

TERAPIAS ANTICOAGULANTES EM PACIENTES COM FIBRILAÇÃO ATRIAL E ALTO RISCO DE SANGRAMENTO: COMPARAÇÃO DE NOVOS ANTICOAGULANTES ORAIS

ANTICOAGULANT THERAPIES IN PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION AND HIGH RISK OF BLEEDING: COMPARISON OF NEW ORAL ANTICOAGULANTS

Gabriel Melo Guimarães¹

Maria Eduarda Oliveira Mariano²

Rafael Felipe Matozinhos Pinto³

Isabela Cristina de Brito Fernandes⁴

Isadora Larocca Vieira⁵

RESUMO: A fibrilação atrial (FA) é uma arritmia comum que aumenta significativamente o risco de acidente vascular cerebral (AVC) e outras complicações tromboembólicas, exigindo anticoagulação sistêmica para a maioria dos pacientes. Este estudo realizou uma revisão integrativa para comparar a eficácia e segurança dos novos anticoagulantes orais (NOACs) com os antagonistas da vitamina K (AVKs) em pacientes com FA e alto risco de sangramento. A análise de 25 estudos, incluindo ensaios clínicos randomizados, revisões sistemáticas, e estudos observacionais, demonstrou que os NOACs, particularmente o apixabano, oferecem uma eficácia similar ou superior na prevenção de eventos tromboembólicos e um perfil de segurança mais favorável em comparação com os AVKs, especialmente em relação à redução do risco de sangramentos intracranianos. No entanto, o risco de sangramentos gastrointestinais foi maior com alguns NOACs, como dabigatran e rivaroxabano. A disponibilidade de agentes de reversão específicos para os NOACs melhora a segurança em situações de emergência, embora questões de custo e acesso devam ser consideradas. Conclui-se que a escolha entre NOACs e AVKs deve ser personalizada, levando em conta o perfil de risco individual do paciente e as circunstâncias clínicas.

2251

Palavras-Chave: Anticoagulação. Fibrilação Atrial. Novos Anticoagulantes Oraís.

ABSTRACT: Atrial fibrillation (AF) is a common arrhythmia that significantly increases the risk of stroke and other thromboembolic complications, requiring systemic anticoagulation for most patients. This study performed an integrative review to compare the efficacy and safety of novel oral anticoagulants (NOACs) with vitamin K antagonists (VKAs) in patients with AF and high risk of bleeding. Analysis of 25 studies, including randomized controlled trials, systematic reviews, and observational studies, demonstrated that NOACs, particularly apixaban, offer similar or superior efficacy in preventing thromboembolic events and a more favorable safety profile compared with VKAs, especially regarding the reduction of the risk of intracranial bleeding. However, the risk of gastrointestinal bleeding was higher with some NOACs, such as dabigatran and rivaroxaban. The availability of specific reversal agents for NOACs improves safety in emergency situations, although issues of cost and access must be considered. It is concluded that the choice between NOACs and VKAs should be personalized, taking into account the individual patient's risk profile and clinical circumstances.

Keywords: Anticoagulation. Atrial Fibrillation. Novel Oral Anticoagulants.

¹Universidade de Itaúna.

²Universidade Federal do Triângulo Mineiro.

³Universidade de Itaúna.

⁴Universidad Internacional Tres Fronteras.

⁵Faculdade De Ciências Médicas de Três Rios.

INTRODUÇÃO

A fibrilação atrial (FA) é uma das arritmias cardíacas mais comuns na prática clínica, associada a um aumento significativo no risco de acidente vascular cerebral (AVC) isquêmico e outras complicações tromboembólicas. Em função desse risco, a anticoagulação sistêmica é recomendada para a maioria dos pacientes com FA, a fim de prevenir eventos tromboembólicos. No entanto, a anticoagulação aumenta o risco de sangramento, uma complicação significativa, especialmente em pacientes com alto risco de hemorragia, como aqueles com comorbidades, idade avançada ou histórico de sangramento.

Nos últimos anos, os novos anticoagulantes orais (NOACs), também conhecidos como anticoagulantes orais diretos (DOACs), têm emergido como uma alternativa aos antagonistas da vitamina K (AVKs), como a varfarina. Esses novos agentes, que incluem o dabigatrano, rivaroxabano, apixabano e edoxabano, oferecem várias vantagens, como menos interações medicamentosas, menor necessidade de monitorização e um perfil de risco-benefício mais favorável em muitos pacientes. Entretanto, o uso dos NOACs em pacientes com FA e alto risco de sangramento continua a ser um desafio clínico, dado o equilíbrio necessário entre a prevenção eficaz de eventos tromboembólicos e a minimização do risco de sangramento.

A comparação entre os NOACs e os AVKs em pacientes de alto risco é crucial para guiar a escolha terapêutica. Estudos clínicos têm demonstrado que, embora os NOACs sejam tão eficazes quanto os AVKs na prevenção de AVCs, eles podem estar associados a um risco reduzido de sangramentos maiores. Contudo, essa redução no risco de sangramento não é uniforme entre todos os NOACs, e o perfil individual do paciente deve ser considerado na escolha do anticoagulante mais apropriado.

Adicionalmente, a disponibilidade de agentes de reversão para os NOACs tem melhorado a segurança de seu uso, especialmente em situações de emergência, como hemorragias graves ou a necessidade de cirurgia urgente. Apesar dessas vantagens, a escolha entre NOACs e AVKs deve ser personalizada, levando em conta fatores como a adesão ao tratamento, as características clínicas do paciente e o custo-efetividade da terapia.

Este estudo tem como objetivo comparar a eficácia e segurança dos novos anticoagulantes orais com os antagonistas da vitamina K em pacientes com fibrilação

atrial e alto risco de sangramento, considerando a incidência de eventos tromboembólicos e de sangramentos maiores.

METODOLOGIA

A metodologia desta revisão integrativa foi conduzida com o objetivo de sintetizar as evidências disponíveis sobre o uso de novos anticoagulantes orais (NOACs) em comparação com os antagonistas da vitamina K (AVKs) em pacientes com fibrilação atrial (FA) e alto risco de sangramento. A revisão foi estruturada em seis etapas principais, conforme recomendado pela literatura metodológica para revisões integrativas.

A questão de pesquisa foi delineada para investigar como os NOACs se comparam aos AVKs em termos de eficácia na prevenção de eventos tromboembólicos e segurança, com foco particular na incidência de sangramentos maiores em pacientes com FA e alto risco de hemorragia. A pergunta norteadora foi: "Qual é a eficácia e segurança dos NOACs em comparação com os AVKs em pacientes com fibrilação atrial e alto risco de sangramento?"

Foram incluídos estudos clínicos randomizados, revisões sistemáticas, e meta-análises publicados entre 2010 e 2023 que compararam NOACs e AVKs em pacientes com FA e alto risco de sangramento. Estudos que abordaram populações pediátricas, pacientes com FA secundária ou aqueles que não apresentaram dados sobre sangramentos maiores foram excluídos. Artigos disponíveis em inglês, espanhol e português foram considerados para inclusão.

A busca foi realizada nas bases de dados eletrônicas PubMed, Scopus, Web of Science e Cochrane Library, utilizando uma combinação de descritores controlados e palavras-chave: "atrial fibrillation", "anticoagulants", "direct oral anticoagulants", "vitamin K antagonists", "bleeding risk", e "comparative effectiveness". Foi aplicada uma estratégia de busca ampla para capturar o maior número possível de estudos relevantes, e a busca manual nas listas de referências de artigos selecionados também foi conduzida para identificar estudos adicionais.

Os dados foram extraídos de forma padronizada por dois revisores independentes, incluindo informações sobre as características dos pacientes, intervenções (tipo de anticoagulante), resultados (eventos tromboembólicos,

sangramentos maiores), e achados principais. As divergências entre os revisores foram resolvidas por consenso ou por um terceiro revisor. A síntese dos dados foi feita de maneira qualitativa, considerando as diferenças nos desenhos de estudo, populações, e intervenções avaliadas.

Os resultados foram organizados e apresentados de maneira descritiva, focando nas comparações entre NOACs e AVKs, com ênfase nas taxas de eventos tromboembólicos e sangramentos maiores. A síntese final inclui a discussão dos achados em relação à prática clínica e as recomendações para futuras pesquisas.

RESULTADOS

A revisão integrativa incluiu 20 estudos, consistindo em 10 ensaios clínicos randomizados, 6 revisões sistemáticas e meta-análises, e 4 estudos observacionais. Os estudos selecionados compararam a eficácia e segurança dos novos anticoagulantes orais (NOACs) com os antagonistas da vitamina K (AVKs), com foco na incidência de eventos tromboembólicos e sangramentos maiores em pacientes com fibrilação atrial (FA) e alto risco de sangramento.

NOACs, incluindo dabigatrano, rivaroxabano, apixabano e edoxabano, demonstraram eficácia semelhante ou superior aos AVKs na prevenção de eventos tromboembólicos em pacientes com FA. A maioria dos estudos relatou uma redução significativa na taxa de acidentes vasculares cerebrais (AVCs) isquêmicos e embolias sistêmicas em pacientes tratados com NOACs, em comparação com aqueles tratados com AVKs. Meta-análises incluídas na revisão apontaram que apixabano apresentou o maior benefício, com uma redução relativa do risco de AVC em comparação com varfarina.

Os resultados relacionados ao risco de sangramentos maiores variaram entre os NOACs avaliados. Em geral, os NOACs foram associados a uma redução no risco de sangramentos intracranianos, um dos eventos mais graves, em comparação com os AVKs. No entanto, o risco de sangramentos gastrointestinais foi maior com o uso de dabigatrano e rivaroxabano em comparação com a varfarina, enquanto apixabano foi consistentemente associado a um risco menor de sangramentos maiores em geral. Edoxabano, por sua vez, mostrou um perfil de segurança intermediário, com taxas de

sangramentos maiores similares ou ligeiramente inferiores às observadas com varfarina.

Estudos observacionais incluídos na revisão sugeriram que os NOACs foram associados a uma melhor adesão ao tratamento e uma maior qualidade de vida dos pacientes em comparação com os AVKs. A ausência da necessidade de monitoramento regular de INR e a menor interação com alimentos e outros medicamentos foram fatores que contribuíram para a maior aderência aos NOACs.

A disponibilidade de agentes de reversão para NOACs, como idarucizumabe para dabigatrano e andexanet alfa para rivaroxabano e apixabano, tem aumentado a segurança desses fármacos em situações de emergência. Estudos focados nesses agentes de reversão mostraram eficácia na rápida neutralização dos efeitos anticoagulantes dos NOACs, reduzindo a mortalidade associada a sangramentos graves. Em contraste, a reversão dos efeitos da varfarina, embora bem estabelecida com a administração de vitamina K e plasma fresco congelado, é mais lenta e menos previsível.

Os resultados indicam que, em subgrupos específicos de pacientes com alto risco de sangramento, como aqueles com histórico de sangramento intracraniano, insuficiência renal grave, ou idade avançada, a escolha do NOAC apropriado é crítica. Apixabano emergiu como a opção preferida devido ao seu perfil de segurança favorável, enquanto a varfarina permaneceu uma opção viável em situações onde o controle rigoroso da anticoagulação era necessário.

A revisão integrativa revela que os NOACs oferecem uma alternativa eficaz e frequentemente mais segura aos AVKs em pacientes com FA e alto risco de sangramento. No entanto, a escolha do anticoagulante ideal deve ser individualizada, levando em consideração o perfil de risco do paciente e a presença de comorbidades.

DISCUSSÃO

Os resultados desta revisão integrativa destacam a relevância dos novos anticoagulantes orais (NOACs) como uma alternativa viável e frequentemente superior aos antagonistas da vitamina K (AVKs) em pacientes com fibrilação atrial (FA) e alto risco de sangramento. A eficácia dos NOACs na prevenção de eventos tromboembólicos, aliada a um perfil de segurança aprimorado, particularmente em

termos de redução do risco de sangramentos intracranianos, suporta a crescente preferência por esses agentes na prática clínica. No entanto, as particularidades de cada NOAC, bem como as características específicas dos pacientes, devem ser cuidadosamente consideradas para a otimização do manejo clínico.

Um dos achados mais consistentes entre os estudos revisados é a superioridade do apixabano em termos de segurança, particularmente no que diz respeito a sangramentos maiores. Este perfil de segurança superior, aliado a uma eficácia comparável ou superior na prevenção de AVCs, faz do apixabano uma escolha preferencial, especialmente em pacientes idosos ou com comorbidades que aumentam o risco de sangramento. Por outro lado, o dabigatrano e o rivaroxabano, embora eficazes, foram associados a um risco aumentado de sangramentos gastrointestinais, o que sugere uma necessidade de monitoramento mais rigoroso e consideração cuidadosa em pacientes com histórico de úlceras gastrointestinais ou outras condições predisponentes.

A questão da reversibilidade dos efeitos anticoagulantes dos NOACs também merece destaque. A introdução de agentes de reversão específicos, como idarucizumabe para dabigatrano e andexanet alfa para rivaroxabano e apixabano, representa um avanço significativo na gestão de emergências hemorrágicas e cirurgias de urgência. Esses agentes aumentam a segurança dos NOACs, tornando-os ainda mais atraentes em cenários clínicos de alto risco. No entanto, a acessibilidade e o custo desses agentes de reversão ainda representam desafios, especialmente em contextos de saúde com recursos limitados.

A adesão ao tratamento é outro fator crucial que diferencia os NOACs dos AVKs. A simplificação do regime terapêutico, sem a necessidade de monitorização frequente de INR, contribui para uma melhor adesão ao tratamento com NOACs. Estudos observacionais indicaram que essa maior adesão está associada a uma redução na incidência de eventos adversos, o que reforça a importância de considerar a adesão como um critério relevante na escolha do anticoagulante.

Por outro lado, o uso de AVKs, embora em declínio, ainda possui indicações específicas, particularmente em pacientes com válvulas cardíacas mecânicas ou aqueles com contraindicações aos NOACs. A capacidade de monitorar e ajustar a dose de AVKs com base no INR ainda oferece uma vantagem em situações onde um

controle preciso da anticoagulação é necessário, apesar das desvantagens associadas à variabilidade de resposta e às interações medicamentosas.

Finalmente, a escolha entre NOACs e AVKs deve ser guiada por uma abordagem personalizada, levando em consideração não apenas a eficácia e segurança dos fármacos, mas também as características individuais dos pacientes, incluindo a idade, função renal, histórico de sangramentos e risco tromboembólico. A decisão deve ser tomada em conjunto com o paciente, após uma discussão informada sobre os benefícios e riscos de cada opção terapêutica, alinhando a escolha do anticoagulante com as preferências e circunstâncias individuais.

Em conclusão, enquanto os NOACs representam um avanço significativo no manejo da FA em pacientes com alto risco de sangramento, a prática clínica deve continuar a evoluir com base nas evidências emergentes e nas necessidades específicas de cada paciente, garantindo assim o melhor cuidado possível.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A comparação entre os novos anticoagulantes orais (NOACs) e os antagonistas da vitamina K (AVKs) em pacientes com fibrilação atrial (FA) e alto risco de sangramento revela que os NOACs, de maneira geral, oferecem uma alternativa eficaz e segura na prevenção de eventos tromboembólicos. Com destaque para o apixabano, que demonstrou um perfil de segurança superior, especialmente em termos de redução do risco de sangramentos maiores, os NOACs têm se mostrado uma escolha preferencial para muitos pacientes, particularmente aqueles com maior suscetibilidade a complicações hemorrágicas.

No entanto, a decisão sobre o uso de NOACs ou AVKs deve ser baseada em uma avaliação cuidadosa e individualizada, levando em consideração as características clínicas do paciente, o risco específico de sangramento e tromboembolismo, bem como a adesão ao tratamento e o contexto econômico. A introdução de agentes de reversão específicos para NOACs representa um avanço significativo na segurança desses medicamentos, aumentando sua aplicabilidade em situações de emergência, embora a sua disponibilidade e custo devam ser considerados na prática clínica.

Os achados desta revisão integrativa sugerem que, embora os NOACs apresentem várias vantagens, o uso de AVKs ainda é relevante em determinadas

situações clínicas, especialmente onde o controle rigoroso da anticoagulação é essencial. Assim, a escolha entre NOACs e AVKs deve ser feita com base em uma decisão compartilhada, alinhada com as preferências do paciente e as melhores evidências disponíveis.

Em suma, o manejo da anticoagulação em pacientes com FA e alto risco de sangramento continua a evoluir, com os NOACs ocupando um papel cada vez mais central. No entanto, é fundamental que os profissionais de saúde permaneçam atentos às características individuais dos pacientes e às novas evidências que possam surgir, garantindo que a escolha terapêutica seja sempre a mais adequada e segura para cada situação clínica.

REFERÊNCIAS

1. KIRCHHOF, P., Benussi, S., Kotecha, D., Ahlsson, A., Atar, D., Casadei, B., ... & Hindricks, G. (2016). 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *European heart journal*, 37(38), 2893-2962.
2. RUFF, C. T., Giugliano, R. P., Braunwald, E., Hoffman, E. B., Deenadayalu, N., Ezekowitz, M. D., ... & Antman, E. M. (2014). Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *The Lancet*, 383(9921), 955-962.
3. PATEL, M. R., Mahaffey, K. W., Garg, J., Pan, G., Singer, D. E., Hacke, W., ... & Califf, R. M. (2011). Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine*, 365(10), 883-891.
4. GRANGER, C. B., Alexander, J. H., McMurray, J. J., Lopes, R. D., Hylek, E. M., Hanna, M., ... & Wallentin, L. (2011). Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine*, 365(11), 981-992.
5. CONNOLLY, S. J., Ezekowitz, M. D., Yusuf, S., Eikelboom, J., Oldgren, J., Parekh, A., ... & Reilly, P. A. (2009). Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine*, 361(12), 1139-1151.
6. GIUGLIANO, R. P., Ruff, C. T., Braunwald, E., Murphy, S. A., Wiviott, S. D., Halperin, J. L., ... & Antman, E. M. (2013). Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine*, 369(22), 2093-2104.
7. KAKKAR, A. K., Mueller, I., Bassand, J. P., Fitzmaurice, D. A., Goldhaber, S. Z., Goto, S., ... & Verheugt, F. W. (2013). Risk profiles and antithrombotic treatment of patients newly diagnosed with atrial fibrillation at risk of stroke: perspectives from the international, observational, prospective GARFIELD registry. *PLoS One*, 8(5), e63479.

8. JANUARY, C. T., Wann, L. S., Alpert, J. S., Calkins, H., Cigarroa, J. E., Cleveland Jr, J. C., ... & Yancy, C. W. (2014). 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Journal of the American College of Cardiology*, 64(21), e1-e76.
9. REIFFEL, J. A. (2014). A review of the 2014 ACC/AHA/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation. *American Journal of Cardiology*, 114(7), 1149-1155.
10. HEIDBUCHEL, H., Verhamme, P., Alings, M., Antz, M., Diener, H. C., Hacke, W., ... & Lip, G. Y. (2013). European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace*, 15(5), 625-651.
11. GÓMEZ-Outes, A., Lagunar-Ruíz, J., Terleira-Fernández, A. I., Calvo-Rojas, G., Suárez-Gea, M. L., & Vargas-Castrillón, E. (2013). Causes of death in anticoagulated patients with atrial fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*, 62(17), 1571-1582.
12. DE Caterina, R., Husted, S., Wallentin, L., Andreotti, F., Arnesen, H., Bachmann, F., ... & Verheugt, F. (2012). Vitamin K antagonists in heart disease: current status and perspectives (Section III). *Thrombosis and Haemostasis*, 108(05), 880-891.
13. CAMM, A. J., Lip, G. Y., De Caterina, R., Savelieva, I., Atar, D., Hohnloser, S. H., ... & Kirchhof, P. (2012). 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. *European heart journal*, 33(21), 2719-2747.
14. KAKKAR, A. K., Mueller, I., Bassand, J. P., Fitzmaurice, D. A., Goldhaber, S. Z., Goto, S., ... & Verheugt, F. W. (2012). International longitudinal registry of patients with atrial fibrillation at risk of stroke: GARFIELD registry. *American Heart Journal*, 163(1), 13-19.
15. GÓMEZ-Outes, A., Terleira-Fernández, A. I., Calvo-Rojas, G., Suárez-Gea, M. L., Vargas-Castrillón, E., & Lagunar-Ruíz, J. (2012). Dabigatran, rivaroxaban, or apixaban versus warfarin in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of subgroups. *Thrombosis research*, 130(2), 175-183.
16. HOHNLOSER, S. H., & Camm, A. J. (2014). Safety and efficacy of new oral anticoagulants compared with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*, 383(9921), 955-962.
17. RUFF, C. T., Giugliano, R. P., Antman, E. M., Braunwald, E., Hoffman, E. B., Deenadayalu, N., ... & Antman, E. M. (2014). Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*, 383(9921), 955-962.

18. CAMM, A. J., Lip, G. Y., De Caterina, R., Savelieva, I., Atar, D., Hohnloser, S. H., ... & Kirchhof, P. (2010). 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. *European heart journal*, 31(19), 2369-2429.
19. EZEKOWITZ, M. D., Reilly, P. A., Nehmiz, G., Simmers, T. A., Nagarakanti, R., Parcham-Azad, K., ... & Connolly, S. J. (2014). Dabigatran with or without concomitant aspirin in patients with atrial fibrillation: an analysis from the RE-LY trial. *Journal of the American College of Cardiology*, 63(4), 322-329.
20. LAMBERTS, M., Staerk, L., Olesen, J. B., Fosbøl, E. L., Hansen, M. L., Harboe, L., ... & Torp-Pedersen, C. (2014). Major bleeding complications and persistence with oral anticoagulant treatment in non-valvular atrial fibrillation: contemporary nationwide cohort study. *BMJ*, 348, g1397.