

Avaliação da Estabilidade de Anticoagulação entre a Varfarina e a Femprocumona

Artigo
Original

Oral Anticoagulation Stability Assessment with Warfarin and Phenprocoumon

1

Fabiana Silveira Copês¹, Eduardo Bartholomay¹, Carlos Kalil¹, Pablo Balbuena Nery¹, Renê Baccin²,
Manuela Cavalcanti³, Luiz Carlos Bodanese¹

Resumo

Fundamentos: A varfarina e a femprocumona são os anticoagulantes orais mais utilizados; no entanto, até então, 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) e avaliar a 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 três semanas, randomizados para uso de varfarina ou femprocumona. O ajuste da dose da medicação foi realizado conforme algoritmo pré-estabelecido.

Resultados: Foram randomizados 62 pacientes, sendo 31 em cada grupo, durante as cinco primeiras semanas de estudo. Verificou-se que a femprocumona se mostrou mais instável comparada à varfarina. A partir da sexta aferição de RNI, o grupo femprocumona apresentou melhora na estabilidade do valor do RNI, porém não houve significância estatística. Também não houve diferença significativa em relação aos efeitos colaterais dos fármacos.

Conclusão: A varfarina demonstrou maior eficácia na estabilidade do RNI em relação à femprocumona.

Palavras-chave: Varfarina; Femprocumona; Anticoagulantes; Estabilidade de medicamentos; Comparação

Abstract

Background: Although warfarin and phenprocoumon are the most widely used oral anticoagulants, there are no randomized studies comparing the anticoagulation stability of these two drugs.

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

Methods: Randomized double-blind clinical trial with patients undergoing current oral anticoagulant treatment but with INR below the therapeutic target during the past 3 weeks, randomized for warfarin or phenprocoumon. Medication dosages were adjusted in compliance with a predetermined algorithm.

Results: With 62 patients randomized into two groups of 31 each during the first five weeks of the study, phenprocoumon was found to be more unstable than warfarin. From the sixth INR measurement onwards, the stability of the INR value improved in the phenprocoumon group, but with no statistical significance. There were no significant differences in the side effects of the drugs.

Conclusion: Warfarin demonstrated greater effectiveness for INR stability than phenprocoumon.

Keywords: Warfarin; Phenprocoumon; Anticoagulants; Drug stability; Comparison

¹Serviço de Cardiologia - Hospital São Lucas - Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS) - Porto Alegre, RS - Brasil

²Electrophysiologic Center of Heart Institute - Ottawa University - Canadá

³Centro de Pesquisa Clínica do Pavilhão Pereira Filho - Hospital Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre - Porto Alegre, RS - Brasil

Correspondência: Fabiana Silveira Copês

E-mail: fabianacopes@yahoo.com.br

Rua Carlos Von Koseritz, 15 ap. 23 - São João - 90540-031 - Porto Alegre, RS - Brasil

Recebido em: 24/02/2013 | Aceito em: 18/06/2013

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 os fármacos de escolha há mais de 50 anos para o tratamento e a prevenção de eventos tromboembólicos, sendo os mais comumente utilizados a varfarina e a femprocumona³. Atualmente são encontrados 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 fármacos e alimentos^{4,5}. Apesar disso, os AVK continuam amplamente utilizados devido à longa experiência de seu uso, possibilidade de monitorização através do controle da razão normatizada internacional (RNI), pela existência de antídoto para reversão de seu efeito (vitamina K) e pelo baixo custo.

A principal diferença farmacológica entre os AVK é sua meia-vida, que é mais curta para a varfarina, aproximadamente 30 horas, e 216 horas para a femprocumona⁶.

Existem poucos trabalhos na literatura que comparem a eficácia, a estabilidade e as interações medicamentosas desses dois fármacos. A variação dos níveis terapêuticos dos AVK e a dificuldade de mantê-los estáveis devido a interações com os medicamentos e com a alimentação é fator limitante da eficácia e segurança desses fármacos. Assim este trabalho tem por objetivo comparar a estabilidade do nível terapêutico entre a varfarina e a femprocumona.

Métodos

Realizou-se estudo prospectivo, randomizado e duplo-cego envolvendo pacientes com fibrilação atrial (FA) e indicação de uso de anticoagulantes.

O trabalho foi aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (HSL-PUCRS), sob o nº 04/01943. Os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

Foram adotados os seguintes critérios de inclusão: 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 <18 anos e presença de prótese mitral metálica. Também foram excluídos aqueles que não concordaram em assinar o TCLE ou que apresentavam impossibilidade de seguir o protocolo do estudo.

No período de agosto 2004 a agosto 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 5 mg/dia e da femprocumona 3 mg/dia. Os pacientes foram tratados de acordo com as recomendações atuais da *American Heart Association/American College of Cardiology* (AHA/ACC)⁷.

A randomização dos grupos de tratamento de varfarina e femprocumona foi na proporção de 1:1 em blocos com alocação igual de tratamento em cada bloco, sendo que a geração de números foi obtida aleatoriamente. O acesso a essa ficha ficou restrito à farmacêutica do estudo. Os profissionais diretamente envolvidos na condução e/ou análise do estudo não tiveram acesso à alocação do tratamento até o encerramento da pesquisa.

A medicação para o 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 o início da medicação, os pacientes estudados foram acompanhados semanalmente até a 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.⁸. O valor ideal do RNI foi estabelecido entre 2,0 e 3,0 e o período mínimo de acompanhamento dos pacientes foi de três meses.

As informações sobre os eventos adversos foram coletadas a cada consulta. Foram considerados os seguintes: 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±desvio-padrão. Na presença de assimetria foi utilizada mediana e amplitude interquartil. Dados categóricos foram apresentados por frequências e percentuais. Para comparação entre as médias utilizou-se o teste t de Student de amostras independentes, e na situação de assimetria o teste U de Mann-Whitney. Para comparação de informações categóricas usou-se o teste exato de Fisher.

As variáveis referentes ao RNI foram assim definidas: RNI médio observado no período; intervalo entre medidas de RNI (RNI-i); RNI na faixa de 2 a 3 (RNI-r); e variância de RNI ajustada por tempo.

A variância de RNI ajustada por tempo foi determinada pela seguinte fórmula:

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

em que 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 5,0% bicaudal. Os dados foram analisados com o programa de SPSS, versão 20.

Considerou-se desfecho principal a medida da estabilidade na manutenção de anticoagulação em nível terapêutico, sendo avaliado através do percentual de RNI(r) durante o seguimento e da variabilidade dos valores de RNI. Os desfechos secundários foram: sangramento maior ou menor e eventos trombóticos.

Resultados

As características da população estudada estão expressas na Tabela 1, não havendo diferenças significativas entre os grupos randomizados para uso de varfarina ou femprocumona. Foram inicialmente incluídos 62 pacientes no estudo, com perda de 6 (9,0%) 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 média de idade 58±12 anos.

O tempo médio de seguimento no grupo varfarina foi 78±20 dias e no grupo femprocumona, 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 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 os dois fármacos estão expressos na Tabela 2. A média do valor do RNI no grupo varfarina foi 2,4±0,4, e no grupo femprocumona foi

2,8±0,5 (p=0,001). Quando analisados durante todo o seguimento, a varfarina apresentou menor variância no balanço do RNI em relação à femprocumona (p=0,006). Quando foram analisadas apenas as primeiras cinco visitas, a varfarina apresentou menor intervalo entre os valores de RNI (p=0,007), número maior de RNI na faixa terapêutica (p=0,003) e menor variância no balanço do RNI em relação à femprocumona (p<0,001). Analisando somente a partir da quinta visita, não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas em relação aos diferentes valores de RNI analisados.

Tabela 1
Características da população estudada, de acordo com o uso de varfarina e de femprocumona

	Varfarina n=26 n (%)	Femprocumona n=29 n (%)	p
Idade (anos) (média±DP)	59,5±9,8	56,6±14,2	0,381
Sexo masculino	14 (50,0)	21(75,0)	0,179
Diabetes mellitus	4 (14,3)	3 (10,7)	0,999
Tabagismo	4 (14,3)	0 (0,0)	0,112
Doença coronariana	8 (28,6)	4 (14,3)	0,197
AVE isquêmico prévio	2 (7,1)	3 (10,7)	0,999
Insuficiência cardíaca	3 (10,7)	3 (10,7)	0,999
AAS	1 (3,6)	2 (7,1)	0,999
Estatina	4 (14,3)	9 (32,1)	0,117
Inibidor da ECA	23 (82,1)	18 (64,3)	0,165
Betabloqueador	20 (71,4)	21 (75,0)	0,781
Tiazídicos	7 (25,0)	5 (17,9)	0,519
Diuréticos de alça	6 (21,4)	7 (25,0)	0,754
Espiro lactona	3 (10,7)	4 (14,3)	0,999
Digitálico	5 (17,8)	5 (17,8)	0,999
Amiodarona	3 (10,7)	4 (14,3)	0,999
Nitrato	2 (7,1)	3 (10,7)	0,999
Bloqueador canal cálcio	3 (10,7)	4 (14,3)	0,999
Anti-inflamatório	2 (7,1)	2 (7,1)	0,999
Metformina	0 (0,0)	4 (14,3)	0,112
Glibenclamida	0 (0,0)	1 (3,6)	0,999
Insulina	1 (3,6)	1 (3,6)	0,999

AVE=acidente vascular encefálico; AAS=ácido acetilsalicílico; ECA=enzima conversora da angiotensina; DP=desvio-padrão

Tabela 2

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

Características	Período total			Até a 5ª Visita			Após a 5ª 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	n=28 0,26 (0,16-0,54)	n=30 0,47 (0,30-0,70)	0,006 ^(c)	n=28 0,28 (0,15-0,56)	n=30 0,68 (0,40-0,90)	<0,001 ^(c)	n=21 0,18 (0,14-0,36)	n=24 0,17 (0,10-0,25)	0,219 ^(c)

RNI=Razão Normalizada Internacional; RNI(i)=intervalo entre as mensurações; RNI(r):RNI entre 2 e 3; RNIσ=balanço da variância por RNI. Dados foram apresentados como média±desvio-padrão, número (%), ou mediana (intervalo interquartil p25-p75).

(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 IC95 %, em que se verificou maior estabilidade do RNI em relação à femprocumona nas medidas iniciais (p=0,003) que diminui a partir da quinta visita (p=0,17).

Observou-se que nos primeiros cinco encontros a varfarina teve um número maior de pacientes na faixa desejada de RNI entre 2 e 3, havendo desaparecimento dessa diferença quando se avaliaram as medidas a partir da sexta visita.

Os eventos clínicos registrados estão expressos na Tabela 3, não havendo diferenças significativas entre o grupo varfarina, no qual ocorreram 6 (26,7 %) eventos e 8 (34,7 %) no grupo da femprocumona. A taxa de eventos menores e maiores também não apresentou 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 femprocumona apresentou 2 (6,0 %) eventos (p=0,999).

Discussão

Os AVK são utilizados há 60 anos como profilaxia para eventos embólicos na clínica médica. Vários estudos têm demonstrado sua eficácia em diferentes cenários

em relação a placebo e antiplaquetários^{9,10}. No entanto, a eficácia na manutenção do RNI é fundamental para a manutenção dos efeitos dos AVK.

No estudo ACTIVE-W¹¹, que comparou a varfarina com uma combinação de clopidogrel e aspirina em pacientes com FA, o efeito protetor para AVE atingido com a varfarina foi perdido no grupo de pacientes que não atingiu um RNI-alvo em >65 % das medidas¹².

Embora amplamente utilizados, não existem ensaios clínicos comparando os AVK em relação à eficácia na manutenção do RNI. Este é o primeiro estudo, até então, randomizado, duplo-cego que comparou dois AVK: varfarina e femprocumona em relação à sua eficácia na manutenção do RNI. A principal diferença farmacológica entre as cumarinas é sua meia-vida, a qual é mais curta para a varfarina, aproximadamente 30 horas, e 216 horas para a femprocumona¹³.

A varfarina é o fármaco mais utilizado e estudado entre os AVK. No presente estudo foi superior à femprocumona na estabilidade do RNI. No entanto, analisando somente as últimas visitas, a superioridade da varfarina desaparece e encontram-se resultados semelhantes entre os dois fármacos. Estudo de Leiria et al.¹⁴ comparou a estabilidade do RNI em pacientes que utilizavam varfarina e femprocumona, em que usuários de femprocumona estavam em intervalo de RNI terapêutico em 60,7 % das consultas

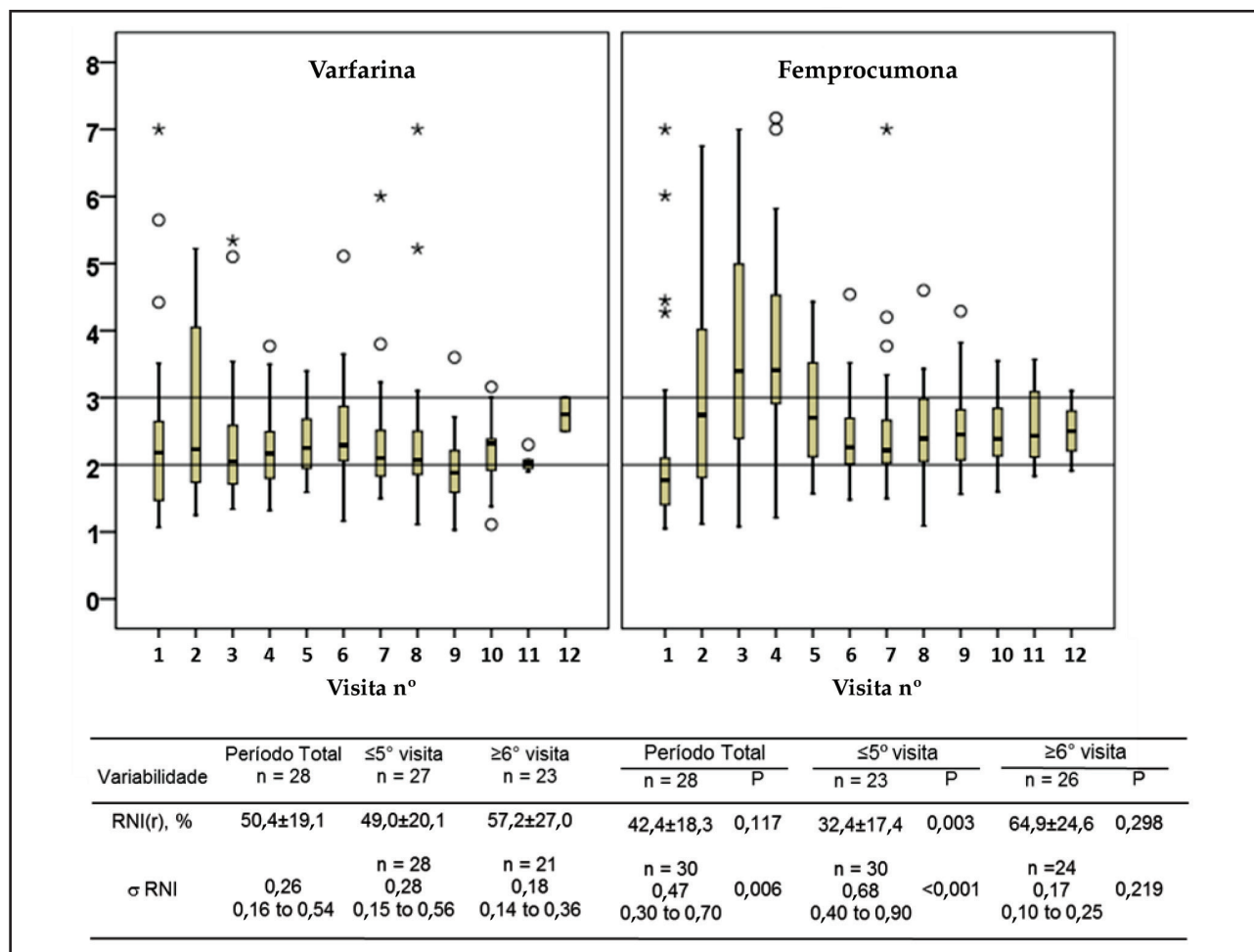


Figura 1

Estabilidade de RNI ao longo do período de análise

RNI=Razão Normalizada Internacional; RNI(r):RNI entre 2 e 3; RNIσ=balanço da variância por RNI

clínicas, o que é um valor estatisticamente significativo mais alto do que 45,6% naqueles que usavam varfarina¹⁵. 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 em longo prazo.

Uma coorte¹⁶ histórica de 22178 pacientes acompanhados em clínica de anticoagulação, comparando acenocoumarol (meia-vida 8-10 horas) e femprocumona, mostrou que 50,0% dos pacientes tratados com femprocumona e 43,0% usando acenocoumarol apresentavam intervalo de RNI terapêutico (OR 1,32; IC95%: 1,24-1,41)¹⁷.

No presente estudo, encontrou-se média de 50,4% dos pacientes que utilizavam varfarina e 49,0% que faziam uso de femprocumona, na faixa desejada de RNI.

É importante ressaltar o consumo alimentar, no qual fontes de vitamina K interferem diretamente no

controle do RNI. Estudo randomizado¹⁸, acometendo 230 análises de RNI de pacientes em um hospital universitário, fez uma intervenção dietética de quatro dias, com aumento e diminuição de alimentos fontes

Tabela 3

Eventos adversos provenientes do uso de anticoagulantes

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

AVE=acidente vascular encefálico

de vitamina K, em cinco vezes de sua ingestão habitual¹⁸. Assim, identificaram que após restrição de fontes de vitamina K, houve aumento significativo nos valores de RNI na faixa em relação ao grupo de ajuste exclusivo pela dose do AVK ($p=0,03$). Assim, este trabalho reforça o conceito de que a interação vitamina K e fármacos cumarínicos é clinicamente relevante, devendo ser reconhecida como fator importante e independente que interfere com a estabilidade da anticoagulação oral e crônica.

Quando analisados quanto à presença de complicações provenientes do uso de anticoagulantes, observa-se que 5 pacientes tiveram sangramento menor, sendo que 2 (6,0%) pacientes receberam varfarina, e 3 (10,0%) 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 se tenha encontrado um número de complicações mais elevado em pacientes com uso de femprocumona. O número pequeno de pacientes estudados e o seguimento curto limitam a análise desses dados.

Apesar do surgimento de novos anticoagulantes, como os inibidores diretos da trombina e os inibidores Xa no tratamento preventivo de eventos embólicos, os AVK ainda têm papel importante nesse cenário¹⁹⁻²¹. 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 estudo²² recente, o rivaroxaban demonstrou ser um fármaco custo-efetivo em relação à varfarina no tratamento da FA, somente após a 12ª semana de uso. Da mesma forma, a ausência de evidências em pacientes com válvulas metálicas, doenças hepáticas e pacientes com *clearance* de depuração da creatinina <30 ml/min asseguram o papel dos AVK na clínica diária. Sendo assim, deve-se perseguir a melhor forma de prescrever, e o melhor fármaco a ser utilizado entre os AVK.

Este estudo apresenta limitações que devem ser ressaltadas. O número pequeno de pacientes e o seguimento curto não permitem uma análise de desfechos clínicos; no entanto, o 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 espera-se que também a dieta tenha sido semelhante nos dois grupos, como foram as demais características avaliadas.

Conclusão

A varfarina demonstrou maior eficácia na estabilidade do RNI em relação à femprocumona. No entanto, esta superioridade desapareceu ao longo do tempo, mais especificamente após a sexta aferição do RNI, quando a femprocumona apresentou resultados semelhantes à varfarina na estabilidade do RNI.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflitos de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação Acadêmica

Este artigo é parte da dissertação de Mestrado de Fabiana Silveira Copês pela Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS).

Referências

1. Tondato F. Interação de fármacos e alimentos com warfarina. Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo. 2004;5:770-8.
2. Dôres SMC, Paiva SAR, Campana AO. Vitamina K: metabolismo e nutrição. Rev Nutr. 2001;14(3):207-18.
3. Prandoni A, Wright I. The anticoagulants: Heparin and the Dicoumarin 3, 3'-Methylene-Bis-(4-Hydroxycoumarin). Bull N Y Acad Med. 1942;18(7):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 HL, Poller L, et al. College of American Pathologists Conference XXXI on laboratory monitoring of anticoagulant therapy: laboratory monitoring of oral anticoagulant therapy. Arch Pathol Lab Med. 1998;122(9):768-81.
7. Evans A, Kalra L. Are the 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. Horton WA, Rotter JI, Rimoin DL, Scott CI, Hall JG. Standard growth curves for achondroplasia. J Pediatr. 1978;93(3):435-8.
9. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. Ann Intern Med. 2007;146(12):857-67.
10. Dentali F, Riva N, Crowther M, Turpie AG, Lip GY, Ageno W. Efficacy and safety of the novel oral anticoagulants in atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of the literature. Circulation. 2012;126(20):2381-91.

11. ACTIVE Writing Group of the ACTIVE Investigators, Connolly S, Pogue J, Hart R, Pfeffer M, Hohnloser S, Chrolavicius S, et al. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2006;367(9526):1903-12.
12. Fuchs FD, Wannmacher L, Ferreira MB. *Farmacologia Clínica: fundamentos da terapêutica racional*. 3a ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan; 2006.
13. Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, Goldhaber S, Raskob GE, Comerota AJ; American College of Chest Physicians. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th edition). *Chest*. 2008;133(6 Suppl):454S-545.
14. Leiria TL, Pellanda L, Miglioranza MH, Sant'anna RT, Becker LS, Magalhães E, et al. Varfarina e femprocumona: experiência de um ambulatório de anticoagulação. *Arq Bras Cardiol*. 2010;94(1):41-5.
15. Sherman DG, Kim SG, Boop BS, Corley SD, Dimarco JP, Hart RG, 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(10):1185-91.
16. Fihn SD, Gadisseur AA, Pasterkamp E, van der Meer FJ, 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):260-6.
17. Thijssen HH, Hamulyäk K, Willigers H. 4-Hydroxycoumarin oral anticoagulants: pharmacokinetics-response relationship. *Thromb Haemost*. 1988;60(1):35-8.
18. Franco V, Polanczyk CA, Clausell N, Rohde LE. Role of dietary vitamin K intake in chronic oral anticoagulation: prospective evidence from observational and randomized protocols. *Am J Med*. 2004;116(10):651-6.
19. 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.
20. Stroke prevention in atrial fibrillation Investigators. Warfarin versus aspirin for prevention of thromboembolism in atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation II Study. *Lancet*. 1994;343(8899):687-91.
21. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(11):981-92.
22. Lee S, Anglade MW, Pham D, 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.