

**ANÁLISE INTEGRATIVA DA  
EFICÁCIA E SEGURANÇA  
DOS NOVOS  
ANTICOAGULANTES ORAIS  
EM COMPARAÇÃO À  
VARFARINA NO MANEJO  
DA FIBRILAÇÃO ATRIAL  
NÃO VALVULAR**

**INTEGRATIVE ANALYSIS OF THE EFFICACY AND SAFETY OF NEW ORAL  
ANTICOAGULANTS COMPARED WITH WARFARIN IN THE MANAGEMENT  
OF NON-VALVULAR ATRIAL FIBRILLATION**

Ciências da Saúde • 22/06/2026

REGISTRO DOI: [10.70773/revistatopicos/781967077](https://doi.org/10.70773/revistatopicos/781967077)

---

Isabella Souza Ribeiro<sup>1</sup>

Marcela Borges dos Santos<sup>2</sup>

Valéria Cristina Lima Coelho<sup>3</sup>

Douglas Roberto Guimarães Silva<sup>4</sup>

Larissa Mirelle de Oliveira Pereira<sup>5</sup>

---

## RESUMO

**INTRODUÇÃO:** A fibrilação atrial não valvar (FANV) constitui a arritmia cardíaca sustentada mais prevalente na prática clínica e está associada a elevado risco de acidente vascular cerebral (AVC), embolia sistêmica, insuficiência cardíaca e mortalidade cardiovascular. A anticoagulação oral é a principal estratégia para prevenção desses eventos, sendo a varfarina utilizada por décadas como terapia padrão. Entretanto, limitações relacionadas à necessidade de monitorização frequente, interações medicamentosas e alimentares e risco hemorrágico estimularam o desenvolvimento dos novos anticoagulantes orais (NOACs).

**OBJETIVO:** Analisar a eficácia e a segurança dos novos anticoagulantes orais em comparação à varfarina no manejo da fibrilação atrial não valvar. **MÉTODOS:** Revisão integrativa da literatura baseada em ensaios clínicos randomizados, estudos observacionais e análises secundárias de grandes estudos multicêntricos publicados sobre anticoagulação oral em pacientes com FANV.

**RESULTADOS:** Os estudos analisados demonstraram que os NOACs apresentam eficácia semelhante ou superior à varfarina na prevenção de AVC e embolia sistêmica, com redução consistente da incidência de hemorragia intracraniana, melhor perfil de segurança global e menores taxas de mortalidade em determinados subgrupos. Benefícios foram observados em idosos, pacientes com insuficiência renal, baixo peso corporal, obesidade e indivíduos com elevado risco tromboembólico. Entre os fármacos avaliados, apixabana, dabigatrana, rivaroxabana e edoxabana apresentaram resultados favoráveis em comparação à terapia convencional com antagonistas da vitamina K.

**CONCLUSÃO:** Os novos anticoagulantes orais demonstraram eficácia e segurança superiores ou equivalentes à varfarina em pacientes com fibrilação atrial não valvar, constituindo atualmente a principal opção terapêutica para

prevenção de eventos tromboembólicos nessa população.

**Palavras-chave:** fibrilação atrial; anticoagulantes orais diretos; varfarina; acidente vascular cerebral; segurança medicamentosa.

## **ABSTRACT**

**INTRODUCTION:** Non-valvular atrial fibrillation (NVAF) is the most prevalent sustained cardiac arrhythmia and is associated with an increased risk of stroke, systemic embolism, heart failure, and cardiovascular mortality. Oral anticoagulation remains the cornerstone therapy for thromboembolic prevention. Although warfarin has long been considered the standard treatment, its limitations have encouraged the development of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs). **OBJECTIVE:** To evaluate the efficacy and safety of NOACs compared with warfarin in the management of non-valvular atrial fibrillation. **METHODS:** An integrative literature review was conducted based on randomized clinical trials, observational studies, and secondary analyses of major multicenter anticoagulation trials involving patients with NVAF. **RESULTS:** The analyzed studies demonstrated that NOACs provide similar or superior efficacy compared with warfarin in preventing stroke and systemic embolism. NOACs were consistently associated with lower rates of intracranial hemorrhage, improved safety outcomes, and reduced mortality in selected populations. These benefits were observed among elderly patients, individuals with renal impairment, low body weight, obesity, and high thromboembolic risk. **CONCLUSION:** NOACs represent an effective and safe alternative to warfarin and have become the preferred therapeutic option for stroke prevention in patients with non-valvular atrial fibrillation.

**Keywords:** atrial fibrillation; direct oral anticoagulants; warfarin; stroke prevention; safety.

## 1. INTRODUÇÃO

A fibrilação atrial (FA) é a arritmia cardíaca sustentada mais prevalente na prática clínica e uma das principais causas de morbimortalidade cardiovascular em escala global. Caracterizada por atividade elétrica atrial desorganizada e contração mecânica ineficaz dos átrios, essa condição está associada a importante impacto clínico, econômico e social, especialmente em sistemas de saúde que enfrentam o envelhecimento progressivo da população. Nas últimas décadas, a prevalência da FA aumentou de forma expressiva, acompanhando o crescimento da expectativa de vida, a maior sobrevivência de pacientes com doenças cardiovasculares crônicas e a expansão de fatores de risco como hipertensão arterial, obesidade, diabetes mellitus e insuficiência cardíaca (Mazur *et al.*, 2021; Rekosz *et al.*, 2024). Como consequência, a fibrilação atrial passou a ser reconhecida como um dos maiores desafios contemporâneos da cardiologia, demandando estratégias terapêuticas cada vez mais eficazes para prevenção de complicações e redução da carga global da doença.

A relevância clínica da fibrilação atrial está diretamente relacionada ao aumento substancial do risco de eventos tromboembólicos. A perda da contratilidade atrial efetiva favorece a estase sanguínea, especialmente no apêndice atrial esquerdo, criando condições propícias para formação de trombos intracardíacos. Quando não adequadamente tratada, essa condição pode resultar em embolização sistêmica, sendo o AVC isquêmico sua manifestação mais grave e frequente (Venketasubramanian *et al.*, 2025). Estudos epidemiológicos demonstram que indivíduos com FA apresentam risco aproximadamente cinco vezes maior de desenvolver AVC quando comparados à população sem a arritmia, além de maior

incidência de insuficiência cardíaca, hospitalizações recorrentes, comprometimento funcional e mortalidade cardiovascular (Pilotto *et al.*, 2023).

Diante do elevado risco de AVC e embolia sistêmica associado à fibrilação atrial, a anticoagulação oral tornou-se a principal estratégia para prevenção de eventos tromboembólicos e redução da mortalidade relacionada à doença. Entre os pacientes com FANV, a terapia anticoagulante exerce papel central na modificação do prognóstico, reduzindo significativamente a ocorrência de complicações potencialmente incapacitantes e fatais. Durante décadas, a varfarina foi considerada o padrão-ouro da anticoagulação oral. Como antagonista da vitamina K, atua por meio da inibição da síntese hepática dos fatores II, VII, IX e X da coagulação, reduzindo a formação de trombos e promovendo proteção efetiva contra eventos cerebrovasculares (Chun *et al.*, 2024).

Apesar de sua eficácia amplamente comprovada, a utilização da varfarina está associada a importantes limitações clínicas, incluindo estreita janela terapêutica, necessidade de monitorização periódica do International Normalized Ratio (INR), múltiplas interações medicamentosas e alimentares, além de elevada variabilidade interindividual da resposta anticoagulante (Patel *et al.*, 2022). Tais características frequentemente dificultam a manutenção do paciente dentro da faixa terapêutica ideal e podem comprometer a efetividade e a segurança do tratamento em longo prazo.

Nesse cenário, o desenvolvimento dos novos anticoagulantes orais (NOACs), também denominados anticoagulantes orais diretos (DOACs), representou um dos avanços mais significativos da terapêutica cardiovascular nas últimas décadas. Essa classe

farmacológica inclui a dabigatrana, inibidora direta da trombina, e os inibidores diretos do fator Xa apixabana, rivaroxabana e edoxabana (Itäinen-Strömberg *et al.*, 2024; Haymart *et al.*, 2022; Lip *et al.*, 2021; De Caterina *et al.*, 2021). Diferentemente da varfarina, esses medicamentos apresentam farmacocinética mais previsível, menor potencial de interações medicamentosas e alimentares e dispensam monitorização laboratorial rotineira na maioria dos pacientes (Bonaca *et al.*, 2022). Além disso, sua introdução ampliou as possibilidades de individualização terapêutica, favorecendo estratégias de anticoagulação mais seguras e eficazes em populações com diferentes perfis de risco clínico. Como resultado, os NOACs passaram a ocupar posição de destaque nas diretrizes internacionais para o manejo da FANV, tornando-se, em muitos contextos, a opção terapêutica preferencial para prevenção de eventos tromboembólicos.

A consolidação dos NOACs na prática clínica foi sustentada por grandes ensaios clínicos randomizados que redefiniram o paradigma da anticoagulação oral em pacientes com FANV. O estudo RE-LY (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy) demonstrou superioridade da dabigatrana na prevenção de AVC e embolia sistêmica em comparação à varfarina (Itäinen-Strömberg *et al.*, 2024). Posteriormente, o ARISTOTLE (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation) evidenciou redução significativa da incidência de AVC, hemorragias maiores e mortalidade com apixabana (Haymart *et al.*, 2022). O 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) confirmou a eficácia da rivaroxabana (Lip *et al.*, 2021), enquanto o ENGAGE AF-TIMI 48 (Effective Anticoagulation

with Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation – Thrombolysis in Myocardial Infarction 48) demonstrou eficácia da edoxabana comparável à varfarina, associada a menor incidência de sangramento maior (De Caterina *et al.*, 2021). Em conjunto, esses estudos estabeleceram bases robustas para a recomendação dos NOACs como alternativa terapêutica eficaz e segura aos antagonistas da vitamina K.

Além dos ensaios clínicos pivotais, estudos observacionais, metanálises e análises de subgrupos têm ampliado o conhecimento acerca do desempenho dos NOACs em condições frequentemente encontradas na prática clínica. Evidências recentes demonstraram benefícios consistentes em populações tradicionalmente consideradas de maior complexidade terapêutica, incluindo idosos, pacientes com doença renal crônica, indivíduos com baixo peso corporal, obesidade e elevado risco hemorrágico (Lip *et al.*, 2022; Hsu *et al.*, 2023; Chen *et al.*, 2024a; Weng *et al.*, 2024; Talerico *et al.*, 2024; Welander *et al.*, 2023; Shiozawa *et al.*, 2023; De Groot *et al.*, 2021; Gencer *et al.*, 2022; Akao *et al.*, 2024; Bergmark *et al.*, 2024). Nesses grupos, observou-se manutenção da eficácia na prevenção de eventos tromboembólicos associada à redução significativa da hemorragia intracraniana e melhora do benefício clínico líquido quando comparados à varfarina (Hsu *et al.*, 2023; Chen *et al.*, 2024a; Weng *et al.*, 2024; Welander *et al.*, 2023; Shiozawa *et al.*, 2023; De Groot *et al.*, 2021; Gencer *et al.*, 2022; Akao *et al.*, 2024; Bergmark *et al.*, 2024). Estudos envolvendo pacientes idosos e frágeis, indivíduos com doença renal crônica e populações classificadas como de alto risco cardiovascular reforçam a aplicabilidade dos NOACs em cenários frequentemente sub-representados nos ensaios clínicos originais (Welander *et al.*, 2023; Shiozawa *et al.*, 2023; De Groot *et al.*, 2021; Gencer *et al.*, 2022; Akao *et al.*, 2024; Bergmark *et al.*, 2024).

Esses achados sugerem que as vantagens dos NOACs extrapolam os cenários controlados dos ensaios clínicos e permanecem relevantes em contextos assistenciais mais próximos da prática clínica real.

Apesar do avanço substancial proporcionado pelos NOACs, persistem questionamentos relacionados à magnitude de seus benefícios em diferentes populações, à consistência dos resultados entre os diversos fármacos disponíveis e à aplicabilidade das evidências em grupos clínicos específicos frequentemente sub-representados nos estudos originais. Nesse contexto, revisões integrativas desempenham papel fundamental ao reunir evidências provenientes de diferentes delineamentos metodológicos, permitindo visão mais abrangente e aplicável à tomada de decisão clínica baseada em evidências.

Diante desse cenário, o presente estudo teve como objetivo analisar criticamente as evidências científicas disponíveis sobre a eficácia e a segurança dos novos anticoagulantes orais em comparação à varfarina no manejo da fibrilação atrial não valvular, por meio de revisão integrativa da literatura, buscando contribuir para o aprimoramento da prática clínica e para a tomada de decisão terapêutica em diferentes contextos assistenciais.

## **2. METODOLOGIA**

### **2.1. Delineamento do Estudo**

O presente estudo consiste em uma revisão integrativa da literatura, de abordagem qualitativa e quantitativa, desenvolvida com o objetivo de reunir, sintetizar e analisar criticamente as evidências científicas relacionadas à eficácia e segurança dos NOACs em comparação à varfarina no manejo da FANV. A escolha do

delineamento integrativo fundamentou-se na possibilidade de incorporar diferentes modelos metodológicos, permitindo ampla compreensão clínica, farmacológica e terapêutica sobre o tema investigado.

A condução metodológica foi estruturada conforme princípios contemporâneos da medicina baseada em evidências. O percurso de identificação, triagem, elegibilidade e inclusão dos estudos foi organizado segundo adaptação das recomendações do Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA 2020), assegurando transparência metodológica e sistematização das etapas de seleção dos artigos.

## **2.2. Questão Norteadora e Estratégia PICO**

A construção da pergunta de pesquisa foi fundamentada na estratégia PICO. A população investigada compreendeu pacientes com FANV; a intervenção consistiu no uso de NOACs, incluindo dabigatrana, rivaroxabana, apixabana e edoxabana; o comparador principal foi a varfarina, além de estudos com comparações indiretas; e os desfechos investigados incluíram eficácia terapêutica, segurança clínica, eventos tromboembólicos, sangramentos, impacto renal, mortalidade e aspectos relacionados ao manejo farmacológico.

A partir dessa estruturação, estabeleceu-se como questão norteadora: "Em pacientes com fibrilação atrial não valvular, os novos anticoagulantes orais apresentam maior eficácia e segurança quando comparados à varfarina na prevenção de eventos tromboembólicos?"

## **2.3. Estratégia de Busca e Fontes de Informação**

A busca bibliográfica foi realizada de forma ampla e sistematizada nas bases de dados PubMed/MEDLINE, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Scopus, Web of Science, Periódicos CAPES, Wiley Online Library, SciELO, LILACS e EBSCOhost. Foram empregados descritores controlados dos vocabulários Medical Subject Headings (MeSH) e Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), combinados a termos livres. Entre os principais descritores utilizados destacaram-se "Atrial Fibrillation", "Nonvalvular Atrial Fibrillation", "Direct Oral Anticoagulants", "Warfarin", "Stroke Prevention", "Hemorrhage", "Therapeutic Efficacy" e "Safety", além de seus correspondentes em português. Os operadores booleanos "AND" e "OR" foram utilizados para refinamento das estratégias de busca, com adaptações específicas conforme os mecanismos de indexação de cada base de dados. Não foi estabelecida restrição temporal prévia para inclusão dos estudos.

#### **2.4. Critérios de Elegibilidade**

Foram incluídos estudos envolvendo pacientes com FANV que abordassem o uso de NOACs em comparação à varfarina, bem como pesquisas relacionadas à eficácia terapêutica, segurança clínica, eventos hemorrágicos, eventos tromboembólicos, impacto renal, mortalidade ou manejo anticoagulante em populações específicas. Foram considerados elegíveis ensaios clínicos randomizados, estudos observacionais do tipo coorte e caso-controle, revisões sistemáticas, metanálises, subanálises e estudos observacionais analíticos. Estudos sem comparação direta entre NOACs e varfarina foram mantidos quando contribuíam significativamente para a compreensão dos perfis de segurança e particularidades terapêuticas em populações vulneráveis.

Foram excluídos relatos de caso, revisões narrativas, editoriais, cartas ao editor, estudos duplicados, resumos sem texto completo disponível e publicações sem informações relevantes para os desfechos investigados.

## **2.5. Processo de Seleção dos Estudos**

O processo de seleção ocorreu em etapas sucessivas e complementares. Inicialmente, os registros recuperados foram organizados em planilha eletrônica para identificação e remoção de duplicidades. Em seguida, procedeu-se à leitura de títulos e resumos, seguida de análise crítica dos textos completos. A seleção foi conduzida por dois revisores independentes, com eventuais divergências resolvidas por consenso ou avaliação de terceiro revisor.

Foram identificados 701 registros nas bases de dados consultadas. Após remoção de 402 duplicatas e exclusão de 103 estudos por outros motivos metodológicos, permaneceram 196 artigos para triagem inicial. Destes, 116 foram excluídos após leitura de títulos e resumos, resultando em 80 estudos para avaliação em texto completo. Após análise integral, 41 estudos compuseram a amostra final da revisão integrativa.

## **2.6. Extração, Organização e Codificação dos Dados**

A extração dos dados foi realizada de forma padronizada mediante utilização de matriz de evidência estruturada. Foram coletadas informações relacionadas ao autor, ano de publicação, país de origem, delineamento metodológico, características populacionais, intervenção terapêutica, comparadores, desfechos clínicos, resultados de eficácia e segurança, sangramento intracraniano,

impacto renal, mortalidade, custo-efetividade e principais conclusões dos estudos.

Com o objetivo de possibilitar análise quantitativa complementar da literatura, os dados qualitativos foram submetidos à recodificação analítica. Variáveis categóricas foram transformadas em códigos numéricos padronizados, preservando-se a integridade conceitual das informações originais, o que permitiu integração entre análise narrativa e análise estatística descritiva e inferencial.

## **2.7. Análise Estatística**

A análise estatística foi conduzida no software Jamovi®, versão 2.6. Foram realizadas análises descritivas por meio de frequências absolutas e relativas, médias, medianas, desvios-padrão e distribuição percentual das variáveis categóricas. Posteriormente, foram realizadas análises inferenciais por meio de tabelas de contingência, utilizando-se o teste do qui-quadrado de Pearson e, em categorias com frequências reduzidas, o teste exato de Fisher como estratégia complementar. As análises investigaram associações entre tipo de estudo e resultado global, comparação direta NOACs versus varfarina e resultado global, populações especiais e impacto renal, além de nível de evidência e resultados relacionados à segurança terapêutica dos NOACs. Adotou-se nível de significância de 5% ( $p < 0,05$ ).

## **2.8. Aspectos Éticos**

Por tratar-se de estudo desenvolvido exclusivamente com dados secundários disponíveis na literatura científica, sem envolvimento direto de seres humanos, não houve necessidade de submissão ao

Comitê de Ética em Pesquisa, conforme preconizado pelas normativas nacionais vigentes.

## **2.9. Considerações Metodológicas**

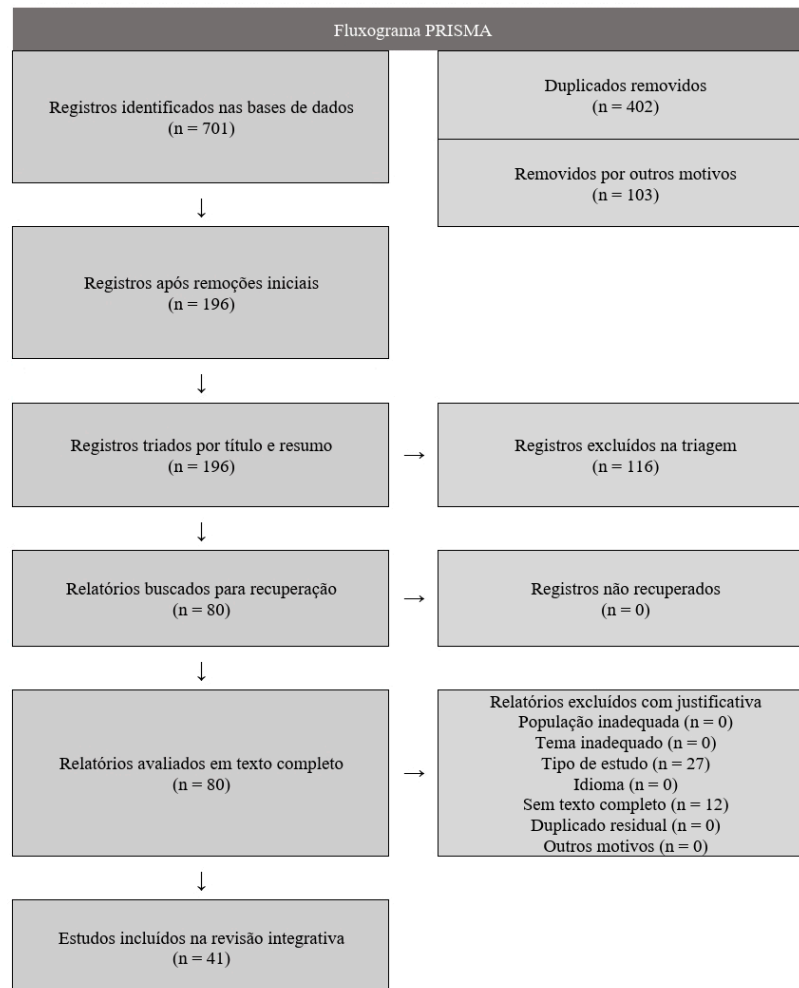
A presente revisão integrativa buscou integrar rigor metodológico, análise quantitativa da literatura e interpretação clínica crítica das evidências disponíveis sobre anticoagulação oral em pacientes com FANV. A inclusão de diferentes delineamentos metodológicos permitiu ampliar a compreensão dos efeitos clínicos, farmacológicos e terapêuticos dos NOACs em cenários clínicos diversos, especialmente em populações de maior vulnerabilidade. A utilização de codificação estatística e análise inferencial possibilitou transcender o modelo descritivo tradicional das revisões integrativas, promovendo abordagem analítica mais robusta e sistematizada.

## **3. RESULTADOS**

### **3.1. Processo de Seleção dos Estudos**

A busca bibliográfica nas bases de dados resultou inicialmente em 701 registros identificados. Após a remoção de 402 registros duplicados e exclusão de 103 estudos por outros motivos metodológicos, permaneceram 196 registros para triagem inicial. Posteriormente, 116 registros foram excluídos por inadequação temática ou incompatibilidade com os critérios previamente estabelecidos, resultando em 80 artigos para avaliação em texto completo. Observou-se exclusão de 12 estudos por indisponibilidade de texto completo, culminando na inclusão final de 41 estudos na revisão integrativa. O processo completo de identificação, triagem, elegibilidade e inclusão dos estudos encontra-se apresentado na Figura 1.

**Figura 1 – Fluxograma PRISMA adaptado para revisão integrativa.**



*Fonte: elaborada pelos autores, com base nos dados coletados em maio de 2026.*

### 3.2. Caracterização Metodológica dos Estudos Incluídos

A amostra final da revisão integrativa foi composta por 41 estudos, submetidos à análise descritiva e inferencial. Houve predominância de estudos de coorte, correspondendo a 53,7% da amostra (n = 22), seguidos por metanálises, que representaram 22,0% dos estudos incluídos (n = 9). Ensaio clínico e estudo caso-controle corresponderam, cada um, a 7,3% (n = 3), enquanto revisões sistemáticas, subanálises e estudos observacionais apresentaram menor representatividade, conforme apresentado na Tabela 1.

**Tabela 1 – Distribuição dos tipos de estudo incluídos na revisão integrativa.**

<b>Tipo de estudo</b>	<b>n</b>	<b>% do total</b>	<b>% acumulada</b>
Ensaio clínico	3	7,3%	7,3%
Coorte	22	53,7%	61,0%
Caso-controle	3	7,3%	68,3%
Metanálise	9	22,0%	90,2%
Revisão sistemática	1	2,4%	92,7%
Subanálise	1	2,4%	95,1%
Observacional	2	4,9%	100,0%
<b>Total</b>	<b>41</b>	<b>100,0%</b>	<b>—</b>

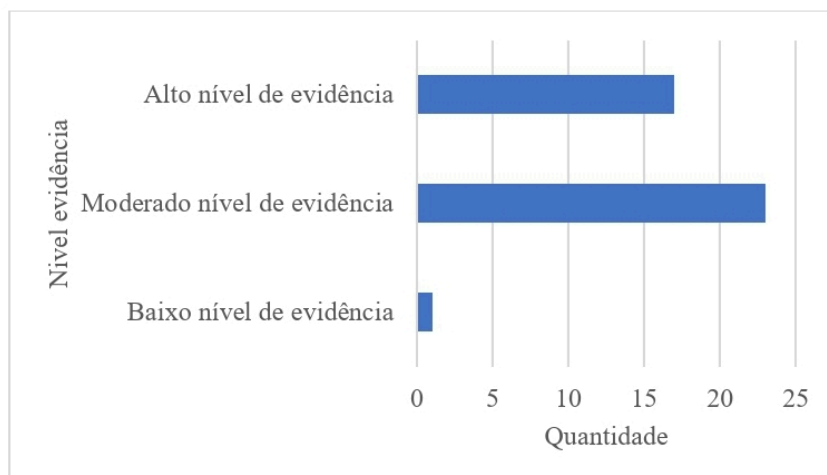
**Fonte:** elaborada pelos autores, com base nos dados coletados em maio de 2026.

Esse perfil metodológico demonstra predomínio de delineamentos observacionais robustos e sínteses quantitativas, refletindo tendência contemporânea da literatura em privilegiar análises de efetividade e segurança em cenários clínicos reais.

### **3.3. Nível de Evidência dos Estudos Incluídos**

Em relação ao nível de evidência, observou-se predominância de estudos classificados como de nível moderado, representando 56,1% da amostra (n = 23), seguidos por estudos de alto nível de evidência, correspondendo a 41,5% (n = 17). Apenas um estudo foi classificado como de baixo nível de evidência (2,4%), conforme apresentado na Figura 2.

**Figura 2 – Distribuição do nível de evidência dos estudos incluídos.**



**Fonte:** elaborada pelos autores, com base nos dados coletados em maio de 2026.

A distribuição observada sugere consistência metodológica intermediária a elevada entre os estudos incluídos, fortalecendo a confiabilidade das evidências sintetizadas nesta revisão integrativa.

### **3.4. Eficácia dos NOACs**

A análise da eficácia dos NOACs demonstrou predomínio de resultados favoráveis. Entre os estudos incluídos, 56,1% (n = 23) apresentaram resultados favoráveis aos NOACs, enquanto 22,0% (n = 9) demonstraram ausência de diferença significativa em relação aos comparadores analisados. Apenas 2,4% (n = 1) apresentaram resultados desfavoráveis, e 17,1% (n = 7) não avaliaram eficácia como desfecho principal, conforme detalhado na Tabela 2.

**Tabela 2 – Distribuição dos resultados relacionados à eficácia dos NOACs.**

<b>Classificação da eficácia dos NOACs</b>	<b>n</b>	<b>% do total</b>	<b>% acumulada</b>
--	----------	-------------------	--------------------

Não avaliado	7	17,1%	17,1%
Desfavorável	1	2,4%	19,5%
Sem diferença significativa	9	22,0%	41,5%
Favorável	23	56,1%	97,6%
Altamente favorável	1	2,4%	100,0%
<b>Total</b>	<b>41</b>	<b>100,0%</b>	<b>—</b>

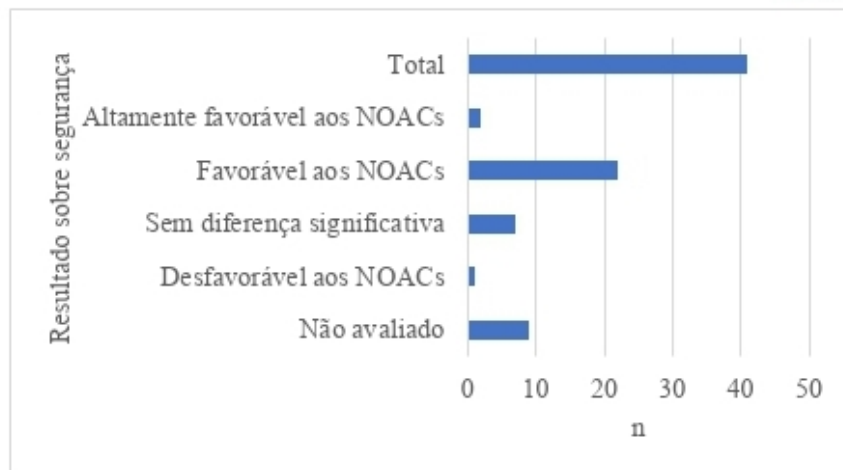
**Fonte:** elaborada pelos autores, com base nos dados coletados em maio de 2026.

Os achados sugerem tendência consistente de superioridade clínica ou equivalência terapêutica favorável dos NOACs, especialmente na prevenção de eventos tromboembólicos associados à FANV.

### 3.5. Perfil de Segurança dos Novos Anticoagulantes Orais

Em relação à segurança terapêutica, observou-se predomínio de resultados favoráveis aos NOACs. A categoria "segurança favorável" correspondeu a 53,7% dos estudos incluídos (n = 22), enquanto 17,1% (n = 7) demonstraram ausência de diferença significativa entre os tratamentos avaliados. Apenas um estudo (2,4%) apresentou resultado desfavorável aos NOACs. Além disso, 22,0% dos estudos não avaliaram segurança como desfecho principal, conforme apresentado na Figura 3.

**Figura 3 – Distribuição dos resultados relacionados à segurança dos NOACs.**



**Fonte:** elaborada pelos autores, com base nos dados coletados em maio de 2026.

Apesar de parte dos estudos não realizar comparação direta entre NOACs e varfarina, sua inclusão mostrou-se relevante para a compreensão ampliada dos perfis hemorrágicos, farmacodinâmicos e clínicos dos anticoagulantes orais em populações específicas.

### 3.6. Resultados Globais dos Estudos Incluídos

A análise do resultado global demonstrou predomínio expressivo de conclusões favoráveis aos NOACs. Entre os estudos incluídos, 70,7% (n = 29) apresentaram resultados globais predominantemente favoráveis, enquanto 22,0% (n = 9) apresentaram resultados neutros. Apenas 7,3% (n = 3) apresentaram resultados considerados altamente favoráveis, conforme apresentado na Tabela 3.

**Tabela 3 – Distribuição dos resultados globais dos estudos incluídos.**

Resultado global dos estudos	n	% do total
Resultado neutro	9	22,0%
Resultado favorável aos NOACs	29	70,7%

Resultado altamente favorável aos NOACs	3	7,3%
<b>Total</b>	<b>41</b>	<b>100,0%</b>

**Fonte:** elaborada pelos autores, com base nos dados coletados em maio de 2026.

Esses achados reforçam a consolidação dos NOACs como alternativas terapêuticas eficazes e seguras no manejo contemporâneo da FANV.

### 3.7. Frequência dos Principais Desfechos Clínicos Avaliados

Os eventos tromboembólicos constituíram o desfecho mais frequentemente investigado na literatura analisada, estando presentes em 87,8% dos estudos (n = 36). A mortalidade foi avaliada em 53,7% dos artigos incluídos (n = 22), enquanto impacto renal esteve presente em 31,7% (n = 13) e sangramento intracraniano em 29,3% (n = 12), conforme detalhado na Tabela 4.

A predominância de estudos voltados aos eventos tromboembólicos demonstra que a principal preocupação terapêutica permanece relacionada à redução do risco de AVC e embolização sistêmica. Entretanto, observou-se expansão crescente das investigações relacionadas à segurança renal e aos eventos hemorrágicos graves.

**Tabela 4 – Frequência dos principais desfechos clínicos avaliados nos estudos incluídos.**

Desfecho clínico avaliado	Não avaliado n (%)	Avaliado n (%)	Total
---------------------------	--------------------	----------------	-------

Sangramento intracraniano	29 (70,7%)	12 (29,3%)	41
Evento tromboembólico	5 (12,2%)	36 (87,8%)	41
Impacto renal	28 (68,3%)	13 (31,7%)	41
Mortalidade	19 (46,3%)	22 (53,7%)	41

**Fonte:** elaborada pelos autores (2026).

### 3.8. Associação Entre Tipo de Estudo e Resultado Global

Não foi observada associação estatisticamente significativa entre o tipo de delineamento metodológico e o resultado global dos estudos incluídos ( $\chi^2 = 17,0$ ; gl = 12; p = 0,151). O teste exato de Fisher também não demonstrou significância estatística (p = 0,098). Apesar disso, observou-se tendência de estudos de coorte e metanálises apresentarem maior concentração de resultados favoráveis aos NOACs, conforme apresentado na Tabela 5.

**Tabela 5 – Associação entre tipo de estudo e resultado global dos estudos incluídos.**

Tipo de estudo	Resultado neutro	Resultado favorável	Resultado altamente favorável	Total
Ensaio clínico	1	2	0	3
Coorte	4	15	3	22
Caso-controlado	1	2	0	3

Metanálise	0	9	0	9
Revisão sistemática	0	1	0	1
Subanálise	1	0	0	1
Observacional	2	0	0	2
<b>Total</b>	<b>9</b>	<b>29</b>	<b>3</b>	<b>41</b>

Teste do qui-quadrado:  $\chi^2 = 17,0$ ; gl = 12; p = 0,151. Teste exato de Fisher: p = 0,098. N total: 41 estudos. Legenda: 2 = Resultado neutro; 3 = Resultado favorável aos NOACs; 4 = Resultado altamente favorável aos NOACs.

*Fonte: elaborada pelos autores (2026).*

### **3.9. Associação Entre Comparação Direta NOAC Versus Varfarina e Resultado Global**

A análise entre comparação direta NOAC versus varfarina e o resultado global demonstrou tendência à significância estatística ( $\chi^2 = 8,23$ ; gl = 4; p = 0,083), reforçada pelo teste exato de Fisher (p = 0,064). Embora o valor de p não tenha atingido o limiar convencional, os resultados sugerem tendência consistente de estudos com comparação direta apresentarem maior frequência de achados favoráveis aos NOACs, conforme apresentado na Tabela 6.

**Tabela 6 – Associação entre comparação direta NOAC versus varfarina e resultado global dos estudos incluídos.**

<b>Comparação direta NOAC</b>	<b>Resultado neutro n</b>	<b>Resultado favorável n</b>	<b>Resultado altamente favorável n</b>	<b>Total</b>
-------------------------------	---------------------------	------------------------------	--	--------------

<b>versus varfarina</b>				
Não realizou comparação direta	2	1	0	3
Comparação direta realizada	4	25	3	32
Comparação parcial/indiret a	3	3	0	6
<b>Total</b>	<b>9</b>	<b>29</b>	<b>3</b>	<b>41</b>

Teste do qui-quadrado:  $\chi^2 = 8,23$ ; gl = 4; p = 0,083. Teste exato de Fisher: p = 0,064. N total: 41 estudos. Legenda – Comparação direta: 0 = Não realizou; 1 = Realizada; 2 = Parcial/indireta. Resultado global: 2 = Neutro; 3 = Favorável; 4 = Altamente favorável.

*Fonte: elaborada pelos autores (2026).*

### **3.10. Associação Entre Populações Especiais e Impacto Renal**

Foi observada associação estatisticamente significativa entre populações especiais e avaliação de impacto renal ( $\chi^2 = 15,5$ ; gl = 6; p = 0,017), resultado corroborado pelo teste exato de Fisher (p = 0,017), conforme detalhado na Tabela 7.

**Tabela 7 – Associação entre populações especiais e avaliação de impacto renal nos estudos incluídos.**

<b>População especial avaliada</b>	<b>Impacto renal não avaliado (%)</b>	<b>Impacto renal avaliado (%)</b>	<b>Total</b>
Pop. geral com FANV	3 (100,0%)	0 (0,0%)	3

Idosos	5 (83,3%)	1 (16,7%)	6
Doença renal crônica (DRC)	0 (0,0%)	5 (100,0%)	5
Intervenção coronariana percutânea (PCI)	6 (85,7%)	1 (14,3%)	7
AVC prévio	3 (100,0%)	0 (0,0%)	3
Outras populações clinicamente vulneráveis	8 (61,5%)	5 (38,5%)	13
Populações mistas/clinicamente complexas	3 (75,0%)	1 (25,0%)	4
<b>Total</b>	<b>28 (68,3%)</b>	<b>13 (31,7%)</b>	<b>41 (100,0%)</b>

Teste do qui-quadrado:  $\chi^2 = 15,5$ ; gl = 6; p = 0,017. Teste exato de Fisher: p = 0,017. N total: 41 estudos.

*Fonte: elaborada pelos autores (2026).*

As categorias classificadas como "outras populações clinicamente vulneráveis" e "populações mistas/clinicamente complexas" compreenderam estudos envolvendo pacientes com múltiplas comorbidades, fragilidade clínica, elevado risco hemorrágico, doenças cardiovasculares associadas e indivíduos submetidos a manejo anticoagulante de maior complexidade terapêutica.

Os achados demonstraram que estudos direcionados a pacientes com doença renal crônica (DRC), idosos e grupos clinicamente complexos apresentaram maior frequência de investigação de desfechos renais relacionados ao uso de anticoagulantes orais.

Destaca-se que os estudos envolvendo pacientes com DRC concentraram a maior proporção de avaliações nefrológicas, evidenciando crescente preocupação da literatura científica com a segurança renal dos NOACs em populações de maior vulnerabilidade clínica. Além disso, observou-se tendência de ampliação da investigação de parâmetros renais em grupos caracterizados por maior fragilidade fisiológica, multimorbidade e necessidade de monitoramento terapêutico mais rigoroso.

### 3.11. Associação Entre Nível de Evidência e Segurança dos NOACs

Não foi observada associação estatisticamente significativa entre nível de evidência e resultados relacionados à segurança dos NOACs ( $\chi^2 = 9,76$ ; gl = 8; p = 0,283). O teste exato de Fisher também não demonstrou significância estatística (p = 0,124), conforme apresentado na Tabela 8. Apesar disso, verificou-se tendência de estudos classificados com maior nível de evidência apresentarem maior frequência de resultados favoráveis relacionados à segurança terapêutica dos NOACs.

**Tabela 8 – Associação entre nível de evidência e resultados relacionados à segurança dos NOACs.**

Nível de evidência	Seg. não avaliada n	Resultado desfavorável n	Sem diferença n	Resultado favorável n	Resultados altamente favoráveis n
Baixo	0	0	0	1	0
Moderado	7	0	6	10	0
Alto	2	1	1	11	2
<b>Total</b>	<b>9</b>	<b>1</b>	<b>7</b>	<b>22</b>	<b>2</b>

⚠ Esta tabela possui muitas colunas e foi cortada para impressão. Para visualizá-la completa, acesse o artigo original em: <https://revistatopicos.com.br/artigos/analise-integrativa-da-eficacia-e-seguranca-dos-novos-anticoagulantes-orais-em-comparacao-a-varfarina-no-manejo-da-fibrilacao-atrial-nao-valvular?noblockage>

Teste do qui-quadrado:  $\chi^2 = 9,76$ ; gl = 8; p = 0,283. Teste exato de Fisher: p = 0,124. N total: 41 estudos.

*Fonte: elaborada pelos autores (2026).*

#### **4. DISCUSSÃO**

A presente revisão integrativa reuniu evidências provenientes de 41 estudos, contemplando estudos observacionais, coortes, ensaios clínicos randomizados, subanálises de grandes estudos multicêntricos, metanálises e estudos de vida real voltados à avaliação da eficácia e da segurança dos NOACs em comparação à varfarina no manejo da FANV (Patel *et al.*, 2022). A partir da questão PICO estabelecida, os achados apontam predomínio consistente de benefício clínico global dos NOACs, ainda que com heterogeneidade conforme o perfil do paciente, o fármaco utilizado, a qualidade do controle da varfarina e o cenário clínico analisado.

Do ponto de vista quantitativo, 70,7% dos estudos incluídos apresentaram resultado global favorável aos NOACs, enquanto 22,0% foram classificados como neutros e 7,3% como altamente favoráveis. Quando analisada especificamente a eficácia terapêutica, 56,1% dos estudos demonstraram superioridade ou benefício clínico relevante dos NOACs, ao passo que apenas um estudo apresentou resultado desfavorável. Em relação à segurança, 53,7% dos estudos relataram perfil favorável aos NOACs, 17,1% não demonstraram diferença significativa entre as estratégias e apenas 2,4% apresentaram resultado desfavorável. Esses achados estatísticos conferem

sustentação objetiva à interpretação narrativa da literatura, indicando que a conclusão favorável aos NOACs não decorre de estudos isolados, mas de padrão consistente de evidências clínicas e metodológicas.

Durante décadas, a varfarina foi considerada o principal tratamento para prevenção de AVC e embolia sistêmica em pacientes com fibrilação atrial. Entretanto, sua utilização é limitada pela estreita janela terapêutica, necessidade de monitorização frequente do INR, variabilidade interindividual, interações alimentares e medicamentosas e dependência do tempo em faixa terapêutica (TTR – time in therapeutic range). Nesse sentido, Haymart *et al.* demonstraram que a decisão de substituir a varfarina por um NOAC deve considerar o TTR prévio, pois os desfechos após a troca podem variar conforme a qualidade do controle anticoagulante anterior (Haymart *et al.*, 2022). Wang *et al.* reforçaram essa interpretação ao mostrar que diferenças de mortalidade entre varfarina e NOACs podem depender, em parte, do TTR alcançado pelos usuários de varfarina (Wang *et al.*, 2024). Assim, a vantagem prática dos NOACs não decorre apenas de seu mecanismo farmacológico, mas também da maior previsibilidade terapêutica e menor dependência de monitorização contínua.

A eficácia tromboembólica dos NOACs mostrou-se amplamente consistente nos estudos analisados. De Groot *et al.*, em subanálise do ENGAGE AF-TIMI 48, observaram que o benefício da edoxabana em relação à varfarina foi mantido em diferentes estratos de risco avaliados pelo escore CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, com maior redução absoluta de eventos nos pacientes de maior risco (De Groot *et al.*, 2021). Gencer *et al.* ampliaram essa evidência ao demonstrar que a edoxabana apresentou perfil risco-benefício favorável em subgrupos

de alto risco, incluindo idosos, indivíduos com disfunção renal moderada, baixo peso, história de AVC ou ataque isquêmico transitório (AIT) e uso concomitante de antiagregantes (Gencer *et al.*, 2022). Bergmark *et al.*, utilizando a metodologia win ratio, demonstraram superioridade da edoxabana sobre a varfarina quando mortalidade, AVC, sangramento maior e hospitalização cardiovascular foram avaliados de forma hierarquizada (Bergmark *et al.*, 2024). Bonaca *et al.* também observaram manutenção da eficácia e segurança da edoxabana em pacientes com doença arterial periférica (Bonaca *et al.*, 2022).

A eficácia dos NOACs também foi observada em cenários de falha terapêutica ou risco isquêmico elevado. Hsieh *et al.* avaliaram pacientes que apresentaram AVC isquêmico apesar do uso prévio de DOAC e observaram que manter ou trocar para outro DOAC esteve associado a menos desfechos indesejáveis do que migrar para antagonistas da vitamina K (Hsieh *et al.*, 2023). Chun *et al.* demonstraram que pacientes que sofreram AVC isquêmico durante anticoagulação apresentaram melhor prognóstico quando estavam em uso de DOACs em comparação à varfarina, com menor mortalidade em três meses e em um ano, especialmente entre usuários de apixabana e edoxabana (Chun *et al.*, 2024).

A prevenção e resolução de trombos no apêndice atrial esquerdo constituem outro ponto relevante da discussão. Mazur *et al.* observaram maior frequência de dissolução de trombo no apêndice atrial esquerdo em pacientes tratados com DOACs, com taxa de resolução de 83,9% versus 51,4% em relação à varfarina, e razão de chances de 14,8 para dissolução com DOACs (Mazur *et al.*, 2021). Rekosz *et al.* complementaram essa evidência ao demonstrar que, antes da cardioversão elétrica, pacientes em uso de rivaroxabana

apresentaram menor risco de trombo ou contraste espontâneo intenso, enquanto o uso de antagonistas da vitamina K esteve associado a maior risco desse achado ecocardiográfico (Rekosz *et al.*, 2024). Itäinen-Strömberg *et al.*, em coorte nacional sobre cardioversão eletiva, observaram baixo risco absoluto de complicações tromboembólicas e hemorrágicas tanto com NOACs quanto com varfarina, embora pacientes em varfarina com INR inferior a 2,5 tenham apresentado maior risco de eventos (Itäinen-Strömberg *et al.*, 2024). Venketasubramanian *et al.* discutiram a possibilidade de uso da dabigatrana como ponte durante a otimização da varfarina após AVC cardioembólico, destacando vantagens práticas dos DOACs relacionadas ao rápido início de ação (Venketasubramanian *et al.*, 2025).

No eixo da segurança hemorrágica, a literatura analisada mostrou convergência importante em favor dos NOACs. Lip *et al.* demonstraram que, em pacientes com alto risco de sangramento gastrointestinal, os NOACs reduziram o risco de AVC e embolia sistêmica em comparação à varfarina, embora o risco de sangramento maior tenha variado conforme o fármaco utilizado, com perfil particularmente favorável para apixabana e dabigatrana (Lip *et al.*, 2021). Em estudo envolvendo pacientes com sangramento prévio, Lip *et al.* observaram que os NOACs apresentaram risco semelhante ou inferior de AVC, embolia sistêmica e sangramento maior em comparação à varfarina (Lip *et al.*, 2022). Yao *et al.* acrescentaram que, entre pacientes com fibrilação atrial expostos a corticosteroides em cursos curtos, os NOACs estiveram associados a menor risco de sangramento maior em relação à varfarina (Yao *et al.*, 2025b).

A apixabana destacou-se de forma recorrente como o fármaco com perfil hemorrágico mais favorável em subgrupos de risco. Bahit *et al.*, em análise do AUGUSTUS, demonstraram que apixabana associada a inibidor P2Y12 e sem aspirina reduziu sangramento em pacientes com fibrilação atrial após síndrome coronariana aguda ou intervenção coronária percutânea (PCI), inclusive em indivíduos com histórico prévio de AVC, AIT ou tromboembolismo (Bahit *et al.*, 2022). Quinlan *et al.* observaram que, em pacientes com HIV e fibrilação atrial em terapia antirretroviral, a apixabana apresentou menor risco de sangramento maior quando comparada à varfarina e à rivaroxabana (Quinlan *et al.*, 2025). Esses resultados sugerem que, em cenários de polifarmácia ou elevado risco hemorrágico, a seleção do NOAC específico deve ser individualizada.

Entre os idosos, a presente revisão identificou forte convergência em favor dos NOACs. Tsai *et al.* avaliaram pacientes com 85 anos ou mais e observaram que os NOACs foram associados a risco comparável ou menor de AVC isquêmico e menor risco de mortalidade em relação à varfarina (Tsai *et al.*, 2021). Shiozawa *et al.*, no registro ANAFIE, demonstraram menor risco de AVC isquêmico e hemorragia intracraniana em idosos com FANV tratados com DOACs em comparação à varfarina (Shiozawa *et al.*, 2023). Pilotto *et al.*, no EUROSAF, demonstraram que o tratamento anticoagulante, sobretudo com DOACs, associou-se à redução de mortalidade sem aumento significativo de eventos hemorrágicos, independentemente do grau de fragilidade (Pilotto *et al.*, 2023). Akao *et al.*, em subanálise do ELDERCARE-AF, demonstraram que a edoxabana em baixa dose manteve benefício em pacientes muito idosos e de peso extremamente baixo (Akao *et al.*, 2024). Cheng Chen *et al.* observaram, em idosos com fibrilação atrial, eficácia superior da rivaroxabana e da dabigatrana em relação à varfarina,

sem diferença significativa na incidência de sangramento (Chen *et al.*, 2024b). Assim, a idade avançada e a fragilidade, isoladamente, não devem ser interpretadas como contraindicações automáticas à anticoagulação direta.

Estudos voltados ao peso corporal também contribuem para a individualização terapêutica. Chen *et al.* demonstraram que, em pacientes de baixo peso com fibrilação atrial, os NOACs – especialmente dabigatrana e edoxabana – estiveram associados a menor risco de eventos hemorrágicos em comparação à varfarina (Chen *et al.*, 2024a). Dobry *et al.* avaliaram indivíduos com obesidade mórbida e FANV e observaram que inibidores do fator Xa apresentaram eficácia e segurança semelhantes à varfarina, sustentando seu uso mesmo em pacientes com índice de massa corporal elevado ou peso acima de 120 kg (Dobry *et al.*, 2024). Weng *et al.* mostraram que fatores clínicos e contextuais interferem diretamente na implementação das evidências em cenário de atenção primária (Weng *et al.*, 2024).

A DRC representa uma das áreas de maior complexidade no manejo da anticoagulação da FANV. A presente revisão identificou associação estatisticamente significativa entre populações especiais e avaliação de impacto renal ( $p = 0,017$ ). Welander *et al.*, em pacientes com DRC G3-G5D, observaram menor risco de sangramento maior com DOACs em comparação à varfarina bem manejada, sem diferença relevante na proteção contra AVC (Welander *et al.*, 2023). Hsu *et al.* encontraram menor risco de eventos isquêmicos com DOACs em pacientes com doença renal avançada, com destaque para a apixabana (Hsu *et al.*, 2023). Salbach *et al.* confirmaram, em registro de vida real, que os DOACs parecem preservar benefícios observados nos ensaios clínicos em populações

com função renal reduzida (Salbach *et al.*, 2024). Tongkate *et al.* acrescentaram que os NOACs podem estar associados à menor deterioração da função renal em comparação à varfarina (Tongkate *et al.*, 2026). Por outro lado, Talerico *et al.* não identificaram diferença estatisticamente significativa entre DOACs e antagonistas da vitamina K em pacientes com DRC estágio 4, demonstrando que, nos estágios mais avançados, a evidência ainda é menos definitiva (Talerico *et al.*, 2024).

Em pacientes com doença valvar não enquadrada como fibrilação atrial valvar clássica, os achados foram menos uniformes. Melgaard *et al.*, ao avaliarem pacientes com fibrilação atrial e estenose aórtica, observaram menor risco de sangramento com NOACs, mas maior risco de tromboembolismo em comparação à varfarina, ressaltando a necessidade de ensaios randomizados específicos nesse subgrupo (Melgaard *et al.*, 2021).

Nos cenários de síndrome coronariana aguda, intervenção coronária percutânea e oclusão do apêndice atrial esquerdo, os NOACs também demonstraram relevância clínica. Liang *et al.*, no estudo COACH-AF PCI, observaram que regime baseado em dabigatrana apresentou menor sangramento total em comparação ao regime baseado em varfarina, sem aumento evidente de eventos isquêmicos, embora o estudo tenha sido interrompido precocemente (Liang *et al.*, 2025). Park *et al.* demonstraram que a terapia dupla imediata após PCI parece segura para muitos pacientes com fibrilação atrial (Park *et al.*, 2025). Yao *et al.*, em pacientes submetidos à oclusão do apêndice atrial esquerdo, observaram que rivaroxabana em dose reduzida reduziu eventos de trombose relacionada ao dispositivo e tromboembolismo sem aumento de sangramento (Yao *et al.*, 2025a).

Além dos desfechos clássicos de AVC e sangramento, alguns estudos ampliaram a avaliação para mortalidade, cognição e biomarcadores. Caramelli *et al.* não demonstraram superioridade da dabigatrana sobre a varfarina na preservação cognitiva em idosos com fibrilação atrial, indicando que o benefício dos NOACs não deve ser automaticamente extrapolado para todos os desfechos clínicos (Caramelli *et al.*, 2022). Gkarmiris *et al.* mostraram que medições repetidas do biomarcador BMP10 podem melhorar a estratificação de risco em pacientes anticoagulados (Gkarmiris *et al.*, 2024). Li *et al.* observaram associação entre NOACs e menor risco de eventos relacionados a suicídio em comparação à varfarina (Li *et al.*, 2024).

A análise crítica dos achados demonstra que os NOACs não devem ser interpretados como uma classe absolutamente uniforme. A apixabana aparece de forma recorrente associada a menor risco hemorrágico em populações vulneráveis, enquanto a rivaroxabana pode apresentar maior risco de sangramento gastrointestinal em determinados grupos (Lip *et al.*, 2021; Yao *et al.*, 2025a; Bahit *et al.*, 2022; Quinlan *et al.*, 2025). A edoxabana apresenta forte consistência em análises derivadas do ENGAGE AF-TIMI 48 (De Groot *et al.*, 2021; Gencer *et al.*, 2022; Akao *et al.*, 2024; Bergmark *et al.*, 2024). A dabigatrana demonstra benefício em eficácia e segurança em muitos cenários, mas não mostrou superioridade cognitiva no estudo GIRAF, e sua utilização deve considerar função renal, idade e risco gastrointestinal (Caramelli *et al.*, 2022; Liang *et al.*, 2025; Reinhardt *et al.*, 2021). De Caterina *et al.* reforçaram que comorbidades como diabetes modificam o risco cardiovascular em pacientes anticoagulados, sustentando a necessidade de estratificação clínica individualizada (De Caterina *et al.*, 2021). Reinhardt *et al.* demonstraram que a decisão entre dabigatrana e

varfarina pode ser personalizada conforme o risco individual de AVC e sangramento (Reinhardt *et al.*, 2021).

A robustez das evidências discutidas nesta revisão deve ser interpretada à luz da qualidade metodológica dos estudos incluídos. Sharma *et al.* destacam que a utilização de comitês independentes de adjudicação de eventos clínicos (Clinical Events Classification – CEC) contribuiu para a padronização das definições de AVC, embolia sistêmica, sangramento maior e mortalidade cardiovascular, reduzindo vieses de classificação e aumentando a comparabilidade entre ensaios clínicos multicêntricos (Sharma *et al.*, 2022).

A interpretação dos resultados deve considerar a heterogeneidade dos estudos incluídos. Ainda assim, não foi observada associação estatisticamente significativa entre tipo de estudo e resultado global ( $\chi^2 = 17,0$ ;  $gl = 12$ ;  $p = 0,151$ ), sugerindo que a predominância de resultados favoráveis aos NOACs não se concentrou exclusivamente em um tipo específico de delineamento. Por outro lado, a ausência de metanálise formal limita a obtenção de estimativas agrupadas de efeito, constituindo limitação importante desta revisão.

As evidências sintetizadas permitem concluir que, em pacientes com FANV, os NOACs apresentam eficácia pelo menos comparável e, em muitos cenários, superior à varfarina na prevenção de eventos tromboembólicos, com perfil de segurança global mais favorável, especialmente pela redução de sangramentos graves e hemorragia intracraniana. Os benefícios são particularmente relevantes em idosos, frágeis, pacientes com sangramento prévio, baixo peso, doença renal moderada a avançada e populações de alto risco cardiovascular. Entretanto, resultados neutros ou divergentes em

DRC estágio 4, estenose aórtica, cardioversão e desfechos cognitivos reforçam a necessidade de individualização terapêutica.

## **5. CONSIDERAÇÕES FINAIS**

A fibrilação atrial não valvular constitui uma das arritmias cardíacas mais prevalentes e um importante fator de risco para AVC, embolia sistêmica, incapacidade funcional e mortalidade cardiovascular. Nesse contexto, a anticoagulação oral permanece como estratégia fundamental para redução de eventos tromboembólicos e melhoria do prognóstico desses pacientes.

Os resultados desta revisão integrativa demonstraram que os NOACs apresentam desempenho clínico amplamente favorável quando comparados à varfarina, evidenciando eficácia semelhante ou superior na prevenção de AVC e embolia sistêmica, associada a um perfil de segurança mais favorável. Destaca-se, particularmente, a redução consistente dos episódios de hemorragia intracraniana, desfecho de elevada relevância clínica por seu impacto direto na morbimortalidade e na qualidade de vida dos pacientes.

Além disso, as evidências analisadas demonstraram que os benefícios dos NOACs se estendem a populações frequentemente consideradas de maior complexidade terapêutica, incluindo idosos, pacientes com doença renal crônica, indivíduos com baixo peso corporal e portadores de elevado risco cardiovascular. A manutenção da eficácia antitrombótica associada à redução de eventos hemorrágicos graves reforça a aplicabilidade desses fármacos em diferentes cenários clínicos e sustenta sua utilização em estratégias modernas de anticoagulação individualizada.

Outro aspecto relevante refere-se às vantagens operacionais proporcionadas pelos NOACs, incluindo maior previsibilidade farmacocinética, menor potencial de interações medicamentosas e alimentares e ausência de monitorização laboratorial rotineira. Tais características favorecem a adesão terapêutica, simplificam o acompanhamento clínico e podem contribuir para melhores desfechos em longo prazo, especialmente em populações vulneráveis e com múltiplas comorbidades.

Embora a escolha do anticoagulante deva permanecer individualizada, considerando fatores clínicos, funcionais, econômicos e sociais, os achados desta revisão reforçam que os NOACs representam atualmente a principal estratégia farmacológica para prevenção de eventos tromboembólicos em pacientes com FANV. Sua utilização encontra respaldo em evidências consistentes provenientes de ensaios clínicos randomizados, estudos observacionais, metanálises e investigações conduzidas em populações especiais.

Por fim, conclui-se que os NOACs constituem um avanço significativo na terapêutica anticoagulante contemporânea, proporcionando equilíbrio favorável entre eficácia e segurança e contribuindo para a consolidação de uma abordagem mais segura, efetiva e centrada no paciente. Os resultados desta revisão evidenciam, adicionalmente, a necessidade de continuidade das pesquisas em populações especiais e em cenários clínicos complexos, visando aprimorar as estratégias de anticoagulação e fortalecer a tomada de decisão baseada em evidências na prática clínica.

## **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

AKAO, M.; YAMASHITA, T.; FUKUZAWA, M.; HAYASHI, T.; OKUMURA, K. Efficacy and safety of low-dose edoxaban by body weight in very elderly patients with atrial fibrillation: a subanalysis of the randomized ELDERCARE-AF trial. *Journal of the **American Heart Association***, v. 13, p. e031506, 2024. doi:10.1161/JAHA.123.031506.

BAHIT, M. C.; VORA, A. N.; LI, Z. *et al.* Apixaban or warfarin and aspirin or placebo after acute coronary syndrome or percutaneous coronary intervention in patients with atrial fibrillation and prior stroke: a post hoc analysis from the AUGUSTUS trial. ***JAMA Cardiology***, v. 7, n. 7, p. 682-689, 2022. doi:10.1001/jamacardio.2022.1166.

BERGMARK, B. A.; PARK, J. G.; HAMERSHOCK, R. A. *et al.* Application of the win ratio method in the ENGAGE AF-TIMI 48 trial comparing edoxaban with warfarin in patients with atrial fibrillation. *Circulation: **Cardiovascular Quality and Outcomes***, v. 17, p. e010561, 2024. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.123.010561.

BONACA, M. P.; ANTMAN, E. M.; CUNNINGHAM, J. W. *et al.* Ischaemic and bleeding risk in atrial fibrillation with and without peripheral artery disease and efficacy and safety of full- and half-dose edoxaban vs warfarin: insights from ENGAGE AF-TIMI 48. ***European Heart Journal – Cardiovascular Pharmacotherapy***, v. 8, n. 7, p. 695-706, 2022. doi:10.1093/ehjcvp/pvab089.

CARAMELLI, B.; YU, P. C.; CARDOZO, F. A. M. *et al.* Effects of dabigatran versus warfarin on 2-year cognitive outcomes in old patients with atrial fibrillation: results from the GIRAF randomized clinical trial. ***BMC Medicine***, v. 20, p. 374, 2022. doi:10.1186/s12916-022-02563-2.

CHEN, C.; TIAN, Q.; CHENG, C. *et al.* Application value and safety analysis of warfarin, rivaroxaban, and dabigatran ester in elderly patients with atrial fibrillation. **Clinical Cardiology**, v. 47, p. e24393, 2024. doi:10.1002/clc.24393.

CHEN, K. H.; HSU, Y. Y.; CHOU, C. Y. *et al.* Effectiveness and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in low-weight patients with atrial fibrillation. **Journal of Thrombosis and Thrombolysis**, v. 57, p. 1268-1280, 2024. doi:10.1007/s11239-024-03016-8.

CHUN, K. H.; LEE, H.; HONG, J. H.; SEO, K. D. Prognosis of patients with ischemic stroke with prior anticoagulant therapy: direct oral anticoagulants versus warfarin. **Journal of the American Heart Association**, v. 13, p. e034698, 2024. doi:10.1161/JAHA.124.034698.

DE CATERINA, R.; PATTI, G.; WESTERBERGH, J. *et al.* Heterogeneity of diabetes as a risk factor for major adverse cardiovascular events in anticoagulated patients with atrial fibrillation: an analysis of the ARISTOTLE trial. **European Heart Journal – Cardiovascular Pharmacotherapy**, v. 7, p. 357-365, 2021. doi:10.1093/ehjcvp/pvaa140.

DE GROOT, J. R.; RUFF, C. T.; MURPHY, S. A. *et al.* Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation in relation to the risk of stroke: a secondary analysis of the ENGAGE AF-TIMI 48 study. **American Heart Journal**, v. 235, p. 132-139, 2021. doi:10.1016/j.ahj.2021.01.017.

DOBRY, P.; MCGREW, K.; YUN, I. *et al.* Factor Xa inhibitors versus warfarin in patients with morbid obesity and atrial fibrillation. **European Journal of Clinical Pharmacology**, v. 80, p. 1039-1050, 2024. doi:10.1007/s00228-024-03672-y.

GENCER, B.; EISEN, A.; BERGER, D. *et al.* Edoxaban versus warfarin in high-risk patients with atrial fibrillation: a comprehensive analysis of high-risk subgroups. **American Heart Journal**, v. 247, p. 24-32, 2022. doi:10.1016/j.ahj.2021.12.017.

GKARMIRIS, K. I.; LINDBÄCK, J.; ALEXANDER, J. H. *et al.* Repeated measurement of the novel atrial biomarker BMP10 refines risk stratification in anticoagulated patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. **Journal of the American Heart Association**, v. 13, p. e033720, 2024. doi:10.1161/JAHA.123.033720.

HAYMART, B.; BARNES, G. D.; KONG, X. *et al.* Comparison of patient outcomes before and after switching from warfarin to a direct oral anticoagulant based on time in therapeutic range guideline recommendations. **JAMA Network Open**, v. 5, n. 7, p. e2222089, 2022. doi:10.1001/jamanetworkopen.2022.22089.

HSIEH, M. T.; LIU, C. H.; LIN, S. H. *et al.* Comparing efficacy and safety between patients with atrial fibrillation taking direct oral anticoagulants or warfarin after direct oral anticoagulant failure. **Journal of the American Heart Association**, v. 12, p. e029979, 2023. doi:10.1161/JAHA.123.029979.

HSU, C. C.; CHEN, C. C.; CHOU, C. Y. *et al.* Effectiveness and safety of direct oral anticoagulants versus warfarin in patients with atrial fibrillation and advanced kidney disease. **Journal of Thrombosis and Thrombolysis**, v. 56, p. 518-528, 2023. doi:10.1007/s11239-023-02859-x.

ITÄINEN-STRÖMBERG, S.; LEHTO, M.; HALMINEN, O. *et al.* Thromboembolic and bleeding complications after elective

cardioversion of atrial fibrillation: a nationwide cohort study. **Europace**, v. 26, p. euae131, 2024. doi:10.1093/europace/euae131.

LI, B. M. H.; YANG, A. S. H.; CHENG, M. C. Y.; HUANG, H. K.; LAI, E. C. C. Risk of suicide in patients with atrial fibrillation receiving different oral anticoagulants: a nationwide analysis using target trial emulation framework. **BMC Medicine**, v. 22, p. 451, 2024. doi:10.1186/s12916-024-03645-z.

LIANG, M.; JIN, J.; ZHAO, R. *et al.* Dabigatran-based versus warfarin-based triple antithrombotic regimen with a 1-month intensification after coronary stenting in patients with nonvalvular atrial fibrillation (COACH-AF PCI). **BMC Medicine**, v. 23, p. 643, 2025. doi:10.1186/s12916-025-04477-1.

LIP, G. Y. H.; KESHISHIAN, A. V.; ZHANG, Y. *et al.* Oral anticoagulants for nonvalvular atrial fibrillation in patients with high risk of gastrointestinal bleeding. **JAMA Network Open**, v. 4, n. 8, p. e2120064, 2021. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.20064.

LIP, G. Y. H.; KESHISHIAN, A.; KANG, A. *et al.* Effectiveness and safety of oral anticoagulants in non-valvular atrial fibrillation patients with prior bleeding events. **Journal of Thrombosis and Thrombolysis**, v. 54, p. 33-46, 2022. doi:10.1007/s11239-022-02660-2.

MAZUR, E. S.; MAZUR, V. V.; BAZHENOV, N. D.; ORLOV, Y. A. Efficiency of the left atrial appendage thrombus dissolution in patients with persistent nonvalvular atrial fibrillation with warfarin or direct oral anticoagulants therapy. **Rational Pharmacotherapy in Cardiology**, v. 17, n. 5, p. 724-728, 2021. doi:10.20996/1819-6446-2021-10-08.

MELGAARD, L.; OVERVAD, T. F.; JENSEN, M. *et al.* Effectiveness and safety of NOAC versus warfarin in patients with atrial fibrillation and aortic stenosis. **Journal of the American Heart Association**, v. 10, p. e022628, 2021. doi:10.1161/JAHA.121.022628.

PARK, D. Y.; MCLEAN, B.; AKMAN, Z. *et al.* Contemporary use and clinical significance of initial triple versus double therapy after percutaneous coronary intervention for myocardial infarction in patients with atrial fibrillation. **Journal of the American Heart Association**, v. 14, p. e038589, 2025. doi:10.1161/JAHA.124.038589.

PATEL, S. M.; PALAZZOLO, M. G.; MURPHY, S. A. *et al.* Evaluation of the atrial fibrillation better care pathway in the ENGAGE AF-TIMI 48 trial. **Europace**, v. 24, n. 11, p. 1730-1738, 2022. doi:10.1093/europace/euac082.

PILOTTO, A.; VERONESE, N.; POLIDORI, M. C. *et al.* Frailty and anticoagulants in older subjects with atrial fibrillation: the EUROSAF study. **Age and Ageing**, v. 52, n. 11, p. afad216, 2023. doi:10.1093/ageing/afad216.

QUINLAN, C. M.; AVORN, J.; KESSELHEIM, A. S. *et al.* Comparative bleeding risk in older patients with HIV and atrial fibrillation receiving oral anticoagulants. **JAMA Internal Medicine**, v. 185, n. 4, p. 431-439, 2025. doi:10.1001/jamainternmed.2024.8335.

REINHARDT, S. W.; DESAI, N. R.; TANG, Y. *et al.* Personalizing the decision of dabigatran versus warfarin in atrial fibrillation: a secondary analysis of the RE-LY trial. **PLoS One**, v. 16, n. 8, p. e0256338, 2021. doi:10.1371/journal.pone.0256338.

REKOSZ, J.; KARWOWSKI, J.; KOWALIK, I. *et al.* Risk factors for thrombosis and spontaneous echocardiographic contrast with sludge in atrial fibrillation patients treated with oral anticoagulants before electrical cardioversion. **Polish Heart Journal**, v. 82, p. 516-524, 2024. doi:10.33963/v.phj.100078.

SALBACH, C.; MILLES, B. R.; HUND, H. *et al.* Effect of impaired kidney function on outcomes and treatment effects of oral anticoagulant regimes in patients with atrial fibrillation in a real-world registry. **PLoS One**, v. 19, n. 9, p. e0310838, 2024. doi:10.1371/journal.pone.0310838.

SHARMA, A.; MAHAFFEY, K. W.; GIBSON, C. M. *et al.* Clinical events classification (CEC) in clinical trials: report on the current landscape and future directions. **American Heart Journal**, v. 246, p. 93-105, 2022. doi:10.1016/j.ahj.2021.12.012.

SHIOZAWA, M.; KOGA, M.; INOUE, H. *et al.* Risk of both intracranial hemorrhage and ischemic stroke in elderly individuals with nonvalvular atrial fibrillation taking direct oral anticoagulants compared with warfarin: analysis of the ANAFIE registry. **International Journal of Stroke**, v. 18, n. 8, p. 986-995, 2023. doi:10.1177/17474930231175807.

TALERICO, R.; BRANDO, E.; LUZI, L. *et al.* Safety and effectiveness of oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and stage 4 chronic kidney disease: a real-world experience. **Internal and Emergency Medicine**, v. 19, p. 1645-1652, 2024. doi:10.1007/s11739-024-03658-9.

TONGKATE, K.; CHANTRARAT, T.; BOONMUANG, P. *et al.* Comparative renal outcomes and effectiveness of non-vitamin K antagonist oral

anticoagulants versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation: insights from real-world data. **Medicina (Kaunas)**, v. 62, p. 532, 2026. doi:10.3390/medicina62030532.

TSAI, C. T.; LIAO, J. N.; CHEN, S. J. *et al.* Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants versus warfarin in atrial fibrillation patients aged 85 years or older. **European Journal of Clinical Investigation**, v. 51, p. e13488, 2021. doi:10.1111/eci.13488.

VENKETASUBRAMANIAN, N.; KUSUMA, Y.; YEO, L. L. L.; CHAN, B. Direct-acting oral anticoagulant dabigatran as a bridging therapy while optimizing warfarin dosage for cardioembolic stroke. **Cerebrovascular Diseases Extra**, v. 15, p. 48-55, 2025. doi:10.1159/000543301.

WANG, Z.; MATTHEWMAN, J.; TAZARE, J. *et al.* Risk of mortality between warfarin and direct oral anticoagulants: population-based cohort studies. **BMC Medicine**, v. 22, p. 597, 2024. doi:10.1186/s12916-024-03808-y.

WELANDER, F.; RENLUND, H.; DIMÉNY, E.; HOLMBERG, H.; SJÄLANDER, A. Direct oral anticoagulants versus warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and CKD G3-G5D. **Clinical Kidney Journal**, v. 16, n. 5, p. 835-844, 2023. doi:10.1093/ckj/sfad004.

WENG, C. H.; KUO, H. K.; AHO, B.; MCGOOKIN, E. D.; CHAN, P. A. Factors correlated with anticoagulation choice in primary care patients with atrial fibrillation and high stroke risk. **Journal of General Internal Medicine**, 2024. doi:10.1007/s11606-024-08871-y.

YAO, T. C.; CHANG, S. M.; TSAI, Y. F.; CHIANG, S. J.; TSAI, H. J. Comparative risk of major bleeding with concomitant use of oral

anticoagulants and corticosteroid bursts. **Clinical and Translational Science**, v. 18, p. e70311, 2025. doi:10.1111/cts.70311.

YAO, Y.; ZHANG, X.; LV, Q. *et al.* Clinical effectiveness and safety comparison between direct oral anticoagulants and warfarin for nonvalvular atrial fibrillation patients after left atrial appendage closure. **BMC Pharmacology and Toxicology**, v. 26, p. 1, 2025. doi:10.1186/s40360-024-00834-7.

---

<sup>1</sup> Graduanda do Curso de Medicina da Afya Centro Universitário São João del-Rei. Campus SJ del-Rei. E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#)

<sup>2</sup> Graduanda do Curso de Medicina da Afya Centro Universitário São João del-Rei. Campus SJ del-Rei.

<sup>3</sup> Graduanda do Curso de Medicina da Afya Centro Universitário São João del-Rei. Campus SJ del-Rei.

<sup>4</sup> Professor do Curso de Medicina da Afya Centro Universitário São João del-Rei. Campus SJ del-Rei.

<sup>5</sup> Professora do Curso de Medicina da Afya Centro Universitário São João del-Rei. Campus SJ del-Rei.