



OS NOVOS ANTICOAGULANTES ORAIS E O RISCO DE HEMORRAGIA INTRACRANIANA: META-ANÁLISE PARA COMPARAÇÃO DOS NOVOS ANTICOAGULANTES ORAIS NA FIBRILHAÇÃO AURICULAR

NEW ORAL ANTICOAGULANTS AND THE RISK OF INTRACRANIAL HEMORRHAGE: META-ANALYSIS FOR COMPARISON OF RANDOMIZED TRIALS OF NEW ORAL ANTICOAGULANTS IN ATRIAL FIBRILLATION

Chatterjee S, Sardar P, Biondi-Zoccai G, Kumbhani DJ. New oral anticoagulants and the risk of intracranial hemorrhage: traditional and Bayesian meta-analysis and mixed treatment comparison of randomized trials of new oral anticoagulants in atrial fibrillation. *JAMA Neurol* 2013 Dec; 70 (12): 1486-90.

Introdução

Vários estudos randomizados demonstraram a diminuição do risco de hemorragia intracraniana (HIC) com a utilização dos novos anticoagulantes orais (NOACs). No entanto, não é claro se a magnitude desse benefício é semelhante para todos os NOACs atualmente disponíveis.

Objetivo

Avaliar quantitativamente as taxas de HIC com recurso à estatística convencional e bayesiana.

Métodos

Revisão sistemática com meta-análise de ensaios clínicos randomizados encontrados na *MEDLINE*, *CENTRAL*, *CINAHL* e *EBSCO* até 1 de dezembro de 2012, sem restrição de língua, que comparam os NOACs com aos fármacos tradicionais (varfarina e aspirina) no que diz respeito a eventos de HIC.

Os NOACs foram agrupados de forma a comparar os resultados entre si, e com os fármacos tradicionais, de forma aleatória, através da análise estatística tradicional e bayesiana, permitindo o cálculo da *odds ratios* (OR), com intervalo de confiança de 95%.

O *outcome* primário estudado consiste nos eventos de hemorragia intra-craniana associados aos novos fármacos anticoagulantes orais e foi efetuada comparação com os fármacos tradicionais, expresso em OR.

Resultados

Foram incluídos 6 estudos (1 utilizando dabigatran, 2 utilizando rivaroxabano e 3 utilizando apixabano), com um total de 57 491 participantes. Em comparação com os restantes fármacos, os NOACs reduziram significativamente o risco de hemorragia intra-craniana (OR= 0,49; 95% CI, 0,36-0,65).

Cada um dos três fármacos reduziu o risco desta complicação; no entanto, através de uma comparação bayesiana indireta, as diferenças verificadas entre os três NOACs não foram significativas.

Conclusões

Os novos anticoagulantes orais estão uniformemente associados a uma redução do risco global de acidente vascular cerebral em doentes com fibrilhação auricular. Qualquer um dos NOACs disponíveis pode ser considerado um fármaco de primeira linha para doentes com alto risco de HIC.

Comentário

Os doentes com fibrilhação auricular (FA) apresentam um risco acrescido de sofrer um acidente vascular cerebral (AVC), que é agravado pelo aumento da idade, sendo esta arritmia responsável por mais de 20% do total de AVCs.¹⁻² Nestes doentes, a terapêutica anticoagulante demonstrou reduções significativas do risco de AVC,³ sendo que a varfarina, fármaco efetivo na diminuição do risco de tromboembolia e extensamente utilizado na prática clínica, tornou-se o

fármaco eletivo nesta indicação. No entanto, este fármaco requer monitorização frequente dos seus efeitos anticoagulantes através do Rácio Internacional Normalizado (INR), aumentando significativamente o risco de eventos hemorrágicos, nomeadamente de hemorragia intracraniana (HIC), sendo esta a complicação mais devastadora deste tipo de tratamento, pelas suas elevadas taxas de mortalidade e morbidade a longo prazo.³ Com o aparecimento dos Novos Anticoagulantes Orais (NOACs) surgiu uma forma efi-



caz e simplificada de profilaxia de AVC em doentes com FA. Os fármacos que se encontram atualmente aprovados para esta indicação incluem o dabigatran, inibidor direto da trombina, assim como o rivaroxabano e o apixabano, inibidores do Factor Xa.⁴ Estes fármacos apresentam um perfil risco-benefício muito favorável, com redução do risco de acidente vascular cerebral, de hemorragia intracraniana e, conseqüentemente, da elevada taxa de mortalidade resultante desses eventos.^{2,5-6} No entanto, os NOACs estão associados a maior risco de hemorragia gastrointestinal e a sua eficácia absoluta e relativa na prevenção de HIC é desconhecida.⁵ Desta forma, o presente estudo pretendeu avaliar os referidos NOACs no que diz respeito ao risco de HIC, em doentes com FA não valvular e, para isso, recorreu a 6 estudos (1 com dabigatran, 2 com rivaroxabano e 3 com apixabano), englobando um total de 57 491 doentes, comparando os três NOACs com a aspirina e com fármaco mais antigo e mais usado para estas indicações: a varfarina. Há semelhança de estudos prévios, esta meta-análise concluiu que os NOACs reduzem significativamente o risco de HIC em comparação com a varfarina e/ou aspirina (*odds ratio* (OR) 0,49; Intervalo de Confiança (IC) 95%), com riscos absolutos (RA) que variaram entre eles (dabigatran 110 mg e 150 mg: RA=0,52%; rivaroxabano: RA=0,78%; apixabano: RA=0,52%) em comparação com os 1,24% de RA atingidos com a varfarina. Também foram encontrados resultados semelhantes entre a dose mais baixa de dabigatran e a de aspirina (81-324 mg) (RA de 0,45% vs 0,46%, respetivamente). A redução do risco de HIC observada foi independente do local da hemorragia (intracerebral, intraparenquimal ou intraventricular).

As vantagens e inovações que os NOACs trouxeram estão relacionados com o seu início de ação rápido, o seu efeito anticoagulante estável, previsível, e relacionado com a dose, bem como com o facto de não requererem monitorização do efeito anticoagulante através do INR, em oposição à varfarina.^{3,7} Por outro lado, com estes fármacos surgem dúvidas no que se refere à gestão de situações de emergência, tais como casos em que a trombólise é necessária, nomeadamente em AVCs isquémicos, ou para controlo de he-

morragias intracranianas e gastrointestinais.⁸ Atualmente ainda não existem testes disponíveis que permitam avaliar os efeitos anticoagulantes dos NOACs, assim como não existem antídotos pró-coagulantes específicos disponíveis para reverter o efeito dos mesmos, sendo a experiência clínica com os anti-fibrinolíticos existentes muito limitada.⁸ Embora alguns estudos sugiram determinados testes para efetuar esse controlo, os mesmos não se encontram padronizados e, por outro lado, nos casos em que a trombólise se encontra indicada para tratamento de fase aguda de AVC, a obtenção de valores normais nos testes globais de coagulação não é um dado suficiente para orientar a decisão a favor ou contra a trombólise, sendo que cada caso carece de ser ponderado de forma individualizada.⁸

Atualmente, os Novos Anticoagulantes Orais são uma importante opção na prevenção de AVC em doentes com FA não valvular, em virtude das vantagens demonstradas em diversos estudos, associadas à significativa diminuição do risco de HIC quando comparados com a varfarina. No entanto, a sua introdução na prática clínica deve ser feita de forma cautelosa e individualizada, tendo em conta os aspetos citados anteriormente, que contrabalançam com a segurança que é dada pela vasta experiência na utilização da varfarina e, nesse sentido, são necessários mais estudos a longo prazo que testem a eficácia e segurança dos mesmos.

Luis Gomes, Médico Interno, do 2.º ano, de Medicina Geral e Familiar, USF Casa dos Pescadores, Póvoa do Varzim
Rita Ferreira, Médica Interna, do 2.º ano, de Medicina Geral e Familiar, USF das Ondas, Póvoa do Varzim

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Chatterjee S, Sardar P, Biondi-Zoccai G, Kumbhani DJ. New oral anticoagulants and the risk of intracranial hemorrhage: traditional and Bayesian meta-analysis and mixed treatment comparison of randomized trials of new oral anticoagulants in atrial fibrillation. *JAMA Neurol.* 2013;70(12):1486-90.
2. Uchiyama S, Ibayashi S, Matsumoto M, Nagao T, Nagata K, Nakagawara J, et al. Dabigatran and factor Xa inhibitors for stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *J Stroke Cerebrovasc Disc.* 2012;21(3):165-73.
3. Toth PP. Stroke prevention in patients with atrial fibrillation: focus on



- new oral anticoagulants. *Postgrad Med.* 2013;125(3):155-61.
4. Howard PA. New oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation: more choices bring more challenges. *Hosp Pharm.* 2013;48(5):366-71.
 5. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet.* 2014;383(9921):955-62.
 6. Sardar P, Chatterjee S, Wu WC, Lichstein E, Ghosh J, Aikat S, et al. New oral anticoagulants are not superior to warfarin in secondary prevention of stroke or transient ischemic attacks, but lower the risk of intracranial bleeding: insights from a meta-analysis and indirect treatment comparisons. *PLoS One.* 2013;8(10):e77694.
 7. Keating GM. Apixaban: a review of its use for reducing the risk of stroke and systemic embolism in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Drugs.* 2013;73(8):825-43.
 8. Steiner T, Böhm M, Dichgans M, Diener HC, Ell IC, Endres M, et al. Recommendations for the emergency management of complications associated with the new direct oral anticoagulants (DOACs), apixaban, dabigatran and ribaroxaban. *Clin Res Cardiol.* 2013;102(6):399-412.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não ter conflito de interesses.

Artigo escrito ao abrigo do novo acordo ortográfico.