

Análise da eficácia dos novos anticoagulantes orais na fibrilação atrial: uma revisão integrativa

Analysis of the effectiveness of new oral anticoagulants in atrial fibrillation: a
literature review

Análisis de la efectividad de los nuevos anticoagulantes orales en la fibrilación
auricular: revisión de la literatura

Emir Syagha^{1*}, MarluCIA do Nascimento Nobre¹.

RESUMO

Objetivo: Analisar e revisar a eficácia dos Novos Anticoagulantes Orais (NACOs) na Fibrilação Atrial. **Métodos:** Revisão integrativa da literatura realizada a partir da pesquisa na base de dados Pubmed, utilizando as palavras chaves. Pela pesquisa, foi realizada uma seleção de artigos com base nos critérios de inclusão e posteriormente feita uma análise qualitativa dos artigos para seleção final. **Resultados:** Diante disso, é possível observar a segurança e a eficácia dos Novos Anticoagulantes Orais na Fibrilação Atrial, com superioridade em relação à varfarina porque diminui a necessidade de acompanhamento frequente quanto ao coagulograma e aos seus efeitos adversos. Observou-se que os riscos de AVC isquêmico e sangramentos foram maiores naqueles pacientes em uso de antagonistas da vitamina K e a mortalidade por quaisquer outras causas foi menor com os NACOs. **Considerações finais:** Apesar disso, são necessários mais estudos para investigar sua eficácia em outros contextos clínicos e diante de outras patologias no que tange a distúrbios pro-coagulantes.

Palavras-chave: Anticoagulantes, Fibrilação atrial, Eficácia.

ABSTRACT

Objective: To analyze and review the effectiveness of New Oral Anticoagulants (NACOs) in Atrial Fibrillation. **Methods:** Integrative literature review carried out from the search in the Pubmed database, using key words. For the research, a selection of articles was carried out based on the inclusion criteria and later a qualitative analysis of the articles for final selection was made. **Results:** Therefore, it is possible to observe the safety and efficacy of New Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation, with superiority in relation to warfarin because it reduces the need for frequent follow-up regarding the coagulogram and its adverse effects. It was observed that the risks of ischemic stroke and bleeding were higher in those patients using vitamin K antagonists and mortality from any other causes was lower with the OACs. **Final considerations:** Despite this, further studies are needed to investigate its effectiveness in other clinical contexts and in the face of other pathologies with regard to pro-coagulant disorders.

Keywords: Anticoagulants, Atrial fibrillation, Efficacy.

RESUMEN

Objetivo: Analizar y revisar la eficacia de los nuevos anticoagulantes orales (NACO) en la fibrilación auricular. **Métodos:** Revisión integrativa de la literatura realizada a partir de la búsqueda en la base de datos Pubmed,

¹ Universidade Federal do Amazonas (UFAM), Manaus - AM. *E-mail: emirsyagha@gmail.com

utilizando palavras chave. Para la investigación se realizó una selección de artículos en base a los criterios de inclusión y posteriormente se realizó un análisis cualitativo de los artículos para la selección final. **Resultados:** Por tanto, es posible observar la seguridad y eficacia de los Nuevos Anticoagulantes Orales en la Fibrilación Auricular, con superioridad en relación a la warfarina porque reduce la necesidad de un seguimiento frecuente del coagulograma y sus efectos adversos. Se observó que los riesgos de ictus isquémico y hemorragia eran mayores en los pacientes que usaban antagonistas de la vitamina K y la mortalidad por cualquier otra causa era menor con los ACO. **Consideraciones finales:** A pesar de ello, son necesarios más estudios para investigar su eficacia en otros contextos clínicos y frente a otras patologías con respecto a los trastornos procoagulantes.

Palabras clave: Anticoagulantes, Fibrilación auricular, Eficacia.

INTRODUÇÃO

A Fibrilação Atrial (FA) é a arritmia mais frequente na prática clínica, que ocorre quando anormalidades eletrofisiológicas geram propagações anormais dos impulsos elétricos do coração. É um importante problema de saúde pública, gerando déficit na qualidade de vida, devido sua consequência clínicas, como os fenômenos tromboembólicos e alterações da cognição (LORGA FILHO M, et al., 2013).

Nos EUA, estudos comprovam aumento significativo da prevalência de FA em 0,3% ao ano 1993 a 2007, em decorrência da melhora do tratamento de doenças subjacentes e aumento da expectativa de vida e também da melhoria nos exames de investigação. A prevalência da FA sofre influência quanto ao sexo, sendo a razão homem-mulher observada de aproximadamente 1.2:1 (ZHANG Y e YUAN YQ, et al., 2021).

Conforme estudos há uma evidente associação entre a FA e o risco de Acidente Vascular Cerebral (AVC) e mortalidade. Levando em conta consequências como alterações cognitivas, Insuficiência Cardíaca (IC) e implicações socioeconômicas. A FA foi considerada fator de risco independente para mortalidade em pacientes com IC, sendo, portanto, fator de importante implicação na vida do paciente, visto que pode gerar déficits funcionais e até mesmo morte (GONÇALVES AV, et al., 2020).

Êmbolos com origem cardíaca têm a FA como causa principal, representando 45% quando comparada com outras causas, como Infarto Agudo do Miocárdio (IAM), aneurismas ventriculares, e doença de válvulas cardíacas. Quanto ao mecanismo de trombose, sabe-se que a lentificação do fluxo na região atrial em conjunto com a estase sanguínea propicia formação de coágulos, que se acumulam e geram trombo. Esses trombos se deslocam e podem gerar embolia em diversos locais do corpo, sendo o cérebro o local de maior incidência (CINTRA FD e FIGUEIREDO MJO, 2021).

Portanto, a FA propicia em um estado pró-trombótico, no qual o atrito é lesado por tal alteração no fluxo sanguíneo libera citocinas inflamatórias (fator de necrose tumoral, interleucina 6, proteína C-reativa e outras), que prejudicam ainda mais os miócitos atriais com exposição do tecido colágeno na superfície, aumentando a adesão plaquetária e a deposição de fibrina, gerando uma reação em cascata. Por isso, é de extrema importância a intervenção de anticoagulação nesses pacientes, para evitar complicações embólicas (CARDOSO R e D'AVILA A, 2020).

Por muito tempo utilizaram-se os anticoagulantes antagonistas da vitamina K, como exemplo a Varfarina. No entanto, tais medicamentos têm diversas interações com outros fármacos e necessitam de um acompanhamento ambulatorial devido às alterações no anticoagulograma, como Tempo de Protrombina (TP) e Tempo de Trombina Parcial Ativada (TTPa). No início do século XXI, foram criados os Novos anticoagulantes Oraís, que beneficiavam os pacientes por menos interações medicamentosas e também não necessitavam de monitoramento devido ao seu mecanismo de ação (JESUS STUTZ V e NUNES CP, 2019).

Os Novos Anticoagulantes Oraís (NACO) possuem vários mecanismos de ação na cascata de coagulação. O inibidor direto da trombina, a dabigatrana, foi o primeiro NACO registrado e aprovado pelas agências de

saúde. Depois os inibidores do fator Xa, rivoraxabana, apixabana e edoxabana começaram a ser comercializados. Dentre suas principais vantagens, tem-se que possuem efeito terapêutico rápido, sem precisar de monitoramento ou ajustes frequentes de doses, sem contar com a baixa interação medicamentosa. No quesito eficácia, estudos demonstram eficiência semelhante ao da Varfarina e com menos efeitos adversos (FERNANDES CJCS, et al., 2016).

Diante do exposto, o objetivo deste artigo foi analisar a efetividade e os possíveis benefícios dos Novos Anticoagulantes Orais no tratamento de pacientes com FA, reduzindo riscos de doenças embólicas e consequentes prejuízos funcionais e cognitivos posteriormente.

MÉTODOS

A presente pesquisa se classifica como bibliográfica em função do uso exclusivo de fontes de bases de dados para a coleta das informações pertinentes ao objetivo proposto, ao passo que também é, predominantemente, qualitativa, na medida em que busca realizar a análise de eficácia de medicamentos, tendo por base conhecimentos teórico-empíricos, bem como é descritiva, pelo fito de desvendar a realidade estudada (ZANELLA LCH, 2013).

Nesse sentido, elaborou-se o planejamento do estudo obedecendo-se três fases especificadas por Prodanov CC e Freitas EC (2013): fase decisória, de escolha do tema e delimitação do problema; fase construtiva, voltada ao plano de pesquisa; e fase redacional, correspondente à sistematização da análise das informações encontradas e sua descrição.

No primeiro momento, referente à fase decisória, tomou-se por base o fato de que a FA é a arritmia cardíaca mais frequente, estimando-se sua prevalência em 1% da população, havendo patente associação entre a FA e o risco de AVC e se destacam seus percentuais que variam entre 20 e 22,8% dentre pacientes internados por insuficiência cardíaca, sendo considerada um grave problema de saúde pública, segundo a Associação Beneficente Síria (2020). Para tanto, surge a necessidade de investigação da eficácia dos novos anticoagulantes diante dessa patologia.

Quanto ao plano de pesquisa, inicialmente, foi feito o levantamento bibliográfico, a partir da pesquisa na plataforma PUBMED. Utilizando para a busca dos artigos referentes ao tema os seguintes descritores, associados por operadores booleanos: (New OR Direct) AND (Oral) AND (Anticoagulants OR Agents, Anticoagulant OR Anticoagulant OR Anticoagulant Agents OR Anticoagulant Drugs OR Anticoagulation Agents) AND (Atrial Fibrillation OR Atrial Fibrillation, Familiar OR Atrial Fibrillation, Paroxysmal OR Atrial Fibrillation, Persistent OR Atrial Fibrillations).

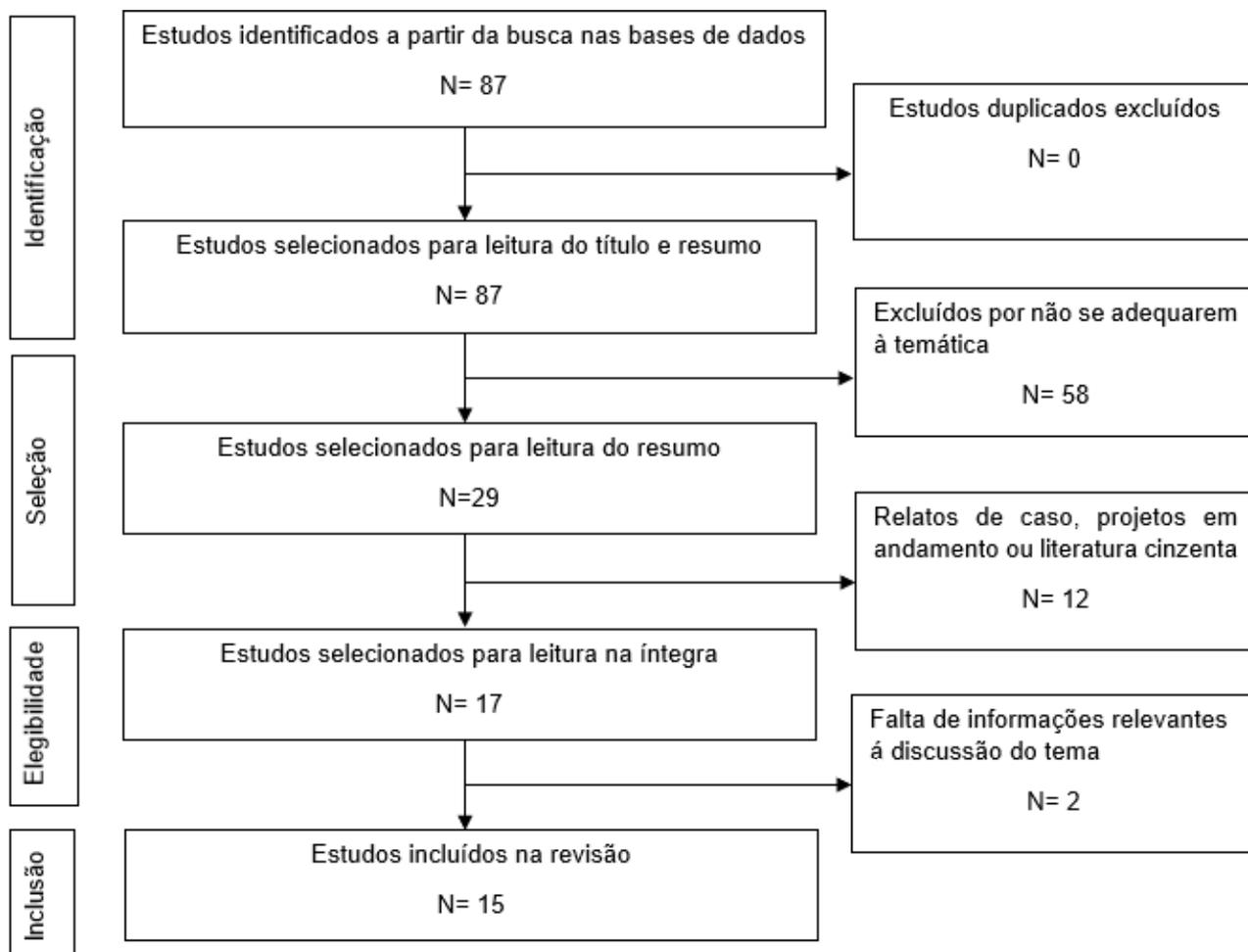
A seguir, foram administradas etapas para a seleção dos artigos científicos que compuseram a pesquisa, sendo elas: (a) instituição dos critérios de inclusão: revisões bibliográficas, revisões integrativas, ensaios clínicos randomizados, que abordem a temática, e exclusão: literatura cinzenta, relatos de caso, relatos de experiência; (b) leitura breve do título e resumo; (c) então, os artigos admitidos após as etapas anteriores passaram pela leitura integral, com concomitante análise crítica para a coleta dos dados relevantes ao estudo.

Ressalta-se ainda, que durante o desenvolvimento de tal pesquisa, em todas as etapas de sua confecção, foram respeitadas e cumpridas todas as normas éticas e profissionais em pesquisa científica.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Assim, como resultado da estratégia de busca realizada, foram encontrados 87 artigos completos e grátis em inglês e português no período de um ano, de 2020 a 2021, fazendo a retirada de 0 duplicadas encontradas, procedendo com a leitura de título e subtítulo foram descartados 58 estudos, dos 29 restantes, 12 foram descartados após leitura do resumo simples, dos 17 obtidos, 2 foram descartados após leitura da publicação na íntegra, sendo utilizados 15 artigos para confecção desse estudo como representado na **Figura 1**.

Figura 1 - Fluxograma da seleção dos estudos.



Fonte: Syagha E e Nobre MN, 2021.

Diante de tal acervo, instituiu-se a avaliação crítica de cada material selecionado, seguindo com a seleção e estruturação da redação com os dados mais pertinentes ao objetivo dessa pesquisa. Destacam-se como principais temáticas elencadas: os levantamentos comparativos entre a segurança e eficácia dos novos anticoagulantes orais e as classes mais antigas desses fármacos, bem como as possíveis adversidades clínicas que podem ser desencadeadas por seu uso, seja obedecendo as dosagens recomendadas para sua aplicação, seja em situações de sub ou hiperdosagem. No **Quadro 1**, lista-se os artigos encontrados com o autor e ano da publicação, objetivo da pesquisa e os resultados encontrados.

Quadro 1 - Identificação e descrição dos estudos por autor, ano da publicação, objetivo e resultados.

Autor (a), Ano	Objetivo	Principais resultados
ALTHUNIAN TA, et al., 2020	Comparar a eficácia e segurança de um medicamento na prática diária com os resultados de um estudo-alvo em questão, imitando rigorosamente em um estudo observacional as características do desenho do estudo.	Foram incluídos 25.473 usuários incidentes de rivaroxabana (n = 4.008) ou varfarina (n = 21.465). Assim como no estudo alvo, foi constatado a não inferioridade do rivaroxabana em relação à varfarina na prevenção de acidente vascular cerebral ou sistêmica em pacientes com FA em cuidados clínicos de rotina.
CAMM AJ, et al., 2020	O impacto da dosagem dos NACOs de acordo com orientação recomendada sobre a mortalidade por qualquer causa em pacientes com FA recém diagnosticada em 2 anos de acompanhamento.	A maioria dos pacientes (72,9%) recebeu a posologia recomendada, 23,2% estavam com subdosagem e 3,8% com sobredosagem. A dosagem não recomendada (subdosagem e superdosagem combinadas) em comparação com a dosagem recomendada foi associada a um maior risco de mortalidade por causas cardiovasculares, como IC e IAM.
CHEN IC, et al., 2021	Investigar a segurança e eficácia do apixaban com subdosagem em pacientes taiwaneses com FA não valvar.	Entre todos os pacientes, 826 (77%) pacientes foram classificados como o grupo de tratamento de "dose adequada por rótulo" enquanto 247 (23%) pacientes foram os "off-label" grupo de tratamento de dose reduzida. O grupo "off-label" não teve uma taxa de sangramento maior menor do que o grupo "dose adequada por rótulo" (4,8% vs 3,8%, razão de risco ajustada [HR] 1,20, intervalo de confiança de 95% [CI] (0,69–2,09), mas teve uma incidência não significativamente maior de eventos tromboembólicos (4,23% vs 3,05%, HR ajustado: 1,29, IC 95%: 0,71–2,34).
DUBNER, SJ, et al., 2020	Descrever as características basais de pacientes com FA em risco de acidente vascular cerebral com e sem histórico de insuficiência cardíaca (IC) e relatar resultados de 2 anos no subconjunto tratado com dabigatrana de um estudo prospectivo, global e observacional estudo (GLORIA-AF).	Um total de 15 308 pacientes elegíveis foram inscritos, incluindo 15 154 com estado conhecido de IC; destes, 3679 (24,0%) foram diagnosticados com IC, 11 475 (75,0%) não. Entre 4873 pacientes tratados com dabigatrana, 1169 (24,0%) tinham IC e 3658 (75,1%) não; o risco de acidente vascular cerebral era alto para 94,3% dos pacientes com IC e 85,8% sem, enquanto 6,0% e 7,0%, respectivamente, apresentavam alto risco de sangramento. As taxas de incidência de morte por todas as causas em pacientes tratados com dabigatrana com e sem IC, foram 4,76 vs. 1,80 por 100 pacientes-ano (PA), com taxas aproximadamente comparáveis de AVC (0,82 vs. 0,60 por 100 PA) e sangramento maior (1,20 vs. 0,92 por 100 PA).
DURAND M, et al., 2020	Comparar a segurança e eficácia dos NACOs (dabigatrana, rivaroxabana, apixabana) e varfarina para prevenção de AVC em fibrilação atrial não valvar no cenário canadense.	Incluímos 128.273 pacientes que iniciaram anticoagulação com NACOs (40.503 dabigatrana, 49.498 rivaroxabana e 38.272 apixabana) e 128.273 pacientes que iniciaram anticoagulação com varfarina. A HR combinada para AVC isquêmico ou embolização sistêmica comparando DOACs com varfarina foi 1,02 (intervalo de confiança de 95% [IC] 0,87-1,19). Os novos anticoagulantes orais foram associados a taxas mais baixas de sangramento maior (HR combinado 0,81, IC 95% 0,69 a 0,97), o desfecho composto (HR 0,81, IC 95% 0,74 a 0,89) e mortalidade por todas as causas (HR combinado 0,81, 95 % CI 0,78 a 0,85).

Autor (a), Ano	Objetivo	Principais resultados
EVANS A, et al., 2020	Coletar mais informações sobre a segurança e a utilização da rivaroxabana em uma gama mais ampla de grupos de pacientes na prática clínica de rotina.	O desfecho primário foi sangramento importante nos locais gastrointestinal, urogenital e intracraniano. Houve um total de 956 pacientes tratados com rivaroxabana para FA não valvar. A mediana de idade no coorte de FA não valvar com rivaroxabana foi de 76 anos, 53,6% eram do sexo masculino. O risco de sangramento maior em cada um dos locais primários gastrointestinal, urogenital e intracraniana durante o período de observação de 12 semanas foi baixa (0,2%; n = 2). O risco de sangramento importante em todos os locais foi de 1,0% (n = 10) a uma taxa de 5,5 eventos por 100 pacientes-ano.
JURIN I, et al., 2020	Investigar as diferenças nas características e resultados clínicos de pacientes recentemente diagnosticados com fibrilação atrial (FA) recebendo diferentes tipos de anticoagulantes em um ambiente da vida real.	Foram analisados 1000 prontuários de pacientes da instituição entre 2013 e 2018. Os pacientes que receberam varfarina tiveram mais fatores de risco tromboembólicos e hemorrágicos desfavoráveis do que os pacientes que receberam NACOs. Os riscos predeterminados de AVC e sangramento maior foram distribuídos de forma semelhante entre os grupos de dabigatrana, rivaroxabana e apixabana. Os pacientes que receberam varfarina tiveram menor tempo para sangramentos maiores, trombose e sobrevida em geral do que os pacientes que receberam NACOs.
KAPLAN RM, et al., 2020	Avaliar a eficácia e segurança em pacientes com fibrilação atrial tomando anticoagulantes orais de ação direta em todas as categorias de índice de massa corporal (IMC) em uma população contemporânea do mundo real.	De 7.642 pacientes, a média de idade foi de 69 ± 12 anos com uma mediana (intervalo interquartil) de acompanhamento de 3,8 (2,2-6,0) anos. Aproximadamente 22% tinham obesidade classe 1 e 19% tinham obesidade classe 2 ou 3. Os riscos de AVC foram semelhantes em pacientes com e sem obesidade (HR, 1,2; IC 95%, 0,5-2,9; e HR, 0,68; IC 95%, 0,23-2,0 para obesidade classe 1 e classe 2 ou 3 em comparação com IMC normal, respectivamente) O risco de hemorragia intracraniana também foi semelhante na obesidade classe 1 e classe 2 ou 3 em comparação com o IMC normal (HR, 0,64; IC 95%, 0,35-1,2; e HR, 0,66; IC 95%, 0,35-1,2, respectivamente).
KOZIEL M, et al., 2021	Descrever as características basais, os padrões de terapia antitrombótica e os fatores associados à prescrição de anticoagulante oral em pacientes com FA e ≥2 condições concomitantes, crônicas e mórbidas.	De 21.241 pacientes elegíveis, 15.119 (71,2%) tinham ≥2 condições concomitantes, crônicas e mórbidas. As proporções de pacientes com várias morbidades recebendo anticoagulantes orais não antagonistas da vitamina K (NOACs) e antagonistas da vitamina K (VKA) foram 60,2% e 23,6%, respectivamente. A proporção com FA paroxística foi de 57,0% no grupo NOAC e 45,4% no grupo VKA. A análise de regressão log-binomial multivariável encontrou os seguintes fatores associados à ausência de prescrição de anticoagulantes orais: padrão de FA (paroxística, persistente ou permanente), doença arterial coronariana, infarto do miocárdio, sangramento anterior, tabagismo e região (Ásia, América do Norte, ou Europa). Os fatores associados às prescrições de ACO foram idade, índice de massa corporal, função renal, hipertensão, história de sintomas de isquemia cerebral e ablação de FA.

Autor (a), Ano	Objetivo	Principais resultados
LORENZONI V, et al., 2021	Comparar as implicações econômicas de NACOs e VKAs usando dados de evidências do mundo real em pacientes com FA.	Apesar de seus custos de aquisição mais elevados, a análise de custo-efetividade mostrou que todos os NACOs envolveram uma economia quando comparados aos AVKs, com economia por paciente variando entre € 4.647 (rivaroxabana) e € 6086 (apixabana). Além disso, todos os DOACs indicaram um ganho tanto em anos de vida ajustados pela qualidade quanto em anos de vida.
MILENTIJEVIC D, et al., 2021	Fornecer dados sobre a redução do risco e gravidade de AVC em pacientes com fibrilação atrial não valvar sob uso de rivaroxabana em comparação com varfarina.	Dados de 13.599 pacientes com rivaroxabana e 39.861 com varfarina foram incluídos. O AVC ocorreu em 272 pacientes tratados com rivaroxabana (0,97/ 100 pessoas-ano [PA]) e 1.303 pacientes tratados com varfarina (1,32 / 100 PA). Pacientes com rivaroxabana tiveram menor risco de acidente vascular cerebral geral (razão de risco [HR], 0,82; intervalo de confiança de 95% [IC], 0,76-0,88).
PASCHKE LM, et al., 2020	Comparar o risco de acidente vascular cerebral, embolia sistêmica e sangramento em pacientes com FA tratados com AVKs ou NACOs, analisando dados de todos os seguros de saúde legais na Alemanha, que representam aproximadamente 87% dos população alemã.	Os pacientes tratados com NACOs tiveram um risco geral maior de AVC (HR 1,32; IC 1,29-1,35) e um risco menor de sangramento (0,89; 0,88-0,90) em comparação com o fenprocumon. Quando analisado separadamente, o risco de AVC foi maior para dabigatrana (1,93; 1,82–2,03), apixabana (1,52; 1,46–1,58) e rivaroxabana (1,13; 1,10–1,17), mas não para edoxabana (0,88; 0,74–1,05). O risco de sangramento foi menor para dabigatrana (0,85; 0,83–0,88), apixabana (0,71; 0,70–0,73) e edoxabana (0,74; 0,68–0,81), mas não para rivaroxabana (1,03; 1,01–1,04).
SEELIG J, et al., 2020	Explorar as diferenças nas características dos pacientes, estratégias de tratamento e resultados em pacientes com FA recém-diagnosticados entre Holanda (NED) e Bélgica (BE).	As taxas de eventos a cada 100 pacientes por anos em NED e BE foram: mortalidade por qualquer causa 3,38 vs 3,90, AVC isquêmico 0,82 vs 0,72 e sangramento significativo 2,06 vs 1,54 = não há diferenças significativas. Risco de sangramento foi 33% maior em NED.
SERPER M, et al., 2021	Nós investigamos os efeitos da anticoagulação com varfarina e NACOs na mortalidade por todas as causas e descompensação hepática, bem como acidente vascular cerebral isquêmico, eventos cardiovasculares adversos maiores, trombose da veia esplâncnica e sangramento em uma coorte com cirrose e fibrilação atrial (FA).	O estudo incluiu 2.694 veteranos com cirrose com FA, com uma mediana de 4,6 anos de acompanhamento. A mortalidade por todas as causas foi menor com varfarina versus sem anticoagulação e NACOs versus nenhuma anticoagulação, com os dois apresentando risco reduzido para. Em análises secundárias, o sangramento foi menor com NACOs em comparação com a varfarina (HR, 0,49; IC de 95%, 0,26-0,94).
YAMATO H, et al., 2020	Esclarecer a segurança e eficácia dos NACOs entre pacientes com FA, com foco em pacientes muito idosos ≥ 85 anos de idade.	Foram incluídos 1.086 pacientes para os quais os anticoagulantes orais diretos foram iniciados para fibrilação atrial não valvular. Incidências de sangramento e trombose foram 4,5 por 100 pessoas-ano e 4,7 por 100 pessoas-ano, respectivamente. A maioria dos eventos hemorrágicos representou hemorragia gastrointestinal. A análise multivariada revelou o início de anticoagulantes ≥ 85 anos como significativamente associado a sangramento, particularmente sangramento gastrointestinal, mas não eventos cardíacos e cerebrovasculares maiores.

Fonte: Syagha E e Nobre MN, 2021.

Em estudo retrospectivo de análise de dados de um programa de registro, em 44 países, chamado GLORIATM-AF, que avaliou 15308 pacientes diagnosticados com FA, com maior risco de AVC, Doença Arterial Coronariana (DAC) e IAM, observou que ao tratar esses indivíduos com o Novo Coagulante Oral, dabigatrana, acompanhados por dois anos de tratamento com duração média de uso de $18,0 \pm 9,4$ meses, teve-se taxas de incidência de AVC e sangramento significativo semelhantes nos pacientes com e sem Insuficiência Cardíaca (IC), demonstrando segurança e eficácia do fármaco em pacientes com a presença de FA e IC, uma população com taxa maior de mortalidade (DUBNER SJ, et al., 2020).

Outra pesquisa, de Althunian TA, et al. (2020), utilizou a plataforma “Clinical Practice Research Datalink” (CPRD) como base de dados para simular o projeto de estudo de não inferioridade, que consiste na comparação do uso de Rivaroxabana com um Antagonista de vitamina K (Varfarina) para a prevenção de AVC e embolia sistêmica, seja a arterial ou a trombose em pacientes com FA. O estudo contou com 25473 pessoas, pertencentes ao Reino Unido. Estas, foram divididas em três populações de análise com uso médio de 1,14 e 2,61 anos para Rivaroxaban e Varfarina, respectivamente, demonstrando-se a não inferioridade da primeira diante da segunda. Em contraponto ao estudo de Paschke LM, et al. (2020), que somente utilizaram Feprocumon como antagonista da vitamina K, e notaram que esse foi melhor na prevenção de AVC em pacientes com FA em comparação com Novos anticoagulantes orais, os quais foram mais efetivos na prevenção de sangramentos somente.

Ademais, uma revisão sistemática de literatura seguida de meta-análise de rede obteve resultados que sugeriram que os Novos Coagulantes Orais reduzem significativamente o risco de eventos adversos e mortalidade, somente o risco de sangramento significativo tendo sido levantado como tendo discreta maior probabilidade de acontecer com o uso de Rivaroxabana em comparação com Antagonistas da Vitamina K. Sendo o apixabana sugerido como a melhor escolha para prevenção de AVC em pacientes com FA. Além disso, o estudo demonstrou que apesar dos valores mais baixos para a aquisição da Varfarina, seus custos diretos ao longo da vida são maiores, uma vez que os anticoagulantes orais tradicionais, como a Varfarina necessitam de gerenciamento de seu uso, com elevados custos de monitoramento como a razão internacional normalizada (INR), compensando os custos mais elevados dos novos anticoagulantes (LORENZONI V, et al., 2021).

Nesse contexto, Milentijevic D, et al. (2021) analisaram duas coortes de pacientes, sendo uma em uso de Rivaroxabana (N=13599) e uma em uso de varfarina (N=39861) com idades médias de 72 e 75 anos, respectivamente, ao longo de 10 anos, de 2011 a 2019, a partir dos bancos de dados IBM®, MarketScan®, Commercial e Medicare. E, em consoante com os estudos já apresentados, o Novo Anticoagulante Oral apresentou menores taxas de risco de AVC, haja vista que 2%(272) das pessoas em uso de Rivaroxabana e 3,3% (1303) daqueles utilizando Varfarina desenvolveram ataque isquêmico transitório ou AVC isquêmico ou hemorrágico, sendo, em relação aos casos leves, 17% menores as chances de ocorrer um AVC naqueles com o novo anticoagulante oral, e quanto avaliados os casos moderados, 12% menores e se tratando de casos graves, 56% menores.

Ainda nessa nuance de comparação entre Novos Anticoagulantes Orais e Varfarina, Durand M, et al. (2020) verificaram as taxas de risco para AVC isquêmico, embolização sistêmica, sangramento significativo, mortalidade IAM pelo uso dos medicamentos citados em pacientes com FA, participando 142.336 pacientes com uso de dos Novos Anticoagulantes, dos quais 44.639 receberam Dabigatrana, 55.131 receberam Rivaroxabana e 42.566 fizeram uso de Apixabana, além de 113.515 pacientes serem acompanhados com Varfarina para comparação. O período de acompanhamento médio para Varfarina foi de 2 anos, enquanto os Novos anticoagulantes 1,9 anos. Para tanto, referiu-se no estudo que os fármacos avaliados (Dabigatrana, Rivaroxabana e Apixabana) estiveram associados a riscos semelhantes de AVC isquêmico ou embolização sistêmica, e menores riscos de sangramento e mortalidade total em comparação com a varfarina.

Em estudo realizado em Taiwan, referente à análise de efeitos dependentes da dosagem, foram incluídos 1073 pacientes, dos quais 77% (N=826) foram classificados como grupo utilizando dose adequada por rótulo de Apixabana, enquanto 23% (N=247) pertenciam ao grupo de dose reduzida (off-label), sendo a idade média

em ambos os grupos acima de 70 anos acompanhados com duração média de 15,1 meses. Havia 432 pacientes da terceira idade (idade ≥ 80 anos), 4,32% dos idosos em off-label apresentaram mais eventos de AVC isquêmico do que aqueles com a dosagem adequada, apenas 1,32% (LORENZONI V, et al., 2021).

O risco de grandes sangramentos foi comparável nos dois, prevalência de 3,81% dos pacientes com dose adequada contra 4,76% nos com dose reduzida. No entanto, quando avaliados os pacientes com Doença Renal Crônica (DRC) (N=295), aqueles em estágio 3 e 4 com dosagem off-label tiveram menos casos de sangramento significativo, principalmente em se tratando de sangramento gastrointestinal, porém não consideraram a diferença observada significativa em razão do baixo quantitativo amostral para esses pacientes. Além disso, entre os 384 pacientes com AVC anterior ataque isquêmico transitório (AIT), notou-se uma prevalência de cirrose hepática em 2,1% dos tratados com dose adequada contra 7,1% dos off-label (CHEN IC, et al., 2021).

Outrossim, em investigação da mortalidade de pacientes com FA recebendo doses não recomendadas de Novos Anticoagulantes Orais na base Global Anticoagulant Registry in the FIELD-AF (GARFIELD-AF), de 2013 a 2016, Camm AJ, et al. (2020) avaliaram 10426 pacientes, com a distribuição deles de acordo com o medicamento utilizado sendo 4.491 (43,1%) Rivaroxaban, 3,290 (31,6%) Apixaban, 2,359 (22,6%) Dabigatran, e 286 (2,7%) Edoxaban, e a estratificação de acordo com a dosagem de 72,9% usando dose recomendada, 23,2%, dose menor e 3,8%, dosagem acima, e concluíram que pacientes com dosagens abaixo da recomendação estão associadas ao maior risco de eventos cardiovasculares e dosagens acima, de insuficiência renal moderada a grave e maior risco de sangramento.

De modo semelhante à pesquisa de Camm AJ, et al. (2020), Seelig J, et al. (2020), usaram a plataforma GARFIELD-AF como base para investigar os impactos das diferentes estratégias de manejo de anticoagulantes em pacientes com FA, em pacientes dos Países Baixos e Bélgica. Em seu estudo, avaliaram as diferenças no uso de antagonistas de vitamina K e Novos Coagulantes Orais e observaram que os riscos de AVC isquêmico e sangramentos foram maiores naqueles pacientes em uso de antagonistas da vitamina K, enquanto as taxas de mortalidade por qualquer causa foi ligeiramente maior dentre aqueles em uso de Novos anticoagulantes orais.

No tocante aos riscos de sangramento, especificamente, um estudo realizado na Inglaterra e no País de Gales, com dados obtidos de prontuários médicos, avaliou 4846 pacientes que, de setembro de 2013 a janeiro de 2016, fizeram uso de Rivaroxabana para tratamento de FA, com média de idade desses indivíduos era de 76 anos, sendo a maioria (53,6%) do sexo masculino. Notou-se, portanto, que em termos de risco de desfecho primário de grande sangramento gastrointestinal, urogenital e locais intracranianos, as estimativas de risco na população de usuários de Rivaroxabana com FA não valvar foram baixas (<1%) (EVANS A, et al., 2020).

Além disso, tratando-se um pouco mais do aspecto de sangramento envolvendo o uso de Novos Anticoagulantes Orais, Yamato H, et al. (2020), investigaram o tratamento de pacientes com FA em uso desses medicamentos, de 2011 a 2017, elencando como desfechos de análise: sangramento clinicamente significativo ou grave acometimento cardíaco e eventos cerebrovasculares. Assim, determinou-se a taxa de incidência de sangramento de 4,5 a cada 100 pessoas no intervalo de tempo do estudo e de trombose, 4,7 a cada 100. Ademais, análise multifatorial revelou que a partir dos 85 anos, o início de tratamento com tais fármacos teve associação significativa com sangramento, atingindo-se 10 a cada 100 pacientes quando levado em conta apenas pacientes nessa faixa etária em contraste com taxas menores dos pacientes jovens, destacando-se os sangramentos nos pacientes idosos principalmente gastrointestinais, ainda mais em concomitância com DRC e uso de Anti-inflamatórios Não Esteroidais (AINE).

Já Jurin I, et al. (2020), além avaliar os riscos hemorrágicos, pesquisou a ocorrência de eventos trombóticos. Nesse estudo prospectivo envolvendo 1000 pacientes com diagnóstico de FA não valvar, com idade média de 72 anos e acompanhamento por 42 meses, dois quais 859 receberam tratamento farmacológico. Verificou-se que além de maior número de sangramentos no grupo tratado com varfarina [461/859 (54%)], em comparação com o grupo tratado com dabigatrana [208/859 (24%)], rivaroxabana [97/859 (11%)] e apixabana [93/859 (11%)], os com uso de varfarina tiveram uma relação para um evento trombótico de 2,23 (IC 95% 0,88-5,65) em comparação com os pacientes em uso de NOCAs.

Ao se incluir a variável peso nas análises de risco, Kaplan RM, et al. (2020) avaliaram a eficácia e segurança dos Novos Anticoagulantes Orais em pacientes com FA levando em conta os índices de massa corporal, a partir de um levantamento retrospectivo de um sistema de dados, “Northwestern Medicine Enterprise Data Warehouse”, de 2010 a 2017. Desse modo, o que foi observado foi que o uso dos Novos coagulantes em pacientes com obesidade e FA possui as mesmas taxas de risco para AVC e embolismo sistêmico que pacientes dentro da faixa de peso considerada adequada. Demonstrando a segurança e eficácia desses fármacos também em pacientes com sobrepeso e obesidade.

Em relação à possíveis comorbidades que tais pacientes possam ter, Koziel M, et al. (2021) selecionou 21.241 pacientes recém diagnosticados com FA para entender o perfil desses indivíduos e como outras condições crônicas influenciavam na escolha do tratamento anticoagulante. Destes, 15.119 (71,2%) possuíam ≥ 2 morbidades concomitante, além de uma idade média de 73 anos e proporção de mulheres de 44%. Percebeu-se que tais pacientes recebiam maior número de prescrições de NOCAs em consultórios especializados e hospitais comunitários em detrimento de antagonistas da vitamina k, sendo explicado pela preferência do primeiro grupo em pacientes com mais 2 ou mais comorbidades e/ou polifarmácia devido o menor número de interações, sendo tais pacientes mais saudáveis em comparação com aqueles em uso de antagonistas da vitamina k.

Em cenário semelhante, Serper M, et al. (2021) analisou o perfil e a influência da terapia anticoagulante utilizada em pacientes com FA e cirrose associados. Com uma amostra de 2964 pacientes, nos quais a idade média variou de 63-64 anos, com 98% dos pacientes masculinos, dois terços brancos. Comparando o uso de varfarina e NOCAs nesses pacientes. Os dois possuíram redução nas mortalidades por todas as causas sem diferença significativa, apresentando contraste na incidência de sangramento maior com varfarina em comparação com NOCAs em 6,8 versus 4,1 por 100 pessoas-ano.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Portanto, é possível inferir através dessa revisão, a segurança e eficácia relacionados ao uso dos novos anticoagulantes orais no tratamento de pacientes com Fibrilação Atrial não Valvar. Não possuindo inferioridade diante de anticoagulantes tradicionais, como os antagonistas da vitamina K, a exemplo da Varfarina. Verificou-se, dessa forma, que fármacos como Rivaroxabana, Apixabana e Dabigatran possuem menor perfil de interação medicamentosa e estão associados a diminuição no risco de determinados efeitos adversos relacionados ao seu uso, como risco de sangramentos, de Acidentes Vasculares Cerebrais (AVC) e eventos cardiovasculares. Mantendo também seu perfil de eficiência diante de fatores como idade e índice de massa corporal. Apesar disso, são necessários mais estudos para investigar mais profundamente sua eficácia em outros contextos clínicos, em ênfase a estudos controlados e randomizados, e diante de outras patologias no que tange a distúrbios pro-coagulantes. Assim, com a evolução tecnológica e a maior acessibilidade a tais fármacos, espera-se que vários pacientes tenham uma melhora na qualidade de vida.

REFERÊNCIAS

1. ALTHUNIAN TA, et al. Rivaroxaban was found to be noninferior to warfarin in routine clinical care: A retrospective noninferiority cohort replication study. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 2020; 29(10): 1263-1272.
2. CAMM AJ, et al. Mortality in patients with atrial fibrillation receiving nonrecommended doses of direct oral anticoagulants. *Journal of the American College of Cardiology*, 2020; 76(12): 1425-1436.
3. CARDOSO R, D'AVILA A. Anticoagulantes Orais Diretos Ininterruptos em Ablação por Cateter de Fibrilação Atrial: Pronto para a Prática Clínica, 2020; 1(1): 443-445.
4. CHEN IC, et al. Off-label reduced-dose apixaban does not reduce hemorrhagic risk in Taiwanese patients with nonvalvular atrial fibrillation: A retrospective, observational study. *Medicine*, 2021; 100(23).
5. CINTRA FD, FIGUEIREDO MJO. Fibrilação Atrial (Parte 1): Fisiopatologia, Fatores de Risco e Bases Terapêuticas. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 2021; 116(1): 129-139.
6. DUBNER SJ, et al. Characteristics and 2-year outcomes of dabigatran treatment in patients with heart failure and atrial fibrillation: GLORIA-AF. *ESC Heart Failure*, 2020; 7(5): 2679-2689.

7. DURAND M, et al. Comparative effectiveness and safety of direct oral anticoagulants versus vitamin K antagonists in nonvalvular atrial fibrillation: a Canadian multicentre observational cohort study. *CMAJ open*, 2020; 8(4): 877.
8. EVANS A, et al. Incidence of major and clinically relevant non-major bleeding in patients prescribed rivaroxaban for stroke prevention in non-valvular atrial fibrillation in secondary care: Results from the Rivaroxaban Observational Safety Evaluation (ROSE) study. *Plos one*, 2020; 15(10): e0240489
9. FERNANDES CJCS, et al. Os novos anticoagulantes no tratamento do tromboembolismo venoso. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, 2016; 42(1): 146-154.
10. GONÇALVES AV, et al. Previsão prognóstica dos parâmetros do teste de esforço cardiopulmonar em pacientes com insuficiência cardíaca e fibrilação atrial. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 2020; 114(1): 209-218.
11. JESUS STUTZ V, NUNES CP. Utilização dos novos anticoagulantes orais comparado com a varfarina na fibrilação atrial. *Revista de Medicina de Família e Saúde Mental*, 2019; 1(1): 1-10.
12. JURIN I, et al. Patterns of anticoagulation therapy in atrial fibrillation: results from a large real-life single-center registry. *Croatian Medical Journal*, 2020; 61(5): 440.
13. KAPLAN RM, et al. Efficacy and safety of direct Oral anticoagulants for atrial fibrillation across body mass index categories. *Journal of the American Heart Association*, 2020; 9(24): e017383
14. KOZIEL M, et al. Atrial fibrillation and comorbidities: Clinical characteristics and antithrombotic treatment in GLORIA-AF. *PLoS one*, 2021; 16(4): e0249524.
15. LORENZONI V, et al. Cost-Effectiveness of Direct Non-Vitamin K Oral Anticoagulants Versus Vitamin K Antagonists for the Management of Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation Based on Available "Real-World" Evidence: The Italian National Health System Perspective. *Clinical drug investigation*, 2021; 41(3): 255-267.
16. LORGA FILHO M, et al. Diretrizes brasileiras de antiagregantes plaquetários e anticoagulantes em cardiologia. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 2013; 101(1): 1-95.
17. MILENTIJEVIC D, et al. Risk of Stroke Outcomes in Atrial Fibrillation Patients Treated with Rivaroxaban and Warfarin. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 2021; 30(5):105715
18. PASCHKE LM, et al. Comparing stroke prevention therapy of direct oral anticoagulants and vitamin K antagonists in patients with atrial fibrillation: a nationwide retrospective observational study. *BMC medicine*, 2020; 18(1): 1-13.
19. ASSOCIAÇÃO BENEFICENTE SÍRIA (HCOR). Protocolo Assistencial de Fibrilação Atrial, 2020. Disponível em: <https://www.hcor.com.br/area-medica/wp-content/uploads/2020/11/7.-Protocolo-Fibrilação-Atrial-compactado.pdf>. Acessado em: 09 de setembro de 2021.
20. PRODANOV CC, FREITAS EC. Metodologia do trabalho científico: métodos e técnicas da pesquisa e do trabalho acadêmico. 2ª ed. Cidade: Porto Alegre-RS. Editora Feevale, 2013.
21. SEELIG J, et al. Impact of different anticoagulation management strategies on outcomes in atrial fibrillation: Dutch and Belgian results from the GARFIELD-AF registry. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020; 18(12): 3280-3288.
22. SERPER M, et al. Mortality and hepatic decompensation in patients with cirrhosis and atrial fibrillation treated with anticoagulation. *Hepatology*, 2021; 73(1): 219-232.
23. YAMATO H, et al. Clinical factors associated with safety and efficacy in patients receiving direct oral anticoagulants for non-valvular atrial fibrillation. *Scientific Reports*. 2020; 10(1): 1-9.
24. ZANELLA LCH. Metodologia de pesquisa. 2ª ed. Florianópolis: Departamento de Ciências da Administração/UFSC, 2013; 134.
25. ZHANG Y, YUAN YQ. Valor do Diâmetro do Átrio Esquerdo com Escore CHA2DS2-Vasc na Predição da Trombose Atrial Esquerda/Trombose de Apêndice Atrial Esquerdo na Fibrilação Atrial Não Valvar. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia, (AHEAD)*. 2021; 1(1): 1-10.