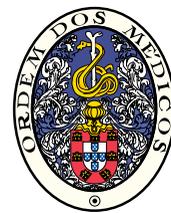


# Análise da Revisão Cochrane: Inibidores da Trombina *versus* Antagonistas da Vitamina K na Prevenção do Acidente Vascular Cerebral em Doentes com Fibrilhação Auricular Não-Reumática. Cochrane Database Syst Rev. 2014,3:CD009893.



## Analysis of the Cochrane Review: Direct Thrombin Inhibitors *versus* Vitamin K Antagonists for Preventing Cerebral or Systemic Embolism in People with Non-Valvular Atrial Fibrillation. Cochrane Database Syst Rev. 2014,3:CD009893.

António VAZ CARNEIRO<sup>2,3</sup>, João COSTA<sup>1,2,3</sup>  
Acta Med Port 2014 Mar-Apr;27(2):157-159

### RESUMO

Uma das complicações mais importantes dos doentes com fibrilhação auricular não-reumática é o acidente vascular cerebral isquémico. A prevenção desta complicação é habitualmente feita através da anticoagulação oral. Até há alguns anos atrás a varfine era o agente mais utilizado, mas recentemente duas novas classes surgiram para a prevenção do acidente vascular cerebral nestes doentes: os inibidores directos da trombina (dabigatrano e ximelagatrano) e os inibidores do factor Xa (rivaroxabano, apixabano e edoxabano). Na presente revisão sistemática compararam-se o dabigatrano, o AZD0837 e o ximelagatrano (apenas incluído nos resultados da revisão em análises post-hoc por ter sido retirado do mercado por questões de segurança) com a varfine, em termos de eficácia e segurança. Os resultados indicam que em termos de eficácia não há diferenças entre a varfine e os inibidores da trombina (com excepção do dabigatrano na dose de 150 mg BID). Em termos de segurança, os inibidores da trombina provocaram menos hemorragias, mas verificou-se um aumento da interrupção de tratamento por efeitos adversos. Não se verificaram diferenças na taxa de mortalidade global entre os dois grupos farmacológicos.

**Palavras-chave:** Acidente Vascular Cerebral; Fibrilhação Auricular; Inibidores da Trombina; Antagonistas da Vitamina K; Revisão Sistemática.

### ABSTRACT

Ischemic stroke is one of the most important complications of lone (non-valvular) atrial fibrillation. Its prevention is usually accomplished through oral anticoagulation. Until a few years ago warfarin was the most used agent, but recently two new pharmacologic classes have been introduced for stroke prevention in these patients: oral direct thrombin inhibitors (dabigatran and ximelagatran) and oral factor Xa inhibitors (rivaroxaban, apixaban and edoxaban). In this systematic review, oral direct thrombin inhibitors were compared with warfarin for efficacy and safety. The results indicate that there is no difference in terms of efficacy (except dabigatran 150 mg BID). Oral direct thrombin inhibitors presented less hemorrhages but increased treatment withdrawal due to adverse side-effects (the authors performed post-hoc analyses excluding ximelagatran because this drug was withdrawn from the market owing to safety concerns). There was no difference in terms of mortality between the agents.

**Keywords:** Atrial Fibrillation; Stroke Thrombin/antagonists & inhibitors; Vitamin K/antagonists & inhibitors; Systematic Reviews.

### QUESTÃO CLÍNICA

Qual é a eficácia e a segurança dos inibidores da trombina (ITs), quando comparados com antagonistas da vitamina K (AVKs), na prevenção do acidente vascular cerebral em doentes com fibrilhação auricular não-reumática (FANR)?

### OBJECTIVOS

Esta revisão sistemática procurou avaliar, em doentes com fibrilhação auricular não-reumática (FANR):

1. A eficácia comparada da anticoagulação crónica utilizando ITs *versus* AVKs na taxa de eventos isquémicos e mortalidade vascular
2. A segurança comparada da anticoagulação crónica

com ITs *versus* AVKs:

- a) Nas hemorragias major fatais ou não, incluindo AVC hemorrágicos
- b) Nos eventos não-hemorrágicos ou isquémicos obrigando a interrupção do tratamento
- c) Na mortalidade global.

Crítérios de selecção: ensaios clínicos aleatorizados e controlados (RCTs) comparando ITs *versus* AVKs na prevenção do acidente vascular cerebral em doentes com FANR.

### METODOLOGIA

Foram pesquisadas várias bases de dados – Cochrane Stroke Group Trials Register (Julho 2013), Cochrane Cen-

1. Unidade de Farmacologia Clínica. Instituto de Medicina Molecular. Faculdade de Medicina. Universidade de Lisboa. Lisboa. Portugal.

2. Centro de Estudos de Medicina Baseada na Evidência. Faculdade de Medicina. Universidade de Lisboa. Lisboa. Portugal.

3. Centro Colaborador Português da Rede Cochrane Iberoamericana. Lisboa. Portugal.

Recebido: 11 de Abril de 2014 - Aceite: 11 de Abril de 2014 | Copyright © Ordem dos Médicos 2014



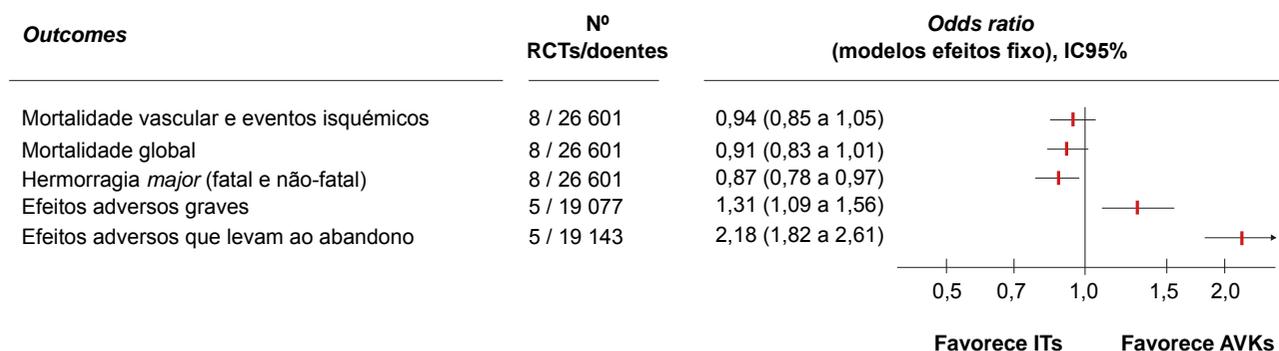


Figura 1 – Eficácia e efeitos adversos dos inibidores da trombina versus antagonistas da vitamina K

tral Register of Controlled Trials (CENTRAL), (The Cochrane Library, Maio 2013), MEDLINE (1950 até Julho 2013), EMBASE (1980 até Outubro 2013), LILACS (1982 até Outubro 2013) – assim como registos de ensaios clínicos (Setembro 2013). Foram ainda pesquisados os sítios de ensaios clínicos e de firmas farmacêuticas, a que se juntou uma pesquisa directa das listas de referências de artigos e de resumos de conferências. A extracção dos dados e a avaliação do risco de vieses dos RCTs foi feita de forma independente por 3 autores.

## RESULTADOS

Foram incluídos 8 RCTs (com baixo risco de vieses) para análise que avaliaram um total de 27 557 doentes com FANR, dos quais foram incluídos 26.601 na análise primária.

O resultado da comparação entre o dabigatrano 110 mg BID\* e 150 mg BID (3 RCTs, 12 355 doentes), o AZD0837 300 mg qD (2 RCTs, 233 doentes) e o ximelagatrano 36 mg BID (3 RCTs, 3 726 doentes – apenas considerados em análises post-hoc por ter sido retirado do mercado por questões de segurança) versus a varfine (10 287 doentes), indicou que a possibilidade (*odds*) de morte por causas vasculares e a taxa de eventos isquémicos não é significativamente diferentes entre os dois grupos (ITs versus AVKs: *Odds Ratio*[OR] = 0,94; IC 95%: 0,85 a 1,05). Não se verificou heterogeneidade estatística ( $I^2 = 0\%$ ) entre os resultados dos estudos. Uma análise de sensibilidade em função da dose mostrou superioridade do dabigatrano (na dose de 150 mg BID) em relação à varfine – a única positiva – ainda que o resultado seja limítrofe da significância estatística (OR = 0,86; 95% CI; 0,75 a 0,99).

Em termos de segurança, os ITs apresentaram uma menor taxa de hemorragias major (fatais ou não), incluindo AVC hemorrágicos (OR = 0,87; IC 95%; 0,78 - 0,97), mas uma maior taxa de efeitos adversos que conduziram à interrupção do tratamento (OR = 2,18; IC 95%: 1,82 - 2,61). A mortalidade global foi semelhante entre os dois grupos (OR = 0,91; IC 95%: 0,83 - 1,01) (Fig.1).

## CONCLUSÕES

Estes resultados indicam que, em termos de eficácia,

1\* BID=2xdia, qD=1xdia

não há diferenças entre a varfine e os inibidores da trombina na prevenção do acidente vascular cerebral em doentes com fibrilhação auricular não-reumática (com excepção do dabigatrano na dose de 150 mg BID). Os inibidores da trombina foram mais seguros em termos hemorrágicos, mas houve aumento da interrupção de tratamento por efeitos adversos. Não se verificou diferença na taxa de mortalidade global entre os dois grupos farmacológicos.

## COMENTÁRIO

A prevenção do AVC em doentes com fibrilhação auricular não-reumática utiliza agentes anticoagulantes. Até há alguns anos utilizava-se quase exclusivamente a varfine, mas mais recentemente foram aprovados novas classes de agentes: os inibidores directos da trombina (dabigatrano e ximelagatrano) e os inibidores do factor Xa (rivaroxabano, apixabano e edoxabano). Esta evolução terapêutica foi justificada pelo facto da varfine ter uma janela terapêutica estreita, os INR dos doentes individuais estarem frequentemente (30%-50%) fora dos limites considerados ideais e a presença do risco de hemorragia, especialmente entre os doentes mais idosos.<sup>1</sup>

A presente revisão sistemática procurou comparar a eficácia e a segurança dos ITs com a varfine, seleccionando apenas ensaios clínicos aleatorizados e controlados na prevenção do AVC e do embolismo sistémico em doentes com fibrilhação auricular não-reumática.

Os 8 RCTs incluídos (de uma selecção inicial de 1 114 estudos) apresentaram variáveis qualidades metodológicas, diferentes desenhos (fases II e III), análises por protocolo ou por intenção de tratar e relatos de *outcomes* algo diversos. Apesar destas limitações, os autores consideraram os estudos adequados para responder à questão clínica colocada.

Os resultados globais indicam ausência de diferenças estatística ou clinicamente relevantes em termos de diminuição do risco de eventos isquémicos e mortalidade vascular, possivelmente com excepção do dabigatrano 150mg BID. Em termos de segurança, os ITs estão associados a um menor risco hemorrágico, incluindo hemorragias major e AVC hemorrágico. Em termos de tolerabilidade, os ITs estão associados a um maior risco de abandono da terapêutica por efeitos secundários.

## IMPLICAÇÕES PARA PRÁTICA

- Os ITs são tão eficazes como a varfine na prevenção da mortalidade de causa vascular ou da incidência de um evento vascular (AVC isquémico, Acidente isquémico transitório, Embolismo sistémico e Enfarte agudo do miocárdio)
- O dabigatrano em doses máximas (150 mg BID) é mais eficaz nestes *endpoints* (diferença de significado estatístico limítrofe e de relevância clínica incerta: desde uma redução

de 25% [muito significativa clinicamente] até uma redução de 1% [não significativa clinicamente])

- Os ITs foram mais seguros que a varfine em termos de complicações hemorrágicas (incluindo AVC hemorrágicos)
- A utilização do dabigatrano deve ser feita com precaução, devido a problemas de adesão terapêutica (administração bi-diária) e a ausência de antídoto eficaz nas complicações hemorrágicas.

## REFERÊNCIAS

1. Legrand M, Mateo J, Aribaud A, Ginisty S, Eftekhari P, Huy PT, et al. The use of dabigatran in elderly patients. Arch Intern Med. 2011;171:1285-6.



António VAZ CARNEIRO, João COSTA

# Análise da Revisão Cochrane: Inibidores da Trombina *versus* Antagonistas da Vitamina K na Prevenção do Acidente Vascular Cerebral em Doentes com Fibrilhação Auricular Não-Reumática. Cochrane Database Syst Rev. 2014,3:CD009893.

Acta Med Port 2014;27:157-159

Publicado pela **Acta Médica Portuguesa**, a Revista Científica da Ordem dos Médicos

Av. Almirante Gago Coutinho, 151  
1749-084 Lisboa, Portugal.

Tel: +351 218 428 215

E-mail: [submissao@actamedicaportuguesa.com](mailto:submissao@actamedicaportuguesa.com)

[www.actamedicaportuguesa.com](http://www.actamedicaportuguesa.com)

ISSN:0870-399X | e-ISSN: 1646-0758



ACTA MÉDICA  
PORTUGUESA

