

# Novos anticoagulantes orais (NOACs) na prevenção de acidente vascular encefálico (AVE) e fenômenos tromboembólicos em pacientes com fibrilação atrial

## *New oral anticoagulants (NOACs) in prevention of stroke brain and thromboembolic events in patients with atrial fibrillation*

Ana Luiza Campos Fernandes<sup>1</sup>, Alcina Marta de Souza Andrade<sup>1</sup>, Constança Margarida Sampaio Cruz<sup>1,2</sup>, Eloina Nunes de Oliveira<sup>1</sup>

Recebido da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Salvador, Bahia, Brasil.

### RESUMO

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS:** Pacientes com fibrilação atrial (FA) estão mais propensos à ocorrência de eventos vasculares, como acidente vascular encefálico (AVE) e fenômenos tromboembólicos, sendo necessária anticoagulação oral. A varfarina, o anticoagulante mais utilizado, tem uma série de limitações referentes ao seu uso. Nesse contexto, foram desenvolvidos novos anticoagulantes orais (NOACs): inibidores da trombina (dabigatran) e do fator Xa (rivaroxabana e apixabana). Essa revisão sistemática procurou elencar os principais resultados de Ensaios Clínicos Randomizados (ECRs) abordando o tema NOACs em pacientes com fibrilação atrial para a prevenção de acidente vascular encefálico e/ou fenômenos tromboembólicos. **CONTEÚDO:** Foram pesquisados Ensaios Clínicos Randomizados, cegos ou abertos, em indivíduos adultos, nas bases PubMed, Scopus, Web of Science, SciELO, LILACS e Cochrane CENTRAL. A avaliação da qualidade dos estudos foi feita utilizando a escala Downs & Black. Foram selecionados cinco Ensaios Clínicos Randomizados e descritos os seus resultados. A rivaroxabana se mostrou não inferior a varfarina no que diz respeito ao desfecho combinado embolismo sistêmico e acidente vascular encefálico, enquanto que a apixabana e a dabigatran 150mg mostraram-se superiores. Todos os três medicamentos estiveram associados a menor incidência de hemorragia intracraniana quando comparado a varfarina. A apixabana mostrou perfil mais favorável em relação à ocorrência de qualquer sangramento. **CONCLUSÕES:** os Ensaios

Clínicos Randomizados selecionados demonstraram a eficácia dos NOACs na prevenção de acidente vascular encefálico e/ou embolismo sistêmico em pacientes com fibrilação atrial. Contudo, são necessários mais estudos para preencher as lacunas do conhecimento quanto à eficácia e segurança desta nova classe de anticoagulantes orais.

**Descritores:** Fibrilação atrial; Acidente vascular cerebral; Embolia/prevenção & controle; Anticoagulantes/efeitos adversos; Pirazóis/uso terapêutico; Piridonas/uso terapêutico; Benzimidazóis/uso terapêutico; Beta-alanina/uso terapêutico; Morfolinas/uso terapêutico

### ABSTRACT

**BACKGROUND AND OBJECTIVES:** Patients with atrial fibrillation (AF) are more likely to the occurrence of vascular events including stroke and thromboembolism systemic. Thus anticoagulation is necessary to prevent these events. Warfarin is the current gold standard but has a number of limitations regarding your use. In this context, new oral anticoagulants (NOACs) were developed: thrombin inhibitors (dabigatran) and factor Xa inhibitors (rivaroxaban and apixaban). The aim of this systematic review was to analyze the results of the main randomized clinical trials (RCTs) involving NOACs in patients with atrial fibrillation for the prevention of stroke and/or thromboembolic events. **CONTENTS:** Double blinded or open label randomized clinical trials involving patients with FA testing these drugs were researched in PubMed, Scopus, Web of Science, SciELO, LILACS and Cochrane CENTRAL. The quality assessment of studies used the Downs & Black Scale. Five randomized clinical trials were selected, involving 57.457 patients. Dabigatran, apixaban and rivaroxaban were at least non inferior to the warfarin in the outcome of stroke and systemic embolism. Apixaban and dabigatran 150mg were also superior than warfarin in efficacy. All three drugs were associated with a lower incidence of intracranial hemorrhage. Apixaban was related to lower risk of total bleeding. **CONCLUSIONS:** NOACs have efficacy to prevent AVE and systemic thromboembolism in patients with FA. However further studies are needed to resolve the issues that remain open and to provide more security to the use of these drugs in clinical practice.

1. Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Salvador, BA, Brasil.  
2. Hospital Santo Antonio, Obras Sociais Irmã Dulce, Salvador, BA, Brasil.

Data de submissão: 24/11/2014 – Data de aceite: 18/01/2015  
Conflito de interesses: não há.

#### Endereço para correspondência:

Constança Margarida Sampaio Cruz  
Avenida Dom João VI, 295 – Brotas  
CEP: 40285-000 – Salvador, BA, Brasil  
Tel.: (071) 3276-8265 – E-mail: constancacruz@yahoo.com.br

**Keywords:** Atrial fibrillation; Stroke; Embolism/prevention & control; Anticoagulants/adverse effects; Pyrazoles/therapeutic use; Pyridones/therapeutic use; Benzimidazoles/therapeutic use; Beta-alanine/therapeutic use; Morpholines/therapeutic use

## INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares (DCV) correspondem à quinta causa de morte no mundo. No Brasil, são responsáveis por aproximadamente 300.000 mortes/ano.<sup>(1-2)</sup> Dentre as DCVs, encontra-se a fibrilação atrial (FA), que afeta mais de 1% da população em geral.<sup>(3)</sup> Existem cerca de 1,5 milhões de pacientes com FA no Brasil.<sup>(4)</sup>

FA é uma taquiarritmia supraventricular caracterizada pela incoordenação das atividades elétrica e mecânica do átrio, causando deterioração da sua função e propiciando estase sanguínea.<sup>(5-6)</sup> Estase, defeitos estruturais e alteração do equilíbrio trombose-antitrombose podem resultar na formação de trombos, que podem embolizar sistemicamente e atingir o encéfalo, causando acidente vascular encefálico (AVE) cardioembólico.<sup>(5)</sup> Estudos mostram que pacientes com FA apresentam risco aumentado de AVE (cinco vezes maior), notadamente o isquêmico. Os AVEs isquêmicos (AVEi) decorrentes de FA associam-se a elevada mortalidade e incapacidades funcionais.<sup>(6-8)</sup>

Recomenda-se anticoagulação para prevenção de tromboembolismo em pacientes com FA, sendo a varfarina o anticoagulante oral mais utilizado. Todavia, esse medicamento apresenta um padrão de resposta variável, pois polimorfismos genéticos, alimentação, medicamentos, idade e comorbidades influenciam sua farmacocinética.<sup>(9)</sup>

Pesquisas com Novos Anticoagulantes Orais (NOACs) foram desenvolvidas recentemente e três medicamentos vêm ganhando espaço na prática clínica: dabigatrana, rivaroxabana e apixabana (Tabela 1).

Os NOACs foram aprovados em vários países e constituem estratégias promissoras, com, possivelmente, grande eficácia e segurança. Contudo, seu uso é recente e seus impactos futuros são desconhecidos. Nesse contexto, o objetivo desta revisão sistemática consistiu em elencar os principais resultados de Ensaios

Clínicos Randomizados (ECRs) abordando o tema NOACs (apixabana, dabigatrana e rivaroxabana) em pacientes com FA para a prevenção de AVE e/ou fenômenos tromboembólicos.

## MÉTODOS

O método utilizado foi o de revisão sistemática da literatura. Foram selecionados ensaios clínicos controlados, randomizados, cegos ou abertos, conduzidos em indivíduos adultos, de ambos os sexos, com fibrilação atrial. As intervenções de interesse consistiram na utilização de NOACs (rivaroxabana, apixabana e dabigatrana) em comparação com outros anticoagulantes orais e/ou antiagregantes plaquetários. Os desfechos avaliados foram ocorrência de eventos tromboembólicos e/ou AVE. Como o desenvolvimento desses novos anticoagulantes é bem recente, não houve restrições quanto ao período de publicação dos artigos. Foram incluídos artigos nos idiomas português, espanhol e inglês.

A busca de artigos científicos foi feita nas bases: PubMed, Scopus, Web of Science (ISI), SciELO, LILACS e Cochrane CENTRAL. A estratégia de busca incluiu operadores booleanos (AND e OR), palavras-chave definidas pelo MeSH (Medical Subject Headings Terms) e DeCS (Descritores em Ciências da Saúde) – “atrial fibrillation”, “stroke”, “thromboembolism” e “clinical trial” – e palavras escolhidas pelos próprios autores: “rivaroxaban”, “dabigatran”, “apixaban” e “thromboembolic events”. A estratégia de busca consistiu em: (rivaroxaban OR apixaban OR dabigatran) AND atrial fibrillation AND (stroke OR thromboembolism OR thromboembolic events) AND clinical trial. Os autores também estabeleceram que, caso a estratégia de busca pré-definida não gerasse resultados nas bases pesquisadas, seria utilizada uma estratégia mais ampla: (rivaroxaban OR apixaban OR dabigatran) AND atrial fibrillation. A busca em todas as bases foi feita de modo independente por dois pesquisadores, assegurando, assim, a reprodutibilidade ao estudo.

A avaliação da qualidade dos estudos foi feita utilizando o método proposto por Downs & Black. Esta escala foi validada para avaliação da qualidade tanto de ensaios clínicos randomizados quanto de estudos não randomizados. É composta por quatro seções, que contém 27 perguntas no total. A pontuação

**Tabela 1.** Características dos NOACs

NOAC	Dabigatrana (etexilato) <sup>(3,10-12)</sup>	Rivaroxabana <sup>(9,11,13)</sup>	Apixabana <sup>(6,9,11)</sup>
Mecanismo de ação	Inibição direta da trombina	Inibição direta do fator X ativado (FXa)	Inibição direta do FXa
Uso	2 vezes/dia	1 vez/dia	2 vezes/dia
Biodisponibilidade	6,5%	Aproximadamente 80%	>50%
Meia vida (horas)	12-17	7-11	8-15
Concentração plasmática máxima (horas)	2	2,5-4	3
Metabolismo/excreção	Pró-droga convertida por esterases plasmáticas e carboxilesterases microssomais em dabigatrana. Excreção renal (80%).	1/3 excretado inalterado via renal. 2/3 sofre metabolismo hepático e eliminação na bile.	Metabolismo hepático. Eliminação fecal (75%) e renal (25%).

Fonte: autores.

máxima consiste em 32 pontos.<sup>(14)</sup> Neste trabalho, os autores estabeleceram que, dentre os estudos encontrados, apenas os que tivessem pontuação igual ou superior a 60% do valor máximo na escala Downs & Black (19/32) seriam avaliados nos resultados.

## RESULTADOS

As buscas foram conduzidas em setembro de 2013. Foram encontrados um total de 761 artigos nas bases PubMed, Scopus e Web of Science. Nas bases LILACS, SciELO e Cochrane CENTRAL, não foram encontrados artigos utilizando a estratégia de busca inicial. Diante disso, os autores resolveram utilizar a estratégia de busca modificada nessas bases, encontrando, assim, 47 artigos (Tabela 2).

Foram selecionados sete estudos, como mostra a figura 1.

### Avaliação da qualidade dos estudos

Para avaliar a qualidade dos estudos, aplicaram-se aos mesmos os critérios da Escala Downs & Black<sup>(14)</sup> (Tabela 3). Os quatro estudos mais bem pontuados foram ensaios clínicos multicêntricos, de fase 3, com grande tamanho amostral<sup>(15-18)</sup>. Diante da análise da pontuação dos estudos, os estudos de Ezekowitz et al.,<sup>(20)</sup> e de Ogawa et al.,<sup>(21)</sup> foram excluídos, pois não alcançaram pontuação  $\geq 19$  na Escala Downs & Black.

### Resultados dos ECRs selecionados quanto à eficácia dos NOACs

Os resultados da avaliação da eficácia dos NOACs nos diversos estudos encontram-se descritos na tabela 4. O estudo AVERROES, conduzido por Connolly et al., consistiu em um ensaio clínico randomizado (ECR), cujo objetivo foi avaliar a eficácia e a segurança da apixabana 5mg (duas vezes ao dia) x ácido acetilsalicílico (AAS, doses de 81 a 324mg/dia) para o tratamento de pacientes com FA nos quais o uso de antagonistas da vitamina K era considerado inapropriado. Foram selecionados 5.599 pacientes com FA e fatores de risco para AVE. A apixabana reduziu o risco de AVE e embolismo sistêmico em mais de 50%: houve 51 eventos entre os pacientes do grupo apixabana versus 113 no grupo do AAS ( $p < 0,001$ ).<sup>(15)</sup>

Patel et al., realizaram o estudo ROCKET AF, um ECR que teve como objetivo comparar a rivaroxabana (20mg/dia) com a varfarina na prevenção de AVE e embolismo sistêmico em pacientes com FA não valvular com risco moderado a alto para AVE. Foram incluídos 14.264 pacientes e o estudo mostrou que na análise per protocol, o desfecho ocorreu em 188 pacientes no grupo da rivaroxabana versus 241 pacientes no grupo da varfarina ( $p < 0,001$  para não inferioridade). Na análise por intenção de tratar, o desfecho ocorreu em 269 pacientes no grupo da rivaroxabana e em 306 pacientes no grupo da varfarina ( $p < 0,001$  para não inferioridade).<sup>(16)</sup>

Granger et al., realizaram o ECR ARISTOTLE com o intuito de comparar apixabana 5mg (duas vezes ao dia) com varfarina 2mg na prevenção de AVE e embolismo sistêmico em 18.201 pacientes com FA com pelo menos um fator de risco adicional para AVE. Os resultados revelaram que o desfecho ocorreu em 212 pacientes no grupo do apixabana comparado com 265 pacientes no grupo da varfarina ( $p < 0,001$  para não inferioridade e  $p = 0,01$  para superioridade).<sup>(17)</sup>

RE-LY foi um ECR conduzido por Connolly et al., em 181.113 pacientes com FA com risco aumentado para AVE com o intuito de comparar a eficácia de duas doses de dabigatran (110mg e 150mg, administradas duas vezes ao dia) versus a varfarina na prevenção de AVE e embolismo sistêmico. O desfecho ocorreu em 182 pacientes recebendo 110mg de dabigatran, 134 pacientes recebendo 150mg de dabigatran e 199 pacientes recebendo varfarina. Ambas as doses de dabigatran foram não inferiores a varfarina em termos de eficácia ( $p < 0,001$ ). Apenas a dose de 150mg foi superior ( $p < 0,001$ ).<sup>(18)</sup>

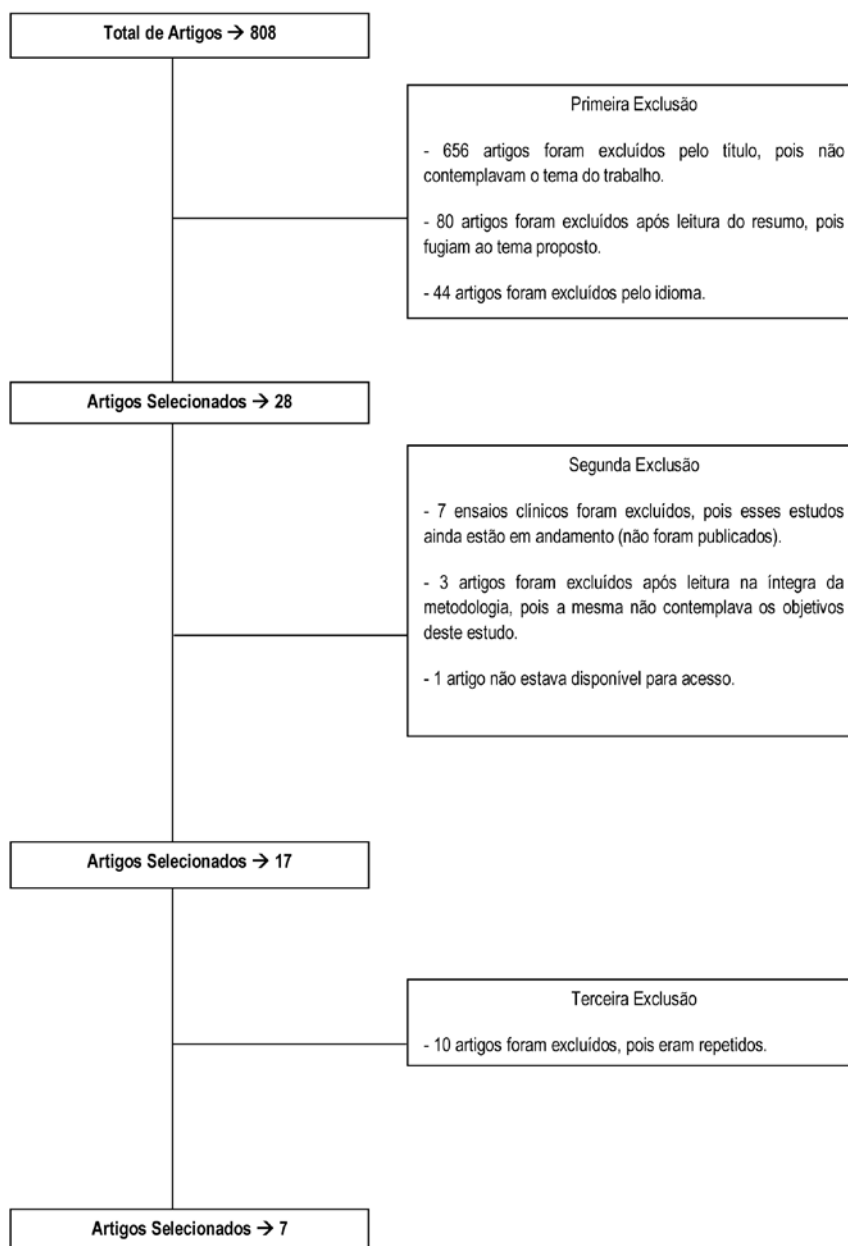
O estudo J-ROCKET AF foi um ECR realizado por Hori et al., inteiramente no Japão que contemplou 1.280 pacientes com FA e risco para AVE. Teve como objetivo avaliar a eficácia da rivaroxabana (dose de 15mg), em comparação com a varfarina na prevenção de AVE e embolismo sistêmico. Nos resultados, verificou-se que na análise per protocol, o desfecho ocorreu em 11 pacientes no grupo da rivaroxabana versus 22 no grupo da varfarina ( $p = 0,05$ ). Na análise por intenção de tratar, a taxa do desfecho foi maior no grupo da varfarina, mas sem significância estatística.<sup>(19)</sup>

**Tabela 2.** Número de artigos encontrados segundo bases de dados. Setembro, 2013

Base de dados	Estratégia de busca inicial*		Estratégia de busca modificada†	
	Base de dados	Total de artigos	Base de dados	Total de artigos
PubMed		264	LILACS	5
Scopus		181	SciELO	4
Web of Science		316	Cochrane CENTRAL	38
LILACS		0		
SciELO		0		
Cochrane CENTRAL		0		

(\*) (rivaroxaban OR apixaban OR dabigatran) and atrial fibrillation and (stroke OR thromboembolism OR thromboembolic events) and clinical trial; (†) (rivaroxaban OR apixaban OR dabigatran) and atrial fibrillation.

Fonte: autores.



**Figura 1.** Fluxograma da seleção dos estudos.

Fonte: autores.

**Tabela 3.** Avaliação da qualidade dos estudos (Escala Downs & Black<sup>(18)</sup>)

Estudo	Informação (Máximo: 11 pontos)	Validade externa (Máximo: 3 pontos)	Validade interna (Máximo: 13 pontos)	Poder estatístico (Máximo: 5 pontos)	Total de pontos (Máximo: 32 pontos)
Connolly et al. <sup>(15)</sup>	8/11	2/3	11/13	5/5	26
Patel et al. <sup>(16)</sup>	8/11	2/3	11/13	5/5	26
Granger et al. <sup>(17)</sup>	8/11	2/3	11/13	5/5	26
Connolly et al. <sup>(18)</sup>	8/11	2/3	10/13	5/5	25
Hori et al. <sup>(19)</sup>	8/11	2/3	11/13	0/5	21
Ezekowitz et al. <sup>(20)</sup>	7/11	2/3	7/13	0/5	16
Ogawa et al. <sup>(21)</sup>	6/11	2/3	7/13	0/5	15

Fonte: autores.

**Tabela 4.** Características dos estudos selecionados para a revisão sistemática

Estudo	Ano	Local	Desenho do Estudo	Nível de significância adotado	Amostra	Intervenção	Desfecho (AVE e embolismo sistêmico)
AVERROES <sup>(15)</sup>	Setembro de 2007 a dezembro de 2009 (publicado em 2011)	522 centros de pesquisa em 36 países	ECR multicêntrico, duplo cego e duplo mascarado, fase 3	$\alpha=0,05$	5.599 pacientes	Apixabana 5mg (duas vezes ao dia) x Ácido Acetilsalicílico (AAS, dose de 81 a 324mg por dia)	Apixabana (51 eventos) x AAS (113 eventos) – HR: 0,45; IC 95%: 0,32-0,62; p<0,001.
ROCKET AF <sup>(16)</sup>	Dezembro de 2006 a maio de 2010 (publicado em 2011)	1.178 centros em 45 países	ECR multicêntrico, duplo cego, duplo mascarado, fase 3	$\alpha=0,05$	14.264 pacientes	Rivaroxabana 20mg x Varfarina (dose ajustada para INR de 2-3)	Análise per protocolo: rivaroxabana (188 eventos) x varfarina (241 eventos) – HR: 0,79; IC 95%: 0,66-0,96; p<0,001 para não inferioridade. Análise por intenção de tratar: rivaroxabana (269 eventos) x varfarina (306 eventos) – HR: 0,88; IC 95%: 0,74-1,03; p<0,001 para não inferioridade.
ARISTOTLE <sup>(17)</sup>	Dezembro de 2006 a abril de 2010 (publicado em 2011)	1.034 centros em 39 países	ECR multicêntrico, duplo cego, duplo mascarado, fase 3	$\alpha=0,05$	18.201 pacientes	Apixabana 5mg (duas vezes ao dia) x Varfarina 2mg (dose ajustada para INR de 2-3)	Apixabana (212 eventos, 1,27%/ano) x Varfarina (265 pacientes, 1,6%/ano) – HR: 0,79; IC 95%: 0,66-0,95; p<0,001 para não inferioridade e p=0,01 para superioridade.
RE-LY <sup>(18)</sup>	Dezembro de 2005 a março de 2009 (publicado em 2009)	951 centros em 44 países	ECR multicêntrico, parcialmente cego, fase 3	$\alpha=0,05$	18.113 pacientes	Dabigatrana em doses de 110mg e 150mg (administradas duas vezes ao dia) x Varfarina (1mg, 3mg ou 5mg, com dose ajustada para INR de 2-3)	Dabigatrana 110mg (182 eventos, 1,53%/ano) x Varfarina (199 pacientes, 1,66%/ano) – RR: 0,91; IC 95%: 0,74-1,11; p=0,34 para superioridade e p<0,001 para não inferioridade. Dabigatrana 150mg (134 eventos, 1,11%/ano) x Varfarina (199 pacientes, 1,66%/ano) – RR: 0,66; IC 95%: 0,53-0,83; p<0,001 para superioridade e para não inferioridade. Dabigatrana 150mg (134 eventos) x Dabigatrana 110mg (182 eventos) – RR: 0,73; IC 95%: 0,58-0,91; p=0,005.
J-ROCKET AF <sup>(19)</sup>	Junho 2007 a janeiro de 2010 (publicado em 2012)	167 centros no Japão	ECR duplo cego, duplo mascarado e multicêntrico	$\alpha=0,05$	1.280 pacientes	Rivaroxabana 15mg (uma vez ao dia) x Varfarina (dose ajustada para INR de 2-3 (<70 anos) ou de 1,6-2,6 ( $\geq$ 70 anos))	Análise per protocolo: rivaroxabana (11 eventos, 1,26%/ano) x varfarina (22 eventos, 2,61%/ano) – HR: 0,49; IC 95%: 0,24-1; p=0,05. Análise por intenção de tratar: taxa do desfecho maior no grupo da varfarina, mas sem significância estatística.

ECR: ensaio clínico randomizado; HR: hazard ratio; IC: intervalo de confiança; INR: índice de normatização internacional; RR: risco relativo.

Fonte: autores.

### Resultados dos ECRs selecionados quanto a ocorrência de AVEi

Comparando-se os resultados de eficácia dos NOACs na prevenção de AVEi, verificou-se que a apixabana, no estudo AVERROES, mostrou-se associada a menos eventos quando comparada ao AAS (35 x 93 eventos, respectivamente, p<0,001).<sup>(15)</sup> No

estudo ARISTOTLE, os autores avaliaram o AVEi juntamente com outros tipos de AVE, exceto AVE hemorrágico (AVEh). No grupo da apixabana, houve 162 casos de AVEi, enquanto que no da varfarina ocorreram 175 casos. A análise estatística deste resultado, contudo, não revelou significância (p=0,42).<sup>(17)</sup> Com relação à rivaroxabana, no estudo ROCKET AF, este medicamen-

to esteve associado a menos AVEi em comparação a varfarina (149 x 161 eventos, respectivamente,  $p=0,581$ ).<sup>(16)</sup> Já no estudo J-ROCKET AF, houve menos AVEi no grupo da rivaroxabana (7) em comparação com o da varfarina (17) (Hazard Ratio: 0,4 (0,17-0,96)).<sup>(19)</sup> Dabigatran 150mg, no estudo RE-LY, esteve associada a menor incidência do desfecho combinado AVEi e AVE inespecífico (exceto AVEh) em comparação com a varfarina (111 x 142 eventos,  $p=0,03$ ).<sup>(18)</sup>

### Resultados dos ECRs selecionados quanto aos efeitos adversos dos NOACs

Verificou-se que no estudo AVERROES houve uma maior taxa de sangramento severo entre os pacientes que utilizaram apixabana (44 eventos) versus AAS (39) ( $p=0,57$ ). Com relação aos sangramentos menores, houve maior ocorrência deles no grupo do apixaban ( $p=0,05$ ).<sup>(15)</sup> Já no estudo ARISTOTLE, as hemorragias graves ocorreram em 327 pacientes no grupo da apixabana comparados com 462 no grupo da varfarina ( $p<0,001$ ). A taxa de hemorragia intracraniana foi 0,33%/ano no grupo do apixabana e 0,8%/ano no grupo da varfarina ( $p<0,001$ ).<sup>(17)</sup> A apixabana foi associada com menos efeitos adversos sérios (22% versus 27% no grupo do AAS,  $p<0,001$ ) no estudo AVERROES.<sup>(15)</sup> Já Granger et al mostraram que os eventos adversos ocorreram em frequência semelhante nos dois grupos (apixabana e varfarina), embora a apixabana tenha apresentado um perfil de efeitos adversos aceitável.<sup>(17)</sup>

Com relação à rivaroxabana, no estudo ROCKET AF, hemorragias graves e sangramentos pequenos e relevantes clinicamente ocorreram em 1.475 pacientes no grupo da rivaroxabana versus 1.449 pacientes no da varfarina ( $p=0,44$ ). Hemorragia intracraniana foi significativamente menos frequente no grupo da rivaroxabana ( $p=0,02$ ). Verificou-se também que hemorragia grave oriunda do trato gastrointestinal (TGI) foi mais comum no grupo da rivaroxabana, com 224 eventos, comparado a 154 no grupo da varfarina ( $p<0,001$ ).<sup>(16)</sup> Já o estudo J-ROCKET AF mostrou que houve menos hemorragias intracranianas fatais no grupo da rivaroxabana. A incidência de efeitos adversos, nesse estudo, foi semelhante nos dois grupos.<sup>(19)</sup>

Connolly et al., mostraram no estudo RE-LY que as taxas de hemorragias fatal e intracraniana e de pequenos sangramentos foram maiores no grupo da varfarina do que nos grupos da dabigatran ( $p<0,05$ ). Contudo, houve uma maior taxa de hemorragia gastrointestinal grave com dabigatran 150mg comparado com a varfarina ( $p<0,05$ ). No que concerne aos efeitos adversos, Connolly et al., verificaram que o efeito adverso significativamente mais comum com a dabigatran foi a dispepsia. Este sintoma ocorreu em 348 pacientes no grupo da varfarina (5,8%), em 707 no grupo da dabigatran 110mg (11,8%) e em 688 no grupo dabigatran 150mg (11,3%) ( $p<0,001$  para ambas as comparações).<sup>(18)</sup>

### DISCUSSÃO

Os estudos avaliados mostraram que os novos anticoagulantes orais são eficazes na prevenção de AVE e de fenômenos tromboembólicos em pacientes com FA. Connolly et al., e Granger et

al., revelaram que a apixabana foi superior ao AAS e a varfarina, respectivamente, na prevenção desse desfecho.<sup>(15,17)</sup> Contudo, o estudo AVERROES apresenta limitação por ter sido interrompido precocemente, uma vez que, segundo os autores, houve excesso de benefício da apixabana.<sup>15</sup> Estudos interrompidos antes do término estabelecido podem superestimar o benefício do tratamento em questão. Vieses podem ocorrer em decorrência de flutuações na estimativa do efeito do tratamento, principalmente em fase precoce do estudo.<sup>(22)</sup>

Conforme mostram outros estudos, o AAS tem eficácia limitada na prevenção de AVE em pacientes com FA.<sup>(11)</sup> O AAS sozinho ou usado junto com o clopidogrel é menos efetivo do que a varfarina e tem sido recomendado quando o risco de AVE é baixo ou quando os pacientes com FA não podem fazer uso de varfarina.<sup>(6)</sup> Dogliotti et al., em uma meta-análise, mostraram que o AAS foi a segunda pior alternativa do “*ranking*” de drogas usadas em prevenção de AVE e tromboembolismo, atrás apenas do grupo controle (sem medicamento)<sup>(23)</sup>.

A dabigatran (150mg) mostrou-se superior a varfarina na prevenção de AVE e fenômenos tromboembólicos no estudo RE-LY. Este ensaio clínico, contudo, foi aberto no grupo da varfarina<sup>(18)</sup>. A falta de mascaramento pode acarretar em vieses de aferição e avaliação dos resultados.

Patel et al mostraram que a rivaroxabana é não inferior a varfarina na prevenção de AVE e de tromboembolismo sistêmico.<sup>(16)</sup> Hori et al., mostraram que esse mesmo desfecho ocorreu em menor frequência no grupo da rivaroxabana, mas este resultado apresentou p-valor limítrofe ( $p=0,05$ ). Este último estudo teve, no entanto, uma pequena amostra, o que limita o poder do estudo.<sup>(19)</sup>

Outras revisões sistemáticas mostraram resultados semelhantes. Miller et al, em uma metanálise, mostraram que os NOACs foram no mínimo não inferiores a varfarina em relação ao desfecho combinado AVE e embolismo sistêmico. Nesse estudo, destacou-se que apixabana e dabigatran 150mg também se mostraram superiores a varfarina, para o mesmo desfecho. Quando os dados dos ensaios clínicos foram avaliados em conjunto, os pacientes randomizados para o grupo dos novos anticoagulantes tiveram uma redução relativa do risco de 22% para o mesmo desfecho. Os NOACs também foram associados a menor risco para desfechos secundários, como AVEi e AVE não identificado, AVEh e mortalidade vascular, em comparação com a varfarina.<sup>(24)</sup> Schneeweiss et al., compararam a eficácia da rivaroxabana, dabigatran e apixabana com a da varfarina usando o método de comparação indireta ajustada. Os autores não encontraram diferenças estatisticamente significantes entre as drogas no que concerne à eficácia da prevenção de AVE e tromboembolismo sistêmico, embora a apixabana e a dabigatran tenham sido numericamente superiores a rivaroxabana.<sup>(25)</sup>

Considerando os valores numéricos do evento AVEi em cada estudo, todos os NOACs estiveram associados a menos eventos em relação aos grupos controle. Contudo, nem todos os estudos apresentaram significância estatística no que concerne a estes achados, o que pode suscitar dúvidas com relação à eficácia deles na prevenção de AVEi, que é um dos principais objetivos da terapia com anticoagulantes orais em FA.

Com relação à ocorrência de sangramentos, houve variações entre os estudos. No estudo ARISTOTLE, a apixabana esteve associada a uma menor taxa de sangramento em comparação com a varfarina, com significância estatística.<sup>(17)</sup> Já no estudo RELY, apenas a dose de 110mg de dabigatrana foi associada com significância estatística à menor ocorrência de sangramento severo em comparação com a varfarina. Convém destacar que neste ensaio clínico a taxa de sangramento do TGI foi significativamente maior com dabigatrana 150mg.<sup>(18)</sup> A dispepsia foi o efeito adverso da dabigatrana que ocorreu com maior frequência, podendo ser em parte explicada pela formulação da dabigatrana, que contém ácido tartárico, o qual cria um ambiente ácido com o intuito de aumentar a absorção do fármaco, independentemente do pH gástrico.<sup>(15)</sup> O uso concomitante de dabigatrana com inibidores de bombas de prótons reduz a biodisponibilidade dela em 20%, o que não é considerado clinicamente significativo nem requer ajuste de dosagem.<sup>(11)</sup>

Com relação à rivaroxabana, ocorreu uma variação nos estudos ROCKET AF e J-ROCKET AF em relação ao sangramento gastrointestinal. Ele foi maior e significativo com a rivaroxabana no estudo ROCKET AF enquanto que em J-ROCKET AF ele tendeu a ser maior com a varfarina. Contudo, J-ROCKET AF envolveu uma amostra populacional menor que no ROCKET AF, o que representa uma limitação à extrapolação dos resultados encontrados.<sup>(16,19)</sup> Além disso, J-ROCKET AF estudou apenas a população japonesa, o que possibilita a inferência de que diferenças étnicas podem ter contribuído para a divergência dos resultados.<sup>(19)</sup>

Um fator que contribui para o aumento da incidência de hemorragia gastrointestinal com NOACs consiste no fato de que enquanto a varfarina requer biotransformação no fígado para se tornar ativa, os novos agentes estão presentes nas fezes como formas ativas. Dessa forma, é necessário muito cuidado ao usar esses agentes em pacientes com história e/ou alto risco de hemorragia gastrointestinal.<sup>(26)</sup>

As atuais evidências apontam para reduções significativas nos sangramentos intracranianos com o uso dos NOACs. O mecanismo desse efeito de redução da incidência de hemorragia intracraniana com os NOACs parece envolver moléculas transportadoras de membrana, como glicoproteína-P (P-gp) na barreira hematoencefálica, mas ainda precisa ser melhor elucidado.<sup>(11)</sup>

Nos estudos apresentados, verificou-se que o uso dos NOACs não se estende a todos os pacientes com FA, mas somente aqueles com FA não valvular. Quanto à definição da população não valvular, não houve homogeneidade entre os estudos. Os critérios de exclusão de doença valvar diferiram entre eles. Nos estudos ROCKET AF, J-ROCKET AF e ARISTOTLE, pacientes com estenose mitral com repercussão hemodinâmica e prótese valvar foram excluídos.<sup>(16-17,19)</sup> No estudo ROCKET AF, contudo, foram incluídos pacientes com anuloplastia com ou sem anel protético, comissurotomia e/ou valvuloplastia.<sup>(16)</sup> No estudo RE-LY, foram excluídos pacientes com história de qualquer doença valvular.<sup>(18)</sup> No estudo AVERROES, foram excluídos pacientes com doença valvular que necessitava de cirurgia.<sup>(15)</sup> Dessa forma, verifica-se que não foram excluídos nestes estudos pacientes com valvulopatias sem repercussão hemodinâmica

(leves), com exceção de estenose mitral e cirurgia valvar, sendo os NOACs, portanto, possivelmente uma alternativa na anticoagulação desses pacientes.

Os NOACs apresentam vantagens em relação aos antagonistas da vitamina K (VKA), pois são menos susceptíveis a interações com alimentos e são utilizados em doses fixas. Em decorrência da sua alta biodisponibilidade e farmacocinética previsível, uma rotina de monitorização do efeito anticoagulante não é necessária, oferecendo maior comodidade ao paciente.<sup>(6,10)</sup> Além disso, eles atingem o efeito anticoagulante rapidamente, eliminando a necessidade de heparina parenteral no início do tratamento.<sup>(12)</sup>

Estudos também mostram que há benefícios com o uso de inibidores diretos da trombina na redução da inflamação na placa aterosclerótica. FA é comumente encontrada em pacientes que apresentam aterosclerose. Células inflamatórias contribuem para a instabilidade das placas. O receptor de trombina PAR1 (receptor ativado por protease) é essencial para o recrutamento de leucócitos e inflamação e seu recrutamento de células nas placas ateroscleróticas pode ser inibido por antagonistas da trombina.<sup>(3)</sup>

Os NOACs, todavia, não constituem estratégias anticoagulantes ideais, pois apresentam limitações. A falta de monitorização regular do efeito anticoagulante impossibilita avaliar se os níveis do medicamento estão subterapêuticos ou supratrapêuticos, impedindo, assim, a obtenção de dados que revelem à propensão de hemorragia ou de trombose no paciente.<sup>(3,23)</sup> Outro problema é a ausência de antídotos específicos, o que compromete o seu uso, especialmente em pacientes com alto risco de hemorragia ou em casos de trauma ou cirurgia de emergência.<sup>(23,27)</sup>

Alguns dos NOACs requerem duas tomadas diárias (apixabana e dabigatrana) o que prejudica a eficácia do tratamento se o paciente utilizar o medicamento arbitrariamente.<sup>(3)</sup> Além disso, as meias vidas desses medicamentos tornam-se mais prolongadas na insuficiência renal. Na literatura, há relatos de sangramento excessivo em pacientes idosos com disfunção renal, o que levanta dúvidas se o perfil de segurança desse medicamento avaliado experimentalmente se confirma na prática clínica.<sup>(23)</sup> Há também variação na interação do CYP450 e P-gp com essas drogas, o que pode acarretar em interações medicamentosas com o uso de substâncias inibidoras ou indutoras dessas proteínas.<sup>(5,11)</sup> O custo dos NOACs também é um fator limitante ao seu uso. Provavelmente, muitos pacientes serão relutantes por não terem condições financeiras de adquirir estes medicamentos.<sup>(27-28)</sup>

Esta revisão sistemática apresentou limitações diante da escassez de estudos envolvendo os NOACs. Além disso, os estudos avaliados foram heterogêneos entre si, não permitindo a realização de uma metanálise. Eles avaliaram medicamentos distintos e algumas divergências encontradas podem ser decorrentes justamente deste fato. Houve diferenças também com relação ao desenho de estudo e a amostra populacional envolvida. Estudos abertos foram incluídos, o que pode acarretar em viés e superestimativa de benefício. Outra limitação diz respeito ao desfecho avaliado, que foi um desfecho combinado (AVE e embolismo sistêmico), o qual pode apresentar resultados favoráveis em decorrência de apenas um dos componentes. A falta de estudos que comparem os NOACs entre si também constituiu um fator

limitante à análise da eficácia desses medicamentos, razão pela qual este estudo restringiu-se a descrever os resultados dos ECRs selecionados.

## CONCLUSÕES

Os ECRs selecionados mostraram que a rivaroxabana foi não inferior à varfarina quanto à prevenção de AVE e/ou fenômenos tromboembólicos em portadores de FA, enquanto que a apixabana e a dabigatrana 150mg mostraram-se superiores em relação à mesma. Quanto à ocorrência de sangramentos, houve menor incidência de hemorragia intracraniana com os NOACs quando comparados à varfarina. A apixabana esteve associada a menor taxa de qualquer sangramento em comparação à varfarina. Já rivaroxabana e dabigatrana apresentaram maior tendência a sangramento do TGI do que a varfarina. Pacientes com estenose mitral, prótese valvar ou cirurgia valvar foram excluídos dos estudos avaliados, não havendo, portanto, embasamento científico para a indicação do uso de NOACs nestas condições clínicas.

São necessários mais estudos, com maior tempo de acompanhamento, para preencher as lacunas do conhecimento quanto à eficácia e segurança desta nova classe promissora de anticoagulantes orais para a prevenção de AVE e/ou fenômenos tromboembólicos em portadores de FA.

## REFERÊNCIAS

1. Eyken EB, Moraes CL. Prevalência de fatores de risco para doenças cardiovasculares entre homens de uma população urbana do Sudeste do Brasil. *Cad Saúde Pública*. 2009; 25(1):111-23.
2. Gus I, Fischmann A, Medina C. Prevalence of risk factors for coronary artery disease in the brazilian state of Rio Grande do Sul. *Arq Bras Cardiol*. 2002;78(5):484-90.
3. Schirmer SH, Baumhäkel M, Neuberger HR, Hohnloser SH, van Gelder IC, Lip GY, et al. Novel anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation: current clinical evidence and future developments. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56 (25):2067-76.
4. Zimmerman LI, Fenelon G, Martinelli Filho M, Grupi C, Atié J, Lorga Filho A, et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Diretrizes brasileiras de fibrilação atrial. *Arq Bras Cardiol*. 2009;92(6 Suppl 1): 1-42.
5. Ganjehei L, Wilson JM. Anticoagulants for stroke prevention in nonvalvular atrial fibrillation: new agents and an updated understanding. *Tex Heart Inst J*. 2012;39(4):517-25.
6. Norgard NB, DiNicolantonio JJ, Topping TJ, Wee B. Novel anticoagulants in atrial fibrillation stroke prevention. *Ther Adv Chronic Dis*. 2012;3(3):123-36.
7. Potpara TS, Lip GY. Current therapeutic strategies and future perspectives for the prevention of arterial thromboembolism: focus on atrial fibrillation. *Curr Pharm Des*. 2010;16(31):3455-71.
8. Sobieraj-Teague M, O'Donnell MB, Eikelboom J. New anticoagulants for atrial fibrillation. *Semin Thromb Hemost*. 2009;35(5):515-24.
9. Bauer KA. Recent progress in anticoagulant therapy: oral direct inhibitors of thrombin and factor Xa. *J Thromb Haemost*. 2011; 9 Suppl 1:12-9.
10. Graf L, Tsakiris DA. Anticoagulant treatment: the end of the old agents? *Swiss Med Wkly*. 2012;142: w13684.
11. Ru San T, Chan MY, Wee Siang T, Kok Foo T, Kheng Siang N, Lee SH, et al. Stroke prevention in atrial fibrillation: understanding the new oral anticoagulants dabigatran, rivaroxaban, and apixabana. *Thrombosis*. 2012; 2012:108983.
12. Zikria J, Ansell J. Oral anticoagulation with Factor Xa and thrombin inhibitors: Is there an alternative to warfarin? *Discov Med*. 2009;8(43):196-203.
13. Riva N, Lip GY. A new era for anticoagulation in atrial fibrillation. *Pol Arch Med Wewn*. 2012;122(1-2): 45-53.
14. Downs SH, Black N. The feasibility of creating a checklist for the assessment of the methodological quality both of randomised and non-randomised studies of health care interventions. *J Epidemiol Community Health*. 1998;52(6):377-84.
15. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, Diener HC, Hart R, Golitsyn S, Flaker G, Avezum A, Hohnloser SH, Diaz R, Talajic M, Zhu J, Pais P, Budaj A, Parkhomenko A, Jansky P, Commerford P, Tan RS, Sim KH, Lewis BS, Van Mieghem W, Lip GY, Kim JH, Lanus-Zanetti F, Gonzalez-Hermosillo A, Dans AL, Munawar M, O'Donnell M, Lawrence J, Lewis G, Afzal R, Yusuf S; AVERROES Steering Committee and Investigators. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;364(9):806-17. Comment in: *Expert Opin Investig Drugs*. 2012;21(8):1235-9; *Ann Intern Med*. 2011;154(8):JC4-3; *Evid Based Med*. 2011;16(6):187-8; *N Engl J Med*. 2011;364(24):2362-3; author reply 2363-4; *N Engl J Med*. 2011;364(24):2363; author reply 2363-4.
16. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, Breithardt G, Halperin JL, Hankey GJ, Piccini JP, Becker RC, Nessel CC, Paolini JF, Berkowitz SD, Fox KA, Califf RM; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(10):883-91. Comment in: *Kardiol Pol*. 2012;70(1):102-3; *Evid Based Med*. 2012;17(5):148-9; *Rev Cardiovasc Med*. 2012;13(1):e46-8; *Internist (Berl)*. 2012; 53(7):893-6; *N Engl J Med*. 2011;365(11):1052-4; *Cardiovasc J Afr*. 2014;25(4):196; *Ann Intern Med*. 2012;156(2):JC1-2, JC1-3; *N Engl J Med*. 2011;365(24):2334-5; author reply 2335; *Nat Rev Cardiol*. 2011;8(11):608; *N Engl J Med*. 2011;365(10):952-3; *Praxis (Bern 1994)*. 2011;100(24):1501-2; *Am Fam Physician*. 2012;85(6):577-86.
17. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, Al-Khalidi HR, Ansell J, Atar D, Avezum A, Bahit MC, Diaz R, Easton JD, Ezekowitz JA, Flaker G, Garcia D, Geraldes M, Gersh BJ, Golitsyn S, Goto S, Hermosillo AG, Hohnloser SH, Horowitz J, Mohan P, Jansky P, Lewis BS, Lopez-Sendon JL, Pais P, Parkhomenko A, Verheugt FW, Zhu J, Wallentin L; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(11):981-92. Comment in: *Rev Cardiovasc Med*. 2012;13(1):e46-8; *Nat Rev Cardiol*. 2011;8(11):607; *N Engl J Med*. 2012;366(1):88; author reply 89; *J Neurol*. 2011;258(11):2107-9; See comment in PubMed Commons below *Expert Opin Investig Drugs*. 2012;21(8):1235-9; *Rev Clin Esp*. 2012;212(4):208; *N Engl J Med*. 2011;365(11):1052-4; *Internist (Berl)*. 2012;53(7):893-6; See comment in PubMed Commons below *Kardiol Pol*. 2012; 70(2):196-8; *Ann Intern Med*. 2012;156(2):JC1-2, JC1-3.
18. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, Pogue J, Reilly PA, Themeles E, Varrone J, Wang S, Alings M, Xavier D, Zhu J, Diaz R, Lewis BS, Darius H, Diener HC, Joyner CD, Wallentin L; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361(12):1139-51. Erratum in: *N Engl J Med*. 2010;363(19):1877. Comment in: *N Engl J Med*. 2011;365(11):1052-4; *Curr Cardiol Rep*. 2011;13(5):



- 357-60; *N Engl J Med.* 2011;365(10):952-3; *N Engl J Med.* 2009; 361(27):2672; author reply 2674-5; *Ann Intern Med.* 2010; 152(2):JC1-2.; *N Engl J Med.* 2009;361(27):2671; author reply 2674-5; *Postgrad Med.* 2010;122(4):230-1; *N Engl J Med.* 2010; 363(19):1875-6; *Internist (Berl).* 2011;52(4):462-3, 465.
19. Hori M, Matsumoto M, Tanahashi N, Momomura S, Uchiyama S, Goto S, Izumi T, Koretsune Y, Kajikawa M, Kato M, Ueda H, Iwamoto K, Tajiri M; J-ROCKET AF study investigators. Rivaroxaban vs. warfarin in Japanese patients with atrial fibrillation – the J-ROCKET AF study. *Circ J.* 2012;76(9):2104-11. Comment in: *Circ J.* 2013;77(10):2637; *Circ J.* 2012;76(9):2086-7; *Circ J.* 2013;77(10):2636.
  20. Ezekowitz MD, Reilly PA, Nehmiz G, Simmers TA, Nagarakanti R, Parcham-Azad K, et al. Dabigatran with or without concomitant aspirin compared with warfarin alone in patients with nonvalvular atrial fibrillation (PETRO Study). *Am J Cardiol.* 2007;100(9):1419-26.
  21. 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(8):1852-9. Comment in: *Circ J.* 2011;75(8):1819-20.
  22. Bassler D, Briel M, Montori VM, Lane M, Glasziou P, Zhou Q, Heels-Ansdell D, Walter SD, Guyatt GH; STOPIT-2 Study Group, Flynn DN, Elamin MB, Murad MH, Abu Elnour NO, Lampropulos JF, Sood A, Mullan RJ, Erwin PJ, Bankhead CR, Perera R, Ruiz Culebro C, You JJ, Mulla SM, Kaur J, Nerenberg KA, Schünemann H, Cook DJ, Lutz K, Ribic CM, Vale N, Malaga G, Akl EA, Ferreira-Gonzalez I, Alonso-Coello P, Urrutia G, Kunz R, Bucher HC, Nordmann AJ, Raatz H, da Silva SA, Tuche F, Strahm B, Djulbegovic B, Adhikari NK, Mills EJ, Gwadry-Sridhar F, Kirpalani H, Soares HP, Karanicolas PJ, Burns KE, Vandvik PO, Coto-Yglesias F, Chrispim PP, Ramsay T. Stopping randomized trials early for benefit and estimation of treatment effects: systematic review and meta-regression analysis. *JAMA.* 2010;303(12):1180-7. Comment in: *JAMA.* 2010;304(2):158; author reply 158-9; *JAMA.* 2010;304(2):157-8; author reply 158-9.
  23. Dogliotti A, Paolasso E, Giugliano RP. Current and new oral antithrombotics in non-valvular atrial fibrillation: a network meta-analysis of 79 808 patients. *Heart.* 2014;100(5):396-405. Comment in: *Ann Intern Med.* 2014;160(4):JC3.
  24. Miller CS, Grandi SM, Shimony A, Filion KB, Eisenberg MJ. Meta-analysis of efficacy and safety of new oral anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 2012;110(3):453-60. Comment in: *Ann Intern Med.* 2012;157(6):JC3-2.
  25. Schneeweiss S, Gagne JJ, Patrick AR, Choudhry NK, Avorn J. Comparative efficacy and safety of new oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2012;5(4):480-6.
  26. Connolly G, Spyropoulos AC. Practical issues, limitations, and periprocedural management of the NOAC's. *J Thromb Thrombolysis.* 2013;36(2):212-22.
  27. Steffel J, Braunwald E. Novel oral anticoagulants: focus on stroke prevention and treatment of venous thrombo-embolism. *Eur Heart J.* 2011;32 (16):1968-76.
  28. Assiri A, Al-Majzoub O, Kanaan AO, Donovan JL, Silva M. Mixed treatment comparison meta-analysis of aspirin, warfarin, and new anticoagulants for stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Clin Ther.* 2013;35(7):967-84.