



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA FRONTEIRA SUL**

**CAMPUS PASSO FUNDO**

**CURSO DE MEDICINA**

**CAMILA DE BRUM SCALCON**

**NOVOS ANTICOAGULANTES ORAIS E O RISCO DE SANGRAMENTO  
GASTROINTESTINAL**

**PASSO FUNDO, RS**

**2019**

**CAMILA DE BRUM SCALCON**

**NOVOS ANTICOAGULANTES ORAIS E O RISCO DE SANGRAMENTO  
GASTROINTESTINAL**

Trabalho de Conclusão de Curso de graduação apresentado  
como requisito parcial para obtenção do grau de Bacharel em  
Medicina da Universidade Federal da Fronteira Sul.

Orientadora: Prof<sup>a</sup> Especialista Ana Sílvia Meira

Co-orientador: Prof Mestre José Ribamar Fernandes Saraiva Júnior

PASSO FUNDO, RS

2019

### **Bibliotecas da Universidade Federal da Fronteira Sul - UFFS**

Scalcon, Camila de Brum  
Novos Anticoagulantes Orais e o Risco de Sangramento  
Gastrointestinal / Camila de Brum Scalcon. -- 2019.  
47 f.

Orientadora: Especialista Ana Silvia Meira.  
Co-orientador: Mestre Jose Ribamar Fernandes Saraiva  
Júnior.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) -  
Universidade Federal da Fronteira Sul, Curso de  
Medicina, Passo Fundo, RS , 2019.

1. Novos Anticoagulantes Orais. 2. Efeitos Colaterais  
e Reações Adversas Relacionados a Medicamentos. 3.  
Hemorragia Gastrointestinal. 4. Anticoagulantes . 5.  
Varfarina. I. Meira, Ana Silvia, orient. II. Júnior,  
Jose Ribamar Fernandes Saraiva, co-orient. III.  
Universidade Federal da Fronteira Sul. IV. Título.

**CAMILA DE BRUM SCALCON**

**NOVOS ANTICOAGULANTES ORAIS E O RISCO DE SANGRAMENTO  
GASTROINTESTINAL**

Trabalho de Conclusão do Curso de graduação apresentado  
como requisito parcial para obtenção do grau de Bacharel em  
Medicina da Universidade Federal da Fronteira Sul.

Este Trabalho de Conclusão de Curso foi defendido e aprovado pela Comissão em:

22/11/2019

COMISSÃO EXAMINADORA

---

Prof. Especialista Ana Sílvia Meira

---

Prof. Dr. Marcelo Soares Fernandes

---

Prof. Felipe Antônio Girardi

## RESUMO

O presente estudo trata-se de um Trabalho de Conclusão do Curso (TCC) de graduação apresentado como requisito parcial para obtenção do grau de Bacharel em Medicina da Universidade Federal da Fronteira Sul, campus Passo Fundo, Rio Grande do Sul. Foi elaborado pela discente Camila de Brum Scalcon, sob orientação da Professora Especialista Ana Sílvia Meira e co-orientação do Professor Mestre José Ribamar Fernandes Saraiva Júnior. Tem como título “Novos Anticoagulantes Orais e o Risco de Sangramento Gastrointestinal” e tem como objetivo avaliar as evidências disponíveis na literatura sobre o uso dos novos anticoagulantes orais e a incidência de sangramento gastrointestinal. Trata-se de uma Revisão Sistemática que objetiva apresentar as evidências científicas publicadas acerca da temática objeto deste estudo: incidência de sangramento gastrointestinal associado ao uso dos novos anticoagulantes orais. A busca foi por estudos científicos publicados na base de dados MEDLINE (*US National Institutes of Health*) (Pubmed), utilizando o filtro de ensaios clínicos randomizados da base e termos MeSH relacionados aos fármacos do estudo, os quais: apixabana, dabigatrana, edoxabana e rivaroxabana, publicados em inglês, português ou espanhol, realizados em humanos e em adultos com idade igual ou superior aos 19 anos. A coleta de dados utilizou o instrumento de sumarização e categorização adaptado a partir do protocolo PRISMA (Principais Itens para Relatar Revisões sistemáticas e Meta-análises). As orientações do protocolo PRISMA também auxiliaram na construção do relato e da pesquisa na base de dados. Foi cadastrado no PROSPERO e aguarda análise. Este trabalho foi elaborado sob a forma de Volume Final de TCC, onde a primeira parte apresenta o Projeto, desenvolvido no segundo semestre de 2018 durante o componente curricular regular Pesquisa e Saúde; a segunda, o Relatório e a terceira, o Artigo, englobam as disciplinas de TCC I do sexto semestre e TCC II do sétimo semestre, respectivamente.

DECS: Anticoagulantes. Efeitos Colaterais e Reações Adversas Relacionados a Medicamentos. Hemorragia Gastrointestinal. Varfarina.

## ABSTRACT

The present study is a Graduation Course Completion Work (CBT) presented as a partial requirement to obtain a Bachelor of Medicine degree from the Universidade Federal Fronteira Sul, Passo Fundo campus, Rio Grande do Sul. It was elaborated by the student Camila de Brum Scalcon, under the guidance of the Specialist Professor Ana Sílvia Meira and co-orientation of Professor José Ribamar Fernandes Saraiva Júnior. It is entitled "New Oral Anticoagulants and the Risk of Gastrointestinal Bleeding" and it aims to evaluate the evidence available in the literature on the use of new oral anticoagulants and the incidence of gastrointestinal bleeding. This is a Systematic Review that aims to present the scientific evidence published about the subject of this study: incidence of gastrointestinal bleeding associated with the use of new oral anticoagulants. The search was for scientific studies published in the MEDLINE (US National Institutes of Health) (Pubmed) database using the randomized clinical trial filter and MeSH terms related to the study drugs, which were: apixaban, dabigatran, edoxaban and rivaroxaban, published in english, portuguese or spanish, performed on humans and adults 19 years of age and older. Data collection used the summarization and categorization instrument adapted from the PRISMA protocol (Main Items for Reporting Systematic Reviews and Meta-analyzes). The PRISMA protocol guidelines also assisted in the construction of reporting and database research. It was registered in PROSPERO and it is waiting for review. This work was elaborated in the form of Final Volume of CBT. The first part presents the Project developed in the second semester of 2018 during the regular curricular component Research and Health, the second part is a Report and the third is an Article, they encompass the TCC I subjects of the sixth semester and TCC II of the seventh semester, respectively.

DECS: Anticoagulants. Side Effects and Adverse Drug Reactions. Gastrointestinal bleeding. Warfarin.

## **LISTA DE FIGURAS**

- Figura 1 - As vias intrínseca e extrínseca da coagulação: a cascata de coagulação.....14
- Figura 2 - Mecanismo de ação da rivaroxabana.....18

## LISTA DE SIGLAS

AVE	Acidente Vascular Encefálico
CYP450	Citocromo P450
dTT	Tempo de Trombina diluído
FA	Fibrilação Atrial
INR	<i>Internacional Normalized Ratio</i>
NOACS	Novos Anticoagulantes Orais
TEV	Tromboembolismo Venoso
TP	Tempo de Protrombina
TTP	Tempo de Tromboplastina Parcial



## SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	10
2	DESENVOLVIMENTO.....	12
2.1	PROJETO DE PESQUISA.....	12
2.1.1	Resumo.....	12
2.1.2	Tema.....	12
2.1.3	Problema.....	12
2.1.4	Hipótese.....	13
2.1.5	Objetivo.....	13
2.1.6	Justificativa.....	13
2.1.7	Referencial Teórico.....	13
2.1.7.1	Coagulação sanguínea e sua relação com as doenças.....	13
2.1.7.2	Anticoagulantes orais: características farmacológicas e indicações.....	15
2.1.7.2.1	Varfarina.....	15
2.1.7.2.2	Dabigatrana.....	16
2.1.7.2.3	Rivaroxabana e Apixabana.....	17
2.1.7.3	Perfil de efeitos colaterais e manejo.....	18
2.1.8	Metodologia.....	21
2.1.8.1	Tipo de Estudo.....	21
2.1.8.2	Local e período de realização.....	21
2.1.8.3	Variáveis e instrumento de coleta de dados.....	22
2.1.8.4	Análise dos dados.....	22
2.1.9	Recursos.....	23
2.1.10	Cronograma.....	24
2.1.11	Referências.....	25
2.1.12	ANEXO A.....	27
2.1.13	ANEXO B.....	28
2.2	RELATÓRIO.....	29
3	ARTIGO.....	31

## 1 INTRODUÇÃO

O uso de anticoagulantes orais esteve, por décadas, limitado aos antagonistas da vitamina K indicados para abordagem terapêutica e para prevenção de tromboembolismo venoso (TEV) (MARQUES, 2013). Até 2009, foram a única classe de anticoagulantes orais disponíveis (RUFF et al., 2014). Na última década, o aumento do número de fármacos desenvolvidos para substituir os já existentes ou para auxiliar no tratamento da doença arterial coronariana resultou em medicamentos lançados, denominados novos anticoagulantes orais, os NOACS (FILHO et al., 2013).

Diversos estudos multicêntricos e randomizados foram desenvolvidos para validação desses medicamentos com forte evidência para uso em síndromes coronárias agudas, TEV, tromboembolismo pulmonar e profilaxia de eventos trombóticos (FILHO et al., 2013).

Os NOACS são alternativas terapêuticas que têm como principal função a inibição da trombina (dabigatrana) ou do fator Xa (rivaroxabana e apixabana), diferente da varfarina, cujo cerne de ação está na inibição da vitamina K (KASPER et al., 2017).

Diante da necessidade de se formularem recomendações quanto as restrições específicas e riscos associados a cada medicamento, a Sociedade Brasileira de Cardiologia lançou as Diretrizes Brasileiras de Antiagregantes Plaquetários e Anticoagulantes em Cardiologia. O documento tem como objetivo “contribuir para uma melhor forma de normatização do uso de medicamentos anticoagulantes e antiagregantes, estabelecendo melhor efetividade em seu uso e maior segurança ao paciente” (FILHO et al., 2013).

As características farmacológicas dessa classe permitem a facilidade do uso para anticoagulação com dosagem previsível e sem a necessidade de monitoramento de rotina (ABRAHAM; SILVA, 2016).

Mesmo diante da comprovada eficácia clínica, quando se utiliza a varfarina como fármaco de escolha é importante considerar sua interação medicamentosa e alimentar, o início lento dos efeitos terapêuticos e a necessidade de monitorização da resposta ao tratamento por meio do controle laboratorial do tempo de protrombina (TP) e da aferição da *Internacional Normalized Ratio* (INR), cujo valor mostra o nível de anticoagulação do sangue (ANDRADE et al., 2018).

Medicamentos, como o paracetamol, o omeprazol e as estatinas podem aumentar o valor do INR, já o haloperidol, a rifampicina e os anticoncepcionais orais, podem diminuir o efeito de anticoagulação desejado (PINHEIRO, 2018).

Quanto ao potencial risco de sangramento, a vantagem de se ter um antídoto é sumária. O efeito da varfarina é rapidamente reversível com a administração de vitamina K por via oral ou endovenosa. Os NOACS carecem de antídoto, exceto pela dabigatrana, cuja reversibilidade está disponível, porém ainda com um custo bastante elevado. Nesse ponto reside o principal problema de usar os novos fármacos: a disponibilidade do antídoto em caso de hemorragia grave é limitada.

Neste contexto, este estudo tem por objetivo buscar e avaliar as evidências disponíveis na literatura sobre a incidência de sangramento gastrointestinal associado ao uso dos NOACS.

## **2 DESENVOLVIMENTO**

### **2.1 PROJETO DE PESQUISA**

#### **2.1.1. Resumo**

O uso de anticoagulantes orais esteve, por décadas, limitado aos antagonistas da vitamina K, como a varfarina, indicados para abordagem terapêutica e para prevenção de tromboembolismo venoso. Na última década, o aumento do número de fármacos desenvolvidos para substituir os já existentes ou para auxiliar no tratamento da doença arterial coronária resultou em outros medicamentos lançados, denominados novos anticoagulantes orais (NOACS). O principal efeito colateral da sua utilização é o sangramento e a hemorragia gastrointestinal, quando ocorre, é considerada grave. Com o objetivo de buscar e avaliar as evidências disponíveis na literatura sobre a incidência de sangramento gastrointestinal associado ao uso dos NOACS, será realizada uma Revisão Sistemática com objetivo de apresentar as evidências científicas publicadas acerca da temática objeto deste estudo: incidência de sangramento gastrointestinal associado ao uso dos novos anticoagulantes orais. A busca será por ensaios clínicos randomizados publicados na base de dados MEDLINE (*US National Institutes of Health*) (Pubmed) utilizando o filtro de ensaios clínicos randomizados da base e termos MeSH relacionados aos fármacos do estudo, os quais: apixabana, dabigatrana, edoxabana e rivaroxabana, em inglês, português ou espanhol, realizados em humanos e em adultos com idade igual ou superior aos 19 anos. A hipótese é de que os NOACS apresentam menor risco de sangramento gastrointestinal quando comparados à varfarina.

DECS: Anticoagulantes. Efeitos Colaterais e Reações Adversas Relacionados a Medicamentos. Hemorragia Gastrointestinal. Varfarina.

#### **2.1.2. Tema**

Sangramento gastrointestinal associado ao uso dos NOACS.

#### **2.1.3. Problema**

Quais as evidências disponíveis na literatura sobre a incidência de sangramento gastrointestinal associado ao uso dos NOACS?

#### **2.1.4. Hipótese**

Os NOACS apresentam menor risco de sangramento gastrointestinal quando comparados à varfarina.

#### **2.1.5. Objetivo**

Avaliar as evidências disponíveis na literatura sobre o uso dos NOACS e a incidência de sangramento gastrointestinal.

#### **2.1.6. Justificativa**

Os NOACS como o inibidor direto da trombina, dabigatrana (Pradaxa®) e os inibidores do fator Xa, rivaroxabana (Xarelto®), apixabana (Eliquis®) e edoxabana (Lixiana®) emergem na prática clínica como alternativas à varfarina com a proposta de fornecer resultados iguais ou melhores, juntamente com a necessidade reduzida de monitoramento de rotina. Entre os principais efeitos colaterais associados ao uso de anticoagulantes orais está o sangramento que, quando acomete o trato gastrointestinal, requer tratamento e abordagem rápidos, a fim de evitar desfechos fatais. O presente estudo foi delineado para reunir evidências sobre quais fármacos se classificam como os menores causadores desse evento, uma vez que o mesmo exige detecção precoce e rápida intervenção.

#### **2.1.7. Referencial teórico**

##### **2.1.7.1 Coagulação sanguínea e sua relação com as doenças**

As interações entre o endotélio e as plaquetas e a cascata da coagulação são pontos centrais na hemostasia, processo que ocorre em local de lesão vascular e resulta na formação de um tampão fibrinoplaquetário para prevenir ou limitar a extensão de sangramentos (PAREKH et. al., 2014).

Na hemostasia primária, o endotélio de um vaso danificado libera adenosinadifosfato, serotonina e tromboxano A<sub>2</sub>. Plaquetas respondem a essas citocinas com expressão da glicoproteína IIb/IIIa e moléculas de adesão celular endotelial para formar um trombo plaquetário (PAREKH et. al., 2014).

A cascata de coagulação se desdobra simultaneamente com suas vias intrínsecas

e extrínsecas e ao final tem-se a formação de fibrina (PAREKH et. al., 2014). Cada etapa envolve uma enzima (um fator de coagulação ativado), um substrato (uma forma pró-enzima inativa de um fator de coagulação) e um cofator (um acelerador da reação). A organização da reação depende de cálcio que se liga aos fatores II, VII, IX e X e as reações que produzem ácido glutâmico  $\gamma$ -carboxilado utilizam a vitamina K como cofator. Esse é o ponto de ação dos antagonistas da vitamina K, como a varfarina (KUMMAR; ABBAS; ASTER, 2015).

A figura 1 demonstra as vias da coagulação.

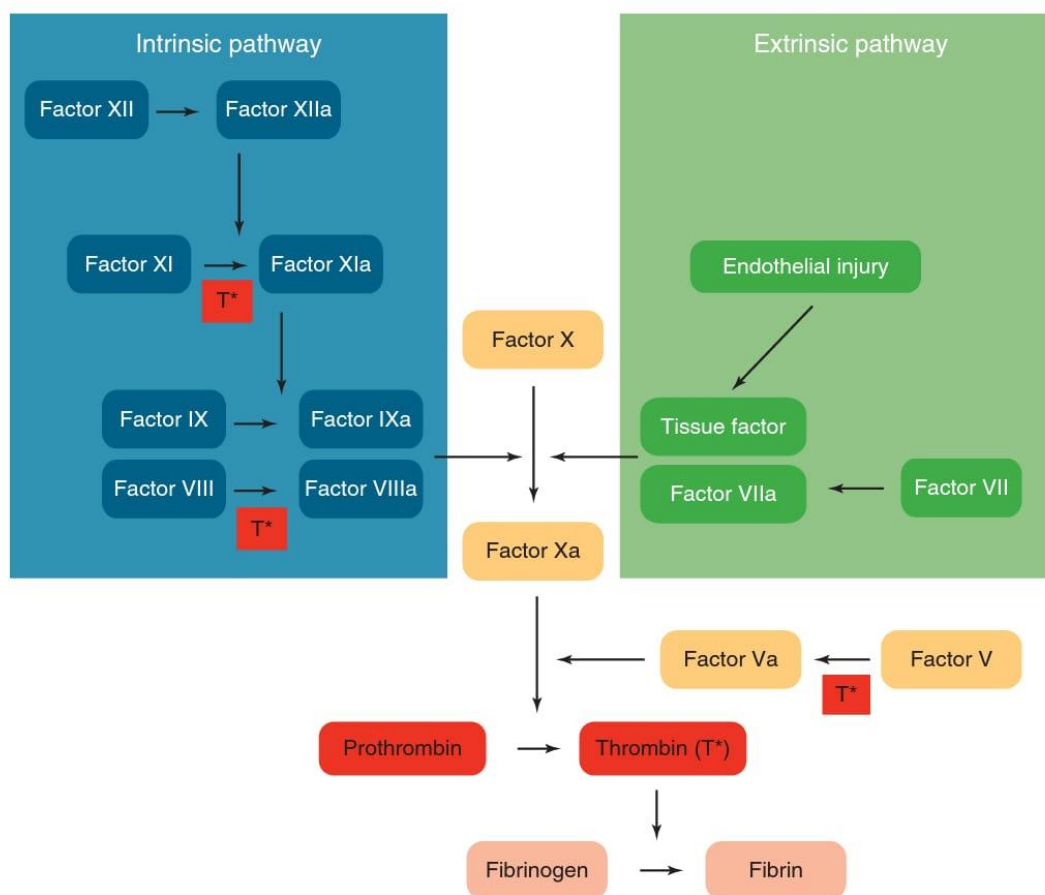


Figura 1: As vias intrínseca e extrínseca da coagulação: a cascata de coagulação (PAREKH et. al., 2014, p.10).

Dentre os fatores de coagulação, a trombina é o mais importante, pois apresenta funções cruciais como a conversão do fibrinogênio em fibrina, a ativação plaquetária, os efeitos pró-inflamatórios e a limitação da coagulação ao local de lesão por meio de sua ação revertida em anticoagulante quando em contato com endotélio normal (KUMMAR; ABBAS; ASTER, 2015).

Deficiências nos fatores de coagulação cursam com doenças associadas a distúrbios hemorrágicos leves, moderados ou graves. Indivíduos com deficiência do fator XII não têm sangramentos e estão suscetíveis à trombose (KUMMAR; ABBAS; ASTER, 2015).

A hemostase também promove a manutenção do fluxo sanguíneo sem coágulos em vasos sem lesões (KUMMAR; ABBAS; ASTER, 2015).

Quando há ativação excessiva dos processos hemostáticos normais, tem-se a trombose. Lesões endoteliais, estase ou fluxo sanguíneo turbulento e hipercoagulabilidade compõem a Tríade de Virchow e favorecem o estado trombótico, base das formas mais comuns e graves de doenças cardíacas (KUMMAR, ABBAS e ASTER, 2015).

Para avaliar os fatores da via extrínseca da coagulação (fatores VII, X, V, II e fibrinogênio) procede-se ao TP, para a via intrínseca (fatores XII, XI, IX, VIII, X, V, II e fibrinogênio), o teste realizado é o Tempo de Tromboplastina Parcial (TTP).

### **2.1.7.2 Anticoagulantes orais: características farmacológicas e indicações**

Dentre as medicações utilizadas por via oral, tem-se a varfarina e os NOACS.

#### **2.1.7.2.1 Varfarina**

Foi descoberta na metade do século passado devido a ocorrência da doença hemolítica do gado, consequência da ingestão de hidroxycumarina presente no feno contaminado (KASPER et.al., 2017). Este composto interfere no metabolismo da vitamina K e incitou o desenvolvimento da varfarina, um derivado cumarínico muito utilizado na prática clínica que atua na inibição da síntese de fatores de coagulação dependentes da vitamina, incluindo os fatores II, VII, IX e X, e as proteínas anticoagulantes C e S (BRASIL; KASPER et.al., 2017).

Tem absorção por via oral praticamente completa e atinge a concentração sérica máxima nas primeiras quatro horas com efeito de anticoagulação geralmente entre 24 e 72 horas depois da administração (BRASIL). Por esse efeito tardio, o tratamento inicial deve vir acompanhado de administração parenteral de outra droga com ação rápida, por pelo menos cinco dias (KASPER et.al., 2017).

Seu metabolismo é hepático, pelas enzimas microsômicas do citocromo P-450

(CYP450). A variabilidade da resposta anticoagulante à varfarina acontece devido a presença de alelos em homo ou heterozigose da CYP2C9\*2 e CYP2C9\*3 que medeiam o metabolismo do fármaco. A presença de heterozigose determina a redução da dose em 20% a 30%, enquanto que a homozigose prediz uma redução de 50% a 70% da dose. Por esse motivo, a monitorização é essencial para o efeito terapêutico (BRASIL; KASPER et.al., 2017).

O acompanhamento é feito por meio do TP e da verificação a cada três ou quatro semanas do INR, cujo valor comum utilizado para as indicações do derivado cumarínico é de 2,0 a 3,0 - exceto para pacientes com valvas cardíacas mecânicas em posição mitral ou aórtica em que o alvo é de 2,5 a 3,5 (LONGO et.al., 2017).

É indicada para a prevenção primária e secundária do TEV, prevenção do embolismo sistêmico em pacientes com prótese de válvulas cardíacas ou fibrilação atrial (FA) e prevenção do acidente vascular encefálico (AVE), do infarto agudo do miocárdio e de sua recorrência (BRASIL).

#### **2.1.7.2.2 Dabigatrana**

Ao inibir a trombina diretamente, a dabigatrana impede a conversão de fibrinogênio em fibrina e impede a formação de trombos (FENGER-ERIKSEN; MUNSTER; GROVE, 2014). Atinge um pico de concentração plasmática depois de uma a duas horas da administração com tempo de meia-vida de 12 a 17 horas. Requer redução de dose em pacientes com insuficiência renal moderada (definido como TFG entre 30 a 50 ml/min) e deve ser evitada em pacientes com comprometimento renal grave (definido como TFG de 15 a 30 ml/min) (SAMAMA et al., 2011). Modificações na dosagem não são necessárias em pacientes com insuficiência hepática (PAREKH et. al., 2014).

É um fármaco com poucas interações medicamentosas (principalmente inibidores da glicoproteína-P, incluindo verapamil e antifúngicos azólicos), e não interage com alimento. A principal forma de eliminação é a renal, cerca de 85% e a parte restante é metabolizada no fígado (FENGER-ERIKSEN; MUNSTER; GROVE, 2014).

As indicações clínicas incluem prevenção de AVE em FA e profilaxia de TEV após cirurgia de substituição de quadril ou joelho (FENGER-ERIKSEN; MUNSTER; GROVE, 2014). O monitoramento qualitativo do efeito terapêutico pode ser avaliado pelo TTP (KASPER et.al., 2017).



### 2.1.7.2.3 Rivaroxabana, Apixabana

Ligam-se ao fator Xa e impedem a formação de trombina (figura 2). A biodisponibilidade para ambas as drogas é alta e aumenta com a ingesta alimentar. Cerca de 30% de uma dose é excretada inalterada pelos rins para ambas as drogas, enquanto a parte restante da rivaroxabana sofre inativação enzimática no fígado, 25% da apixabana é transformada no fígado em metabólitos e excretada nas fezes (FENGER-ERIKSEN; MUNSTER; GROVE, 2014). Rivaroxabana necessita de algumas precauções em casos de insuficiência hepática (SAMAMA et al., 2011).

Apresenta como indicações clínicas a prevenção de AVE em FA, profilaxia de TEV após cirurgia de substituição de quadril ou joelho e tratamento de TEV. Rivaroxabana é aprovada para uso em FA não valvar (PAREKH et. al., 2014). Na Europa, tem indicação para profilaxia secundária após síndromes coronarianas agudas, mas este uso clínico ainda é limitado (FENGER-ERIKSEN; MUNSTER; GROVE, 2014).

Para avaliação qualitativa do efeito de anticoagulação, pode-se avaliar o TP (KASPER et.al., 2017).

Rivaroxabana atinge pico de concentração entre duas horas e meia a quatro horas após a dose, com tempo de meia-vida de cinco a nove horas e de nove a treze horas em idosos. O metabolismo é hepático, via CYP450 e transportadores de glicoproteína-P (PAREKH et. al., 2014).

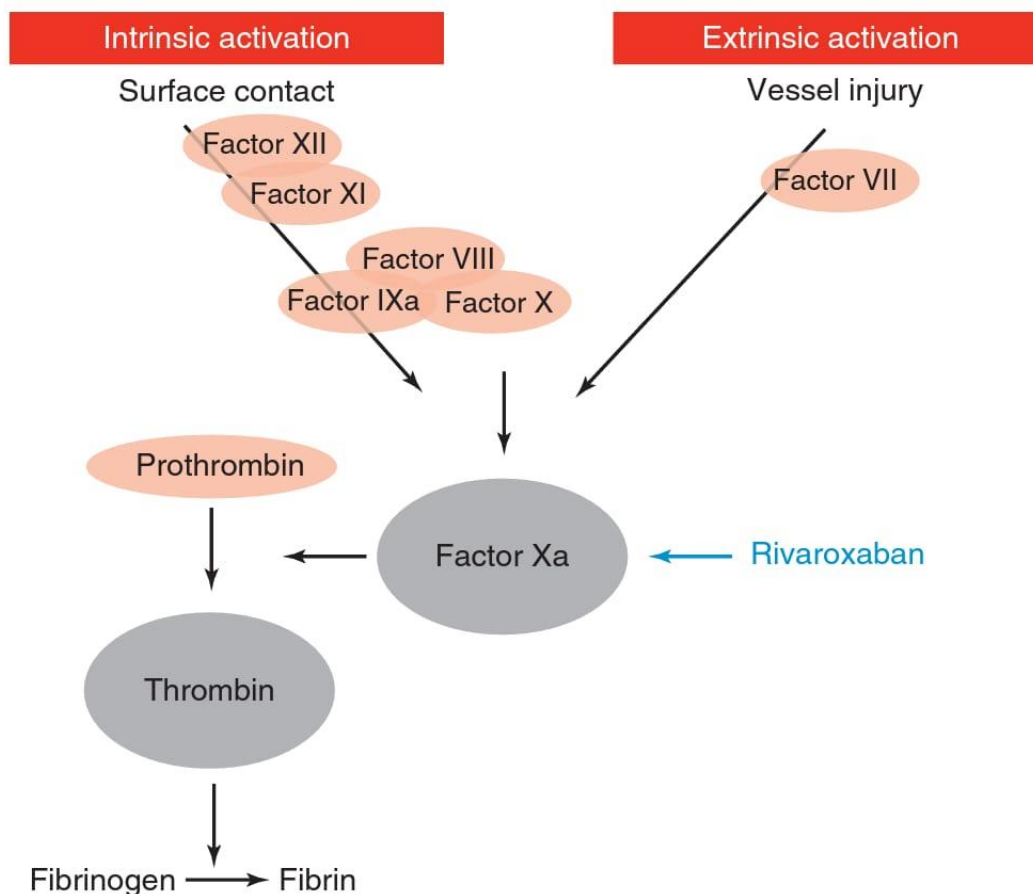


Figura 2: Mecanismo de ação da rivaroxabana (PAREKH et. al., 2014, p.10).

### 2.1.7.3 Perfil de efeitos colaterais e manejo

O principal efeito colateral associado ao uso de anticoagulantes é o sangramento.

Os NOACS para prevenção de AVE na FA são não-inferiores à terapia com antagonistas da vitamina K com uma forma mais vantajosa de perfil de efeitos colaterais em termos de menos sangramentos fatais (FENGER-ERIKSEN; MUNSTER; GROVE, 2014).

Mesmo em pacientes que tiveram grandes eventos de sangramento, o resultado parece ser melhor em pacientes que usam os NOACS quando se observa a menor permanência em cuidados intensivos e a tendência a diminuir a mortalidade em pacientes tratados com dabigatrana, comparados àqueles que tiveram sangramento importante com utilização de varfarina (FENGER-ERIKSEN; MUNSTER; GROVE, 2014).

Recentemente, preocupações importantes foram levantadas. A primeira é de que idosos com clearance renal reduzido podem desenvolver níveis supra terapêuticos de

NOACS implicando aumento no risco de hemorragia. Em adição, episódios de sangramento ou necessidade de cirurgia aguda em pacientes saudáveis exigem monitoramento imediato e reversão da terapia. No entanto, no momento não há antídotos específicos, exceto para a dabigatrana, e apenas informações limitadas estão disponíveis sobre como gerenciar, monitorar e orientar sangramento do paciente em uso de NOACS (FENGER-ERIKSEN; MUNSTER; GROVE, 2014).

As medidas laboratoriais, como o TP e o TTP não são sensíveis o suficiente para detectar a trombina ou a inibição do fator Xa, ponto de ação dos NOACS. Esses testes só podem ser usados como uma estimativa bruta e qualitativa do estado real de anticoagulação (FENGER-ERIKSEN; MUNSTER; GROVE, 2014; KASPER et.al., 2017).

As recomendações atuais para reversão da rivaroxabana são o uso de Fator VII ativado recombinante e complexo de protrombina concentrado (PAREKH et. al., 2014).

Até o momento, entre os NOACS, a dabigatrana é a única droga que tem antídoto aprovado pelo *Food and Drug Administration* (FDA) nos Estados Unidos, em outubro de 2015. Idarucizumabe (Praxbind®) é um anticorpo monoclonal indicado para a reversão da dabigatrana, pois se liga aos metabólitos do fármaco com uma afinidade 350 vezes maior para dabigatrana do que para a trombina. Ele neutraliza os efeitos da forma livre e ligada a trombina (HUTCHERSON; CIERI-HUTCHERSON; BHATT, 2017).

É administrado por via intravenosa em duas doses de 2,5 gramas (intervalo não superior a 15 minutos entre as doses) para procedimentos cirúrgicos de emergência ou sangramento descontrolado, com risco de vida. Nesse caso, os cuidados devem incluir a administração de agentes hemostáticos. Não é necessário o ajuste de dose na presença de insuficiência renal. A segurança, eficácia e tolerabilidade de idarucizumab na reversão de dabigatrana foram avaliadas em vários estudos clínicos, incluindo alguns que estão em andamento (HUTCHERSON; CIERI-HUTCHERSON; BHATT, 2017).

Os efeitos do idarucizumabe identificados em ensaios clínicos incluem dor de cabeça, hipocalcemia, delirium, constipação e pneumonia. Alguns eventos sérios relacionados com seu uso incluem risco de reações de hipersensibilidade, tromboembolismo (embora o idarucizumab não tenha demonstrado propriedades pró-coagulantes) e re-elevação dos parâmetros de coagulação (HUTCHERSON; CIERI-HUTCHERSON; BHATT, 2017).

O preço médio (em dólares) de dois frascos de idarucizumabe de 2,5 g/50 ml é de US\$ 4.200,73. Ao considerar o parâmetro de coagulação a ser avaliado, o tempo de

trombina diluído (dTT) pode ser o mais importante relacionado a dabigatrana e o efeito do idarucizumab (HUTCHERSON; CIERI-HUTCHERSON; BHATT, 2017).

A hemodiálise pode ser eficaz para remover em até 60% da droga circulante, já que a maioria da dabigatrana circulante não está ligada à proteína, no entanto, não há dados suficientes para apoiá-la como um meio de reversão (PAREKH et. al., 2014).

Para a reversão de sangramentos menores associados ao uso dos NOACS, a suspensão de uma ou duas doses pode ser suficiente, enquanto o manejo em sangramentos maiores, quando necessário, deve prosseguir com reanimação do paciente com cristaloides ou derivados do sangue, bem como identificação e controle do foco hemorrágico. Se a hemorragia for potencialmente fatal, o uso de pró-coagulantes pode ser indicado (concentrado de complexo protrombínico ou fator VIIa) mesmo com evidências limitadas sobre a eficiência (KASPER et.al., 2017).

A varfarina tem seu antídoto prontamente acessível e de baixo custo. A reversão do seu efeito pode ser atingida com a simples suspensão da droga, a administração de vitamina K ou a infusão de plasma fresco congelado ou complexo protrombínico, de acordo com o quadro clínico do momento. Valores de INR superiores a cinco estão associados a risco de sangramento e requerem medidas profiláticas (LOURENÇO; MORELLI; VIGNALL, 1998).

Como efeitos adversos para a varfarina, tem-se, além do sangramento, a necrose cutânea como evento muito raro, reversível, detectado dois a cinco dias depois do início da terapia e as anomalias fetais quando administrada em gestantes (KASPER et.al., 2017). A droga deve ser suspensa cinco dias antes de procedimentos com moderado a elevado risco de sangramento.

Conforme a idade do paciente aumenta, é geralmente necessária uma dose menor de varfarina para que se atinja um nível terapêutico de anticoagulação. Os pacientes com idade igual ou superior a 60 anos parecem apresentar uma resposta de INR maior que a esperada para os efeitos anticoagulantes da varfarina (BRASIL).

Diante disso, para todas as drogas e indicações, reduções de dosagem devem ser consideradas em idosos, pacientes com baixo peso corporal ou redução da função renal, doentes com risco de interações medicamentosas e devido ao tratamento concomitante com dabigatrana e verapamil. Uma ressalva importante é que a função renal não é estática e muitas vezes diminui, por vezes de forma reversível, com drogas nefrotóxicas, comorbidades e aumento da idade (FENGER-ERIKSEN; MUNSTER; GROVE, 2014).

## **2.1.8. Metodologia**

### **2.1.8.1. Tipo de estudo**

Trata-se de uma Revisão Sistemática que objetiva apresentar as evidências científicas publicadas acerca da temática objeto deste estudo: incidência de sangramento gastrointestinal associado ao uso dos novos anticoagulantes orais.

A principal finalidade da revisão sistemática é reunir e sintetizar estudos semelhantes já realizados sobre determinado assunto e a partir dos resultados evidenciados em cada um deles, construir uma conclusão. Além disso, a avaliação crítica da metodologia utilizada em cada estudo pode permitir a análise estatística dos artigos reunidos, a fim de elaborar uma metanálise (POMPEO; ROSSI; GALVÃO, 2009; COCHRANE, 2018).

A síntese de estudos primários semelhantes e de boa qualidade classifica a revisão sistemática da literatura como o melhor nível de evidência para tomadas de decisões em questões sobre terapêutica, bem como possibilita a criação de uma fonte de estudos atual, assim como a determinação da validade de se transferir o conhecimento para a prática (POMPEO; ROSSI; GALVÃO, 2009; COCHRANE, 2018).

Será realizada uma busca por estudos científicos publicados na base de dados MEDLINE (*US National Institutes of Health*) (Pubmed), utilizando o filtro de ensaios clínicos randomizados da base e termos MeSH relacionados aos fármacos do estudo, os quais: apixabana, dabigatrana, edoxabana e rivaroxabana.

Cullum et al. (2010) avaliam que o ECR, no qual há alocação aleatória de indivíduos para uma nova intervenção (grupo experimental) ou para uma intervenção convencional (grupo de comparação) ou ainda, para nenhuma intervenção (grupo controle), é o tipo de estudo indicado quando se deseja investigar o benefício de intervenções em saúde.

Os critérios de inclusão estabelecidos serão: artigos que abordem a temática proposta publicados em inglês, português ou espanhol, realizados em humanos e em adultos com idade igual ou superior aos 19 anos.

Estudos encontrados em duplicata serão excluídos.

### **2.1.8.2. Local e período de realização**

A construção deste estudo obedecerá aos prazos institucionais vigentes na Universidade Federal da Fronteira Sul, previstos para o ano de 2019. O local será a cidade sede do campus - Passo Fundo, Rio Grande do Sul. O prazo será de janeiro até dezembro de 2019.

#### **2.1.8.3. Variáveis e instrumento de coleta de dados**

A seleção dos estudos será baseada na leitura do título e/ou resumo, respondendo à adequação ao tema de interesse.

As informações das publicações selecionadas serão extraídas, reunidas e sumarizadas através de um formulário de coleta adaptado a partir do protocolo PRISMA (Principais Itens para Relatar Revisões sistemáticas e Meta-análises) (ANEXO A) contendo: autores/ano de publicação, tamanho da amostra (n), critérios de inclusão, intervenção, hemorragia gastrointestinal, conclusão.

#### **2.1.8.4. Análise dos dados**

As orientações PRISMA, cujo objetivo é auxiliar na elaboração do relato de revisões sistemáticas serão seguidas (ANEXO B).

Para controle de qualidade será realizada a dupla pesquisa, além da supervisão das etapas da pesquisa pelos professores orientadores.

### 2.1.9. Recursos

Para a execução deste projeto serão utilizados os materiais descritos no quadro a seguir. Todo o material utilizado será custeado pela acadêmica pesquisadora.

<b>Material</b>	<b>Quantidade</b>	<b>Valor Unitário</b>	<b>Valor total</b>
Pen drive 8 GB	01	R\$ 35,00	R\$ 35,00
Folhas A4 – Pacote 500 folhas	02	R\$ 17,90	R\$ 35,80
Canetas destaca- texto	03	R\$ 2,25	R\$ 6,75
Recarga do cartucho de tinta preta para impressora HP	02	R\$ 20,00	R\$ 40,00
Encadernação	06	R\$ 5,00	R\$ 30,00
<b>TOTAL</b>			<b>R\$ 147,55</b>

## 2.1.10. Cronograma

METAS	2019											
	Jan	Fev	Mar	Abr	Mai	Jun	Jul	Ago	Set	Out	Nov	Dez
Construção do Referencial Teórico	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Coleta de dados							X	X	X			
Organização e análise dos dados									X	X		
Redação do Relatório Final										X	X	
Defesa do Trabalho de Conclusão de Curso											X	
Divulgação dos resultados (eventos, resumos, artigos)										X	X	X



### 2.1.11 Referências

ANDRADE, M. V. S. et al. Evaluation of the Bleeding Intensity of Patients Anticoagulated with Warfarin or Dabigatran Undergoing Dental Procedures. **Arq. Bras. Cardiol.** São Paulo, v. 111, n. 3, p. 394-9, 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Bula do profissional da saúde.** Disponível em: <[http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/frmvisualizarbula.asp?pnutransacao=8734612014&pidanexo=2243449](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmvisualizarbula.asp?pnutransacao=8734612014&pidanexo=2243449)>. Acesso em: 21 set. 2018

COCHRANE. **Como fazer uma Revisão Sistemática Cochrane.** Disponível em: <<https://brazil.cochrane.org/como-fazer-uma-revis%C3%A3o-sistem%C3%A1tica-cochrane>>. Acesso em: 18 de agosto de 2018.

CULLUM, N. et al. **Enfermagem baseada em evidências: uma introdução.** Porto Alegre: Artmed, 2010.

FENGER-ERIKSEN, C.; A. M. MUNSTER GROVE. New oral anticoagulants: clinical indications, monitoring and treatment of acute bleeding complications. **Acta Anaesthesiol Scand.** v. 58, n. 6, p. 651-9, jul.2014.

HUTCHERSON, T. C.; HUTCHERSON, N. E. C.; BHATT, R. Evidence for Idarucizumab (Praxbind) in the Reversal Of the Direct Thrombin Inhibitor Dabigatran: Review Following the RE-VERSE AD Full Cohort Analysis. **P&T.** v.42, n. 11, p. 692-98, 2017.

KUMAR, V.; ABBAS, A. K.; ASTER, J. C. Robbins & Cotran Patologia Bases Patológicas das Doenças. 9 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2015.

KASPER, D. L.; FAUCI, A.; HAUSER, S. L.; LONGO, D. L.; JAMESON, J. F.; LOSCALZO, J. **Medicina Interna de Harrison**, 19 ed. Porto Alegre: AMGH, 2017.

FILHO, A. M. L. Diretrizes Brasileiras de Antiagregantes Plaquetários e Anticoagulantes em Cardiologia. **Sociedade Brasileira de Cardiologia. Arquivos Brasileiros de Cardiologia.** v. 101, n. 3, supl. 3, p. 1-95, 2013.

LOURENÇO, D. M.; MORELLI, V. M.; VIGNAL, C. V. Tratamento da Superdosagem de Anticoagulantes Orais. **Arq Bras Cardiol.** v.70, n. 1, p. 9-13, 1998.

MARQUES, M.A. Os novos anticoagulantes orais no Brasil. **J Vasc Bras.** v. 12, n. 3, p. 185-186, jul./set. 2013.

MOHER, D. et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. **Systematic reviews**, v. 4, n. 1, p. 1, 2015.

PAREKH, P.J. et al. New Anticoagulants and Antiplatelet Agents: A Primer for the Clinical Gastroenterologist. **Am J Gastroenterol.** v. 109, n. 1, p.9-19, 2014.

PINHEIRO, P. **Medicamentos e alimentos que interferem com a varfarina.**

Disponível em: <<https://www.mdsaude.com/2009/01/interacoes-com-varfarina-marevan.html>>. Acesso em: 21 set 2018

POMPEO, A. D.; ROSSI, L. A.; GALVÃO, C. M. Revisão integrativa: etapa inicial do processo de validação de diagnóstico de enfermagem. **Acta Paul Enferm**, v. 22, n. 4, p. 434-8, 2009.

RUFF, C.T. et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized trials. **Lancet**. v. 383, n. 9921, p. 955 – 62, 2014.

SAMAMA, M.M.; CONARJ, J.; FALUJAC, C.; COMBE, S.; HORELLOU, M.H. Pharmacologic heterogeneity of new anticoagulants. **J Mal Vasc**, v. 36, p. 10-15, 2011.

**ANEXO A – PRISMA ADAPTADO**

<b>Autores/ano</b>	<b>n</b>	<b>Critérios de inclusão</b>	<b>Intervenção</b>	<b>Hemorragia gastrointestinal</b>	<b>Conclusão</b>

FONTE: MOHER et. al., 2015.

## ANEXO B – PRISMA

Seção/tópico	N. Item do <i>checklist</i>	Relatado na página nº
<b>TÍTULO</b>		
Título	1	Identifique o artigo como uma revisão sistemática, meta-análise, ou ambos.
<b>RESUMO</b>		
Resumo estruturado	2	Apresente um resumo estruturado incluindo, se aplicável: referencial teórico; objetivos; fonte de dados; critérios de elegibilidade; participantes e intervenções; avaliação do estudo e síntese dos métodos; resultados; limitações; conclusões e implicações dos achados principais; número de registro da revisão sistemática.
<b>INTRODUÇÃO</b>		
Racional	3	Descreva a justificativa da revisão no contexto do que já é conhecido.
Objetivos	4	Apresente uma afirmação explícita sobre as questões abordadas com referência a participantes, intervenções, comparações, resultados e delineamento dos estudos (PICOS).
<b>MÉTODOS</b>		
Protocolo e registro	5	Indique se existe um protocolo de revisão, se e onde pode ser acessado (ex. endereço eletrônico), e, se disponível, forneça informações sobre o registro da revisão, incluindo o número de registro.
Crerios de elegibilidade	6	Especifique características do estudo (ex.: PICOS, extensão do seguimento) e características dos relatos (ex. anos considerados, idioma, a situação da publicação) usadas como critérios de elegibilidade, apresentando justificativa.
Fontes de informação	7	Descreva todas as fontes de informação na busca (ex.: base de dados com datas de cobertura, contato com autores para identificação de estudos adicionais) e data da última busca.
Busca	8	Apresente a estratégia completa de busca eletrônica para pelo menos uma base de dados, incluindo os limites utilizados, de forma que possa ser repetida.
Seleção dos estudos	9	Apresente o processo de seleção dos estudos (isto é, rastreados, elegíveis, incluídos na revisão sistemática, e, se aplicável, incluídos na meta-análise).
Processo de coleta de dados	10	Descreva o método de extração de dados dos artigos (ex.: formulários piloto, de forma independente, em duplicata) e todos os processos para obtenção e confirmação de dados dos pesquisadores.
Lista dos dados	11	Liste e defina todas as variáveis obtidas dos dados (ex.: PICOS, fontes de financiamento) e quaisquer suposições ou simplificações realizadas.
Risco de viés em cada estudo	12	Descreva os métodos usados para avaliar o risco de viés em cada estudo (incluindo a especificação se foi feito no nível dos estudos ou dos resultados), e como esta informação foi usada na análise de dados.
Medidas de sumarização	13	Defina as principais medidas de sumarização dos resultados (ex.: risco relativo, diferença média).
Síntese dos resultados	14	Descreva os métodos de análise dos dados e combinação de resultados dos estudos, se realizados, incluindo medidas de consistência (por exemplo, I <sup>2</sup> ) para cada meta-análise.
Risco de viés entre estudos	15	Especifique qualquer avaliação do risco de viés que possa influenciar a evidência cumulativa (ex.: viés de publicação, relato seletivo nos estudos).
Análises adicionais	16	Descreva métodos de análise adicional (ex.: análise de sensibilidade ou análise de subgrupos, metarregressão), se realizados, indicando quais foram pré-especificados.
<b>RESULTADOS</b>		
Seleção de estudos	17	Apresente números dos estudos rastreados, avaliados para elegibilidade e incluídos na revisão, razões para exclusão em cada estágio, preferencialmente por meio de gráfico de fluxo.
Características dos estudos	18	Para cada estudo, apresente características para extração dos dados (ex.: tamanho do estudo, PICOS, período de acompanhamento) e apresente as citações.
Risco de viés em cada estudo	19	Apresente dados sobre o risco de viés em cada estudo e, se disponível, alguma avaliação em resultados (ver Item 12).
Resultados de estudos individuais	20	Para todos os desfechos considerados (benéficos ou riscos), apresente para cada estudo: (a) sumário simples de dados para cada grupo de intervenção e (b) efeitos estimados e intervalos de confiança, preferencialmente por meio de gráficos de floresta.
Síntese dos resultados	21	Apresente resultados para cada meta-análise feita, incluindo intervalos de confiança e medidas de consistência.
Risco de viés entre estudos	22	Apresente resultados da avaliação de risco de viés entre os estudos (ver Item 15).
Análises adicionais	23	Apresente resultados de análises adicionais, se realizadas (ex.: análise de sensibilidade ou subgrupos, metarregressão [ver Item 16]).
<b>DISCUSSÃO</b>		
Sumário da evidência	24	Sumarize os resultados principais, incluindo a força de evidência para cada resultado; considere sua relevância para grupos-chave (ex.: profissionais da saúde, usuários e formuladores de políticas).
Limitações	25	Discuta limitações no nível dos estudos e dos desfechos (ex.: risco de viés) e no nível da revisão (ex.: obtenção incompleta de pesquisas identificadas, viés de relato).
Conclusões	26	Apresente a interpretação geral dos resultados no contexto de outras evidências e implicações para futuras pesquisas.
<b>FINANCIAMENTO</b>		
Financiamento	27	Descreva fontes de financiamento para a revisão sistemática e outros suportes (ex.: suprimento de dados); papel dos financiadores na revisão sistemática.

## 2.2 RELATÓRIO

Este relatório apresenta as atividades desenvolvidas durante a elaboração do Trabalho de Conclusão de Curso intitulado “Novos Anticoagulantes Orais e o Risco de Sangramento Gastrointestinal”.

O presente estudo foi desenvolvido no âmbito dos componentes curriculares regulares Pesquisa e Saúde, Trabalho de Conclusão I e II do curso de Medicina da Universidade Federal da Fronteira Sul, campus Passo Fundo.

A pesquisa teve financiamento próprio e envolveu uma dupla de revisores previamente capacitados com o intuito de cumprir as recomendações do protocolo adotado para a revisão sistemática (MOHER et. al., 2015).

O período da coleta de dados foi de julho, agosto e setembro de 2019, com posterior análise e categorização em setembro e outubro do mesmo ano. Os termos MeSH relacionados aos fármacos do estudo – apixabana, dabigatrana, edoxabana e rivaroxabana foram utilizados na base de dados MEDLINE (*US National Institutes of Health*) (Pubmed) a fim de conduzir a pesquisa, assim como o filtro para ensaio clínico randomizado (ECR) para busca na base.

Artigos de ECR com a temática proposta publicados em inglês, português ou espanhol, realizados em humanos e em adultos com idade igual ou superior aos 19 anos foram selecionados.

Os estudos selecionados foram categorizados e agrupados para análise. A produção dos resultados foi em consonância com as orientações PRISMA (Principais Itens para Relatar Revisões sistemáticas e Meta-análises) (MOHER et. al., 2015).

O projeto foi enviado para cadastro na plataforma PROSPERO, banco de dados internacional de revisões sistemáticas, e permanece em avaliação de acordo com os prazos da plataforma.

Os resultados obtidos foram organizados sob a forma de artigo científico, o qual compõe a terceira parte deste Volume Final de TCC, de acordo com as normas da revista “Saúde (Santa Maria)” (ANEXO A).

## ANEXO A – NORMAS DA REVISTA SAÚDE (SANTA MARIA)

### Preparo dos manuscritos

A Revista Saúde (Santa Maria) possui as seguintes seções: artigo original, relato de caso, revisão, comunicações breves e cartas ao editor. **Todos os manuscritos a serem submetidos a este periódico científico** devem incluir:

- **Página de título** (com detalhes do autor): isso deve incluir o título completo do manuscrito, sendo que a caixa alta deve ser reservada pra siglas, início de nomes próprios e início de frase. Conter ainda nomes e afiliações dos autores, e um endereço completo para o autor correspondente, incluindo telefone e endereço de e-mail. As informações sobre os autores devem constar única e exclusivamente nesta página de título. No restante do manuscrito não deverá conter informações sobre os autores respeitando a política dupla cega de avaliação dos mesmos. Ainda, os autores devem indicar na carta de apresentação a seção em que pretendem que seu manuscrito seja publicado (original, revisão, relato de caso, carta ao editor, comunicação breve).

- **Resumo:** o resumo, em português e inglês, e os submetidos em espanhol em espanhol e inglês, de não mais que 300 palavras. Para os artigos originais, devem ser estruturados (objetivo, métodos, resultados, conclusões), contendo as principais partes do trabalho e ressaltando os dados mais significativos. Para os artigos das demais seções, o resumo não deve ser estruturado.

- **Descritores:** devem ser fornecidos no mínimo três e máximo seis termos em português e inglês e espanhol para os manuscritos submetidos em espanhol. Os descritores devem ser baseados nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) publicado pela Bireme, que é uma tradução do *Medical Subject Headings* (MeSH), da *National Library of Medicine*, e está disponível no endereço eletrônico: <http://decs.bvs.br>.

### Instrução para autores e revisores

- **Manuscritos que necessitam** incluir informação referente a adoção de padrões para apresentação de resultados de pesquisa clínica indicados por ICJME e a **rede Equator (indicação checklist e ou fluxograma) que pode ser obtida no site <https://www.equator-network.org/reporting-guidelines/>**: - Ensaio clínico randomizado - CONSORT (checklist e fluxograma); revisões sistemáticas e metanálises - PRISMA (checklist e fluxograma); estudos observacionais em epidemiologia - STROBE (checklist); relatos de Casos - CARE (checklist); estudos qualitativos - COREQ (checklist).

- **Texto:** os artigos devem ser submetidos em arquivo Word®, com letra 12 Times New Roman e espaço duplo, inclusive em tabelas, legendas e referências. Em todas as categorias de artigos, as citações no texto devem ser numéricas, sobrescritas e sequenciais.

- **Agradecimentos:** inclui colaborações de pessoas que merecem reconhecimento, mas que não justificam sua inclusão como autor. Inserir agradecimentos por apoio financeiro, auxílio técnico etc.

- **Tabelas: todas as tabelas (no máximo quatro) devem ser** numeradas consecutivamente com algarismos arábicos, e inseridas após sua citação no texto (não deve vir em arquivo separado). Deverá conter um título conciso, porém explicativo. Conteúdo em fonte 12 com espaçamento simples. Não usar linhas horizontais ou verticais internas. Colocar no rodapé da tabela notas explicativas, quando necessária e legenda para abreviaturas e testes estatísticos utilizados.

- **Figuras:** todas as figuras (desenhos, gráficos, fotografias e quadros) devem estar citadas no texto e ser submetidas no tamanho exato ou acima do pretendido para a publicação. Serão aceitas no máximo quatro figuras por artigo. A numeração deve ser sequencial, em algarismos arábicos, na ordem em que foram citadas no texto. Se as figuras já tiverem sido publicadas, deverão vir acompanhadas de autorização por escrito do autor/autor, constando, na legenda da ilustração, a fonte original de publicação.

- **Referências:** as referências devem ser numeradas consecutivamente, conforme a ordem que forem mencionadas pela primeira vez no texto - referencia-se o(s) autor(e)s pelo sobrenome, apenas a letra inicial é em maiúscula, seguida do(s) nome(s) abreviado(s) e sem o ponto, e identificadas com números arábicos. A apresentação deve estar baseada no formato denominado estilo Vancouver disponível nos sites: <http://www.icmje.org> (site original versão em inglês) ou na versão traduzida em português no site <http://www.bu.ufsc.br/ccsm/vancouver.html>. Os títulos de periódicos devem ser referidos abreviados de acordo com o estilo apresentado pela *List of Journals Indexed in Index Medicus*, da *National Library of Medicine*, disponibilizados no endereço: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals>. Para todas as referências, citar todos os autores, até o sexto. Quando o documento possui de um até seis autores, citar todos os autores, separados por vírgula; quando possui mais de seis autores, citar todos os seis primeiros autores seguidos da expressão latina "et al.". Para abreviatura dos títulos de periódicos nacionais e latino-americanos, consultar o site: <http://portal.revistas.bvs.br> eliminando os pontos da abreviatura, com exceção do último ponto para separar do ano. Ao citar as referências, tenha cuidado, para evitar o erro no nome dos autores, na citação do periódico, ano, volume e no número de páginas. Para tanto, recomenda-se o uso do DOI.

FONTE: Diretrizes para autores, 2013. Disponível on-line

### 3 ARTIGO

#### **Os novos anticoagulantes orais e a incidência de sangramento gastrointestinal: uma revisão**

#### **RESUMO**

Trata-se de uma revisão sistemática conduzida na base de dados MEDLINE (Pubmed) com o objetivo de avaliar a incidência de sangramento gastrointestinal associado ao uso dos novos anticoagulantes orais (NOACS) em comparação com a varfarina. Foram utilizados os termos MeSH para os NOACS em estudo, os quais: apixabana, dabigatrana, edoxabana e rivaroxabana, associados ao filtro de ensaio clínico randomizado (ECR) próprio da base de dados. Como estratégia complementar de busca, as referências dos artigos foram utilizadas a fim de selecionar estudos relevantes ao objetivo da revisão. Os critérios de inclusão foram: textos em inglês, português ou espanhol, realizados em humanos e em adultos com idade igual ou superior aos 19 anos, sem limite quanto à data de publicação. As etapas foram realizadas por dois revisores independentes. O estudo foi desenvolvido em consonância com as orientações do protocolo PRISMA (Principais Itens para Relatar Revisões sistemáticas e Meta-análises). Foram identificadas 613 publicações, 597 foram excluídas, obtendo-se 16 estudos relevantes. De acordo com os critérios de inclusão, 5 artigos foram selecionados para análise. Destes, 1 foi incluído a partir da estratégia complementar. Eventos hemorrágicos totais foram observados em 4,9% (n=2.093) dos participantes que receberam um dos NOACS e em 6% (n=1.773) daqueles que utilizaram varfarina. Dentre eles, hemorragia GI correspondeu a 48% (n=1.006) entre os que receberam os NOACS e a 32,8% (n=583) daqueles que fizeram uso de antagonista da vitamina K. A avaliação geral de eventos hemorrágicos foi menor entre os usuários dos NOACS quando comparados aos que receberam varfarina, porém,

o sangramento GI foi mais frequente entre os sujeitos em terapia com os NOACS. Doses maiores foram as mais associadas aos sangramentos GI.

**Decs:** Anticoagulantes. Efeitos Colaterais e Reações Adversas Relacionados a Medicamentos. Hemorragia Gastrointestinal. Varfarina.

## **ABSTRACT**

This is a systematic review conducted in the MEDLINE (Pubmed) database to assess the incidence of gastrointestinal bleeding associated with the use of new oral anticoagulants (NOACS) compared to warfarin. The MeSH terms were used for the studied NOACS, which were: apixaban, dabigatran, edoxaban and rivaroxaban, associated with the database's own randomized clinical trial filter (RCT). As a complementary search strategy, article references were used to select studies relevant to the objective of the review. Inclusion criteria were: texts in english, portuguese or spanish, performed on humans and adults aged 19 years and over, with no limit on the date of publication. The steps were performed by two independent reviewers. The study was developed in line with the PRISMA protocol guidelines (Key Items for Reporting Systematic Reviews and Meta-analyzes). It was identified 613 publications, 597 were excluded and 16 relevant studies were obtained. According to the inclusion criteria, 5 articles were selected for analysis. Of these, 1 was included from the complementary strategy. Total hemorrhagic events were observed in 4,9% (n=2,093) of participants receiving one of the NOACS and 6% (n=1,773) of those using warfarin. Among them, GI hemorrhage corresponded to 48% (n=1,006) among those receiving NOACS and 32,8% (n=583) among those taking vitamin K antagonists. The overall assessment of bleeding events was lower among NOACS users when compared to warfarin users, however, GI bleeding was more frequent



among subjects receiving NOACS therapy. Larger doses were the most associated with GI bleeding.

**Decs:** Anticoagulants. Side Effects and Adverse Drug Reactions. Gastrointestinal bleeding. Warfarin.

## INTRODUÇÃO

O uso de anticoagulantes orais esteve, por décadas, limitado aos antagonistas da vitamina K indicados para tratamento e prevenção de tromboembolismo venoso (TEV)<sup>1</sup>. No entanto, na última década, o aumento do número de fármacos desenvolvidos para substituir os já existentes ou para auxiliar no tratamento da doença arterial coronária resultou em opções terapêuticas lançadas, denominadas novos anticoagulantes orais, os NOACS<sup>2</sup>.

Tal classe medicamentosa constitui alternativa terapêutica, cuja principal função é inibir a trombina (dabigatrana) ou o fator Xa (apixabana, edoxabana e rivaroxabana) e tem características farmacológicas que possibilitam facilidade de uso e dosagem previsível<sup>3</sup>. A administração oral, sem necessidade de ajuste de dose e de monitoramento laboratorial facilita seu uso em um grande número de pacientes, especialmente naqueles que se encaixam nas indicações para as quais a aprovação foi concedida pelas autoridades de saúde<sup>4</sup>.

Desde o seu lançamento, com o intuito de testar a eficácia e segurança, diversos estudos multicêntricos e randomizados foram desenvolvidos para validação dos NOACS com forte evidência para administração em síndromes coronárias agudas, TEV, tromboembolismo pulmonar e profilaxia de eventos trombóticos<sup>2</sup>.

Quanto ao potencial risco de sangramento, efeito adverso mais importante relacionado aos anticoagulantes, a vantagem de se ter um antídoto é sumária. O efeito da

varfarina é rapidamente reversível com a administração de vitamina K por via oral ou endovenosa. Os NOACS, no entanto, carecem de antídotos liberados para uso no Brasil, exceto pela dabigatrana, cuja reversibilidade está disponível por meio do idarucizumabe, porém ainda com um custo bastante elevado<sup>5</sup>.

Ainda em fase de desenvolvimento, tem-se o ciraparatang, que propõe a reversão dos NOACS, sejam eles inibidores da trombina ou do fator Xa, e o adexanet alfa cuja ação é se ligar aos inibidores diretos e indiretos do fator Xa, removendo-os da circulação sanguínea<sup>5</sup>.

O objetivo deste estudo foi buscar e avaliar os ECR publicados e que abordaram a incidência de sangramento gastrointestinal (GI) associado ao uso dos NOACS em comparação à varfarina.

## **MÉTODOS**

### **Estratégia de busca e critérios de seleção**

Trata-se de uma revisão sistemática da literatura acerca dos NOACS e o risco de sangramento GI em comparação à varfarina, antagonista da vitamina K. Foi conduzida uma busca por ensaios clínicos randomizados (ECR) na base de dados MEDLINE (*US National Institutes of Health*) (Pubmed) utilizando o “Filtro para ECR no MEDLINE”<sup>6</sup> associado aos termos *MeSH* de cada fármaco em estudo, os quais: apixabana, dabigatrana, edoxabana e rivaroxabana, sem restrição quanto à data de publicação.

Cada medicamento em estudo foi conduzido de forma separada, utilizando o processo idêntico: “filtro para ECR *and MeSH* termos”. Foram selecionados os filtros adicionais, disponíveis na base de dados: espécies “*humans*”, idiomas “*english, portuguese, spanish*”, idades “*adult: 19 + years*” e tipos de artigo “*Randomized Controlled Trial, Controlled Clinical Trial, Clinical Study, Clinical Trial, Clinical Trial*

*Protocol, Clinical Trial, Phase I, Clinical Trial, Phase II, Clinical Trial, Phase III, Clinical Trial, Phase IV”.*

Os critérios de inclusão estabelecidos foram: ECR que apresentaram informações científicas sobre o uso dos NOACS e a incidência de sangramento GI quando comparados à varfarina, conduzidos em humanos, adultos com 19 anos ou mais de idade, publicados em inglês, português ou espanhol, até o momento da busca, primeiro semestre do ano de 2019.

Dois revisores, de forma independente, realizaram a seleção dos estudos e a extração das informações relevantes contidas nos artigos incluídos. Não houve discrepâncias. Como estratégia complementar de busca, as referências dos artigos foram utilizadas pela possibilidade de encontrar estudos relevantes relacionados ao objetivo da pesquisa.

### **Seleção e análise dos dados**

A seleção primária foi conduzida pela leitura do título e/ou resumo, cujas informações permitiam incluir ou excluir estudos. A partir disso, o texto completo foi analisado a fim de incluir estudos em que um dos objetivos fosse avaliar a incidência de sangramento GI relacionado à apixabana, dabigatrana, edoxabana ou rivaroxabana, comparada à varfarina.

Os artigos que passaram pelos primeiros passos da pesquisa foram sumarizados de acordo com o formulário de coleta adaptado do protocolo PRISMA (Principais Itens para Relatar Revisões sistemáticas e Meta-análises)<sup>7</sup>.

Para a avaliação dos estudos, inicialmente observou-se o tamanho da amostra (n), os critérios de inclusão adotados por cada ECR, a intervenção realizada com as doses medicamentosas em estudo, bem como o resultado de segurança, ou seja, a incidência de sangramento GI.

Por fim, analisaram-se os resultados encontrados sendo então apontado o conhecimento apresentado na literatura.

## RESULTADOS

Foram identificadas 613 publicações pela pesquisa conduzida na base de dados MEDLINE (Pubmed). Deste total, 597 foram excluídas, restando 16 estudos. No passo seguinte, de acordo com os critérios de inclusão estabelecidos, 4 estudos foram identificados. Associada à estratégia complementar, um total de 5 ECR foram selecionados para análise (Figura 1).

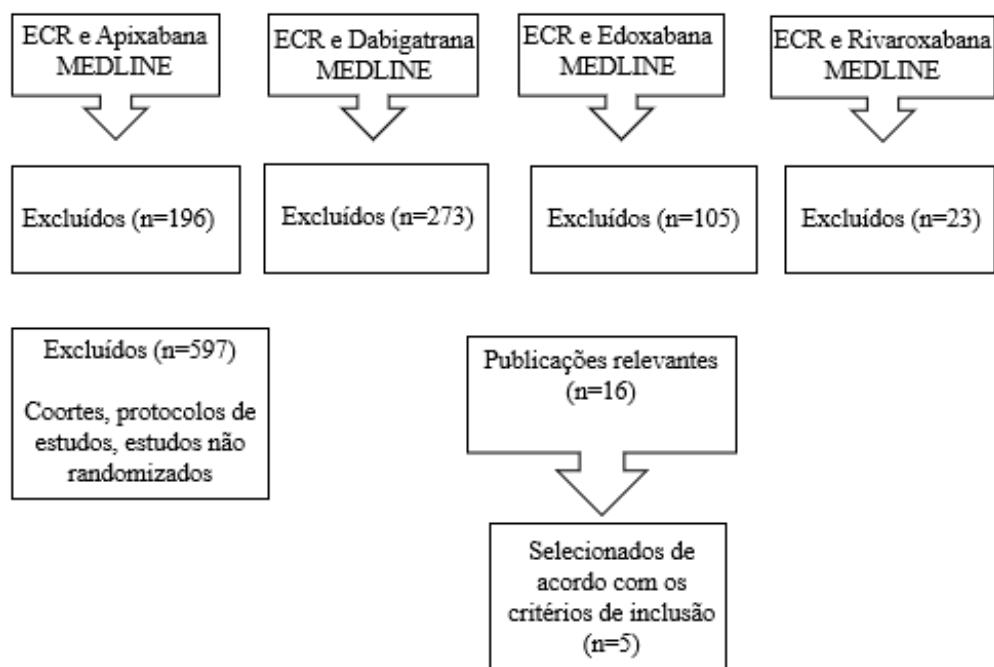


Figura 1 – Fluxograma da revisão

Um total de 71.812 indivíduos participaram dos 5 ECR incluídos nesta revisão, dos quais 29.310 receberam varfarina em doses ajustadas de acordo com o *Internacional Normalized Ratio* (INR) alvo de 2,0 a 3,0 (exceto em um estudo que discriminou o alvo de INR de 2,0 a 2,6 para pacientes com 70 anos de idade ou mais) e, 42.502 participantes receberam um dos NOACS.

As doses de apixabana avaliadas foram de 2,5 ou 5 mg em 2 ECR, dabigatrana foi testada em 1 ECR nas doses de 110 ou 150 mg, ambos na posologia de 2 vezes ao dia. Edoxabana foi avaliada nas doses de 30 ou 60 mg, e rivaroxabana na dose de 20 mg, 15 mg em pacientes com taxa de filtração glomerular (TFG) de 30 a 49 mililitros por minuto, administrados uma vez ao dia.

A tabela 1 apresenta os resultados e contém informações referentes aos autores/ano de publicação, tamanho da amostra (n), critérios de inclusão, intervenção realizada, hemorragia GI e conclusão.

Tabela 1 – Incidência de sangramento gastrointestinal nos ensaios clínicos randomizados publicados na base de dados MEDLINE, 2009 – 2013 (n=5): comparação entre os novos anticoagulantes orais e a varfarina

Autores/ano	n	Critérios de inclusão	Intervenção	Hemorragia GI	Conclusão
<b>Granger et al. 2011</b> <b>ARISTOTLE</b>	18.140	Pacientes com FA ou flutter atrial em ECG com pelo menos 2 semanas de intervalo nos 12 meses anteriores à inscrição no estudo e pelo menos 1 dos seguintes fatores de risco para AVC: $\geq 75$ anos; AVC prévio, AIT ou embolia sistêmica; IC sintomática nos 3 meses anteriores ou FE VE <40%; DM; ou HAS	Apixabana 5 mg b.i.d. (n=9.088) Varfarina: dose calculada para INR entre 2,0 e 3,0 (n=9.052)	Eventos hemorrágicos (critérios ISTH): grupo apixabana: 327 grupo varfarina: 462  Hemorragia GI: grupo apixabana: 105 grupo varfarina: 119	Em pacientes com FA, apixabana foi superior à varfarina na prevenção de AVC ou embolia sistêmica, causou menos sangramento e apresentou menor mortalidade

		em tratamento farmacológico			
<b>Ogawa, Shinohar, Kanmuri, 2011</b> <b>ARISTOTLE -J</b>	218	Pacientes $\geq 20$ anos com histórico de FANV documentada por ECG em 2 ocasiões, com pelo menos 2 semanas de intervalo nos 12 meses anteriores à inscrição no estudo e pelo menos 1 fator de risco adicional para AVC: $\geq 75$ anos, ICC (FEVE $\leq 40\%$ ), HAS exigindo tratamento farmacológico, DM ou história AVC isquêmico ou AIT	Apixabana 2,5 mg b.i.d. (n=72) Apixabana 5 mg b.i.d. (n=71) Varfarina: dose calculada para INR entre 2,0 e 3,0 se $\geq 70$ anos alvo INR 2,0-2,6 (n=75)	Eventos hemorrágicos (critérios ISTH): grupo apixabana 2,5 mg: 1 grupo apixabana 5 mg: 1 grupo varfarina: 4  Eventos hemorrágicos menores (hematoquezia): grupo apixabana 2,5 mg: 0 grupo apixabana 5 mg: 1 grupo varfarina: 0	Devido aos eventos hemorrágicos menores, a incidência de sangramento total foi proporcionalmente mais alta no grupo apixabana 5 mg comparado com o grupo apixabana 2,5 mg e o grupo varfarina
<b>Connolly et al. 2009</b> <b>RE-LY</b>	18.113	Pacientes com FA documentada eletrocardiografia realizada na inscrição ou 6 meses antes e pelo menos uma das seguintes características: AVC prévio ou AIT, FEVE $< 40\%$ , sintomas de IC NYHA $\geq$ classe II 6 meses antes da inscrição, $\geq 75$	Dabigatrana 110 mg b.i.d. (n=6.015) Dabigatrana 150 mg b.i.d. (n=6.076) Varfarina: dose calculada para INR entre 2,0 e 3,0 (n=6.022)	Eventos hemorrágicos maiores: grupo dabigatrana 110 mg: 322 grupo dabigatrana 150 mg: 375 grupo varfarina: 397  Hemorragia GI: grupo dabigatrana 110 mg: 133	Houve uma taxa significativamente maior de sangramento GI com dabigatrana na dose de 150 mg do que com a varfarina

		anos ou 65 a 74 anos mais DM, HAS ou DAC		grupo dabigatrana 150 mg: 182 grupo varfarina: 120	
<b>Giugliano et al. 2013</b>  <b>ENGAGE AF-TIMI 48</b>	21.105	Pacientes $\geq$ 21 anos com FA documentada em ECG nos 12 meses anteriores à randomização, CHADS2 $\geq$ 2 na avaliação de risco e com terapia de anticoagulação planejada	Edoxabana 60 mg s.i.d. (n=7.035) Edoxaban 30 mg s.i.d. (n=7.034) Varfarina: dose calculada para INR entre 2,0 e 3,0 (n=7.036)	Eventos hemorrágicos maiores (critérios ISTH): grupo edoxabana 60 mg: 418 grupo edoxabana 30 mg: 254 grupo varfarina: 524  Hemorragia GI: grupo edoxabana 60 mg: 232 grupo edoxabana 30 mg: 129 grupo varfarina: 190	As doses de edoxabana foram associadas a menores taxas de todos os tipos de sangramento. A única exceção foi o sangramento GI que ocorreu com mais frequência com doses elevadas de edoxabana, mas com menos frequência com baixa dose de edoxabana do que com varfarina
<b>Patel et al. 2011</b>  <b>ROCKET-AF</b>	14.236	Pacientes com FANV documentada em ECG com risco moderado a alto de AVC. Risco elevado foi considerado como história de AVC, AIT ou embolia sistêmica ou pelo menos 2	Rivaroxaban a 20 mg s.i.d. ou 15 mg s.i.d. em pacientes com TFG de 30 a 49 ml/min (n=7.111) Varfarina: dose calculada para INR entre 2,0 e 3,0 (n=7.125)	Eventos hemorrágicos maiores: grupo rivaroxabana: 395 grupo varfarina: 386  Hemorragia GI: grupo rivaroxabana: 224	Sangramento fatal ou em local anatômico crítico foi menos frequência no grupo rivaroxabana. No entanto, sangramento GI foi mais frequente no grupo rivaroxabana, assim como os

		dos seguintes fatores de: IC ou FE VE $\leq$ 35%, HAS, $\geq$ 75 anos ou DM, ou seja, CHADS2 $\geq$ 2		grupo varfarina: 154	sangramentos que causaram queda no nível de hemoglobina ou com necessidade de transfusão
--	--	---	--	----------------------	--

*FA – Fibrilação Atrial; ECG - Eletrocardiograma; AVC – Acidente Vascular Cerebral; AIT – Acidente Isquêmico Transitório; IC – Insuficiência Cardíaca; FE VE – Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo; DM – Diabetes Melito; HAS – Hipertensão Arterial Sistêmica; FANV – Fibrilação Atrial Não Valvar; INR – Internacional Normalized Ratio, ICC – Insuficiência Cardíaca Congestiva; NYHA – New York Heart Association; DAC – Doença Arterial Coronária; CHADS2 – método de avaliação do risco cardiovascular; TVP – Trombose Venosa Profunda, b.i.d. – duas vezes ao dia; s.i.d. – uma vez ao dia; ISTH - International Society on Thrombosis and Haemostasis; GI – gastrointestinal. ARISTOTLE – Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation; ARISTOTLE-J – ARISTOTLE Japonês; RE-LY – Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy; ENGAGE AF-TIMI 48 – Effective Anticoagulation with Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation –Thrombolysis in Myocardial Infarction 48; ROCKET AF - Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation.*

Pacientes com fibrilação atrial (FA) documentada por eletrocardiograma (ECG) e com fatores de risco para acidente vascular cerebral (AVC) foram incluídos nos 5 ECR. Os fatores de risco considerados foram: idade maior ou igual a 75 anos, AVC prévio, acidente transitório isquêmico (AIT) ou embolia sistêmica, insuficiência cardíaca (IC) sintomática nos 3 meses anteriores ou fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FE VE)



menor de 40%, diabetes melito (DM) ou hipertensão arterial sistêmica (HAS) exigindo tratamento farmacológico. O escore de avaliação do risco cardiovascular, CHADS2 foi considerado em dois estudos.

O escore atribui um ponto por qualquer das seguintes condições: C - insuficiência cardíaca congestiva; H - HAS; A - idade maior de 75 anos; D - DM; S - AVC prévio ou AIT, que recebe 2 pontos. Quanto maior o número de pontos somados em um determinado paciente, maior a probabilidade de haver uma complicação tromboembólica<sup>8</sup>.

Quanto aos resultados de segurança avaliados, 3 estudos utilizaram os critérios da Sociedade Internacional de Trombose e Hemostasia (sigla em inglês, ISTH) para categorização de eventos hemorrágicos.

Os critérios da ISTH envolvem sangramentos maiores definidos como agudos, evidentes clinicamente e com 1 ou mais dos seguintes: sangramento fatal; sangramento sintomático em uma área ou órgão crítico, como intracraniana, intraespinhal, intraocular, retroperitoneal, intra-articular, pericárdica ou intramuscular com síndrome compartimental; sangramento com queda no nível de hemoglobina de 2 g/dL ou mais ou levando à transfusão de duas ou mais unidades de sangue total ou glóbulos vermelhos<sup>9</sup>.

Sangramentos clinicamente relevantes não maior (CRNM) foram definidos como agudos ou subagudos, clinicamente evidentes, importantes e levando à admissão hospitalar, tratamento médico ou cirúrgico ou à mudança na terapia antitrombótica. Sangramentos menores foram considerados eventos agudos manifestos clinicamente que não atendem aos critérios de sangramento maior ou CRNM.

Eventos hemorrágicos totais foram observados em 5% (n=2.093) dos participantes que receberam um dos NOACS e em 6% (n=1.773) daqueles que utilizaram varfarina. Dentre os eventos, a hemorragia GI correspondeu a 48% (n=1.006) entre os que

receberam os NOACS e 33% (n=583) daqueles que fizeram uso de antagonista da vitamina K.

A avaliação geral de eventos hemorrágicos nos ECR avaliados foi menor entre os usuários dos NOACS quando comparados aos que receberam varfarina, no entanto, o sangramento GI foi mais frequente entre os sujeitos em terapia com os NOACS do que naqueles cujo tratamento foi conduzido com varfarina.

As doses maiores foram as mais associadas aos sangramentos GI, as quais: dabigatrana 150 mg em comparação com 110 mg, edoxabana 60 mg comparada a 30 mg, ambos os 4 regimes posológicos administrados duas vezes ao dia.

## **DISCUSSÃO**

A hipótese da presente pesquisa foi de que os NOACS eram superiores à varfarina no quesito resultados de segurança, na medida em que pudessem ser associados a índices menores de eventos hemorrágicos do sistema GI.

No entanto, os estudos selecionados apontaram que, mesmo que reduzam a incidência de sangramentos em sítios como o intracraniano, importante causa de óbito em pacientes que utilizam varfarina, os NOACS foram descritos como etiologia na maioria das hemorragias GI associada ao uso de anticoagulantes orais.

A patogênese associada aos novos fármacos pode ser explicada por três fatores. O primeiro, pela ação anticoagulante tóxica na mucosa do trato GI em pacientes cuja absorção do medicamento esteja reduzida. O segundo por um efeito direto cáustico, especialmente quando se utiliza a dabigatrana que possui em sua fórmula uma porção ácida, necessária para a absorção pela mucosa gástrica. E, por último, um efeito sobre a cicatrização da mucosa<sup>10</sup>.

O estudo RE-LY cujo objetivo foi comparar a dabigatrana, o ENGAGE-AF TIMI 48 que comparou edoxabana e o ROCKET-AF que avaliou a rivaroxabana, todos em relação à varfarina, observaram aumento da taxa de sangramento GI com o uso dos NOACS.

Resultados semelhantes foram publicados<sup>11</sup> e apontaram um risco reduzido de hemorragia intracraniana, mas um aumento do risco de hemorragia GI em pacientes tratados com NOACS em comparação à varfarina, evento adverso encontrado principalmente com a dabigatrana e rivaroxabana, enquanto que a apixabana foi mais associada à AVC. Diante dos resultados, os autores indicaram, portanto, a apixabana como uma possível primeira linha de tratamento em pacientes com fatores de risco para sangramento GI.

Na mesma linha, outro estudo<sup>12</sup> que fez análises do ARISTOTLE que comparou apixabana 5 mg b.i.d. com a varfarina, os pacientes em uso do novo fármaco apresentaram menor número de sangramentos GI, porém essa associação não foi estatisticamente significativa na população ( $p=0,37$ ). Já no ARISTOTLE-J, a administração da mesma dose de apixabana foi associada, em japoneses, com o aumento da incidência de hematoquezia, o que não foi observado com doses de 2,5 mg b.i.d. na mesma população.

Os pacientes que sofreram sangramento maior tinham idade acima dos 74 anos, peso corporal menor e nível mais baixo de hematócrito. Também tinham história de infarto do miocárdio, hemorragia prévia e função renal comprometida no ano anterior em comparação com pacientes que não apresentaram hemorragia maior<sup>12</sup>.

Outro estudo encontrou características semelhantes entre a população que utilizou rivaroxabana e apresentou hemorragia GI<sup>13</sup>. As taxas maiores de sangramento ocorreram entre os que utilizaram o novo fármaco e tinham características como: média de 75 anos de idade, uso prévio de antagonistas da vitamina K, aspirina, anti-inflamatórios não

esteroidais, inibidores da bomba de prótons e antagonistas H<sub>2</sub>. Também, maior prevalência de insuficiência renal, DM e HAS, de apneia do sono, doença pulmonar obstrutiva crônica e história de tabagismo. As médias no escore CHADS<sub>2</sub>, no entanto, foram semelhantes quando comparados os pacientes com e sem hemorragia GI.

Uma revisão clínica apontou que eventos hemorrágicos maiores ocorreram dependentes da dose entre sujeitos que utilizaram dabigatrana e foram relatados em menos de 3% dos pacientes durante ensaios que a comparavam com outros anticoagulantes, orais ou parenterais<sup>14</sup>. Dado que difere do que é apresentado na bula do mesmo medicamento, cuja taxa apresentada é de cerca de 16,6 % ao ano<sup>15</sup>.

A limitação mais importante deste estudo foi o fato de não haver discriminação do local de sangramento no trato GI nos ECR, bem como das intervenções realizadas na abordagem terapêutica do evento adverso em análise.

A segunda limitação mais importante foi o número de bases utilizadas. As informações selecionadas englobam dados bibliográficos da Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos da América que, apesar de atualizada mensalmente e com mais de 30 milhões de citações, foi a única fonte adotada para a seleção de estudos.

Inúmeros ECR foram excluídos por utilizarem a comparação dos NOACS com o uso de anticoagulantes parenterais, associados ou não à varfarina. Avaliações de tratamento com antiagregantes plaquetários também foram comparados aos novos fármacos em uma soma substancial de estudos.

Nesse sentido, as buscas na literatura disponível na base de dados MEDLINE parecem confirmar o que foi publicado há sete anos<sup>16</sup>: a maioria dos estudos desenvolvidos acerca da utilização dos NOACS em comparação à varfarina utiliza como referencial teórico os estudos iniciais de avaliação de dose, os quais foram ECR selecionados nesta revisão - ARISTOTLE, RE-LY e ROCKET AF.

Nenhum estudo brasileiro foi selecionado, fato explicado, provavelmente, por serem medicações relativamente novas, que no Brasil começaram a ser prescritas há poucos anos. A primeira liberada no país foi o etexilato de dabigatrana (Pradaxa®) no ano de 2011, seguida pela rivaroxabana (Xarelto®) em 2012, apixabana (Eliquis®) em 2013 e por último, a edoxabana (Lixiana®) em 2018.

Outra possível explicação pode estar na não incorporação dos fármacos pelo Sistema Único de Saúde (SUS). As evidências científicas disponíveis sobre a eficácia e a segurança foram consideradas insuficientes ou inviáveis, pois comprovaram apenas que os NOACS são não inferiores à varfarina, o que pode ser entendido como inadequado para avaliar superioridade de um medicamento porque avalia se o mesmo é inferior ou apresenta uma perda aceitável de eficácia quando comparado ao tratamento padrão<sup>17</sup>.

Neste contexto e diante do elevado custo para o SUS, estimado em R\$ 1.350,00 aproximadamente com a incorporação dos NOACS, *versus* R\$ 80,15 ao ano por paciente com a utilização do tratamento oferecido, a varfarina mais o exame de controle necessário, o INR, em 2016 foi decidido pela não incorporação desses fármacos como tecnologia disponível no SUS<sup>17</sup>.

Possivelmente, os profissionais que com mais frequência prescrevem os NOACS, no Brasil, sejam os da cardiologia, pois uma das principais indicações é a administração em FA. No entanto, os eventos adversos relacionados, como o sangramento GI, quando graves e clinicamente relevantes, muitas vezes são manejados por médicos em emergências ou por especialistas da gastroenterologia e endoscopistas.

Por se tratar de um sistema ainda falho de comunicação sobre assistências prestadas a um mesmo indivíduo, a linha de cuidado se esvai e informações que podem ser cruciais são omitidas durante o manejo e a alta dessas intercorrências. A implantação de uma fonte de informações é crucial em sistemas de saúde, especialmente em países

geograficamente amplos, para que se possa conhecer o perfil dos pacientes que apresentam os eventos adversos e para que medidas efetivas sejam adotadas diante deles.

A orientação quanto aos possíveis eventos adversos relacionados à utilização de anticoagulantes orais, sejam antagonistas da vitamina K ou NOACS, bem como o reconhecimento dos sinais e sintomas pelos pacientes são pontos-chave na relação médico-paciente quanto a possibilidade de abordagem precoce e de manejo dos sangramentos relacionados aos medicamentos.

## **CONCLUSÕES**

A redução de eventos hemorrágicos gerais foi encontrada nos estudos selecionados para essa análise e foi associada ao uso dos inibidores da trombina ou do fator Xa, contudo, as taxas de sangramento GI se mostraram maiores com o uso dos NOACS, apixabana, dabigatrana, edoxabana e rivaroxabana em comparação com a varfarina.

Esses dados, entretanto, necessitam de novas evidências que poderão oferecer aos pacientes uma alternativa de cuidado, cuja importância seja minimizar a ocorrência de eventos adversos com alta morbimortalidade.

Especialmente com a população brasileira, são necessários estudos multicêntricos que permitam confirmar a utilização e o perfil de segurança destes novos fármacos na prática clínica.

## **REFERÊNCIAS**

1. Marques MA. Os novos anticoagulantes orais no Brasil. *J Vasc Bras*. 2013;12:185-6.
2. Filho AML. Diretrizes Brasileiras de Antiagregantes Plaquetários e Anticoagulantes em Cardiologia. *Arq Bras Cardiol*. 2013;101:1-95.

3. Kasper DL, Fauci A, Hauser SL, Longo DL, Jameson JF, Loscalzo J. Medicina Interna de Harrison, vol. 2 Porto Alegre: AMGH; 2017.
4. Samama MM, Conarj J, Falujac C, Combe S, Horellou MH. Pharmacologic heterogeneity of new anticoagulants, *J Mal Vasc*. 2011;36:10-15
5. Serrano Jr. CV, Soeiro AM, Leal TCAT, Godoy LC, Biselli B, Hata LA et al. Posicionamento sobre Antiagregantes Plaquetários e Anticoagulantes em Cardiologia – 2019. *Arq Bras Cardiol*. 2019; 113:111-134.
6. Brasil, MS. Diretrizes metodológicas: elaboração de revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados, Brasília: editora do Ministério da Saúde; 2012.
7. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P), *Epidemiol Serv Saude*. 2015;4:1.
8. Santos C, Pereira T, Conde J. O escore de CHADS2 na predição de eventos cerebrovasculares - uma metanálise, *Arq Bras Cardiol*. 2013;100:294-301.
9. Schulman S, Kearon C. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. Scientific and Standardization Committee Communication, *J Thromb Haemost* 2005;3:692–4.
10. Cheung KS, Leung WK. Gastrointestinal bleeding in patients on novel oral anticoagulants: Risk, prevention and management, *World J Gastroenterol*. 2017;23(11):1954-63
11. Monaco L, Biagi C, Conti V, Melis M, Donati M, Venegoni M et al. Safety profile of the direct oral anticoagulants: an analysis of the WHO database of adverse drug reactions, *Br J Clin Pharmacol*. 2017;83 1532–43.
12. Hylek EM, Held C, Alexander JH, Lopes RD, Caterina R, Wojdyla DM et al. Major bleeding in patients with atrial fibrillation receiving apixaban or warfarin. The ARISTOTLE trial (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events

in Atrial Fibrillation): predictors, characteristics, and clinical outcomes, *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:2141-7.

13. Sherwood MW, Nessel CC, Hellkamp AS, Mahaffey KW, Piccini JP, Suh EY. Gastrointestinal bleeding in patients with atrial fibrillation treated with rivaroxaban or warfarin, *JACC*. 2015;66:2271-81

14. Blommel ML, Blommel AL. Dabigatran etexilate: a novel oral direct thrombin inhibitor, *Am J Health Syst Pharm*. 2011;68:1506-19

15. Ministério da Saúde. Anvisa. Bulário Eletrônico. Bula Pradaxa. Disponível em: [http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=4038542015&pIdAnexo=2614503](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=4038542015&pIdAnexo=2614503). Acesso em 06 de outubro de 2019.

16. Rasmussen LH, Larsen TB, Graungaard T, Skjøth F, Lip GYH. Primary and secondary prevention with new oral anticoagulant drugs for stroke prevention in atrial fibrillation: indirect comparison analysis, *BMJ*. 2012;345:1-8

17. Ministério da Saúde. Relatório de recomendação. Apixabana, rivoraxabana e dabigratana em pacientes com fibrilação atrial não valvar, *Conitec*. 2016;195:1-36.