



**BAHIANA**  
ESCOLA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA

**CURSO DE MEDICINA**

**JOÃO PEDRO SILVA SANTOS**

**NOVOS ANTICOAGULANTES ORAIS - O QUE HÁ DE NOVO? UMA REVISÃO  
SISTEMÁTICA**

**SALVADOR**

**2021**

**JOÃO PEDRO SILVA SANTOS**

**NOVOS ANTICOAGULANTES ORAIS - O QUE HÁ DE NOVO? UMA REVISÃO  
SISTEMÁTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de graduação em Medicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública para aprovação parcial no 4º ano de Medicina.

Orientador: Prof. Dr. Wagner Ramos Borges.

**SALVADOR**

**2021**

Dedico este trabalho primeiramente à Deus, que me propôs toda a vitória e benção destinada para a minha vida e por me guiar durante esta etapa.

Aos meus pais, meus irmãos e toda a minha família, a quem devo todo o meu sucesso, por me possibilitarem trilhar este caminho e por todo o esforço incondicional para me auxiliar e apoiar durante o percurso.

## RESUMO

**Introdução:** A terapia anticoagulante é definida como o método de prevenção e tratamento padrão para o tromboembolismo sistêmico. Dessa forma, apesar da heparina e antagonistas da vitamina K serem utilizadas de maneira convencional, os novos anticoagulantes orais (NOACs), através dos inibidores do fator X ativado e inibidores diretos da trombina, têm ganhado espaço, a partir de análises de segurança e eficácia adequadas à prática clínica, além da sua comodidade no manejo clínico.

**Objetivos:** Avaliar a terapia anticoagulante com o uso dos NOACs. **Métodos:** Trata-se de uma revisão sistemática, com a utilização dos critérios do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyzes*. Foram incluídos estudos das bases de dados *National Library of Medicine* (PubMed.gov) e *Embase*, através de ensaios clínicos randomizados (ECRs), publicados a partir de 2011 até junho de 2021, que contemplaram a pergunta de investigação. Foram extraídos dados acerca dos NOACs, do anticoagulante convencional, uso em pacientes renais, desfechos clínicos e efeitos colaterais. **Resultados:** Foram identificados 384 resultados através da estratégia de busca, com a análise de 315 após exclusão das duplicatas. Em seguida, com a aplicação dos critérios de elegibilidade, 33 estudos avançaram para a leitura integral, de modo que 18 foram incluídos na análise qualitativa da revisão. Os estudos incluídos demonstraram a análise de comorbidades específicas, sendo que a maioria contemplou população adulta e a varfarina como anticoagulante convencional utilizado. A edoxabana foi o NOAC mais avaliado, sendo contemplada em 7 estudos. A análise de viés constatou 3 estudos de “baixo risco” e 7 estudos de “alto risco” geral. **Conclusão:** A comparação da terapia convencional e NOACs demonstra similaridade nos desfechos clínicos de eficácia analisados pelos estudos, com reduções semelhantes no risco de eventos tromboembólicos. Através da análise da ocorrência de sangramento, os NOACs representam índices reduzidos de tais desfechos. Acerca da análise do risco de viés dos estudos, 15 dos 18 estudos analisados foi classificado como “alto risco de viés” ou como “algumas preocupações”, especialmente no critério de “falta de dados nos resultados”. Em geral, apesar de não terem sido identificadas evidências metodologicamente fortes acerca dos NOACs, o seu uso é uma alternativa razoável à terapia convencional no manejo clínico.

**Palavras-chave:** Anticoagulantes. Tromboembolismo. Terapia Farmacológica.

## ABSTRACT

**Introduction:** Anticoagulant therapy is defined as the standard prevention and treatment method for systemic thromboembolism. Thus, despite heparin and vitamin K antagonists being used as traditional methods, the new oral anticoagulants (*NOACs*), such as activated factor X inhibitors and direct thrombin inhibitors have been emerged, based on their safety and efficacy analyses appropriate to clinical practice, in addition to its convenience in clinical management. **Objectives:** To evaluate anticoagulant therapy with the use of *NOACs*. **Methods:** This is a systematic review, using the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses criteria. Studies from the National Library of Medicine (PubMed.gov) and Embase databases were included, through randomized clinical trials (RCTs), published from 2011 until June 2021, which comprised the investigation question. Data were extracted about the *NOACs*, the conventional anticoagulant, use in renal patients, clinical outcomes and side effects. **Results:** 384 results were identified through the search strategy, proceeding to the analysis of 315 after exclusion of duplicates. Then, after the application of the eligibility criteria, 33 studies progressed to full reading and 18 were included in the qualitative analysis of the review. The included studies demonstrated the analysis of specific comorbidities, and most comprised the adult population and warfarin as a conventional anticoagulant used. Edoxaban was the most evaluated *NOAC*, being included in 7 studies. Bias analysis found 3 “low risk” studies and 7 overall “high risk” studies. **Conclusion:** The comparison of conventional therapy and *NOACs* demonstrates similarity in the efficacy clinical outcomes analyzed by the studies, with similar reductions of the risk of thromboembolic events. From the analysis of the occurrence of bleeding, *NOACs* represent reduced rates of such outcomes. Regarding the analysis of the risk of bias of the studies, 15 of the 18 studies analyzed were classified as “high risk of bias” or as “some concerns”, especially in the criteria of “missing outcome data. In general, although no methodologically strong evidence has been identified about *NOACs*, their use is a reasonable alternative to conventional therapy in clinical management.

**Keywords:** Anticoagulants. Thromboembolism. Pharmacological Therapy.

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b>	<b>6</b>
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS</b>	<b>8</b>
2.1	Objetivo Geral	8
2.2	Objetivos Específicos	8
<b>3</b>	<b>PERGUNTA DE INVESTIGAÇÃO</b>	<b>8</b>
<b>4</b>	<b>REVISÃO DE LITERATURA</b>	<b>9</b>
4.1	O Tratamento Anticoagulante	9
4.2	Principais Comorbidades e Complicações Associadas	12
<b>5</b>	<b>MÉTODOS</b>	<b>15</b>
5.1	Delineamento	15
5.2	Critérios de Elegibilidade	15
5.3	Estratégia de Busca	15
5.4	Seleção de Estudos e Coleta de Dados	16
5.5	Análise de Dados	16
5.6	Análise de Viés	17
<b>6</b>	<b>RESULTADOS</b>	<b>18</b>
6.1	Seleção dos Estudos	18
6.2	Características dos Estudos	20
6.3	Análise do Risco de Viés	25
<b>7</b>	<b>DISCUSSÃO</b>	<b>28</b>
<b>8</b>	<b>CONCLUSÃO</b>	<b>31</b>
	<b>REFERÊNCIAS</b>	<b>32</b>

## 1 INTRODUÇÃO

O cenário da terapia de anticoagulação, com a sugestão do emprego de novos anticoagulantes, tem mostrado grandes avanços, a fim de prevenir a extensão do quadro<sup>1</sup> e aperfeiçoar o manejo clínico farmacológico. Tal desenvolvimento adveio, principalmente, pelos diversos efeitos das anti-vitamina K, como interações medicamentosas múltiplas, sangramentos e necessidade de monitoramento laboratorial. Dessa forma, novas classes de anticoagulantes orais foram desenvolvidas: os inibidores do fator X ativado (rivaroxabana, apixabana e edoxabana) e inibidores diretos da trombina (dabigatrana)<sup>2-4</sup>, os quais ganharam espaço a partir dos medicamentos da classe dos antagonistas de vitamina K, principalmente a varfarina, classicamente utilizada na intervenção terapêutica.<sup>4,5</sup>

O tratamento convencional, com o uso da heparina de baixo peso molecular e não fracionada, com administração endovenosa, além dos antagonistas da vitamina K, com a varfarina, foi a base do tratamento anticoagulante durante muito tempo.<sup>6</sup> No entanto, diversos obstáculos no seu uso terapêutico, tais quais os supracitados, abriram espaço para a utilização dos novos anticoagulantes orais (NOACs), se tornando o principal tratamento agudo e de longo prazo do tromboembolismo venoso<sup>5</sup>, priorizando uma farmacocinética mais previsível, início de ação rápido e administração simplificada.<sup>7</sup> Em razão do crescimento da utilização dos anticoagulantes orais diretos na prática clínica, diversos estudos evidenciam as vantagens dessa classe de medicamentos, em relação à terapia clássica.

Nessa perspectiva, estudos clínicos de eficácia e segurança demonstraram o progresso dos novos anticoagulantes orais, com benefícios no índice de hemorragia, na redução da taxa de recorrência e na comodidade posológica do fármaco, além de não haver a necessidade de uma constante monitorização da ação do fármaco<sup>4,8</sup>, características frequentes da classe dos antagonistas de vitamina K. Dessa forma, o desenvolvimento de novos estudos científicos, como o RE-COVER<sup>9</sup> e HOKUSAI-VTE<sup>10</sup>, proporcionaram avanços no tratamento e na prevenção de novos quadros tromboembólicos, pelo fato de revelar similaridades na eficácia e superioridade na segurança da dabigatrana e edoxabana, em comparação com a terapia convencional.

O tratamento com os novos anticoagulantes orais apresenta fatores evidentes de eficácia e segurança, de modo que a definição de seus critérios de não-inferioridade tornaram-se perceptíveis na literatura vigente, em comparação com a terapia convencional e suas peculiaridades que dificultam a utilização clínica. Em vista disso, por conta de ser um assunto atual e acompanhado por lacunas científicas, como o uso limitado dos *NOACs* em pacientes renais e a ausência de antídotos definitivamente eficazes, trabalhos que estudem a terapia anticoagulante com os novos anticoagulantes orais se fazem necessários.

Por conseguinte, o presente estudo visa avaliar a terapia anticoagulante com o uso dos novos anticoagulantes orais, por meio de uma revisão sistemática da literatura vigente, com o intuito de responder aos principais questionamentos acerca do assunto.



## **2. OBJETIVOS**

### **2.1 OBJETIVO GERAL**

Avaliar a terapia anticoagulante com o uso dos novos anticoagulantes orais.

### **2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

Verificar as possíveis complicações do tratamento anticoagulante.

Avaliar a recorrência de eventos tromboembólicos na terapia anticoagulante.

Mostrar as vantagens dos novos anticoagulantes orais.

## **3. PERGUNTA DE INVESTIGAÇÃO**

O estudo tem como pergunta principal: “Quais as vantagens dos novos anticoagulantes orais frente aos tradicionais antagonistas de vitamina K?”. Foi utilizada a estratégia “PICO” para formular a pergunta de investigação do estudo. Dessa maneira, os participantes (P) são os pacientes em terapia anticoagulante, a intervenção (I) é o tratamento com novos anticoagulantes orais, a comparação (C) é a terapia convencional e não é utilizado desfecho (O) específico.

## 4. REVISÃO DE LITERATURA

### 4.1 O Tratamento Anticoagulante

A terapia anticoagulante é frequentemente utilizada na prevenção e tratamento de eventos tromboembólicos<sup>5</sup>, a fim de reduzir, principalmente, a morbimortalidade associada aos constantes quadros sistêmicos, como o tromboembolismo pulmonar (TEP) e a trombose venosa profunda (TVP). Por conseguinte, o uso ambulatorial da terapia se adequou a um notório avanço científico, através da redução das interações medicamentosas múltiplas, das taxas de sangramentos e do monitoramento laboratorial dispensável nas novas classes de anticoagulantes, proporcionando um perfil mais adequado à prática clínica e ambulatorial.

Durante muito tempo, o tratamento anticoagulante utilizou como base a terapia clássica, a partir do uso dos antagonistas de vitamina K. A heparina, a qual age inibindo a anti-tromboplastina, através da antitrombina, e atua sobre fatores ativados da coagulação, como o fator II, nas formas de baixo peso molecular ou na forma não fracionada, é um fármaco utilizado, principalmente, na terapia inicial. Além das heparinas, adotou-se o uso constante dos antagonistas de vitamina K, como a varfarina, a qual age na inibição dos fatores de coagulação dependentes da vitamina K, resultando na síntese de formas inativas dessas proteínas, apresentando-se, dentro da terapia clássica, como padrão ouro.<sup>11</sup>

A heparina não fracionada apresenta algumas vantagens, como a meia-vida de 90 minutos e tem seu efeito revertido a partir da protamina, mas pode induzir trombocitopenia.<sup>12</sup> Já a heparina de baixo peso molecular, tem uma dosagem baseada no peso e não necessita de monitorização de rotina.<sup>13</sup> A varfarina, por sua vez, pode ser utilizada em anticoagulação de longo período, é administrada por via oral e tem seu efeito revertido a partir da vitamina K. No entanto, a última possui interações com outras drogas, interações com alimentos e o risco de sangramento aumenta em função do tempo<sup>12</sup>, limitando o seu uso terapêutico.

A utilização da terapia convencional apresenta um número elevado de importantes limitações funcionais<sup>4</sup>, como as supracitadas. Dessa forma, a partir da anticoagulação classicamente utilizada, tornou-se possível a análise de um

anticoagulante que poderia se aproximar mais do ideal e simplificar o tratamento, tendo em vista uma administração por via oral, baixa interação medicamentosa, redução da ocorrência de sangramentos e diminuição da necessidade de monitorização da ação farmacológica.<sup>6</sup>

Diversos estudos demonstram o manejo da terapia clássica em pacientes hospitalizados e ambulatoriais, comparando-o com o uso dos novos anticoagulantes orais. No período inicial do tratamento, o emprego do medicamento se dava majoritariamente endovenoso, a partir da heparina não fracionada, ou subcutâneo, a partir da enoxaparina, nadroparina, dalteparina, tinzaparina ou fondaparinux.<sup>4</sup> Já no período de longa duração, no qual ocorre a transição da terapia endovenosa para a terapia oral, as drogas mais estudadas nessa condição são as antagonistas da vitamina K, sendo a varfarina a principal representante dessa categoria de medicamentos, a qual atua na conversão cíclica da vitamina K<sup>4,14</sup> e inibe a produção dos fatores de coagulação II, VII, IX e X, levando cerca de 36-72 horas para que ocorra seu efeito anticoagulante.

Em razão das suas características e limitações funcionais, desenvolveu-se uma nova classe de anticoagulantes, com o objetivo de ter um perfil farmacológico mais prático e factível com a prática clínica.<sup>4</sup> Dessa forma, a classe de novos medicamentos inclui os inibidores do fator X ativado (rivaroxabana, apixabana e edoxabana) e inibidores diretos da trombina (dabigatrana)<sup>2-4</sup>, proporcionando, entre diversos fatores, avanços no uso ambulatorial do tratamento de anticoagulação.

Tais novos anticoagulantes orais foram base de estudos científicos, sendo comparados com o tratamento vigente da época. A dabigatrana, um inibidor direto de trombina, foi o primeiro a ser analisado, a fim de se avaliar seu papel no tromboembolismo venoso (TEV). A partir do RE-COVER, um ensaio randomizado, duplo-cego, envolvendo pacientes com TEV agudo, os quais receberam terapia anticoagulante parenteral, foi utilizada a dabigatrana 150 mg a cada 12 horas comparativo com a varfarina, a qual teve sua dose ajustada para alcançar a taxa normatizada internacional (INR) de 2.0 para 3.0. Nesse estudo, a dabigatrana evidenciou eficácia para profilaxia de recorrências semelhante à da varfarina (2,4% vs. 2,1%,  $p < 0.001$ ), além de demonstrar equivalência no quesito de sangramentos graves (1,6% vs. 1,9%) e superioridade na questão de qualquer sangramento (16,1%

vs. 21,9%), demonstrando, assim, um perfil de segurança, assim como a análise em conjunto do estudo RE-COVER II.<sup>9,15</sup>

Através da utilização da apixabana, uma droga inibidora do fator X ativado, que é administrada em doses fixas sem a necessidade de monitorização laboratorial<sup>16</sup>, o estudo AMPLIFY<sup>17</sup>, comparando com a terapia convencional, abordou um desenho randomizado e duplo-cego, tal como os demais estudos, mantendo o caráter comparativo semelhante ao do estudo EINSTEIN<sup>18</sup>. Foi utilizada a administração da apixabana 10 mg, duas vezes ao dia por sete dias, seguido por 5 mg, duas vezes ao dia por 6 meses, comparando com o tratamento convencional (enoxaparina, seguida por varfarina), a partir de uma amostra de 5395 pacientes com TEV agudo. Nos resultados do estudo, evidenciou-se uma taxa de sangramento grave inferior (0,6% vs. 1,8%,  $p < 0.001$ ), além de uma taxa de recorrência equivalente à terapia convencional (2,3% vs. 2,7%,  $p < 0.001$ ), denotando um padrão de similaridade e/ou superioridade da nova droga anticoagulante.<sup>17</sup>

Através da realização dos estudos supracitados, as vantagens da utilização dos novos anticoagulantes orais tornaram-se uma evidência científica, a partir da relação eficácia/segurança.<sup>7</sup> Desse modo, a hipótese que prioriza a utilização de tais fármacos evidencia os seus benefícios clínicos, a partir da sua similaridade na eficácia, frente à terapia convencional, superioridade na segurança e comodidades no uso clínico, sem que haja a necessidade de monitorização laboratorial e a ausência de interações com diversos medicamentos, características comuns à classe de medicamentos da terapia convencional.<sup>4</sup>

Apenas os desfechos de eficácia e segurança nos estudos que avaliam os NOACs não esgotam o tema acerca das possíveis vantagens em relação ao tratamento tradicional. Acerca das interações medicamentosas e alimentícias, os NOACs interagem numa abrangência significativamente menor em relação à varfarina, através do seu mecanismo de ressecção da glicoproteína P, a qual regula a absorção das drogas para a corrente sanguínea, o qual, juntamente com o citocromo P450, possui um papel fundamental no metabolismo da rivaroxabana e apixabana.<sup>7</sup> Embora a varfarina, por sua vez, seja relativamente eficaz e segura, tal terapia possui diversas interações medicamentosas e dietéticas, dificultando o seu manejo terapêutico.<sup>5</sup>

Além dos efeitos dos *NOACs* terem uma limitada capacidade de reversão, com a utilização do idarucizumab, para dabigatrana, e andexanet alfa, para os demais inibidores do fator Xa, a possibilidade de ajuste de doses para pacientes renais, de modo que promova uma análise primária da função renal dos pacientes que têm indicações para terapia anticoagulante, torna-se um fator primordial no manejo terapêutico de tais pacientes.<sup>7</sup> Quanto à ausência da necessidade de monitorização laboratorial, os *NOACs* possuem ações mais previsíveis, dispensando exames de coagulação para monitorização, além de tais exames não possuírem precisão significativa para inibidores do fator Xa, já que são calibrados, em geral, para a mensuração da atividade das heparinas<sup>19</sup>, as quais necessitam de dosagens de Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada (TTPa).

#### **4.2 Principais Comorbidades e Complicações Associadas**

Variados fatores influenciam na ocorrência de complicações em meio ao tratamento anticoagulante, tais como a comorbidade associada, a faixa etária em questão e o tempo de uso da terapia. Nessa visão, no que tange o cenário das características de cada paciente na vigência da terapia, o risco de sangramento, o qual apresenta-se como o principal desfecho clínico de segurança, flutua de maneira volátil, dependendo de cada paciente e das comorbidades associadas. Dessa maneira, possíveis fatores de risco são analisados, a fim de uma estratificação de riscos e benefícios mais eficiente.

Os medicamentos anticoagulantes são a base do tratamento do tromboembolismo venoso.<sup>5</sup> Apesar dos benefícios terapêuticos, o sangramento espontâneo relacionado a tal tratamento é a complicação majoritária, associando-se com a presença de comorbidades específicas, aumentando, assim, o índice de morbimortalidade associada a tal condição.<sup>20</sup>

A partir da ocorrência do desfecho sangramento, a estratificação de riscos se faz presente, levando como evidência o grau de instabilidade hemodinâmica, a fonte ou origem do sangramento e o grau de perda sanguínea.<sup>21</sup> Diversos fatores que associam a severidade do sangramento ao tratamento de anticoagulação, visam suprir as lacunas da redução de riscos da ocorrência desse desfecho, além da variabilidade de frequências reportadas de sangramento.<sup>22</sup>

Dentro dessa premissa, um ensaio clínico randomizado, caracterizado por ser um teste aberto de não inferioridade, designou pacientes com câncer e apresentação de tromboembolismo venoso sintomático agudo ou incidental para receber heparina de baixo peso molecular por, no mínimo, 5 dias, seguido de edoxabana, uma dose de 60mg ao dia ou dalteparina subcutânea na dose de 200 UI/kg de peso corporal, uma vez ao dia por um mês, seguida de dalteparina na dose de 150 UI/kg, uma vez ao dia, com administração por, pelo menos, 6 meses, e até 12 meses. Tal estudo demonstrou que o uso da edoxabana não foi inferior ao uso da dalteparina, em relação aos quesitos de sangramento maior e recorrência de tromboembolismo venoso em pacientes com câncer.<sup>23</sup>

Pelo fato dos pacientes com câncer e trombose venosa serem mais propensos a desenvolverem complicações tromboembólicas recorrentes<sup>24,25</sup>, um outro estudo, o qual aborda a análise de subgrupo e uma análise *post-hoc* em pacientes com câncer do HOKUSAI-VTE, randomizado, duplo-cego e multicêntrico, concluiu que a edoxabana se mostra tão eficaz quanto a varfarina na terapia anticoagulante de pacientes com câncer e tromboembolismo venoso, de maneira segura, com ocorrência de sangramento clinicamente menos significativa.<sup>26</sup> Dessa forma, diversos estudos têm mostrado que a terapia anticoagulante, com os novos anticoagulantes orais, também se mostra eficaz em pacientes com câncer, em comparação com a terapia convencional, evidenciando o seu papel terapêutico na prática clínica.

Ainda que os anticoagulantes orais aumentem a chance de hemorragia, o seu uso em pacientes com fibrilação atrial (FA) pode reduzir o risco de acidente vascular cerebral (AVC) isquêmico<sup>27</sup>, assim como em pacientes com AVC agudo não-cardioembólico.<sup>28-30</sup> Dessa forma, em um ensaio clínico randomizado, pacientes de fibrilação atrial não valvar que apresentavam risco aumentado de acidente vascular cerebral receberam rivaroxabana, com dose diária de 20 mg, ou varfarina com dose ajustada. Tal estudo evidenciou que a rivaroxabana não foi inferior à varfarina na prevenção de acidente vascular cerebral ou embolia sistêmica, além de não haver diferença significativa no risco de sangramento maior, mas com taxa de sangramento intracraniano e fatal menor na rivaroxabana.<sup>29</sup>

No caso da comorbidade diabetes mellitus (DM), a partir do ROCKET AF Trial, um ensaio randomizado de não inferioridade que comparou rivaroxabana, 20 mg, uma vez ao dia, com varfarina em dose ajustada (INR alvo 2,5, intervalo 2,0-3,0) em

pacientes com FA não-valvular, a eficácia e segurança relativas da rivaroxabana e varfarina foram semelhantes em pacientes com ou sem DM, favorecendo o uso de rivaroxabana como alternativa à varfarina em pacientes diabéticos com FA.<sup>31</sup>

## 5. MÉTODOS

### 5.1 Delineamento

O presente estudo consiste em uma revisão sistemática que objetivou avaliar a terapia anticoagulante com o uso dos novos anticoagulantes orais, no período compreendido entre dezembro de 2020 e setembro de 2021. A elaboração deste estudo se baseou nas recomendações descritas pelo *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* – PRISMA.<sup>32</sup>

### 5.2 Critérios de Elegibilidade

Critérios de inclusão: ensaios clínicos randomizados controlados, os quais foram publicados a partir de 2011 até março de 2021 e que estudam o tratamento com os novos anticoagulantes orais, escritos na língua inglesa e que incluíssem no título ou resumo as palavras-chave: “Oral Anticoagulants” e “Apixaban” ou “Rivaroxaban” ou “Edoxaban” ou Dabigatran”. Para os desfechos clínicos, foi necessário que os estudos apresentassem a avaliação da eficácia e segurança da terapia anticoagulante com os novos anticoagulantes orais, em relação à terapia anticoagulante convencional.

Critérios de exclusão: estudos que fujam do tema principal, estudos que não sejam ensaios clínicos randomizados controlados, estudos que não apresentem avaliação de desfechos clínicos, estudos que avaliem o uso dos novos anticoagulantes orais combinados com outras terapias adjuntas, estudos que não especifiquem os desfechos de eficácia e segurança, artigos repetidos, artigos incompletos, artigos em outros idiomas ou sem as palavras-chave no título ou resumo.

### 5.3 Estratégia de Busca

Foi utilizada a estratégia “PICO” para formular a pergunta de investigação do estudo. Dessa maneira, os participantes (P) são os pacientes em terapia anticoagulante, a intervenção (I) é o tratamento com novos anticoagulantes orais, a comparação (C) é a terapia convencional e não é utilizado desfecho (O) específico. A



partir dessa premissa, as bases de dados utilizadas para coleta foram: *PubMed* e *Embase*. Os descritores utilizados estavam incluídos no título ou resumo dos artigos da busca. Para a terapia anticoagulante, foram: “*Oral Anticoagulants*”, “*Apixaban*”, “*Rivaroxaban*”, “*Dabigatran*” e “*Edoxaban*”. Os descritores foram retirados da plataforma DeCS e MeSH. Dessa maneira, foram utilizados tais descritores conectados através dos operadores booleanos “AND” e “OR”, formando a estratégia de busca utilizada, sendo ela “Oral anticoagulants” AND (“*Apixaban*” OR “*Rivaroxaban*” OR “*Dabigatran*” OR “*Edoxaban*”). A data de publicação dos artigos foi restrita para a partir de 2011 e o tipo de artigo para ensaios clínicos randomizados controlados. Foram buscados artigos publicados até março de 2021.

#### **5.4 Seleção de Estudos e Coleta de Dados**

Os estudos encontrados a partir da estratégia de busca, baseados nos critérios de inclusão e exclusão, foram baixados em computador pessoal do pesquisador e identificados por título, nome do autor principal e ano de publicação. Inicialmente, a seleção de artigos foi feita através da leitura dos títulos e resumos, com o intuito de selecionar os artigos que se enquadram nos critérios de inclusão e exclusão. No caso de artigos incompletos, indisponíveis integralmente nas bases ou se fosse julgado necessário pelos pesquisadores, foi efetuada uma pesquisa manual, com o intuito de realizar uma busca dos estudos mais pertinentes para a análise qualitativa. Os artigos não excluídos nessa etapa, foram adicionados na plataforma *Mendeley*, participando da segunda parte da seleção, a partir da leitura do artigo completo, avaliando a sua elegibilidade no estudo e, de maneira subsequente, sendo utilizados no projeto. Dessa maneira, houve a participação de dois pesquisadores independentes para avaliação dos artigos. Não houve discordância entre os autores durante o período de inclusão dos estudos. A etapa da coleta e seleção de artigos foi realizada entre 28/02/2021 e 28/03/2021.

#### **5.5 Análise de Dados**

Os dados coletados e as informações avaliadas, por meio da leitura e fichamento dos artigos eleitos pelos critérios de elegibilidade, foram: população; tipo

do novo anticoagulante oral utilizado; anticoagulante convencional utilizado; tempo de uso da medicação; dose da terapia; necessidade de ajuste de doses para pacientes renais; desfechos clínicos; resultados dos desfechos clínicos; efeitos colaterais comuns e não comuns.

## **5.6 Análise de Viés**

A fim de analisar o risco de viés dos artigos selecionados para o estudo, foi utilizada a plataforma da *Cochrane* de risco de viés em ensaios clínicos randomizados, o RoB 2.0, com atualização de 22 de agosto de 2019. Dessa maneira, foram avaliados 5 domínios geradores de viés em ensaios clínicos randomizados: viés de randomização, viés devido a desvios das intervenções pretendidas, viés devido à falta de dados nos resultados, viés devido às medições dos resultados, viés devido à seleção do resultado relatado. A avaliação do risco de viés foi realizada apenas por 1 avaliador.

## 6. RESULTADOS

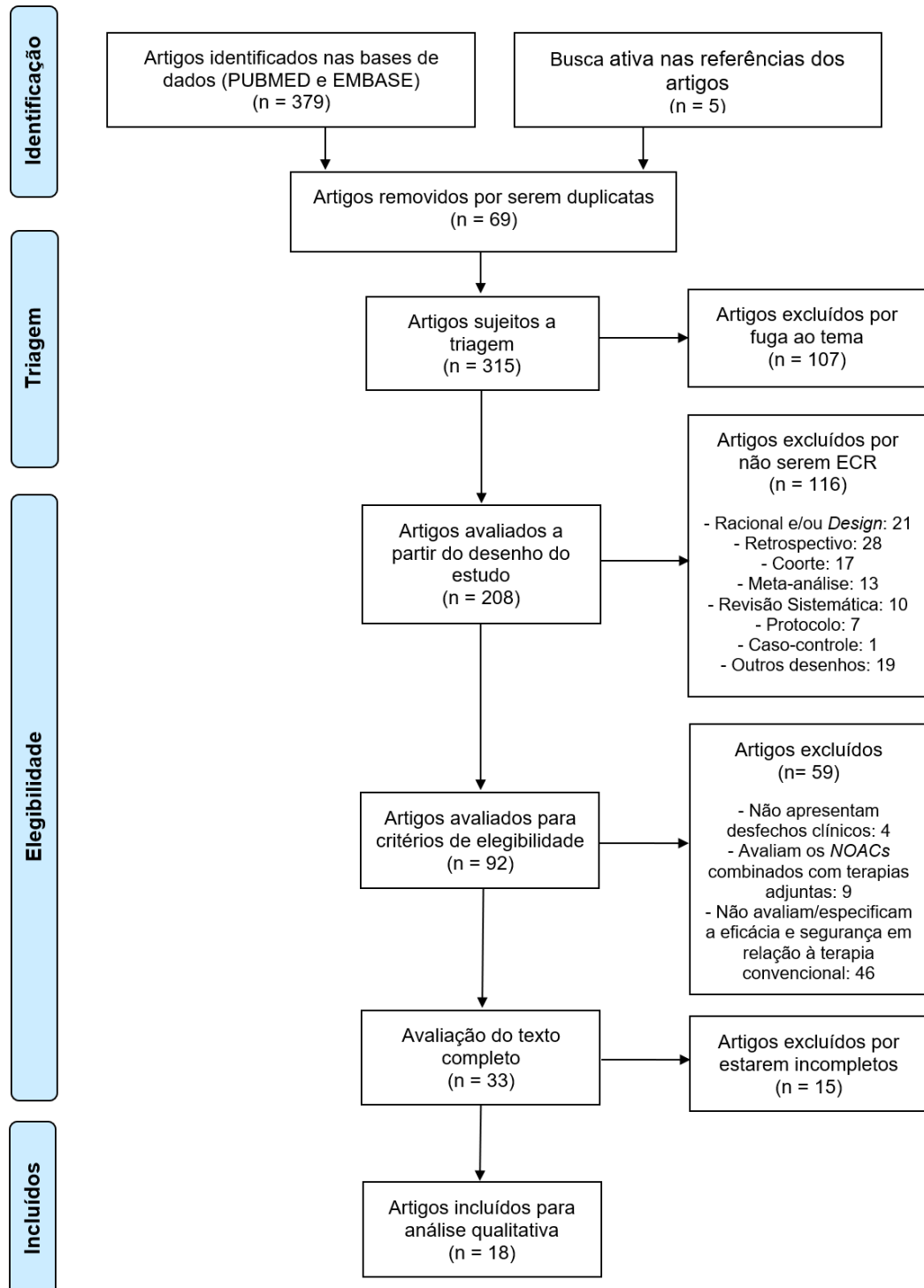
### 6.1 Seleção dos Estudos

A partir das bases de dados utilizadas, foram encontrados um total de 379 estudos que contemplavam a estratégia de busca. Entre os 379 estudos identificados, 96 foram provenientes do *PUBMED* e 283 do *EMBASE*. Adicionalmente, 5 artigos foram identificados a partir de uma busca ativa nas referências dos artigos, por conta de ter sido julgado necessário para abarcar estudos relevantes que foram citados em artigos resultantes da coleta nas bases de dados supracitadas, resultando em 384 artigos. Desses 384, 69 foram excluídos por serem duplicatas, totalizando 315, onde 107 foram excluídos por não contemplarem o tema delimitado pela pergunta de investigação, totalizando 208 estudos, selecionados para a leitura do título e resumo.

Através da leitura dos resumos, 116 artigos foram excluídos por não serem ensaios clínicos randomizados, onde 21 apresentavam publicações apenas do racional e/ou design de um estudo, 28 estudos observacionais retrospectivos, 17 estudos de coorte, 13 meta-análises, 7 publicações de protocolo, 1 caso-controle e 19 eram de outros desenhos não supracitados, totalizando 92 artigos. Na triagem, 59 artigos foram excluídos por não atenderem aos critérios de elegibilidade, resultando em 33 artigos que avançaram para a leitura integral. Desses 33, 15 foram excluídos por estarem incompletos, sendo resumos de trabalhos já avaliados, sob nomenclaturas diferentes. Dessa maneira, 18 artigos foram incluídos para análise qualitativa dessa revisão.

A figura 1 demonstra o fluxograma do processo de seleção de artigos.

Figura 1 – Fluxograma da seleção de artigos.



## 6.2 Características dos Estudos

Os estudos incluídos na análise qualitativa foram publicados no período entre 2011 e 2021 (Quadro 1). Todos os artigos incluíam a análise de uma comorbidade específica, de modo que avaliasse a utilização dos novos anticoagulantes orais (NOACs) em comparação com a terapia convencional. Dentre eles, 17 artigos abordaram uma população adulta ou idosa, sendo 1 artigo realizado a partir de uma população pediátrica. A fibrilação atrial (FA) foi a comorbidade analisada na maioria dos artigos, formando um total de 8 estudos, sendo que a trombose venosa cerebral (TVC), trombose venosa profunda (TVP) ou embolia pulmonar (EP) foram comorbidades avaliadas em 7 estudos, 2 estudos avaliaram populações com implante cirúrgico de válvula e 1 estudo contemplou pacientes portadores de síndrome antifosfolípídica (SAF), associados a trombose arterial ou trombose venosa. A distribuição dos NOACs foi realizada de modo que a dabigatrana foi utilizada em 2 estudos, rivaroxabana em 6 estudos, apixabana em 3 estudos e a edoxabana foi a mais avaliada, sendo contemplada em 7 estudos.

Na comparação realizada nos ensaios clínicos randomizados, a varfarina foi o medicamento mais utilizado, sendo especificado em 17 estudos, o qual, juntamente com os NOACs, foram utilizados durante um período que variou entre 1 mês e 3 anos. As dosagens utilizadas variaram de acordo com a população de cada estudo, a comorbidade associada e o medicamento em uso, de modo que o ajuste para pacientes renais foi realizado em 12 estudos, onde 9 estudos reduziram a dosagem pela metade para abarcar pacientes com depuração / clearance de creatinina reduzida.

A apresentação dos desfechos clínicos primários foi distribuída de acordo com a comorbidade analisada em cada estudo, sendo diferenciados em desfechos de eficácia e desfechos de segurança. A eficácia foi avaliada, principalmente, a partir da ocorrência de acidente vascular cerebral (AVC) em 9 estudos, recorrência de tromboembolismo venoso (TEV) ou evento embólico sistêmico em 16 estudos e morte por qualquer causa foram incluídos no desfecho de eficácia em 3 estudos. O desfecho de segurança foi avaliado a partir, principalmente, da ocorrência de sangramento, de modo que a ocorrência de sangramento maior / importante ou sangramento não maior clinicamente relevante esteve presente nos 18 estudos avaliados, sendo que a ocorrência de hemorragia intracraniana foi avaliada em um total de 2 estudos.

O Quadro 1 demonstra as características dos estudos incluídos, de acordo com o plano de análise de dados da revisão.

Quadro 1 - Distribuição dos estudos da coleta de dados.

(continua)

Autor	População	NOAC	Terapia convencional	Tempo de uso	Dosagem	Ajustes de doses para pacientes renais	Desfechos clínicos primários avaliados	Resultados dos desfechos clínicos	Efeitos colaterais
<b>José M. Ferro, 2019. 33</b>	Pacientes entre 18-79 anos, com diagnóstico de Trombose Venosa Cerebral confirmado por imagem de ressonância magnética (IMR) mais venografia por RM, tomografia computadorizada (TC) mais venografia por TC ou venografia intra-arterial.	Etexilato de Dabigatrana.	Varfarina.	168 dias.	Dabigatrana 150mg 2x/dia; Varfarina (INR 2.0-3.0).	Não relatado.	Eficácia: TEV, recanalização venosa cerebral. Segurança: Sangramento importante, sangramento não importante clinicamente relevante, qualquer evento de sangramento, nova hemorragia intracraniana ou piora do componente hemorrágico de uma lesão basal.	Sangramento importante - Dabigatrana 1 (1.7) vs Varfarina 2 (3.3); Sangramento não importante clinicamente relevante - Dabigatrana 0 vs Varfarina 1 (1.7); Qualquer sangramento - Dabigatrana 12 (20) vs Varfarina 12 (20); Nova hemorragia intracraniana - Dabigatrana 0 vs Varfarina 2 (3.8); Piora do componente hemorrágico de uma lesão basal - Dabigatrana 1 (1.8) vs Varfarina 0.	Piora do índice TVC; Hematoma intestinal, evento hemorrágico importante; Desconforto epigástrico/abdominal; Urticária; Trombocitopenia; Elevação das enzimas hepáticas; Dor de cabeça; Depressão; Dor abdominal/desconforto epigástrico; Diarreia; Tosse.
<b>Chi Young Shim, 2021. 34</b>	Pacientes entre 20-85 anos, submetidos a implante cirúrgico de válvula bioprotética com sucesso na posição mitral ou aórtica, ou reparo da válvula, ou ambos.	Edoxabana.	Varfarina.	84 dias.	Edoxabana 60mg/dia, 30mg/dia em depuração de creatinina de 30 a 50 mL/min, ou peso <60 kg, ou em tratamento concomitante com inibidores potentes da glicoproteína P; Varfarina (INR 2.0-3.0).	Sim.	Eficácia: morte por qualquer causa, eventos tromboembólicos clínicos ou trombose intracardiaca assintomática. Segurança: sangramento importante, sangramento não grave clinicamente relevante.	Resultado de eficácia primária - Edoxabana 0 (0) vs Varfarina 4 (3,67) p <.001; Morte - Edoxabana 0 (0) vs Varfarina 0 (0); Evento tromboembólico clínico - Edoxabana 0 (0) vs Varfarina 1 (0,92); Trombo intracardiaco assintomático - Edoxabana 0 (0) vs Varfarina 3 (2,75); Trombose de folheto subclínico - Edoxabana 0 (0) vs Varfarina 1 (0,92); Trombo dentro das câmaras cardíacas - Edoxabana 0 (0) vs Varfarina 2 (1,83); Sangramento importante - Edoxabana 3 (2,75) vs Varfarina 1 (0,92) p =.013; Sangramento não grave clinicamente relevante - Edoxabana 1 (0,92) vs Varfarina 1 (0,92) p =.002.	Sim, mas não foi especificado.
<b>Jeremy S Paikin, 2011. 35</b>	Pacientes com FA documentada no ECG ou dois episódios sintomáticos documentados de FA, bem como um dos seguintes fatores de risco para AVC: AVC anterior ou AIT; Fração de ejeção do VE <40%; Insuficiência cardíaca sintomática (classe II da NYHA ou superior) nos últimos 6 meses; Idade 75 anos ou mais; Idade 65-74 anos e pelo menos um dos seguintes: diabetes, hipertensão ou DAC.	Etexilato de Dabigatrana.	Varfarina.	Não relatado.	Dabigatrana 110mg 2x/dia ou 150mg 2x/dia; Varfarina (INR 2.0-3.0).	Não relatado.	Eficácia: AVC ou embolia sistêmica. Segurança: sangramento importante.	AVC ou embolia sistêmica - Dabigatrana 110mg 183 vs Dabigatrana 150mg 134 vs Varfarina 202; Taxa anual de Sangramento importante - Dabigatrana 110mg 2.87% vs Dabigatrana 150mg 3.32% vs Varfarina 3.57%.	Dispepsia e sangramento gastrointestinal.
<b>André Rodrigues Duraes, 2020. 36</b>	Pacientes entre 18-74 anos e ter sido submetido a implante de válvula mitral e/ou aórtica mecânica de duas folhas, com pelo menos 3 meses de operação antes da randomização.	Rivaroxabana.	Varfarina.	90 dias.	Rivaroxabana 15mg 2x/dia; Varfarina ajustada com o INR. (2,5-3,5 para posição mitral e aórtica se houver presença de FA, ou 2,0-3,0 para posição aórtica isolada sem FA).	Não relatado.	Eficácia: AVC, AIT, infarto cerebral silencioso e embolia sistêmica, morte por qualquer causa. Segurança: sangramento maior, menor ou clinicamente relevante não maior.	AVC isquêmico - Rivaroxabana 0 vs Varfarina 2 (9.5) p=0.13; AIT - Rivaroxabana 1 (4.3) vs Varfarina 0 p=0.33; Infarto cerebral silencioso - Rivaroxabana 0 vs Varfarina 1 (4.8) p=0.29; Embolia sistêmica - Rivaroxabana 0 vs Varfarina 0; Morte por qualquer causa - Rivaroxabana 0 vs Varfarina 1 (4.8) p=0.29; Sangramento maior - Rivaroxabana 0 vs Varfarina 0; Sangramento menor - Rivaroxabana 6 (26.1) vs Varfarina 6 (28.6) p=0.85.	Não relatado.

Quadro 1 - Distribuição dos estudos da coleta de dados.

(continua)

Autor	População	NOAC	Terapia convencional	Tempo de uso	Dosagem	Ajustes de doses para pacientes renais	Desfechos clínicos primários avaliados	Resultados dos desfechos clínicos	Efeitos colaterais
<b>Josep Ordi-Ros, 2019.37</b>	Adultos atendendo aos critérios para SAF. Os pacientes elegíveis incluíram aqueles com trombose arterial ou venosa objetivamente confirmada e um resultado positivo no teste aPL em 2 ocasiões com pelo menos 3 meses de intervalo. Candidatos aceitáveis incluíam aqueles com anticoagulante lúpico ou títulos moderados a altos ( $\geq 40$ Unidades GPL [fosfolípideo IgG]) de anticardiolipina IgG, anticorpos anti-2-glicoproteína I, ou ambos.	Rivaroxabana.	Varfarina.	36 meses.	Rivaroxabana 20mg/dia, ou 15 mg/dia para clearance de creatinina de 30-49 mL/min/1.73 m <sup>2</sup> . VKAs (INR, 2.0-3.0, ou 3.1-4.0 para aqueles com história de trombose recorrente).	Sim.	Eficácia: novo evento trombotico durante o estudo. Segurança: sangramento importante; sangramento não importante clinicamente relevante.	<i>Per-protocol</i> : Trombose recorrente – Rivaroxabana 11 (11.6%) vs VKA 6 (6.3) p=0.21; <i>Intention to treat</i> : Trombose recorrente – Rivaroxabana 12 (12.6%) vs VKA 6 (6.3) p=0.150; Sangramento importante – Rivaroxabana 6 (6.3%) vs VKA 7 (7.4%) p=0.82; Sangramento não importante clinicamente relevante – Rivaroxabana 9 (9.5) vs VKA 5 (5.3) p=0.160.	Sim, mas não foi especificado.
<b>Jin Mo Kang, 2019.38</b>	Adultos com TVP iliofemoral aguda após trombólise bem sucedida e o início dos sintomas nos últimos 21 dias.	Rivaroxabana.	Enoxaparina e Varfarina.	180 dias.	Rivaroxabana 15mg 2x/dia pelas 3 semanas iniciais e 20mg/dia após esse período. Enoxaparina e Varfarina INR 2.0-3.0.	Não relatado.	Eficácia: TEV recorrente (TVP ou TEP) em 6 meses. Segurança: Sangramento importante, sangramento não importante clinicamente relevante.	TEV recorrente – Rivaroxabana 4 (11.4) vs Varfarina 4 (12.5) p=0.94; Sangramento importante – Rivaroxabana 0 vs Varfarina 1 (3.1); Sangramento não importante clinicamente relevante – Rivaroxabana 1 (2.9) vs Varfarina 2 (6.2).	Mortalidade por qualquer causa e eventos vasculares (síndrome coronariana aguda, AVC isquêmico, AIT, ou embolismo sistêmico).
<b>Todd W. Chapin, 2020.39</b>	Pacientes submetidos a cirurgia de revascularização do miocárdio isolada que desenvolveu FA pós-operatória persistente ou recorrente de início durante a internação índice.	Apixabana.	Varfarina.	Não relatado.	Não relatado.	Não relatado.	Eficácia e Segurança: sangramento clinicamente relevante (taxas de toracocentese e reoperação, o número de unidades de produtos sanguíneos administrados e as fontes de qualquer sangramento), AVC diagnosticado por neurologista e eventos tromboembólicos.	Necessidade de reoperação - Apixabana 0 vs Varfarina 0 p=1.00; Taxa de toracocentese – Apixabana 8 (28.6) vs Varfarina 6 (21.4) p=.65; AVC – Apixabana 0 vs Varfarina 0 p=1.00, Pacientes em transfusão hospitalar – Apixabana 2 (7.1) vs Varfarina 1 (3.6) p=1.00; Pacientes em transfusão após anticoagulação após a alta – Apixabana 1 (3.6) vs Varfarina 0 p=1.00; Sangramento gastrointestinal que requer endoscopia – Apixabana 1 (3.6) vs Varfarina 0 p=1.00; Epistaxe que requer intervenção – Apixabana 2 (7.1) vs Varfarina 0 p=.49; Epistaxe que não requer intervenção 1 (3.6) Varfarina 0 p=1.00; Hemorragia subconjuntival – Apixabana 0 vs Varfarina 1 (3.6) p=1.00; Hemorragia intracraniana – Apixabana 0 vs Varfarina 0 p=1.00.	Derrames pleurais exigindo toracocentese.
<b>John W. Stanifer, 2020.40</b>	Pacientes com FA e pelo menos 1 fator de risco adicional para AVC.	Apixabana.	Varfarina.	21.6 meses.	Apixabana 5mg 2x/dia ou 2,5mg 2x/dia para aqueles com $\geq 2$ dos critérios: idade $\geq 80$ anos, peso $\leq 60$ kg, creatinina sérica $\geq 1.5$ mg/dL.; Varfarina INR 2.0-3.0.	Sim.	Segurança: tempo para primeiro sangramento importante, sangramento não maior clinicamente relevante. Eficácia: AVC hemorrágico ou isquêmico, embolismo sistêmico, morte por qualquer causa, morte cardiovascular e infarto miocárdico.	Embolismo sistêmico ou AVC – Apixabana 2.81 (6) vs Varfarina 5.06 (10) p=0.50; Morte por qualquer causa – Apixabana 15.2 (33) vs Varfarina 15.3 (32) p=0.67; Morte cardiovascular – Apixabana 6.89 (15) vs Varfarina 6.68 (14) p=0.67; Infarto miocárdico – Apixabana 2.34 (5) vs Varfarina 1.49 (3) p=0.42; Sangramento importante – Apixabana 3.78 (7) vs Varfarina 11.94 (19) p=0.08; Sangramento importante ou Sangramento não maior clinicamente relevante – Apixabana 5.43 (10) vs Varfarina 16.75 (26) p=0.05; Sangramento intracraniano – Apixabana 0 (0) vs Varfarina 2.40 (4) p=0.96.	Não relatado.

Quadro 1 - Distribuição dos estudos da coleta de dados.

(continua)

Autor	População	NOAC	Terapia convencional	Tempo de uso	Dosagem	Ajustes de doses para pacientes renais	Desfechos clínicos primários avaliados	Resultados dos desfechos clínicos	Efeitos colaterais
<b>Andria Medina, 2017. 41</b>	Pacientes $\geq$ 18 anos, diagnosticados com TVP aguda sintomática envolvendo as veias poplíteas, femoral ou ilíaca, ou EP agudo sintomático com ou sem TVP.	Edoxabana.	Varfarina.	3-12 meses.	Edoxabana 60mg/dia ou 30mg/dia para clearance de creatinina 30-50mL/min, peso $\leq$ 60kg ou em tratamento concomitante com os inibidores da proteína P-glicó verapamil ou quinidina; Varfarina INR 2.0-3.0.	Sim.	Eficácia: incidência de TEV recorrente sintomático (TVP ou TEP). Segurança: Conjunto de sangramento importante ou sangramento não maior clinicamente relevante.	Pacientes ambulatoriais com TVP: TEV recorrente ou morte relacionada ao TEV – Edoxabana 18 (3.0) vs Varfarina 21 (3.6); Sangramento maior ou não maior clinicamente relevante – Edoxabana 46 (7.7) vs Varfarina 48 (8.3). Pacientes ambulatoriais com EP: TEV recorrente ou morte relacionada ao TEV – Edoxabana 5 (4.1) vs Varfarina 5 (4.6); Sangramento maior ou não maior clinicamente relevante – Edoxabana 19 (15.5) vs Varfarina 12 (11.1). Pacientes hospitalares com TVP: TEV recorrente ou morte relacionada ao TEV – Edoxabana 26 (2.9) vs Varfarina 24 (2.7); Sangramento maior ou não maior clinicamente relevante – Edoxabana 63 (7.0) vs Varfarina 79 (8.7). Pacientes hospitalares com EP: TEV recorrente ou morte relacionada ao TEV – Edoxabana 28 (2.9) vs Varfarina 38 (3.7); Sangramento maior ou não maior clinicamente relevante – Edoxabana 105 (10.7) vs Varfarina 114 (11.2).	Não relatado.
<b>Gary Raskob, 2016. 26</b>	E Pacientes $\geq$ 18 anos diagnosticado com TVP sintomática aguda envolvendo a região poplíteas, femoral ou veias ilíacas ou EP sintomática aguda (com ou sem TVP), com histórico de câncer ou com câncer ativo.	Edoxabana.	Varfarina.	3-12 meses.	Edoxabana 60mg/dia ou 30mg/dia para clearance de creatinina 30-50mL/min, peso $\leq$ 60kg ou em tratamento concomitante com os inibidores da proteína P-glicó verapamil ou quinidina; Varfarina INR 2.0-3.0.	Sim.	Eficácia: incidência de TEV recorrente sintomático (TVP ou TEP). Segurança: Conjunto de sangramento importante ou sangramento não maior clinicamente relevante.	Pacientes com história de câncer: Recorrência de TEV – Edoxabana 14/378 (4%) vs Varfarina 28/393 (7%); Sangramento maior ou não maior clinicamente relevante – Edoxabana 47/378 (12%) vs Varfarina 74/393 (19%). Pacientes com câncer ativo (categorização pré-especificada feita pelo médico do estudo): Recorrência de TEV – Edoxabana 4/109 (4%) vs Varfarina 7/99 (7%); Sangramento maior ou não maior clinicamente relevante – Edoxabana 20/109 (18%) vs Varfarina 25/99 (25%). Pacientes com câncer ativo (classificação <i>post-hoc</i> ): Recorrência de TEV – Edoxabana 2/85 (2%) vs Varfarina 7/77 (9%); Sangramento maior ou não maior clinicamente relevante – Edoxabana 16/85 (19%) vs Varfarina 20/77 (26%). Pacientes sem câncer no <i>follow-up</i> : Recorrência de TEV – Edoxabana 103/3658 (3%) vs Varfarina 99/3629 (3%); Sangramento maior ou não maior clinicamente relevante – Edoxabana 280/3658 (8%) vs Varfarina 330/3629 (9%). Recorrência de TEV com câncer diagnosticado no <i>follow-up</i> – Edoxabana 13/78 (17%) vs Varfarina 19/97 (20%).	Não relatado.
<b>M. Nakamura, 2015. 42</b>	Pacientes $\geq$ 18 anos, com diagnóstico de TVP sintomática aguda que envolveu as veias poplíteas, femoral ou ilíaca, ou EP aguda sintomática com ou sem TVP.	Edoxabana.	Varfarina.	3-12 meses.	Edoxabana 60mg/dia ou 30mg/dia para clearance de creatinina 30-50mL/min, peso $\leq$ 60kg ou em tratamento concomitante com os inibidores da proteína P-glicó verapamil ou quinidina; Varfarina INR 2.0-3.0.	Sim.	Eficácia: incidência de TEV recorrente sintomático (definido como a combinação de TVP ou EP fatal ou não fatal). Segurança: incidência de sangramento clinicamente relevante (sangramento maior ou CRNM).	Incidência de evento tromboembólico durante o período do estudo – Edoxabana 16/563 (2.8%) vs Varfarina 24/538 (4.5%) p=0.1601; Sangramento importante – Edoxabana 9 (1.6%) vs Varfarina 14 (2.6%) p=0.263; Sangramento não importante clinicamente relevante – Edoxabana 47 (8.3%) vs Varfarina 83 (15.4%) p<0.001.	Sim, mas não foi especificado.
<b>Raffaele De Caterina, 2017. 43</b>	Pacientes com FA de risco moderado a alto.	Edoxabana.	Varfarina.	33.6 meses.	Edoxabana Dose Maior (60 mg/dia, ajustado a 30 mg para pacientes com $\geq$ 1 dos seguintes critérios: depuração de creatinina 30-49 a mL/min, peso $\leq$ 60 kg, ou terapia concomitante com inibidores de glicoproteína P) e Dose Menor (30 mg/dia, ajustado para 15 mg em pacientes com $\geq$ 1 dos critérios anteriores; Varfarina INR 2.0-3.0.	Sim.	Eficácia: AVC/evento embólico sistêmico. Segurança: sangramento maior.	AVC/Evento embólico sistêmico em doença valvular – Dose Elevada Edoxabana 1.39%/ano vs Varfarina 2.02%/ano; AVC/Evento embólico sistêmico sem doença valvular – Dose Elevada Edoxabana 1.60%/ano vs Varfarina 1.77%/ano; Sangramento maior em doença valvular – Dose Elevada Edoxabana 3.28%/ano vs Varfarina 4.46%/ano; Sangramento maior sem doença valvular – Dose Elevada Edoxabana 2.66%/ano vs Varfarina 3.27%/ano.	Evento cardíaco adverso grave.
<b>Gunter Breithardt, 2014. 44</b>	Pacientes com FA não valvular, mas com doença valvar mitral e aórtica nativa subjacente.	Rivaroxabana.	Varfarina.	Não relatado.	Rivaroxabana 20 mg/dia, 15 mg/dia para função renal moderadamente comprometida (depuração de creatinina 30-49 mL/min); Varfarina INR 2.0-3.0.	Sim.	Eficácia: AVC (isquêmico e hemorrágico), embolia sistêmica. Segurança: hemorragia importante ou não importante clinicamente relevante ou hemorragia intracraniana.	AVC ou embolismo sistêmico – Rivaroxabana 38 (2.01%/ano) vs Varfarina 50 (2.43%/ano) p=0.76; Sangramento maior ou sangramento não maior clinicamente relevante – Rivaroxabana 253 (19.81%/ano) vs Varfarina 240 (16.83%/ano) p=0.034.	Não relatado.



Quadro 1 - Distribuição dos estudos da coleta de dados.

Autor	População	NOAC	Terapia convencional	Tempo de uso	Dosagem	Ajustes de doses para pacientes renais	Desfechos clínicos primários avaliados	Resultados dos desfechos clínicos	Efeitos colaterais
<b>Christopher B. Granger, 2011. 45</b>	Pacientes com FA ou flutter ou dois ou mais episódios de FA ou flutter, conforme documentado por ECG. Além disso, pelo menos um dos seguintes fatores de risco para AVC: idade $\geq$ 75 anos; AVC anterior, AIT ou embolia sistêmica; IC sintomática nos últimos 3 meses ou fração de ejeção do VE não superior a 40%; DM; ou hipertensão exigindo tratamento farmacológico.	Apixabana.	Varfarina.	21,6 meses.	Apixabana 2x/dia, doses de 5 mg, doses de 2,5 mg foram usadas em um subconjunto de pacientes com $\geq$ 2 dos seguintes critérios: idade $\geq$ 80 anos, peso corporal $\leq$ 60 kg, ou um nível sérico de creatinina de 1,5 mg por decilitro (133 $\mu$ mol por litro) ou mais. Varfarina 2 mg ajustada para atingir uma meta de INR de 2,0 a 3,0.	Sim.	Eficácia: AVC, embolismo sistêmico Segurança: sangramento importante.	AVC ou embolismo sistêmico – Apixabana 212 (1,27%/ano) vs Varfarina 265 (1,60%/ano) p=0,01; Sangramento importante – Apixabana 327(2,13%/ano) vs Varfarina 462 (3,09%/ano) p<0,001.	Sim, mas não foi especificado.
<b>Harry R. Büller, 2013. 10</b>	Pacientes $\geq$ 18 anos, com diagnóstico de TVP sintomática aguda que envolveu as veias poplítea, femoral ou ilíaca, ou EP aguda sintomática com ou sem TVP.	Edoxabana.	Varfarina.	3-12 meses.	Edoxabana 60mg/dia ou 30mg/dia para clearance de creatinina 30-50mL/min, peso $\leq$ 60kg ou em tratamento concomitante com os inibidores potentes da P-glicoproteína; Varfarina INR 2.0-3.0.	Sim.	Eficácia: incidência de TEV recorrente sintomático (definido como a combinação de TVP ou EP fatal ou não fatal). Segurança: incidência de sangramento clinicamente relevante (sangramento maior ou sangramento não maior clinicamente relevante).	Recorrência de TEV ou TEV relacionada com morte – Edoxabana 130/4118 (3,2) vs Varfarina 146/4122(3,5) p<0,001; Sangramento maior ou sangramento não maior clinicamente relevante – Edoxabana 349 (8,5) vs Varfarina 423 (10,3) p=0,004.	Sim, mas não foi especificado.
<b>Robert P. Giugliano, 2013. 46</b>	Pacientes $\geq$ 21 anos e FA documentada por meio de um traçado elétrico nos 12 meses anteriores à randomização, uma pontuação de 2 ou mais na avaliação de risco CHADS2 e anticoagulação terapia planejada para a duração do ensaio.	Edoxabana.	Varfarina.	Média de 907 dias.	Edoxabana dose elevada (60mg/dia) e dose reduzida (30mg/dia). Para pacientes em qualquer um dos grupos, a dose era reduzida pela metade se qualquer uma das seguintes características estivesse presente no momento de randomização ou durante o estudo: depuração de creatinina de 30 a 50 ml por minuto, um peso corporal $\leq$ 60 kg, ou o uso concomitante de verapamil ou quinidina (potentes inibidores da glicoproteína P); Varfarina INR 2.0-3.0.	Sim.	Eficácia: tempo para o primeiro evento embólico sistêmico ou AVC. Segurança: sangramento importante.	AVC – Dose Elevada Edoxabana 281 (1,49%/ano) vs Varfarina 317 (1,69%/ano) p=0,11; Dose Reduzida Edoxabana 360 (1,91%/ano) vs Varfarina 317 (1,69%/ano) p=0,12; Evento embólico sistêmico - Dose Elevada Edoxabana 15 (0,08%/ano) vs Varfarina 23 (0,12%/ano) p=0,19; Dose Reduzida Edoxabana 29 (0,15%/ano) vs Varfarina 23 (0,12%/ano) p=0,43; Sangramento importante - Dose Elevada Edoxabana 418 (2,75%/ano) vs Varfarina 524 (1,43%/ano) p<0,001; Dose Reduzida Edoxabana 254 (1,61%/ano) vs Varfarina 524 (1,43%/ano) p<0,001.	Sim, mas não foi especificado.
<b>Manesh R. Patel, 2011. 47</b>	Pacientes com FA não valvar, conforme documentado na ECG, com risco moderado a alto de AVC. Elevado risco foi indicado por uma história de AVC, AIT ou embolia sistêmica ou pelo menos dois dos seguintes fatores de risco: IC ou uma fração de ejeção do VE de 35% ou menos, HAS, uma idade de 75 anos ou mais, ou presença de DM (ou seja, uma pontuação CHADS2 de 2 ou mais, em uma escala que varia de 1 a 6, com pontuações mais altas indicando um maior risco de AVC).	Rivaroxabana.	Varfarina.	Média de 590 dias.	Rivaroxabana (20 mg/dia ou 15 mg/dia em pacientes com depuração de creatinina de 30 a 49 ml por minuto); Varfarina INR 2.0-3.0.	Sim.	Eficácia: evento embólico sistêmico e AVC. Segurança: conjunto de sangramento maior e sangramento não maior clinicamente relevante.	<i>Per-Protocol, as treated:</i> AVC ou embolismo sistêmico – Rivaroxabana 188/ 6958 (1,7%/ano) vs Varfarina 241/7004 (2,2%/ano) p<0,001; <i>Intention-to-treat:</i> AVC ou embolismo sistêmico – Rivaroxabana 269/ 7081 (2,1%/ano) vs Varfarina 306/7090 (2,4%/ano) p<0,001; Sangramento maior e sangramento não maior clinicamente relevante – Rivaroxabana 1475 (20,7%) (14,9%/ano) vs Varfarina 1449 (20,3%) (14,5%/ano) p=0,44.	Epistaxe, edema periférico, tontura, nasofaringite, IC, bronquite, dispneia, diarreia, tosse, dor nas costas, infecção do trato respiratório superior, dor de cabeça, artralgia, hematuria, infecção do trato urinário, alteração das transaminases.
<b>Christoph Male, 2019. 48</b>	Crianças com idade entre o nascimento e 17 anos se tivessem confirmado objetivamente o TEV para o qual o tratamento com heparina foi iniciado. Crianças menores de 0,5 anos eram obrigatórias ter uma idade gestacional de nascimento de pelo menos 37 semanas, peso corporal acima de 2600g e ter alimentação por via oral por pelo menos 10 dias.	Rivaroxabana.	Heparina ou Antagonista de Vitamina K.	3 meses; 1 mês se o paciente $<$ 2 anos e se TEV foi relacionado ao cateter.	Rivaroxabana 20 mg ajustada pelo peso corporal, 1x/dia ( $\geq$ 30 kg), 2x/dia (12– <30 kg), ou 3x/dia ( $<$ 12 kg). Suspensão de Rivaroxabana concentração de 1 mg/mL de água. Antagonista de Vitamina K com dosagem não especificada.	Não relatado.	Eficácia: Recorrência de TEV sintomático. Segurança: Conjunto de sangramento maior e sangramento clinicamente relevante não maior.	Recorrência de TEV sintomático – Rivaroxabana 4 (1%) vs Comparador 5 (3%); Sangramento maior ou sangramento não maior clinicamente relevante – Rivaroxabana 10 (3%) vs Comparador 3 (2%).	Distúrbios cardiovasculares e linfáticos; Desordens oculares, Problemas no TGI; Perturbações gerais; Infecções; Lesões e complicações procedimentais; ALT aumentada; Metabolismo e nutrição; Afeções musculoesqueléticas e conjuntivas; Neoplasias; Distúrbios do SN; Sistema reprodutivo e mamário; Doenças respiratórias, torácicas e mediastinais; Doenças da pele e subcutâneo.

Os dados específicos obtidos dos desfechos clínicos permitiram a análise de resultados de eficácia e segurança nos artigos incluídos. Dessa maneira, os resultados do desfecho de eficácia de AVC ou embolismo sistêmico variaram no grupo dos NOACs de 0% a 2,81% e 0% a 9,5% no grupo de varfarina. O desfecho clínico de TEV ou evento trombótico variou de 1% a 12,6% no grupo dos NOACs e 2,7% a 12,5% no grupo de varfarina. Já nos desfechos de segurança de sangramento maior / importante ou sangramento não maior clinicamente relevante, a variação no grupo dos NOACs foi entre 0% e 20,7% e no grupo da varfarina entre 0% e 26%.

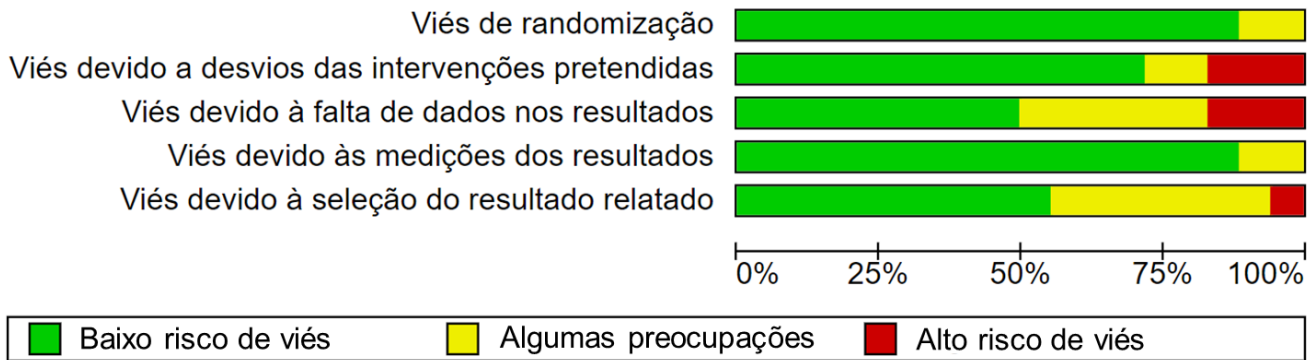
Os efeitos colaterais foram especificados em 7 dos 18 estudos incluídos, de modo que os distúrbios do trato gastrointestinal, tais como dispepsia, sangramento gastrointestinal, dor abdominal e diarreia, foram os eventos mais avaliados, presentes em um total de 4 estudos, assim como os distúrbios do trato respiratório. A ocorrência de distúrbios cardiovasculares, tais como síndrome coronariana aguda e evento cardíaco adverso grave, foi analisado em um total de 3 artigos.

### **6.3 Análise do Risco de Viés**

De acordo com a distribuição de cada um dos domínios de viés nos estudos analisados, o viés de randomização, viés devido a desvios das intervenções pretendidas, viés devido às medições dos resultados e viés devido à seleção do resultado relatado apresentaram a categoria de “baixo risco de viés” na maioria, ou seja, em pelo menos 10 dos artigos analisados. Já o domínio de viés devido à falta de dados nos resultados apresentou-se com a taxa mais elevada na categoria de “algumas preocupações” associada à categoria de “alto risco de viés”. O domínio de viés devido à seleção do resultado apresentou a taxa mais elevada da categoria “algumas preocupações”. Dentre todos os domínios analisados, o viés devido a desvios das intervenções pretendidas e viés devido à falta de dados nos resultados foram os que apresentaram as maiores taxas da categoria “alto risco” nos estudos avaliados na análise qualitativa dessa revisão.

A figura 2 ilustra o gráfico geral da porcentagem de cada domínio do risco de viés dos estudos avaliados, apresentado pela ferramenta *RoB 2.0 – Cochrane*.

Figura 2 – Gráfico geral do risco de viés (*Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials – RoB 2*).



A análise do risco de viés estimado foi elaborada em cada um dos 18 estudos incluídos (figura 3). Dessa maneira, um total de 3 estudos foram considerados de “baixo risco de viés” geral, de modo que foram avaliados como baixo risco de viés em todos os domínios analisados. Ao analisar os demais artigos, 8 foram considerados em “algumas preocupações”, onde foi constatado no mínimo 1 e no máximo 2 avaliações da categoria “algumas preocupações” nos domínios analisados. A avaliação em alto risco de viés foi constatado em 7 estudos, os quais contemplaram, no mínimo, 1 avaliação da categoria “alto risco de viés” em pelo menos um dos domínios ou apresentaram 3 ou mais avaliações da categoria “algumas preocupações”. Um total de 2 estudos foram avaliados em alto risco em dois domínios diferentes.

A figura 3 ilustra o sumário geral do julgamento dos autores sobre cada item de risco de viés apresentado pela ferramenta *RoB 2.0 – Cochrane*.

Figura 3 – Sumário geral do risco de viés (*Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials – RoB 2*).

	Viés de randomização	Viés devido a desvios das intervenções pretendidas	Viés devido à falta de dados nos resultados	Viés devido às medições dos resultados	Viés devido à seleção do resultado relatado
André Rodrigues Duraes, 2020.	+	+	+	+	+
Andria Medina, 2017.	+	+	+	+	?
Chi Young Shim, 2021.	+	-	+	+	?
Christopher B. Granger, 2011.	+	+	+	+	+
Christoph Male, 2019.	?	+	+	+	+
Gary E Raskob, 2016.	+	+	?	+	?
Gunter Breithardt, 2014.	+	+	-	+	+
Harry R. Büller, 2013.	+	+	+	+	?
Jeremy S Paikin, 2011.	+	+	?	+	?
Jin Mo Kang, 2019.	+	+	?	?	?
John W. Stanifer, 2020.	+	-	-	+	+
José M. Ferro, 2019.	+	+	?	+	+
Josep Ordi-Ros, 2019.	+	?	?	+	?
M. Nakamura, 2015.	+	+	?	+	+
Manesh R. Patel, 2011.	+	?	+	+	+
Raffaele De Caterina, 2017.	+	+	-	+	+
Robert P. Giugliano, 2013.	+	+	+	+	+
Todd W. Chapin, 2020.	?	-	+	?	-

## 7. DISCUSSÃO

Conforme os resultados obtidos, percebe-se que os *NOACs*, através principalmente dos seus desfechos clínicos de eficácia, possuem similaridade em relação com os antagonistas de vitamina K, onde a fibrilação atrial (FA) foi a comorbidade analisada na maioria dos estudos. No que tange os desfechos de segurança, os quais denotam especialmente a ocorrência de sangramento maior ou sangramento não maior clinicamente relevante, o grupo dos *NOACs* constatou uma taxa de ocorrência reduzida, em relação à terapia convencional. Além disso, entre os 18 estudos incluídos na presente revisão, 3 foram avaliados como “baixo risco de viés”, 8 como “algumas preocupações” e 7 como “alto risco de viés” de acordo com a avaliação de risco de viés.

Ao mapear o conteúdo científico relacionado à terapia anticoagulante com a utilização dos novos anticoagulantes orais, percebe-se que os estudos demonstram níveis de eficácia similares, de modo a analisar a não inferioridade face à terapia convencional, principalmente a varfarina. O uso da rivaroxabana no estudo EINSTEIN demonstrou uma eficácia equivalente ao tratamento com enoxaparina e antagonista de vitamina K (varfarina ou acenocumarol), a partir da taxa de recorrências de quadros trombóticos (2,1% vs. 3,0%,  $p < 0.001$ ), além de ocorrência reduzida de sangramentos graves (0,8% vs. 1,2%,  $p = 0.21$ ), onde a comorbidade analisada, assim como a maioria dos estudos incluídos na revisão, foi o tromboembolismo venoso (TEV).<sup>18</sup>

Em relação aos ensaios clínicos incluídos, a edoxabana foi o *NOAC* mais avaliado entre eles. A utilização da edoxabana no estudo HOKUSAI-VTE, onde constatou-se a taxa de recorrência de TEV (3,2% vs. 3,5%,  $p < 0.001$ ) e o índice de sangramentos clinicamente relevantes (8,5% vs. 10,3%,  $p < 0.004$ ) da edoxabana em relação à varfarina, a similaridade da eficácia e superioridade nos desfechos de segurança aparentam apresentar um padrão nos objetos de estudos comparativos dos *NOACs* e terapia convencional<sup>10</sup>, tal qual o presente estudo, mostrando-se coerente à uma terapia mais acessível, de modo a não exigir monitorização e ajustes frequentes de dosagem.<sup>4</sup> Assim sendo, verifica-se que os resultados se encontram similares às publicações acerca do tema.

A presença de comorbidades específicas no estudo dos *NOACs* refletem as indicações principais para a sua utilização clínica. Desse modo, os trabalhos incluídos

analisam, principalmente, comorbidades com incidências elevadas na população, tais como fibrilação atrial e tromboembolismo venoso, de modo a refletir a literatura vigente. Conforme a análise de comorbidades, uma das preocupações que se vincula aos *NOACs* é a sua utilização em pacientes renais, já que a insuficiência renal crônica é um fator de risco para TEV e ocorrência de sangramento.<sup>19</sup> Por conseguinte, a necessidade de redução da dosagem ou a não utilização dos *NOACs* foi relatada e tornou-se prática em estudos que elencaram pacientes com redução no clearance de creatinina, sendo utilizada uma dosagem reduzida (cerca de 1/2 da dosagem de pacientes com clearance de creatinina adequado), principalmente na utilização da edoxabana.<sup>7,49</sup>

O tempo de uso da droga anticoagulante é relatada em três fases distintas: fase inicial, fase de longo prazo e fase estendida.<sup>50</sup> O período e a necessidade da anticoagulação é determinada através da localização do trombo (isolado distalmente vs. proximal), presença de algum fator provocativo e se há recorrência, devendo-se pensar no risco de sangramento associado ao extenso período de anticoagulação.<sup>8</sup> De maneira paralela à literatura, a variação entre o período de 1 mês a 3 anos do presente estudo diz respeito à ponderação entre o risco de recorrência e o risco de sangramento, onde foram identificadas taxas mais elevadas de sangramento em terapias de fase estendida, face a uma menor taxa de recorrência tromboembólica.<sup>7</sup>

Além dos desfechos clínicos elencados nos ensaios e incluídos na presente revisão, variáveis que estudam fatores que influenciam na tomada de decisão acerca do seu uso e na prática clínica devem ser consideradas. Em vista disso, a ocorrência de efeitos colaterais ao uso dos *NOACs* é relatada de modo particular, onde baseia-se principalmente em eventos cardiovasculares e sangramento em sítios específicos, como vias aéreas superiores e trato gastrointestinal (TGI), no qual a dabigatrana atua aumentando o risco de sintomas dispépticos e, juntamente com edoxabana e rivaroxabana, parece estar relacionada com desfechos de sangramento do TGI.<sup>9,19,51</sup>

Para a análise metodológica, as medidas de randomização, intervenções e resultados dos ECR podem impactar na confiabilidade dos trabalhos científicos.<sup>52</sup> Neste seguimento, os ECRs de não inferioridade analisados na revisão, os quais apresentaram um desenho randomizado e duplo-cego, com elaboração de desfechos clínicos específicos e padronizados, aparentam apresentar um reflexo mais condizente com as evidências científicas vigentes. Contudo, embora os estudos

promovam um desenho de ECR como padrão, a metodologia e a amostra devem se aproximar da realidade, tais como o AMPLIFY<sup>17</sup> e HOKUSAI-VTE<sup>10</sup>, os quais implementaram amostras de escalas abrangentes (n>5000). Acerca das intervenções em saúde, os ECRs e as revisões sistemáticas desses ensaios fornecem as evidências mais confiáveis sobre os seus efeitos, minimizando o risco de viés, desde que haja amostra suficiente e a randomização garantida que os participantes nos grupos de intervenção e comparação sejam semelhantes.<sup>52</sup>

Os resultados obtidos no presente estudo esclarecem as vantagens da utilização dos *NOACs*, face à terapia convencional, de modo a fornecer informações acerca da não inferioridade quanto a eficácia e superioridade na segurança do seu uso clínico, além de particularidades do uso em pacientes renais, tempo de uso atrelado à ocorrência de sangramento e recorrência de evento tromboembólico e a possibilidade de efeitos colaterais em seu uso terapêutico.

## 8. CONCLUSÃO

Diversas comorbidades específicas são analisadas separadamente nos estudos incluídos na revisão. Os desfechos clínicos adotados pelos estudos apresentaram similaridades entre o grupo dos *NOACs* e o grupo do tratamento convencional, através, principalmente, da varfarina. Quanto à ocorrência de complicações, especificamente de eventos tromboembólicos e sangramento, tais desfechos aparentam representar menores índices na população em uso dos *NOACs*, em comparação com a terapia convencional, demonstrando a instalação de uma perceptível vantagem no seu uso clínico.

De maneira geral, a heterogeneidade constatada nos domínios de viés e o elevado índice de moderado ou alto risco de viés nos artigos promovem redução na confiança das evidências analisadas, através, principalmente, da caracterização da maioria dos estudos como “algumas preocupações” e “alto risco de viés”, por conta da necessidade de um maior tamanho amostral e da ausência de uma metodologia estruturada nos quesitos dos resultados e das intervenções pretendidas.

No entanto, o desenvolvimento de estratégias e novas opções de tratamento acarretaram avanços para uma opção mais segura e eficaz, apontando benefícios na utilização dos *NOACs* em termos de uma prática clínica mais simples e acessível. Além disso, é interessante que esses estudos utilizem desfechos clínicos padronizados, a fim de uma interpretação fidedigna com a realidade. Assim, são necessários estudos que avaliem a terapia anticoagulante com os novos anticoagulantes orais, a fim de priorizar os benefícios do tratamento.



## REFERÊNCIAS

1. Cosmi B, Palareti G. Oral Anticoagulant Therapy in Venous Thromboembolism. *Semin Vasc Med*. 2003;3(3):303–13.
2. Burnett B. Management of Venous Thromboembolism. *Prim Care - Clin Off Pract* [Internet]. 2013;40(1):73–90. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pop.2012.11.004>.
3. Brien L. Anticoagulant medications for the prevention and treatment of thromboembolism. *AACN Adv Crit Care*. 2019;30(2):126–38.
4. Franchini M, Mannucci PM. Direct oral anticoagulants and venous thromboembolism. *Eur Respir Rev* [Internet]. 2016;25(141):295–302. Available from: <http://dx.doi.org/10.1183/16000617.0025-2016>.
5. Piran S, Schulman S. Management of venous thromboembolism: An update. *Thromb J* [Internet]. 2016;14(Suppl 1):107–15. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12959-016-0107-z>.
6. Stevens H, Tran H. Update on diagnosis and anticoagulant therapy for venous thromboembolism. *Intern Med J*. 2018;48(10):1175–84.
7. Maria Viana Sanches S. Terapia Anticoagulante para Tratamento da Trombose Venosa Profunda – O Que Há de Novo? Vol. 3, Revista Científica Hospital Santa Izabel. 2020. p. 28–38.
8. Wells PS, Tritschler T, Kraaijpoel N, Le Gal G. Venous Thromboembolism: Advances in Diagnosis and Treatment. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2018;320(15):1583–94.
9. Liakishev AA. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. Results of the RE-COVER study. *Kardiologia*. 2010;50(3):80–1.
10. Büller HR, Décousus H, Grosso MA, Mercuri M, Middeldorp S, Prins MH, et al. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;369(15):1406–15.

11. Dalen JE. Venous thromboembolism: Past, present, and future. *Venous Thromboembolism*. 2016;1–10.
12. Osinbowale O, Ali L, Chi YW. Venous thromboembolism: A clinical review. *Postgrad Med*. 2010;122(2):54–65.
13. Kasthuri RS, Moll S. Initiating and Managing Patients with Venous Thromboembolism on Anticoagulant Drugs: A Practical Overview. *Semin Intervent Radiol*. 2017;34(1):03–10.
14. Wells PS, Forgie MA, Rodger MA. Treatment of venous thromboembolism. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2014;311(7):717–28.
15. Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ, Schellong S, Eriksson H, Mismetti P, et al. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. *Circulation*. 2014;129(7):764–72.
16. Stockman JA. Apixaban for Extended Treatment of Venous Thromboembolism. Vol. 2014, *Yearbook of Pediatrics*. 2014. p. 521–3.
17. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;369(9):799–808.
18. Scott D, Brenner B, Buller HR, Gallus AS, Anthonie W, Misselwitz F, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2010;363(26):2499–510.
19. FERNANDES JC dos SF, ALVES JÚNIOR L., Gavilanes F, Felipe Prada L, Kato Morinaga L, Souza R. Os novos anticoagulantes no tratamento do tromboembolismo venoso Endereço para correspondência. *J Bras Pneumol*. 2016;42(2):146–54.
20. Dreijer AR, Diepstraten J, Brouwer R, Croles FN, Kragten E, Leebeek FWG, et al. Risk of bleeding in hospitalized patients on anticoagulant therapy: Prevalence and potential risk factors. *Eur J Intern Med [Internet]*. 2019;62(January):17–23. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2019.01.008>.
21. Dhakal P, Rayamajhi S, Verma V, Gundabolu K, Bhatt VR. Reversal of Anticoagulation and Management of Bleeding in Patients on Anticoagulants. *Clin*

- Appl Thromb. 2017;23(5):410–5.
22. Landefeld CS, Beyth RJ. Anticoagulant-related bleeding: Clinical epidemiology, prediction, and prevention. *Am J Med.* 1993;95(3):315–28.
  23. Raskob GE, van Es N, Verhamme P, Carrier M, Di Nisio M, Garcia D, et al. Edoxaban for the Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolism. *N Engl J Med.* 2018;378(7):615–24.
  24. Prandoni P, Lensing AWA, Piccioli A, Bernardi E, Simioni P, Girolami B, et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *2002;100(10):3484–8.* Available from: <https://www.mendeley.com/catalog/identification-specific-inhibitor-histone-methyltransferase-suvar39-2/>.
  25. Young AM, Marshall A, Thirlwall J, Chapman O, Lokare A, Hill C, et al. Comparison of an oral factor xa inhibitor with low molecular weight heparin in patients with cancer with venous thromboembolism: Results of a randomized trial (SELECT-D). *J Clin Oncol.* 2018;36(20):2017–23.
  26. Raskob GE, van Es N, Segers A, Angchaisuksiri P, Oh D, Boda Z, et al. Edoxaban for venous thromboembolism in patients with cancer: results from a non-inferiority subgroup analysis of the Hokusai-VTE randomised, double-blind, double-dummy trial. *Lancet Haematol.* 2016;3(8):e379–87.
  27. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: A meta-analysis of randomised trials. *Lancet.* 2014;383(9921):955–62.
  28. Dalgaard F, Mulder H, Wojdyla DM, Lopes RD, Held C, Alexander JH, et al. Patients with Atrial Fibrillation Taking Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs and Oral Anticoagulants in the Aristotle Trial. *Circulation.* 2020;10–20.
  29. Hacke W, Ph D, Breithardt G, Halperin JL, Hankey GJ, Piccini JP, et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;883–91.

30. Butcher KS, Ng K, Sheridan P, Field TS, Coutts SB, Siddiqui M, et al. Dabigatran Treatment of Acute Noncardioembolic Ischemic Stroke. *Stroke*. 2020;1190–8.
31. Bansilal S, Bloomgarden Z, Halperin JL, Hellkamp AS, Lokhnygina Y, Patel MR, et al. Efficacy and safety of rivaroxaban in patients with diabetes and nonvalvular atrial fibrillation: The Rivaroxaban Once-daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibril. *Am Heart J* [Internet]. 2015;170(4):675-682.e8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2015.07.006>.
32. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *J Clin Epidemiol* [Internet]. 2021;134:178–89. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2021.03.001>.
33. Ferro JM, Coutinho JM, Dentali F, Kobayashi A, Alasheev A, Canhão P, et al. Safety and Efficacy of Dabigatran Etxilate vs Dose-Adjusted Warfarin in Patients with Cerebral Venous Thrombosis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 2019;76(12):1457–65.
34. Shim CY, Seo J, Kim J, Lee H. Ef fi cacy and safety of edoxaban in patients early after surgical bioprosthetic valve implantation or valve repair : A randomized clinical trial. 2021.
35. Paikin JS, Haroun MJ, Eikelboom JW. Dabigatran for stroke prevention in atrial fibrillation. Vol. 32, *Hamostaseologie*. 2012. p. 216–20.
36. Duraes AR, Souza Y De, Bitar L, Santos I. Rivaroxaban Versus Warfarin in Patients with Mechanical Heart Valves : Open - Label , Proof - of - Concept trial — The RIWA study. *Am J Cardiovasc Drugs* [Internet]. 2020;(0123456789). Available from: <https://doi.org/10.1007/s40256-020-00449-3>.
37. Ordi-Ros J, Sáez-Comet L, Pérez-Conesa M, Vidal X, Riera-Mestre A, Castro-Salomó A, et al. Rivaroxaban versus Vitamin K antagonist in antiphospholipid syndrome a randomized noninferiority trial. *Ann Intern Med*. 2019;171(10):685–94.
38. Kang JM, Park KH, Ahn S, Cho S, Han A, Lee T, et al. Rivaroxaban after Thrombolysis in Acute Iliofemoral Venous Thrombosis: A Randomized, Open-

- labeled, Multicenter Trial. Vol. 9, Scientific Reports. 2019.
39. Chapin TW, Leedahl DD, Aq-id B, Brown AB, Pasek AM, Sand MG, et al. Comparison of Anticoagulants for Postoperative Atrial Fibrillation After Coronary Artery Bypass Grafting : A Pilot Study. 2020.
  40. Stanifer JW, Pokorney SD, Chertow GM, Hohnloser SH, Wojdyla DM, Garonzik S, et al. Apixaban Versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation and Advanced Chronic Kidney Disease. *Circulation*. 2020;1384–92.
  41. Medina A, Raskob G, Ageno W, Cohen AT, Brekelmans MPA, Chen CZ, et al. Outpatient Management in Patients with Venous Thromboembolism with Edoxaban : A Post Hoc Analysis of the Hokusai-VTE Study. 2017;2406–14.
  42. Nakamura M, Wang YQ, Wang C, Oh D, Yin W, Kimura T. Efficacy and safety of edoxaban for treatment of venous thromboembolism : a subanalysis of East Asian patients in the Hokusai-VTE trial. 2015;1606–14.
  43. De Caterina R, Renda G, Carnicelli AP, Nordio F, Trevisan M, Mercuri MF, et al. Valvular Heart Disease Patients on Edoxaban or Warfarin in the ENGAGE AF-TIMI 48 Trial. Vol. 69, *Journal of the American College of Cardiology*. 2017. p. 1372–82.
  44. Breithardt G, Baumgartner H, Berkowitz SD, Hellkamp AS, Piccini JP, Stevens SR, et al. Clinical characteristics and outcomes with rivaroxaban vs. warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation but underlying native mitral and aortic valve disease participating in the ROCKET AF trial. Vol. 35, *European Heart Journal*. 2014. p. 3377–85.
  45. Granger CB, Alexander J. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. Vol. 2012, *New England Journal of Medicine*. 2012. p. 297–8.
  46. Giugliano RP, Ruff CT. Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. Vol. 2014, *New England Journal of Medicine*. 2014. p. 341–3.
  47. Patel MR, Mahaffey KW. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. Vol. 2012, *New England Journal of Medicine*. 2012. p. 490–2.
  48. Male C, Lensing AWA, Palumbo JS, Kumar R, Nurmeev I, Hege K, et al. Rivaroxaban compared with standard anticoagulants for the treatment of acute

- venous thromboembolism in children : a randomised , controlled , phase 3 trial. 2019;3026(19):1–10.
49. Burnett AE, Mahan CE, Vazquez SR, Oertel LB, Garcia DA, Ansell J. Guidance for the practical management of the direct oral anticoagulants (DOACs) in VTE treatment. *J Thromb Thrombolysis*. 2016;41(1):206–32.
  50. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2012;141(2 SUPPL.):e419S-e496S.
  51. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Schellong S, Eriksson H, Baanstra D, et al. Extended Use of Dabigatran, Warfarin, or Placebo in Venous Thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;368(8):709–18.
  52. Julian P T Higgins; Douglas G Altman. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials.pdf. *Br Med J*. 2011.