



ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA

JOANA CRUZ DA SILVA E COSTA

**EFICÁCIA E SEGURANÇA DOS ANTICOAGULANTES ORAIS DIRETOS EM
PACIENTES COM FIBRILAÇÃO ATRIAL NA PREVENÇÃO DE EVENTOS
TROMBOEMBÓLICOS COMPARADOS À VARFARINA:
UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Salvador

2021

JOANA CRUZ DA SILVA E COSTA

**EFICÁCIA E SEGURANÇA DOS ANTICOAGULANTES ORAIS DIRETOS EM
PACIENTES COM FIBRILAÇÃO ATRIAL NA PREVENÇÃO DE EVENTOS
TROMBOEMBÓLICOS COMPARADOS À VARFARINA:
UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho apresentado ao curso de Medicina da
Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública,
como requisito total para aprovação do 4º ano do
curso de medicina.

Orientadora: Prof. Dra. Eloina Nunes de
Oliveira

Co orientador: Marcus Vinicius Santos
Andrade

Salvador

2021

JOANA CRUZ DA SILVA E COSTA

**EFICÁCIA E SEGURANÇA DOS ANTICOAGULANTES ORAIS DIRETOS EM
PACIENTES COM FIBRILAÇÃO ATRIAL NA PREVENÇÃO DE EVENTOS
TROMBOEMBÓLICOS COMPARADOS À VARFARINA:
UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho apresentado ao curso de Medicina da
Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública,
como requisito total para iniciação das atividades
no Internato acadêmico em medicina e aprovação
no componente curricular de Metodologia da
Pesquisa III.

Salvador, ____ de _____ de ____.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dra. Eloina Nunes de Oliveira - Orientadora
Medicina – EBMSP

Nome do Examinador
Medicina - EBMSP

Nome do Examinador
Medicina – EBMSP

AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço a Deus, que acima de tudo me deu forças, discernimento e saúde para que conseguisse produzir esse trabalho. Que ouviu minhas preces nos momentos de angústia e que sempre colocou as pessoas certas em meus caminhos. Em segundo lugar agradeço a minha família: mãe, pai, tias, tios e primos, mas em especial ao meu avô Rui Marquês da Costa, por sempre acreditar em mim e por ser a personificação de fortaleza, âncora e amor. Por fim aos meus amigos e namorado, que sempre me acolhem, me incentivam e me aplaudem em todas as conquistas.

RESUMO

Introdução: Fibrilação atrial (FA) é a taquiarritmia supraventricular mais frequente e que implica em grandes gastos em saúde e aumenta morbimortalidade dos pacientes, além de elevar o risco de acidente vascular cerebral em até 5x, por essa razão pacientes com FA devem receber terapia profilática para eventos tromboembólicos. Habitualmente essa terapia acontece com uso de inibidores da vitamina K, mais comumente, varfarina, entretanto essa possui várias interações medicamentosas e farmacológicas além de exigir uma monitorização RNI frequente. Por essa razão surgiram os anticoagulantes orais diretos, formados por inibidores do fator Xa: apixabana, edoxabana e rivaroxabana; e pelo inibidor direto da trombina (fator IIa): dabigatrana. Esses medicamentos surgiram com a proposta de promover o mesmo controle profilático de eventos tromboembólicos e com menores riscos de sangramento, visando facilitar o manejo clínico desses pacientes e diminuir a anticoagulação inadequada ao quais estes estão sujeitos. **Objetivos:** Avaliar a eficácia e segurança dos anticoagulantes orais diretos em pacientes com FA em relação ao tratamento com varfarina, através de análise qualitativa. **Metodologia:** Esta revisão sistemática incluiu ensaios clínicos randomizados cegos ou parcialmente cegos que reportassem na mesma amostra a eficácia e segurança de um dos DOACs em contraste com a varfarina. **Resultados:** A eficácia demonstrou HR ($p < 0,05$): HR varfarina versus apixabana (IC 95%) = 0,69 (0,60 – 0,80); $p < 0,001$. HR edoxabana 60mg versus varfarina (IC 97,5%) = 0,79 (0,63-0,99); $P_{\text{inif}} < 0,001$; $P_{\text{sup}} = 0,02$. HR edoxabana 30mg versus varfarina (IC 97,5%) = 1,07 (0,87-1,31); $P_{\text{inif}} = 0,05$. HR dabigatrana 110 vs varfarina (IC 95%) = 0,91 (0,74–1,11); $p < 0,001$. HR dabigatrana 150mg vs varfarina (IC 95%) = 0,66 (0,53–0,82); $p < 0,001$. HR rivaroxabana (ROCKET) vs varfarina (IC 95%) = 0,88 (0,75–1,03); $P_{\text{inif}} < 0,001$. HR rivaroxabana (ROCKET -J) vs varfarina (IC 95%) = 0,49 (0,24-1,0); $p = 0,05$. Segurança: HR apixabana vs varfarina (IC 95%) = 0,68 (0,61–0,75); $p < 0,001$. HR edoxabana 60mg versus varfarina (IC 95%) = 0,86 (0,80–0,92); $p < 0,001$. HR edoxabana 30mg versus varfarina (IC 95%) = 0,62 (0,57–0,67); $p < 0,001$. HR dabigatrana 110 vs varfarina (IC 95%) = 0,80 (0,69–0,93); $p = 0,003$. HR rivaroxabana (ROCKET) vs varfarina (IC 95%) = 1,11(0,87–1,42); $p < 0,001$. **Conclusão:** Dabigatrana 150mg foi não inferior nos aspectos relacionados com a eficácia e foram eficazes e performaram de forma não inferior à varfarina e que dabigatrana 110mg e 150mg, apixabana e edoxabana (30 e 60mg) foram não inferiores à varfarina na segurança de sangramentos maiores.

Palavras chaves: Fibrilação atrial, eficácia, segurança, anticoagulantes orais diretos, DOACs, varfarina, prevenção tromboembólica.

ABSTRACT

Introduction: Atrial fibrillation (AF) is the most frequent supraventricular tachyarrhythmia, which implies large health expenditures and increases patients' morbidity and mortality, besides the increasing risk of stroke by up to 5 times, for this reason patients with AF should receive prophylactic therapy for thromboembolic events. Usually, this therapy vitamin K inhibitors, more commonly, warfarin, although it has several drug and pharmacological interactions in addition to requiring frequent RNI observation. For this reason, direct oral anticoagulants appeared, divide into factor Xa inhibitors: apixaban, edoxaban and rivaroxaban; and direct inhibitor of thrombin (factor IIa): dabigatran. These drugs came up with to promote the same prophylactic control of thromboembolic events and with lower bleeding risks, simplifying the clinical management of these patients and reduce an inadequate anticoagulation, that's common with warfarin. **Aims:** To evaluate the efficacy and safety of direct oral anticoagulants in patients with AF in relation to treatment with Warfarin, through qualitative analysis. **Methodology:** This systematic review included randomized blind or partially blinded clinical trials that reported on the same sample the efficacy and safety of one of the DOACs in compared to warfarin. **Results:** efficacy with HR ($p < 0.05$): HR warfarin versus apixaban (95% CI) = 0.69 (0.60 - 0.80); $p < 0.001$. HR edoxaban 60mg versus warfarin (CI 97.5%) = 0.79 (0.63-0.99); $P_{\text{inf}} < 0.001$; $P_{\text{sup}} = 0.02$. HR edoxaban 30mg versus warfarin (CI 97.5%) = 1.07 (0.87-1.31); $P_{\text{inf}} = 0.05$. HR dabigatran 110 vs warfarin (95% CI) = 0.91 (0.74–1.11); $p < 0.001$. HR dabigatran 150mg vs warfarin (95% CI) = 0.66 (0.53–0.82); $p < 0.001$. HR rivaroxaban (ROCKET) vs warfarin (95% CI) = 0.88 (0.75–1.03); $P_{\text{inf}} < 0.001$. HR rivaroxaban (ROCKET -J) vs warfarin (95% CI) = 0.49 (0.24-1.0); $p = 0.05$. Safety: HR apixaban vs warfarin (95% CI) = 0.68 (0.61–0.75); $p < 0.001$. HR edoxaban 60mg versus warfarin (95% CI) = 0.86 (0.80–0.92); $p < 0.001$. HR edoxaban 30mg versus warfarin (95% CI) = 0.62 (0.57–0.67); $p < 0.001$. HR dabigatran 110 vs warfarin (95% CI) = 0.80 (0.69–0.93); $p = 0.003$. HR rivaroxaban (ROCKET) vs warfarin (95% CI) = 1.11 (0.87–1.42); $p < 0.001$. Conclusion: Dabigatran 150mg was not inferior in aspects related to efficacy and were effective and performed in a way not inferior to warfarin and that dabigatran 110mg and 150mg, apixaban and edoxaban (30 and 60mg) were not inferior to warfarin in the safety of major bleeding.

Keywords: Atrial fibrillation, efficacy, safety, direct oral anticoagulants, DOACs, warfarin, thromboembolic prevention.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AVC: Acidente Vascular Cerebral;

AVE: Acidente Vascular Encefálico;

AIT: ataque isquêmico transitório;

ECR: Ensaio Clínico Randomizado;

FA: Fibrilação Atrial;

HR: Hazard Ratio;

IC: intervalo de confiança;

RNI: razão normalizada internacional;

DOACs: Anticoagulantes orais diretos;

TSVs: Taquiarritmias Supraventriculares;

VFN: varfarina.

SUMÁRIO

CAPA	9
FOLHA DE ROSTO	10
FOLHA DE APROVAÇÃO	11
AGRADECIMENTOS	12
RESUMO	13
ABSTRACT	14
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	15
1. INTRODUÇÃO.....	9
2. OBJETIVOS.....	10
3. REVISÃO DE LITERATURA	10
4. MATERIAL E MÉTODOS.....	13
5. RESULTADOS	15
5.1. Identificação e seleção dos estudos.....	15
5.2. Características gerais dos estudos selecionados	15
5.3. Transparência, qualidade dos dados e risco de viés dos estudos selecionados.....	17
5.4. Apixabana versus Varfarina.....	17
5.5. Rivaroxabana versus Varfarina.....	18
5.6. Edoxabana versus Varfarina	19
5.7. Dabigatrana versus Varfarina	19
6. DISCUSSÃO.....	25
Eficácia	25
Segurança.....	26
Considerações metodológicas	27
7. CONCLUSÃO.....	28
REFERÊNCIAS	29

1. INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares são de grande relevância para o cenário de cuidados em saúde visto que implicam em grande perda da funcionalidade dos indivíduos, além de afetar sua qualidade de vida e aumentar a morbimortalidade desses pacientes. No cenário de saúde pública, as doenças cardiovasculares ganham destaque por representar 17,3 milhões de mortes anualmente e possuir o maior ônus em saúde do mundo (4).

Dentre as doenças cardiovasculares, a fibrilação atrial (FA) é a arritmia sustentada mais comum, acometendo 33,5 milhões de pessoas no mundo (1-3) e gerando 5 milhões de novos casos, anualmente (1). No Brasil essa doença acometeu 0,8% da população adulta em 2015, tornando-se a 2ª doença cardiovascular mais prevalente, além disso a FA gerou custos de 3,9 bilhões de reais, nesse mesmo período (4). Sabe-se que a prevalência de FA aumenta com o passar da idade, sendo esse o principal fator de risco para essa condição (5). Além do envelhecimento, outros riscos que podem contribuir para o desenvolvimento dessa arritmia, são: insuficiência cardíaca, hipertensão arterial sistêmica, obesidade, diabetes, uso de bebidas alcoólicas, tabagismo também como fatores de risco para esse quadro (6,7).

Nota-se ainda redução significativa na qualidade de vida dos pacientes em fibrilação atrial, uma vez que esses podem evoluir com eventos cardioembólicos, alterações cognitivas, parada cardíaca ou morte (8). Sobre a complicação relacionada aos eventos embólicos, é fundamental destacar o risco aumentado em 5x para o Acidente Vascular Cerebral (AVC) nos pacientes que possuem fibrilação atrial (5,9), além disso, ¼ dos pacientes que sofreram um AVC já haviam apresentado uma FA (1,10) e, em metade desses pacientes, a manifestação é assintomática, paroxística ou sem alterações eletrocardiográficas (3). Não obstante, AVCs isquêmicos decorrentes de uma fibrilação atrial são mais graves, tem alto risco de recorrência e estão associados a elevada morbidade (60%) e mortalidade (20%) (2,3,5) – a taxa de mortalidade merece ser destacada aqui, já que o AVC representa a segunda maior causa de morte no mundo (11). Todo esse panorama traduz a repercussão da fibrilação atrial para os casos de AVCs, além de destacar as dificuldades no diagnóstico precoce de FA. Isso implica no atraso do manejo adequado desses pacientes, principalmente no que tange a prevenção os eventos cardioembólicos.

Uma vez que a fibrilação é identificada, o paciente deve receber um tratamento que tem como objetivo a prevenção de quadros trombotogênicos – dada a relação de causalidade citada anteriormente – e que respeite o risco hemorrágico dele. Esse manejo se dá pelo uso preventivo (7) de anticoagulantes orais (ACOs) (8,12) e, em alguns casos, com antiplaquetários. Na

primeira estratégia, os ACOs foram associados a uma redução do risco relativo em 66% no quadro de AVC isquêmico (8,10). Atualmente, a terapêutica convencional com anticoagulantes orais, utilizam os Antagonistas da Vitamina K (ex: varfarina) em larga escala. Embora os pacientes apresentem recomendações claras para essa prescrição, apenas 1/5 dos diagnosticados recebem o tratamento descrito. Em parte, isso se deve à complexidade da varfarina. Esse fármaco possui mecanismos farmacológicos complexos para a prática clínica, como: extensa meia vida, janela terapêutica estreita, múltiplas interações com alimentação e drogas, além de exigir monitoração frequente e apresentar maior risco de sangramento durante os primeiros 90 dias de uso (8,12).

Frente aos obstáculos a serem enfrentados pelo uso da varfarina, mais recentemente surgiram os anticoagulantes orais diretos não antagonistas da vitamina K, (DOACs). Esse grupo de drogas é composto por inibidores do fator Xa (apixabana, rivaroxabana e edoxabana) e inibidores da trombina/ fator IIa (dabigatrana) (12). Estudos de não inferioridade mostraram desfechos positivos ao comparar os DOACs com os antagonistas da vitamina K. Entretanto, as novas drogas também foram associadas a desfechos adversos como aumento do risco de sangramentos (7,9).

Dentro desse quadro faz-se necessária uma revisão da literatura científica sobre o tema para maiores esclarecimentos acerca dos efeitos benéficos e maléficos dessas novas drogas, a fim de nortear a prática clínica.

2. OBJETIVOS

2.1. Geral

Avaliar a eficácia e a segurança dos anticoagulantes orais diretos em pacientes com fibrilação atrial em comparação ao tratamento convencional com varfarina.

2.2. Específico

Verificar se a utilização dos DOACs resultou na redução da frequência de AVC e/ou eventos cardioembólicos;

Verificar se a utilização dos DOACs resultou na redução na incidência de eventos hemorrágicos maiores ou não maiores e clinicamente relevantes.

3. REVISÃO DE LITERATURA

As doenças cardiovasculares são de grande relevância para o cenário de cuidados em saúde visto que implicam em grande perda da funcionalidade dos indivíduos, além de afetar sua qualidade de vida e aumentar a morbimortalidade desses pacientes. No cenário de saúde

pública, as doenças cardiovasculares ganham destaque por representar 17,3 milhões de mortes anualmente e possuir o maior ônus em saúde do mundo (4).

Dentre as doenças cardiovasculares, a fibrilação atrial é a 2ª condição mais prevalente na população adulta brasileira com incidência estimada em 0,8-1% (4,7). Esse grupo de arritmias pertence a uma classificação mais abrangente: as taquiarritmias supraventriculares (TSVs). Essas definem-se por um grupo de arritmias originadas acima do nódulo atrioventricular, com ritmo superior a 100bpm e com alterações eletrocardiográficas (normalmente QRS estreito). Subdividem-se em *flutter atrial* e *fibrilação atrial*. A segunda condição, como mencionado anteriormente recebe maior destaque e é considerada como a arritmia sustentada mais frequente na prática clínica (1-3,5,6,7).

Estima-se que surgem 5 milhões de novos casos de FA anualmente (1) e que haja 33,5 milhões de pessoas acometidas no mundo (1,2,13). A incidência da FA vem crescendo com o desenvolvimento técnico-científico e também com a inversão da pirâmide demográfica, uma vez que ambos os fatores traduzem um aumento na expectativa de vida da população (1,6,13). Afinal a idade avançada é o principal fator de risco para esse evento, seguido pela presença de doenças cardiovasculares e metabólicas (1,5,7,8). Além disso a FA é mais prevalente em pessoas brancas e mulheres, embora homens negros com FA tenham apresentado maior propensão a um quadro de AVC, principalmente com repercussões mais graves e maior número de comorbidades (6).

Essa patologia foi descoberta há mais de 100 anos (1), atualmente sabe-se que a fibrilação atrial decorre de alterações no tecido atrial, as quais modificam a propagação do ritmo cardíaco e, por vezes, causam descompasso entre átrio e ventrículo (7). Ocorrendo FA, o átrio não apresenta batimentos o que aumenta os riscos de insuficiência cardíaca, coagulações dentro dessa câmara que podem levar a eventos embólicos e morte (1,13). Especialmente com relação aos eventos embólicos, a trombogênese na fibrilação atrial se justifica pelas três condições estabelecidas na tríade de Virchow: estase sanguínea no átrio, mudança estrutural nos vasos sanguíneos (em situações de estenose mitral) e hipercoagulabilidade sanguínea pelo aumento da propensão trombótica associada ao próprio quadro de FA (7,9). Associado a isso tem-se que o cérebro é mais predisposto – cerca de 80% – a alojar esses trombos, em comparação a outros órgãos (7). Por consequência dessa fisiopatologia, sabe-se que ao FA aumenta em 5 vezes a incidência de AVC (1,5,9,10), sendo que a manifestação desse evento é mais grave e acumula maiores morbimortalidades nos pacientes que possuem fibrilação atrial. Por ser um desfecho muito comum – aproximadamente ¼ dos pacientes com AVC têm FA – é necessário que haja

identificação precoce do quadro de fibrilação atrial para iniciar de forma igualmente antecipada a prevenção desse evento (1,4).

Sabe-se que a FA está relacionada, também, com outras complicações importantes e maiores custos à saúde pública (1,5), o que reforça a relevância do diagnóstico e do tratamento desses pacientes. O exame padrão ouro para identificação de FA é o eletrocardiograma (ECG) (1), no qual se observa a ausência da onda P precedendo complexos QRS. O grande impasse diagnóstico se baseia no fato de 50% pacientes possuírem uma FA paroxística ou assintomática que não se manifesta no ECG convencional e nem mesmo no ECG de 24 horas (Holter), e estão igualmente relacionadas aos riscos de um quadro fibrilação atrial persistente com manifestações eletrocardiográficas (3). Isso aumenta ainda mais o risco de eventos embólicos, uma vez que os pacientes não recebem o diagnóstico precocemente o que dificulta a prevenção desse evento adverso.

O tratamento da FA é feito através do controle do ritmo cardíaco, entretanto o foco do presente artigo é discutir tratamentos preventivos do tromboembolismo. A prevenção desses fenômenos pode ser realizada com anticoagulantes ou antiplaquetários, sendo AAS o mais usual (5). Diante da relevância dos eventos embólicos decorrentes da FA, principalmente relacionados ao AVC; e tendo em vista o fato de alguns pacientes não evoluírem com esses eventos e, ainda, visando melhorar a segurança quanto a indicação do tratamento, realiza-se a anticoagulação com base no escore de CHA₂-DS₂-VASc. A partir da análise dos parâmetros que resultam nesse escore, pacientes com pontuação maior ou igual a 2 serão submetidos à anticoagulação; e aqueles com pontuação menor que 2 poderão ou não serem anticoagulados a depender de outros critérios, como risco de sangramento e considerando também a escolha do paciente (7,9).

Uma vez que no grupo de pacientes que utilizam a terapia anticoagulante há um maior risco de sangramentos pelo uso dos medicamentos, por isso faz-se a estratificação do risco através de alguns escores: HEMORR₂HAGES, HAS-BLED e ATRIA. Dentre esses o mais simples é o HAS-BLED, por ter sido validado por muitas coortes e apresentar ampla utilização na prática, nesse score uma pontuação maior que 3 indica alto risco de sangramentos, mas esse score não contraindica a terapia com anticoagulantes (7,9).

Sobre o tratamento propriamente dito, esse é realizado com anticoagulantes ou antiagregantes plaquetários, entretanto, os anticoagulantes mostram-se superiores na prevenção do AVC e por essa razão as diretrizes atuais recomendam esses medicamentos ao invés da aspirina para o tratamento preventivo de eventos embólicos (3,10). Lip G. e colaboradores citam

metanálises que compararam terapia isolada do AAS com placebo que não mostraram diferenças estatisticamente significantes (9).

Os anticoagulantes se subdividem em antagonistas da vitamina K e não antagonistas da vitamina K. Esse último grupo foi descoberto mais recentemente e por isso foram chamados de Anticoagulantes orais diretos (DOACs). O principal representante dos antagonistas da vitamina K é a varfarina, e dos DOACs são inibidores diretos da Trombina/fator IIa (dabigatrana) e inibidores diretos do fator Xa (apixabana, rivaroxabana e edoxabana) (7,9)

A varfarina é o anticoagulante mais amplamente utilizado como terapia padrão para esses casos, por ser mais antiga e estar disponível nos serviços públicos de saúde. Entretanto a terapia com esse fármaco apresenta algumas limitações pela exigência de monitoramento contínuo dos parâmetros sanguíneos dos pacientes (especialmente controle da razão normalizada internacional – RNI) e por sofrer interação com outros medicamentos e com alimentos. A varfarina tem risco aumentado para sangramento nos primeiros 90 dias de uso, por conta de seu mecanismo de ação, precisando ser associada a outros fármacos como Antiagregantes plaquetários. Todos esses fatores implicam na sua subutilização e na desistência precoce do tratamento (5) o que fica evidenciado pelo relato de que 80% dos pacientes utilizarem erroneamente a medicação ou ainda desistirem/interromperem o tratamento durante o primeiro ano (2).

DOACs são recomendados de acordo com a labilidade do RNI dos pacientes em tratamento ou não com a varfarina, no segundo caso os DOACs entram como terapia de. Se o RNI se for menor que 2 a terapia com os novos anticoagulantes deve ser imediatamente iniciada, se entre 2-2,5 ou maior que 2,5 outros critérios devem ser avaliados (7). O benefício dessa terapia é a menor oscilação dos valores de RNI. Além disso dabigatrana e rivaroxabana mostraram-se não inferiores no desfecho incidência de sangramentos (7,9) e demonstram redução de mortalidade por todas as causas e redução do risco relativo dos pacientes desenvolverem eventos tromboembólicos (9). Atualmente as complicações hemorrágicas associadas ao uso dessas drogas é uma limitação para seu tratamento (7).

4. MATERIAL E MÉTODOS

4.1. Desenho de estudo

O presente estudo é uma revisão sistemática da literatura.

4.2. Seleção dos Estudos

A busca de artigos científicos foi realizada nas bases de dados: NCBI MEDLINE/PubMed, Scielo, LILACS. Para a busca foram utilizados operador booleano “AND” e “OR”, e descritores

definidos pelo MESH e DeCS-BVS: “fibrilação atrial”, “atrial fibrillation”, “eventos tromboembólicos”, “tromboembolic events”, “acidente vascular encefálico”, “stroke”, “rivaroxabana”, “dabigatran”, “apixabana” e “edoxabana”. Sendo a estratégia de busca na base NCBI MEDLINE/PubMed: (((atrial fibrillation) AND (warfarin)) AND (stroke)) AND (apixaban OR rivaroxaban OR dabigatran OR edoxaban) AND (clinical trial).

Foram considerados artigos em português, espanhol e inglês. Para avaliar a qualidade, transparência e análise crítica dos estudos foi utilizado o CONSORT. Esse protocolo contém 6 sessões com 25 itens e alguns subitens, assim contemplando 37 tópicos no total, foram considerados artigos cujos critérios corresponderem à 20/37 pontos no CONSORT.

Uma vez selecionados os artigos, eles foram armazenados em uma pasta no desktop da autora e seus dados foram inseridos num arquivo do Excel[®] versão. Os dados extraídos foram as porcentagens das incidências de sangramentos e de eventos tromboembólicos entre os pacientes do estudo, cujos valores de p demonstrem significância estatística ($< 0,05$) ou que, na ausência do valor de p, apresentavam resultados dentro do intervalo de confiança previamente calculado pelos autores.

4.3. Critérios de elegibilidade

Foram inclusos ensaios clínicos randomizados realizados em pacientes humanos com Fibrilação Atrial não valvar, que tenham sido conduzidos em adultos (>18 anos) de ambos os sexos e que receberam intervenção com DOACs e em comparação ao uso de Antagonistas da vitamina K. Os estudos deveriam reportar na mesma amostra, incidência de sangramentos maiores ou clinicamente relevantes e a presença de AVC ou eventos embólicos sistêmicos, tanto no grupo controle quanto no grupo intervenção.

Após selecionados esses estudos, foram excluídos aqueles estudos que aplicaram ou analisam, em seu objetivo primário, outras intervenções, a exemplo de: terapias com antiagregantes plaquetários ou outras terapias medicamentosas, ablação por cateter, cardioversão, entre outras. Além desses foram excluídos estudos envolvendo intervenções com duração inferior a 90 dias e estudos com pontuação menor que 20 nos critérios do CONSORT.

4.4. Variáveis do estudo

As variáveis do estudo são: AVC ou eventos embólicos sistêmicos (para avaliação da eficácia), além de sangramentos maiores ou clinicamente relevantes (para avaliação da segurança).

Os desfechos analisados foram: número de paciente que apresentaram “AVC” ou “eventos embólicos sistêmicos” e número de pacientes que apresentaram “sangramentos maiores” ou

“sangramentos clinicamente relevantes”, tanto na amostra de pacientes que recebeu tratamento com varfarina quanto na amostra que recebeu tratamento com um dos DOACs.

4.5. Identificação e seleção de estudos

A autora fez a pesquisa dos descritores em bancos de dados eletrônicos com posterior leitura dos títulos resumos de cada trabalho. Assim foram pré-selecionados aqueles que contemplaram o tema e desenho do estudo a serem analisados. Em seguida, cada artigo pré selecionado foi analisados os critérios de inclusão e de exclusão e pontuado segundo o *checklist* CONSORT, dessa forma foram excluídos os artigos que não contemplavam esses parâmetros pré estabelecidos para elegibilidade. A partir disso, foi feita a leitura completa dos textos dos artigos.

4.6. Questões éticas

Por se tratar de uma revisão sistemática não será necessário submeter esse trabalho ao Comitê de Ética e Pesquisa. Não existem outras questões éticas impeditivas a realização desse trabalho.

5. RESULTADOS

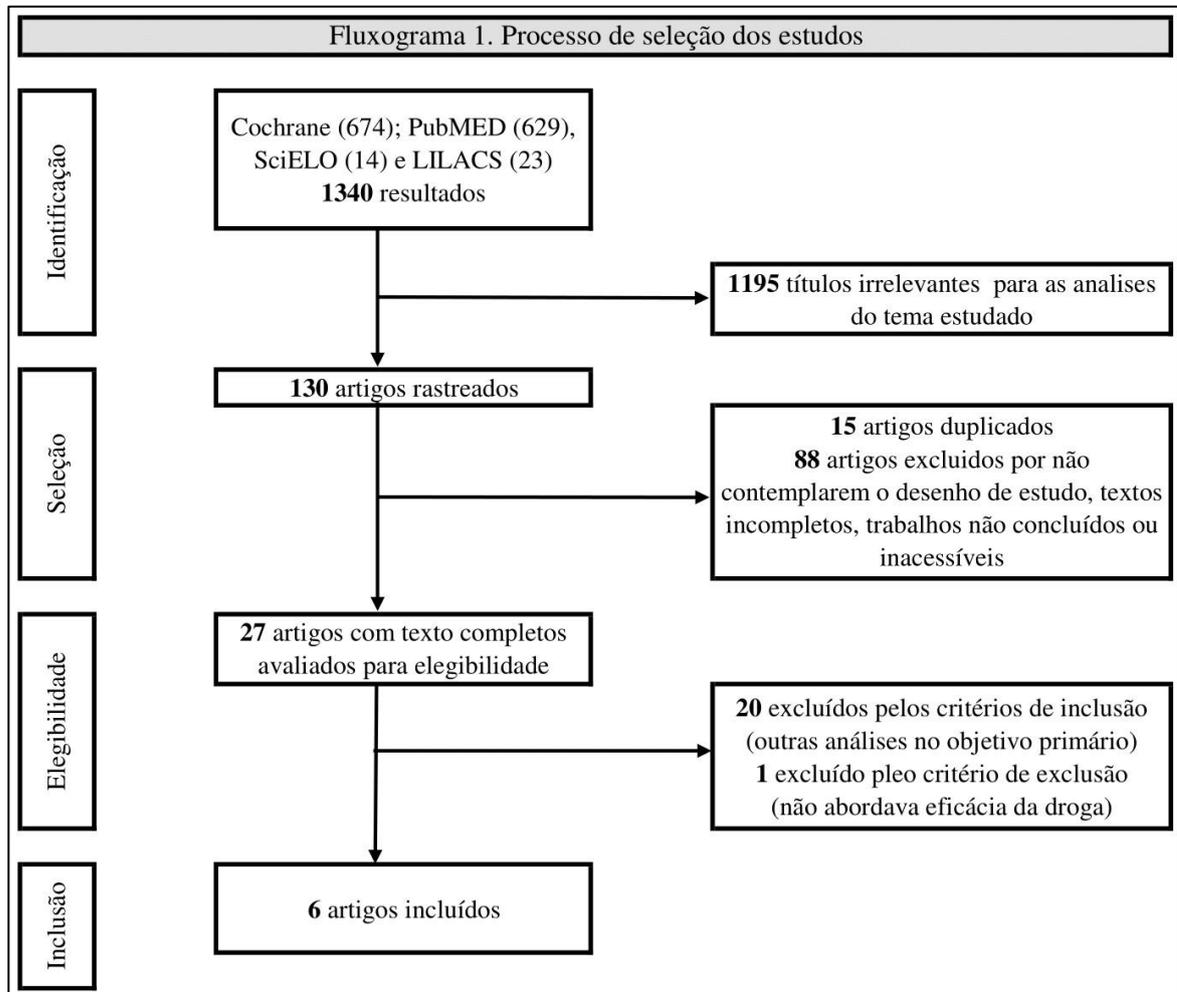
5.1. Identificação e seleção dos estudos

A busca pelos trabalhos aconteceu entre novembro e janeiro de 2021, foram aplicadas as estratégias de busca nas plataformas Cochrane, PubMed, LILACS e SciELO onde foram obtidos 1.340 resultados (fluxograma 1). Os títulos de todos os trabalhos foram lidos, destes foram selecionados para leitura detalhada 130 artigos, dos quais, após exclusão dos trabalhos incompletos e análise dos critérios de elegibilidade, restaram 6 que foram utilizados como sujeitos deste estudo.

5.2. Características gerais dos estudos selecionados

O detalhamento dos 6 trabalhos selecionados está descrito na tabela 2 e os resultados sumarizados estão descritos na tabela 3. Os estudos foram publicados entre 2009-2013, nas revistas New England Medicine Journal e Circulation Journal, todos os artigos estavam na língua inglesa, possuíam como objetivo primário avaliar a segurança e/ou eficácia de um dos DOACs com a varfarina, enquanto o objetivo secundário contemplava a outra variável. Todos os estudos selecionados reportavam na mesma amostra a incidência de sangramentos e de AVC ou eventos embólicos sistêmicos. Número total de pacientes nas amostras foi de 73.181 sendo que a maior amostra esteve representada em ENGAGE AF-TIMI 48, com 21.105 pacientes. O tempo médio dos estudos foi de 26,97 meses (aproximadamente 2 anos e 2 meses) sendo o

maior em ROCKET AF, que durou 2 anos e 7 meses. No total 29.911 pacientes foram alocados no grupo controle para o tratamento com varfarina em dose ajustada e 43.050 no grupo intervenção tratados com um dos DOACs. Algumas análises estudaram diferentes dosagens da mesma droga.



Além disso os estudos possuíam como critérios de inclusão pacientes adultos > 18 ou 20 anos, que tivesse fibrilação atrial comprovada por critérios eletrocardiográficos, AVC ou AIT prévios, mais de um fator de risco para AVC ou alguma comorbidade (diabetes, hipertensão e síndrome coronariana foram patologias mais citadas). Como critérios de exclusão os estudos salientaram AVC recente (30, 14 ou 7 dias antes randomização), fibrilação atrial de causa reversível ou fibrilação atrial valvar, doença valvar moderada a severa, necessidade de doses específicas de aspirina ou antiagregantes plaquetários e contraindicação ao uso de varfarina. Vale ressaltar que os estudos não apresentaram homogeneidade nos critérios de inclusão ou de exclusão.

5.3. Transparência e qualidade dos dados

A qualidade e transparência dos dados foi analisado através da pontuação na checklist CONSORT. Foram incluídos estudos que obtiveram pontuação maior que 20 de 37. Os estudos selecionados pontuaram entre 21-31 pontos, os itens pontuados estão descritos na tabela 1

Tabela 1. Pontuação CONSORT dos estudos sujeitos						
CRITÉRIOS	The J-ROCKET AF Study	RE-LY	ROCKET AF	ARISTOTLE	The ARISTOTLE-J Study	ENGAGE
1A		X				
1B	X	X	X	X	X	X
2A	X	X	X	X	X	X
2B	X	X	X	X	X	X
3A			X	X	X	X
3B			X		X	X
4A	X	X	X	X	X	X
4B	X	X	X		X	X
5		X	X	X		X
6A	X	X	X	X	X	X
6B		X		X	X	X
7A		X			X	X
7B		X			X	X
8A					X	X
8B					X	
9						
10	X			X	X	X
11A						X
11B						X
12A	X	X	X	X	X	X
12B	X	X	X	X		
13A	X	X	X	X	X	X
13B			X	X	X	X
14A	X	X		X	X	X
14B				X		X
15	X	X	X	X	X	X
16	X		X	X		X
17A	X	X	X	X		X
17B	X		X	X		X
18	X	X		X	X	X
19	X				X	
20		X			X	X
21						
22	X	X	X	X	X	X
23	X	X	X	X	X	X
24	X		X	X	X	X
25	X	X	X	X	X	X
Pts (26/37)	21	22	21	24	26	31

5.4. Apixabana versus Varfarina

No estudo ARISTOTLE-J (14), realizado no Japão em que foram recrutados 222 pacientes que foram randomizados para o tratamento com apixabana (2,5 e 5mg) e dose ajustada de varfarina (RNI 2,0-3,0 em ≤ 70 anos; 2,0-2,6 >70 anos). No que tange a incidência de

sangramentos maiores, o grupo tratado com varfarina apresentou 1 evento (hemorragia subaracnóidea) e não houve episódios nos grupos de apixabana. Sangramentos não maiores e clinicamente relevantes estiveram presentes nos dois grupos, 1,4% (1 paciente) dos pacientes em cada grupo de apixabana e 4% (3 pacientes) dos pacientes presentes no grupo tratado com varfarina (14).

Sobre a eficácia, o estudo não apresentou AVC, embolia sistêmica, infarto do miocárdio ou qualquer causa de morte nos pacientes tratados com apixabana. Dentre os pacientes tratados com varfarina, 3 (4,1%) apresentaram AVC (1 hemorrágico e 2 isquêmicos) (14).

Em ARISTOTLE (15), Granger e colaboradores realizaram um ensaio clínico randomizado com 18.201 pacientes para avaliar o tratamento de apixabana (em doses de 5mg a 10mg/dia) e varfarina (em dose ajustada para o RNI de 2.0-3.0), no qual o objetivo primário foi verificar a não inferioridade de apixabana para o desfecho de eficácia e, como objetivo secundário, verificar a superioridade dessa droga com referência à segurança. Os resultados obtidos demonstraram que quanto ao desfecho de eficácia, AVC (isquêmico ou hemorrágico) ou embolia sistêmica, estiveram presentes em 212, pacientes tratados com apixabana e em 265 pacientes do grupo varfarina. Entretanto, AVCs isquêmicos e embolias sistêmicas apresentaram valores sem significância estatística.

Sobre a segurança, foi avaliada primariamente a ocorrência de sangramentos maiores, Granger e colaboradores, que descreveram que esse evento em 327 pacientes tratados com apixabana e 462 pacientes com varfarina. Enquanto sangramentos maiores ou sangramentos não maiores e clinicamente relevantes, ocorreram em 613 pacientes com apixabana e em 877 com varfarina (15).

5.5. Rivaroxabana versus Varfarina

Em J- ROCKET AF, Hori e colaboradores realizaram um estudo que envolveu 1.278 pacientes randomizados para receber rivaroxabana (10 a 15mg/ dia) ou varfarina em dose ajustada (RNI 2,0-3,0 em pacientes < 70 anos e 1,6-2,6 para ≥ 70 anos) com objetivo de investigar segurança e eficácia na performance de rivaroxabana comparada a varfarina. No que tange o primeiro objetivo (segurança), Hori et. al. descreveram que os eventos sangramentos maiores e os sangramentos não maiores e clinicamente relevantes se manifestarem em 138 pacientes do grupo de rivaroxabana contra 124 pacientes do grupo de varfarina. A rivaroxabana mostrou-se não inferior à varfarina (16).

Com relação ao objetivo secundário (eficácia), esta foi uma análise realizada por protocolo. O evento de embolia sistêmica ou AVC ocorreu em 11 pacientes (1,26% por ano) no grupo

rivaroxabana e 22 pacientes (2,61% por ano) em varfarina. Na população analisada por intenção de tratar, o desfecho ocorreu de forma similar: 1,26% por ano em e 2,60% por ano no grupo varfarina (16)

No estudo ROCKET AF, Manesh e colaboradores investigaram rivaroxabana que foi comparada a varfarina em um ensaio clínico randomizado (ECR) onde recrutaram 14.264 pacientes que posteriormente foram randomizados para rivaroxabana (15-250mg/dia) e varfarina em dose ajustada (para RNI 2-3.0). Para o objetivo primário foi investigada incidência de AVC e de embolia sistêmica, esse evento se manifestou em 188 pacientes em uso de rivaroxabana e 241 pacientes em uso de varfarina. Sangramentos maiores ou não maiores e clinicamente relevantes) o desfecho esteve presente em 1475 pacientes de rivaroxabana e 1.449 pacientes em uso de varfarina. Nos eventos relacionados a sangramentos observou-se ainda que hemorragias intracranianas (0,5% versus 0,7%; $p=0,02$) e sangramentos fatais (0,2% versus 0,3%; $p=0,003$) foram significativamente menores no grupo de rivaroxabana (17).

5.6. Edoxabana versus Varfarina

Giuliano e cols. realizaram um ensaio clínico randomizado, acompanhou 21.105 pacientes que foram randomizados para receber 2 doses de edoxabana (altas doses 60mg/dia e baixas doses de 30mg/dia) ou dose ajustada de varfarina (RNI 2.0-3.0) com objetivo de analisar a ocorrência de AVC ou embolia sistêmica. Nesse estudo, como resultados para o objetivo primário Giuliano e colaboradores descreveram que o evento esteve presente em 253 pacientes em uso de edoxabana em doses baixas (EDB), 232 pacientes em uso de varfarina (VRF) e 182 pacientes em uso de edoxabana em doses altas (EDA); $HR_{EDB \text{ vs } VRF}$: 1,07 (IC 97,5%; 0,87-1,31; $P_{inf}=0,005$; $P_{sup}= 0,44$); $HR_{EDA \text{ vs } VRF}$: 0,79 (IC 97,5%; 0,63-0,99; $P_{inf} < 0,001$, $P_{sup}=0,02$). Entretanto os valores de HR não representaram significância estatística quanto à incidência de AVC isquêmicos – exceto por um HR de 1,41 no comparativo entre edoxabana 30mg e varfarina – nem quanto aos eventos embólicos sistêmicos.

Para análise do objetivo secundário (sangramentos maiores) os autores encontraram incidências anuais de 3,43%, 2,75% e 1,61% por ano de sangramentos nos grupos de varfarina, edoxabana dose alta e edoxabana em dose baixa, respectivamente (18).

5.7. Dabigatrana versus Varfarina

O estudo de Conolly et al. é um ensaio clínico randomizado que juntou 18.113 pacientes para comparar 2 doses de dabigatrana (110mg -150mg, 2x/dia) com dose ajustada de varfarina (RNI 2.0-3.0), com objetivo principal de analisar a eficácia do novo anticoagulante oral a partir de desfechos de AVC ou embolia sistêmica. Para esse primeiro objetivo foi observado o evento

em 182 pacientes em uso de dabigatrana 110mg, 134 pacientes em dabigatrana 150mg e 199 pacientes em uso de varfarina. Conolly et al. ainda destacaram a superioridade da dabigatrana 150mg em relação a varfarina nesse mesmo desfecho. Além disso na análise de AVC hemorrágicos, essa mesma dosagem de dabigatrana apresentou menor taxa de incidência deste desfecho por ano quando comparado com os grupos de varfarina e dabigatrana 100mg, respectivamente (19).

No que tange a análise do objetivo secundário sobre segurança, foi observada a incidência de sangramentos maiores que ocorreu em 322 pacientes no grupo dabigatrana 110mg 375 pacientes no grupo de dabigatrana 150mg e 397 pacientes em uso de varfarina. A análise comparativa entre dabigatrana 150mg e varfarina não apresentou significância estatística ($P=0,31$); entretanto é interessante ressaltar que análise comparativa entre dabigatrana 150mg e dabigatrana 110mg, apresentou hazard ratio de 1,16 com $P=0,052$; isso traduz um aumento de risco de sangramentos maiores na dosagem mais elevada em comparação às doses baixas do mesmo fármaco. Os autores ainda ressaltaram uma taxa de incidência menor quando analisados os sangramentos de ameaça à vida, hemorragias intracranianas e sangramentos maiores ou menores, separadamente; no grupo medicado com dabigatrana 110mg (1,22%; 0,23% e 14,62%) em comparação com varfarina (1,80%; 0,74% e 18,15%) e dabigatrana 150mg (1,45%; 0,30% e 16,42%), respectivamente e análises comparativas entre dabigatrana e varfarina tiveram $P < 0,05$. Além disso o benefício clínico foi observado por 3 eventos combinados: eventos vasculares maiores, sangramentos maiores e morte, nessa análise dabigatrana 150mg apresentou menor

Tabela 2. Características dos ensaios clínicos randomizados presentes nesta revisão sistemática

Referência (autores)	Periódico (ano)	País de publicação (idioma)	Objetivo primário	Critérios de inclusão	Critérios de exclusão	Nº amostra
ARISTOTLE (Granger CB, et al.)	NEJM (2011)	EUA (inglês)	Eficácia da apixabana comparada à varfarina para a prevenção de AVC ou fenômenos tromboembólicos	Fibrilação ou flutter atrial comprovadas por duas avaliações por ECG (num intervalo de 2 semanas) até 1 ano antes da randomização. E 1 critério adicional para AVC (>75 anos, avc/ataque isquêmico transitório/evento embólico sistêmico prévio, hipertensão, diabetes e insuficiência cardíaca)	FA de causa reversível, outras condições que precisassem de anticoagulação, AVC nos últimos 7 dias, necessidade de aspirina >165mg ou aspirina e clopidogrel, insuficiência renal severa	18.201
J-ARISTOTLE (Ogawa S, et al.)	Circ J (2011)	JAP (inglês)	Acessar a segurança de duas doses de apixabana em comparação à varfarina	Pacientes japoneses ≥ 20 anos com histórico de FA documentada e 1 fator de risco adicional para AVC. A FA deveria ter duração superior a 1 minuto e deveria estar presente em 2 ocasiões distintas num intervalo de 12 meses	infarto cerebral recente, doença valvar, síndrome do nó sinusal ou distúrbio severo de condução, AVC não cardiogênico que demandasse de antiplaquetários, contraindicação para o uso de varfarina	218
ENGAGE AF-TIMI 48 (Giugliano RP, et al.)	NEJM (2013)	EUA (inglês)	Comparar 2 regimentos de doses diárias de edoxabana com a varfarina em pacientes com fibrilação atrial que possuíam moderado-alto risco para AVC	Pacientes ≥ 21 anos, com fibrilação atrial documentada por ECG (feito em no máximo 1 ano antes da randomização), score ≥ 2 no CHADS2 e anticoagulação planejada para o período do estudo	FA reversível, outra indicação de anticoagulação, creatinina < 30 mL/min, alto risco de sangramento, dupla terapia antiplaquetária, outras condições cardíacas; AVC 30 dias antes da randomização, impossibilidade de realizar os procedimentos do estudo	21.105

RE-LY (Connolly SJ, et al.)	NEJM (2009)	CAN (inglês)	Eficácia de doses duplas diárias dabigatrana 110 mg e 150 mg com relação à varfarina	AVC prévio ou AIT; fração de ejeção <40%; classe funcional NYHA II ou + para insuficiência cardíaca sintomática presente no período de 6 meses antes da randomização; idade >75 anos ou entre 65-74 com diabetes hipertensão ou síndrome coronariana.	Presença de condição cardiovalvar severa; AVC nos últimos 14 dias (se severo, nos últimos 6 meses) antes da randomização; condição que eleva o risco de sangramentos; creatinina < 30mL/min; hepatopatia; gravidez	18.113
ROCKET AF (Patel MR, et al.)	NEJM (2011)	EUA (inglês)	Eficácia de rivaroxabana comparada à varfarina para a prevenção de AVC ou fenômenos tromboembólicos	Homens ou mulheres ≥18 anos, com fibrilação atrial não valvar documentada por ECG (executado no período de 30 dias antes da randomização)	condições cardíacas (estenose mitral importante, prótese valvar, cardioversão planejada, FA de causa reversível, endocardite ativa, presença de trombo em VE ou mixoama atrial)	14.264
J-ROCKET AF (Hori M, et al.)	Circ J (2012)	JAP (inglês)	Avaliar a segurança de 15mg de rivaroxabana com varfarina em dose ajustada	pacientes japoneses(as) ≥ 20 anos; mulheres pós menopausadas/ estéreis/em uso adequado de métodos contraceptivos, que apresentaram β-HCG negativo na randomização; FA não valvar comprovada por ECG (de até 30 dias antes da randomização); 90% ou + da população amostral com histórico de AVC, AIT ou 2 fatores de risco para tal	Condição cardíaca concomitante hemorragia interna ativa ou condição que eleva o risco de sangramentos; outras condições e tratamentos (ex: uso de antiplaquetários, sequelas severas de AVC prévio, anemia, uso crônico de AINE, creatinina < 30 mL/min/1,73 m ²)	1.280

Legenda: AVC: acidente vascular cerebral; AIT: ataque isquêmico transitório; ECG: eletrocardiograma; FA: fibrilação atrial; VE: ventrículo esquerdo

Tabela 3. Resultados dos estudos-sujeitos								
Referência (autores)	Drogas estudadas	Grupo controle	Grupo intervenção		Desfechos		Duração (meses)	pontuação CONSORT
					Desfecho do objetivo primário	Desfecho do objetivo secundário		
ARISTOTLE (Granger CB, et al.)	Apixabana e Varfarina	9.081	9.120		{ AVC ou EES } APX: 327 pacientes; VFN: 462 pacientes; HR vs VFN (IC 95%) = 0,69 (0,60 – 0,80); p < 0,001	{ SgM ou SgNãoMClínR } APX: 613 pacientes; VFN:877 pacientes; HR vs VFN (IC 95%) =0,68 (0,61–0,75); p<0.001	39	24/ 37
J- ARISTOTLE (Ogawa S, et al.)	Apixabana e Varfarina	75	71 ADA	72 ADB	{ SgM ou SgNãoMClínR } VFN: 4 pacientes: 5,3% pacientes/ano; IC 95%, 1,8- 12,7% ADA: 1 paciente: 1,4% pacientes/ano; IC 95%, 0,1- 7,0% ADB: 1 paciente: 1,4% pacientes/ano; IC 95%, 0,1- 6,9%	{ AVC, EES, morte, IAM } VFN: 3 pacientes 4,1% pacientes/ ano ADA e ADB: 0 eventos	2,8	26/ 37
ENGAGE AF-TIMI 48 (Giugliano RP, et al.)	Edoxabana (30mg ou 60mg) e Varfarina	7.036	7.035 EDA	7.034 EDB	{ AVC ou EES } (Intenção de tratar modificada): VFN: 232 pacientes; EDA: 182 pacientes; HR versus VFN (IC 97,5%) = 0,79 (0,63-0,99); P _{inf} < 0,001; P _{sup} = 0,02. EDB: 253 pacientes; HR versus VFN (IC 97,5%) = 1,07 (0,87-1,31); P _{inf} = 0,05; P _{sup} = sem significância.	{ SgM ou SgClínR } VFN: 1.761 pacientes; EDA: 1.528 pacientes; HR vs VFN (IC 95%) =0,86 (0,80–0,92); p <0.001 EDB: 1.161 pacientes; HR vs VFN (IC 95%) = 0,62 (0,57– 0,67); p <0.001	24	31/ 37

RE-LY (Connolly SJ, et al.)	Dabigatran a (110mg ou 150mg) e Varfarina	6.022	6.015 DDB	6.076 DDA	{ AVC ou EES } VFN: 199 pacientes; DDB: 182 pacientes; HR vs varfarina (IC 95%) = 0,91 (0,74–1,11); p < 0,001; DDA:134 pacientes; HR vs varfarina (IC 95%) = 0,66 (0,53–0,82); p <0,001; HR vs DDB (IC 95%) = 0,73 (0,58–0,91); p = 0,005.	{ Sangramentos maiores } VFN:367 paccintes; DDB:322 pacientes; HR vs VFN (IC 95%)= 0,80 (0,69–0,93); p=0,003; DDA:375 pacientes; HR vs VFN (IC 95%)= 0,93 (0,81– 1,07); p= sem significância; HR vs DDB (IC 95%)= 1,16 (1,00–1,34); p= 0,052.	24	22/ 37
ROCKET AF (Patel MR, et al.)	Rivaroxaba na e Varfarina	7.133	7.131		{ AVC ou EES } (Análise por intenção de tratar): RVX: 269 eventos; VFN: 306 eventos; HR vs VFN (IC 95%) = 0,88 (0,75–1,03); Pninf < 0,001; Psup = Sem significância (Análise por protocolo): RVX: 188 eventos; VFN: 241 eventos; HR vs VFN (IC 95%)= 0,79 (0,66–0,96); p < 0,001.	{ SgM ou SgNãoMclinR } VFN:1.475 eventos; RVX:1.449 eventos; HR vs varfarina (IC 95%) = 1,03 (0,96–1,11); p = sem significância	41	21/ 37
J-ROCKET AF (Hori M, et al.)	Rivaroxaba na e Varfarina	639	639		{ SgM ou SgNãoMclinR } VFN:124 pacientes; RVX: 138 pacientes; HR vs varfarina (IC 95%) = 1,11(0,87–1,42); p < 0,001	{ AVC ou EES } VFN: 22 pacientes RVX: 11 pacientes; HR vs varfarina (IC 95%) = 0,49 (0,24-1,0); p = 0,05	31	21/ 37

Legenda: VFN: varfarina; APX: apixabana; ADA/ADB: apixabana doses altas/baixas; EDA/EDB: edoxabana doses altas/ baixas; DDA/DDB: dabigatrana dose alta/baixa; RVX: rivaroxabana; HR: hazard ratio; Psup: p superioridade; Pninf: P não inferioridade, IC: intervalo de confiança; SgM: sangramento maior; SgNãoMclinR: sangramento não maior e clinicamente relevante; AVC: acidente vascular encefálico; EES: evento embólico sistêmico; IAM: infarto agudo do miocárdio.

taxa de eventos com 6,91% dos pacientes, seguido de dabigatrana 110mg (7,09%) e varfarina (7,64%). No que se refere a incidência de sangramentos menores, classificado pelos autores como qualquer outro sangramento não maior, 1.931 pacientes tiveram o desfecho em uso de varfarina, 1.787 pacientes em uso de dabigatrana 150mg e 1.566 pacientes em uso de dabigatrana (19).

6. DISCUSSÃO

Esta revisão sistemática se propôs a analisar duas variáveis sobre a ação das novas drogas para anticoagulação de pacientes que possuem fibrilação atrial, visando a prevenção de eventos tromboembólicos e a segurança dessas drogas. A partir disso foram analisados 73.181 pacientes incluídos nos 6 estudos selecionados, que contemplavam análise das drogas: apixabana, dabigatrana, edoxabana e rivaroxabana, que foram comparadas com a varfarina. Essa última foi escolhida referencial das análises, por ser o fármaco mais antigo e amplamente utilizado no tratamento dos doentes supracitados. Todos os 6 estudos analisaram a eficácia e segurança de um dos DOACs em contraste com a varfarina, como objetivo primário 4 trabalhos se propuseram a analisar a eficácia (15,17,18,19) e dois, a segurança (14,16). Com base nos resultados obtidos, observou-se que os DOACs tiveram bom desempenho nas variáveis estudadas.

Eficácia

No que concerne a eficácia das medicações, os resultados apresentados pelos autores sugerem que apixabana, dabigatrana 150mg e edoxabana 60mg, foram superiores à varfarina, enquanto rivaroxabana, dabigatrana 110mg e edoxabana 30mg, foram não inferiores. Entretanto, é interessante ressaltar que todos os estudos incluídos avaliaram como variável de eficácia, AVCs hemorrágicos. Por outro lado, esse desfecho deveria ter sido contemplado na análise de segurança, uma vez que sangramentos de qualquer etiologia devem ser considerados consequências e não objetivos da ação de fármacos anticoagulantes.

Isto posto, vale observar que apixabana, rivaroxabana e edoxabana não apresentaram em seus respectivos estudos, resultados estatisticamente significantes na prevenção de AVC isquêmicos ou de eventos embólicos. Além disso ROCKET AF se quer detalhou quantos dos eventos estavam relacionados com cada variável analisada, enquanto J-ROCKET AF e ARISTOTLE -J não descreveram valores de p para seus resultados. Sendo assim, com os dados fornecidos só é possível afirmar desfechos de eficácia relacionados à dabigatrana, que foi verdadeiramente não inferior e superior nas dosagens de 110 e 150mg, respectivamente. Entretanto RE-LY (19), foi o único artigo sujeito incluído e nesta revisão sistemática que

estudou a dabigatrana e o trabalho conduzido por Connolly não contou com cegamento do grupo de pacientes tratado com varfarina, o que pode trazer vieses aos resultados.

A ausência de significância estatística dos desfechos com os inibidores diretos do fator Xa, não significam sua inferioridade perante a dabigatrana, uma vez que estes resultados podem estar relacionados a questões metodológicas de aferição dos desfechos de eficácia. Isso pode ser reforçado pela metanálise de Bai e colaboradores que reuniram estudo observacionais comparando dabigatrana e rivaroxabana que se mostraram similares na prevenção de AVC e embolia sistêmica (20). Além disso os inibidores do fator Xa são, por teoria, mais eficientes na prevenção de eventos sistêmicos como destacado por Alexander e Kanwar que observaram que a inibição do fator Xa consegue ser mais efetiva na interrupção de formação de fibrina do que a inibição do fator IIa, pelos benefícios teóricos de uma inibição mais superior na cascata de coagulação (21).

Por fim doses baixas de dabigatrana foram não inferiores para o desfecho de eficácia, entretanto essas medicações podem representar um papel importante em pacientes que não conseguem bons tempos na faixa terapêutica com o uso da varfarina e que tenham risco aumentado com altas doses dos DOACs.

Segurança

Sobre a segurança das medicações, foram analisadas nos trabalhos-sujeitos as variáveis: incidência de sangramentos maiores e incidência de sangramentos não maiores e clinicamente relevantes. A partir disso foi observado que dabigatrana 110mg, apixabana e edoxabana (30 e 60mg) foram não inferiores à varfarina na ocorrência destes dois eventos, este grupo de DOACs em conjunto com dabigatrana 150mg foram não inferiores para sangramentos não maiores e clinicamente relevantes, apenas. Por outro lado, dabigatrana 150mg e rivaroxabana não obtiveram diferenças estatísticas significantes sobre o desfecho de sangramentos maiores em relação ao antagonista da vitamina K (15,17-19).

Corroborando com os achados, Andrade e colaboradores destacam ainda que não houve diferença significativa de sangramentos orais após procedimentos odontológicos realizados em pacientes que fizeram uso de varfarina ou dabigatrana 150mg, embora o DOAC tenha apresentado menor repetição do evento nas primeiras 24hrs (22).

Dabigatrana 150mg, edoxabana 60mg e rivaroxabana apresentaram aumento da incidência de sangramentos gastrointestinais durante os respectivos estudos. Tais ocorrências estão em conformidade com outros achados da literatura, a exemplo da metanálise conduzida por Miller e colaboradores, que investigaram a incidência de sangramentos gastrointestinais com uso de

DOACs ou anticoagulação convencional nos tratamentos ou prevenções de tromboembolismos (22). Miller retifica em seu estudo que não houve risco aumentado para essa categoria de sangramentos com apixabana e com edoxabana – ao contrário do que foi visto na presente revisão sistemática. Enfatizou ainda que o aumento de sangramentos no grupo tratado com rivaroxabana e dabigatrana tem uma etiologia mal compreendida. Mas o ácido tartárico presente na formulação de dabigatrana pode ter influência em lesões na mucosa gastrointestinal, por possuir um efeito cáustico (23).

Outros estudos observacionais que compararam o risco de sangramento entre rivaroxabana e dabigatrana, evidenciaram que este desfecho foi significativamente maior no primeiro fármaco quando contrastado ao inibidor da trombina– bem como mortalidade por qualquer causa- e risco similar quando comparado a varfarina (24).

O manejo dos sangramentos deve ser uma preocupação relevante no contexto de anticoagulação uma vez que este evento tem impacto direto nos dados de morbimortalidade desses pacientes. No que concerne a reversão de sangramentos é relevante salientar que os anticoagulantes possuem antídotos. A varfarina pode ser revertida com plasma fresco congelado, dabigatrana é por idarucizumab e os fatores Xa são revertidos por andexanet. Entretanto, os inibidores do fator Xa não possuem antídotos específicos com evidências científicas robustas, este fato deve ser considerado no manejo dos sangramentos maiores causados pelos DOACs (25).

No que tange, os efeitos colaterais das medicações, relacionados à segurança, sabe-se que a varfarina tem como pior efeito colateral risco de sangramentos intracranianos, especialmente AVCs hemorrágicos, chegando a apresentar o dobro do risco para esse evento quando foi comparado à aspirina (19), além de ter sido capaz de elevar em 4x o risco para complicações hemorrágicas sérias (26).

Considerações metodológicas

Alguns trabalhos consideraram duas análises nas populações incluídas em seus respectivos estudos: análises por intenção de tratar onde houve a intenção de testar a superioridade das drogas e por protocolo para análise de não inferioridade de algum dos DOACs perante a varfarina, o que acontece em ROCKET AF (17) e J-ROCKET AF (16). Com relação a análise dos dados, todos os outros estudos sujeitos dessa revisão sistemática estudos se propuseram adotar a análise por intenção de tratar para testar não inferioridade e superioridade de seus desfechos. Aqui vale destacar que o protocolo de intenção de tratar para análise de não inferioridade tende a enviesar os resultados em prol da hipótese alternativa, uma vez que essa

análise desconsidera o “*cross over*” dos pacientes após a randomização, tal fato leva a diminuição da heterogeneidade entre os dois grupos, podendo reforçar a hipótese de que as drogas foram não inferiores. Os autores, entretanto, adotaram um IC mais estreito de 97,5% o que afasta a probabilidade de erro aleatório do tipo 1 e de viés de o que, no caso do teste de não inferioridade.

O estudo dos efeitos de apixabana e rivaroxabana contou com a análise de 2 trabalhos para cada droga, é interessante notar em ARISTOLE-J (14) e J-ROCKET AF, que analisaram, respectivamente, apixabana e rivaroxabana na população japonesa, adotaram metas de RNI mais permissivas para idosos acima de 70 anos, como pré especificado no racional de ambos os estudos sob justificativa de estarem em conformidade com a prática clínica japonesa. Entretanto isso traz inseguranças acerca dos resultados obtidos, uma vez que o risco de sangramentos é aumentado especialmente na população idosa, Lip e colaboradores ressaltaram em sua revisão que faixas de RNI entorno de 1,7 já são capazes de aumentar em 2 vezes o risco de AVC nesses pacientes (8). Da mesma forma que tal fato é considerado na avaliação pelo score HAS-BLED, que admite em sua pontuação um critério para idade avançada (acima de 65 anos) (7), reforçando que esses pacientes correm mais riscos de ter hemorragias caso estejam anticoagulados.

Como limitação importante deste trabalho temos a ausência de estudos que comparem um DOAC diretamente com outro, o que prejudica a análise contrastada do desempenho dos fármacos levando em consideração peculiaridades dos pacientes. Além disso diferentes critérios de inclusão, metas de tempo na faixa terapêutica e métodos de aferição foram muito heterogêneos entre os estudos o que deixa incertezas acerca da real inferioridade dos anticoagulantes orais diretos.

7. CONCLUSÃO

Os grandes ensaios clínicos multicêntricos realizadas para avaliar primariamente a prevenção de eventos tromboembólicos e de acidente vascular cerebral dos anticoagulantes orais diretos em contraste com a varfarina, demonstraram não inferioridade de dabigatrana 110mg e superioridade na dosagem de 150mg. No desfecho segurança, os DOACs demonstraram que dabigatrana 110mg e 150mg, apixabana e edoxabana (30 e 60mg) foram não inferiores à varfarina na ocorrência de sangramentos maiores e, excetuado dabigatrana 150mg, foram também não inferiores na incidência de sangramentos não maiores e clinicamente relevantes. São necessários mais estudos para diminuir insegurança sobre o desempenho dos DOACs na prática clínica.

REFERÊNCIAS

1. Dilaveris P, Kennedy H. Silent atrial fibrillation: epidemiology, diagnosis, and clinical impact. *J Clin Cardiol Cardiovasc Ther.* 2017; 40(6): 413-8.
2. Vinereanu D, Lopes RD, Bahit MC, Xavier D, Jiang J, Al-Khalidi HR, et al. A multifaceted intervention to improve treatment with oral anticoagulants in atrial fibrillation (IMPACT-AF): an international, cluster-randomised trial. *Lancet* [Internet]. 2017 out [acesso em: 04 jun 2020] 390(10104): 1737-1743. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32248-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32248-1)
3. Figueiredo M, Rodrigues AC, Alves M. Score for atrial fibrillation detection in acute stroke and transient ischemic attack patients in a brazilian population: the acute stroke atrial fibrillation scoring system. *Clin. Sci.* 2014; 69 (4): 241-246.
4. Stevens B, Pezzullo L, Verdian L, Tomlinson J, George A, Bacal F. os custos das doenças cardíacas no brasil. *Arq Bras Cardiol.* 2018; 111(1): 29-36.
5. Massaro AR, Lip GY. Prevenção do acidente vascular cerebral na fibrilação atrial: foco na américa latina. *Arq Bras Cardiol.* 2016; 107(6): 576-589.
6. Nanda A, Kabra R. Racial differences in atrial fibrillation epidemiology, management, and outcomes. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* [Internet]. 2019 dec [acesso em: 03 jun. 2020]. 10; 21(12). Disponível em: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s11936-019-0793-5.pdf>
7. Magalhães LP, Figueiredo MJO, Cintra FD, Saad EB, Kuniyishi RR, Teixeira RA, et al. II Diretrizes Brasileiras de Fibrilação Atrial. *Arq Bras Cardiol* 2016; 106(4Supl.2):1-22.
8. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Registro Brasileiro Cardiovascular de Fibrilação Atrial: Protocolo RECALL. *Nauplius.* 2012; 001(12): 1-18.

9. Lip GY, Lane D. Stroke prevention in atrial fibrillation: a systematic review. *JAMA Cardiol.* 2015 may 19; 313(19): 1950-1962.
10. Yi X, Lin J, Han Z. Preceding antithrombotic treatment is associated with acute ischemic stroke severity and functional outcome at 90 days among patients with atrial fibrillation. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2019; 28(7): 2003-2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.03.028>
11. Filho JO, Martins SC, Neto OM, Longo A, Evaristo EF, Carvalho JJ, et al. Guidelines for acute ischemic stroke treatment: part I. *Arq Neuropsiquiatr.* 2012; 70(8): 621-629.
12. Dzeshka M, Lip GY. Warfarin versus dabigatran etexilate: an assessment of efficacy and safety in patients with atrial fibrillation. *Expert Opin Drug Saf.* 2015; 14(1): 45-62.
13. Wijesurendra RS, Casadei B. Mechanisms of atrial fibrillation. *Heart.* [Internet]. 2019 [acesso em: 03 jun 2020]. 0:1-8.
14. Ogawa, S, Shinohara Y, Kanmuri K. Safety and efficacy of the oral direct factor xa inhibitor apixaban in Japanese patients with non-valvular atrial fibrillation.: the aristotle-j study. *Circ J.* 2011; 75: 18521.
15. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, McMurray JJV, Lopes RD, Hylek EM, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *NEMJ.* 2011; 365(11): 981-92.
16. Hori M, Matsumoto M, Tanahashi N, et al. Rivaroxaban vs. warfarin in japanese patients with atrial fibrillation: the j-rocket af study. *Circ J.* 2012; 76: 2104–2111.
17. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *NEMJ.* 2011; 365(10): 883-91.
18. Giugliano R, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *NEMJ.* 2013; 369: 2093-104.
19. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Phil D, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *NEMJ.* 2009; 361: 1139-51.

20. Bai Y, Deng H, Shantsila A, Lip GY. Rivaroxaban Versus Dabigatran or Warfarin in Real-World Studies of Stroke Prevention in Atrial Fibrillation. *Stroke*. 2017 48(4): 970–976.
21. Alexander J, Singh K. Inhibition of factor Xa: a potential target for the development of new anticoagulants. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2005; 5:279-290.
22. Andrade MV, Andrade LA, Bispo AF, Freitas LA, Andrade MQ, Feitosa GS, et al. Evaluation of the bleeding intensity of patients anticoagulated with warfarin or dabigatran undergoing dental procedures. *Arq Bras Cardiol*. 2018; 111(3):394-399.
23. Hakeam AH, Al-Sanea N. Effect of major gastrointestinal tract surgery on the absorption and efficacy of direct acting oral anticoagulants. *J Thromb Thrombolysis*. 2017; 43:343–351.
24. Lip GY, Keshishian A, Kamble S, Pan X, Mardekian J, Horblyuk, R, et al. Real-world comparison of major bleeding risk among non-valvular atrial fibrillation patients initiated on apixaban, dabigatran, rivaroxaban, or warfarin. *Thromb Haemost*. 2016; 116(11): 975-986.
25. Yee J, Kaide CG. Emergency Reversal of Anticoagulation. *West J Emerg Med*. 2019;20(5)770-783.
26. Saxena R, Koudstaal PJ. Anticoagulants for preventing stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation and a history of stroke or transient ischaemic attack. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004.