efeito da Vitamina K da dieta na anticoagulação oral crônica: Evidências Prospectivas, Observacionais, e Randomizadas, *Am J Med.* 2004 May 15;116(10):651-6.
16. Rocket af Study Investigators. Rivaroxaban-once daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation: rationale and design of the ROCKET AF study. *Am Heart J.* 2010;159(3):340-7.
17. Connolly SJ; Ezekowitz M.D; Yusuf S. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Warfarin versus aspirin for prevention of thromboembolism in atrial fibrillation: SPAF II Study. *Lancet* 1994; 343:687-91.
18. Granger CB. Alexander JH, McMurray JJ. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *NEJM* 2011; 365:981-92.
19. Lee S, Anglade MW, Pisacane R, Kluger J, Coleman CI. Cost-effectiveness of rivaroxaban compared to warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2012;110(6):845-51.