

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL FACULDADE DE  
FARMÁCIA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA**

Persistência com anticoagulante oral direto *versus* inibidores da vitamina k em  
pacientes com fibrilação atrial: Revisão Sistemática e Meta-análise.

THAMYRYS BESSA SILVA

PORTO ALEGRE, 2022

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL FACULDADE DE  
FARMÁCIA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA

Persistência com anticoagulante oral direto *versus* inibidores da vitamina k em  
pacientes com fibrilação atrial: Revisão Sistemática e Meta-análise.

Dissertação apresentada por **Thamyrys Bessa Silva**  
para obtenção do GRAU DE MESTRE em Assistência  
Farmacêutica

Orientador: Prof. Dr. Diogo Pilger

Porto Alegre, 2022

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Assistência Farmacêutica, em nível de Mestrado Acadêmico da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul e aprovada em 22 de agosto de 2022, pela Banca Examinadora constituída por:

Profa. Dra. Astrid Wiens Souza  
Universidade Federal do Paraná

Prof. Dr. Marcio Galvão Guimarães de Oliveira  
Universidade Federal da Bahia

Profa. Dra. Tatiana da Silva Dal Pizzol  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Silva, Thamyrys Bessa  
Persistência com anticoagulante oral direto versus inibidores da vitamina k em pacientes com fibrilação atrial: Revisão Sistemática e Meta-análise / Thamyrys Bessa Silva. -- 2022.  
76 f.  
Orientador: Diogo Pilger.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Farmácia, Programa de Pós-Graduação em Assistência Farmacêutica, Porto Alegre, BR-RS, 2022.

1. Persistência da Medicação. 2. Anticoagulantes. 3. Fibrilação Atrial. I. Pilger, Diogo, orient. II. Título.

*“Dedico este trabalho a minha avó materna, Albanita (in memoriam) que sempre esteve presente em minha vida. E a minha mãe, Sandra, que foi meu maior apoio nos momentos de angústia. Sem elas este trabalho e muitos dos meus sonhos não se realizariam.”*

## **AGRADECIMENTOS**

Primeiramente a Deus, por ter me dado saúde e força para superar todos os obstáculos da minha vida, principalmente os que se passaram no decorrer deste mestrado.

Ao meu orientador, Diogo Pilger, por toda sua disponibilidade e carisma e por todo o conhecimento compartilhado. A sua confiança no meu desempenho e a empatia durante todo esse período foram grandes divisores para que eu desse mais esse passo na minha formação acadêmica, levarei comigo sempre.

A banca examinadora, por dispor seu tempo e compartilhar conhecimento para o enriquecimento dessa dissertação.

A esta Universidade, seu corpo docente e toda sua estrutura que oportunizaram essa formação.

A Suhélen, por ter mostrado o caminho para que essa sonhada etapa da minha vida acadêmica tivesse início e por seguir ao meu lado durante todo o percurso.

A Mariana, por sempre estar tão disponível, gratidão pela parceria. E a Vanelise e Karine. Todas foram essenciais para a condução desse trabalho.

Aos meus familiares e amigos, que compreenderam os momentos de ausência e sempre apoiaram e incentivaram essa jornada.

“Por vezes sentimos que aquilo que fazemos não é senão uma gota de água no mar. Mas o mar seria menor se lhe faltasse uma gota”.

Madre Teresa de Calcutá

## RESUMO

**Fundamento:** Não está bem estabelecido a qual anticoagulante oral os pacientes com fibrilação atrial são mais persistentes. **Objetivo:** Realizar uma revisão sistemática e meta-análise para avaliar se pacientes com fibrilação atrial (FA) em uso de anticoagulantes orais direto (DOACs) apresentam melhor persistência quando comparados com pacientes em uso de inibidores da vitamina K (VKIs). **Métodos:** Foi realizada uma revisão sistemática usando MEDLINE, EMBASE, CENTRAL, CINAHL, LILACS e SciELO em outubro de 2022. Foram incluídos estudos que compararam DOACs com VKIs e que avaliaram o desfecho persistência em pacientes adultos com FA. A avaliação do risco de viés dos estudos foi realizada usando a ferramenta de avaliação crítica do Instituto Joanna Briggs (JBI). A seleção, extração de dados e análise crítica foram realizados por dois revisores de forma independente e as divergências foram resolvidas em consenso com um terceiro revisor. **Resultados:** Foram incluídos 34 estudos, totalizando 1.651.364 pacientes com FA em uso de anticoagulantes orais. Dois estudos obtiveram a resposta sim para 10 das 11 questões da lista de avaliação do risco de viés da JBI e doze estudos responderam sim para 9 questões. Não houve diferença significativa na persistência entre as classes DOACs e VKIs (RR 0,98, IC 95% 0,83-1,16), no entanto, quando realizadas análises individuais por medicamentos, a persistência foi maior a apixabana (RR 1,20, IC 95% 1,12-1,28), a dabigatrana (RR 1,08, IC 95% 1,00-1,17) e a rivaroxabana (RR 1,13, IC 95% 1,04-1,22) quando comparados aos VKIs. **Conclusões:** Baseado nos dados obtidos, concluímos que pacientes com fibrilação atrial são mais persistentes ao tratamento com DOACs individualmente quando comparados com pacientes em uso de VKIs.

Palavras-chave: Persistência da Medicação, Anticoagulantes, Fibrilação Atrial.

## **ABSTRACT**

**Background:** It is not well established which oral anticoagulant patients with atrial fibrillation present better results regarding persistence. **Objective:** To perform a systematic review and meta-analysis to assess whether patients with atrial fibrillation (AF) using direct oral anticoagulants (DOACs) have better persistence when compared with patients using vitamin K inhibitors (VKIs). **Methods:** A systematic review was performed using MEDLINE, EMBASE, CENTRAL, CINAHL, LILACS and SciELO from inception to October 2022. Studies that compared DOACs with VKIs and evaluated the outcome persistence in adult patients with AF were included. Risk of bias assessment of studies was performed using the Joanna Briggs Institute (JBI) Critical Assessment Tool. Two reviewers independently performed the selection, data extraction and critical analysis, and disagreements were resolved by consensus with a third reviewer. **Results:** Thirty-four studies were included, totaling 1,651,364 patients with AF using oral anticoagulants. Fourteen studies had high methodological quality. There was no significant difference in persistence between DOACs and VKIs classes (RR 0.98, 95% CI 0.83-1.16); however, when individual drug were analyzed, persistence was higher for apixaban (RR 1.20, 95% CI 1.12-1.28), dabigatran (RR 1.08, 95% CI 1.00-1.17) and rivaroxaban (RR 1.13, 95% CI 1.04-1.22) when compared to VKIs. **Conclusions:** Based on the data obtained, we conclude that patients with atrial fibrillation are more persistent in treatment with apixaban, dabigatran, and rivaroxaban when compared to patients using VKIs.

Keywords: Medication Persistence, Anticoagulants, Atrial Fibrillation.



## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Escore de CHADS2 utilizado na avaliação de risco para fenômenos tromboembólicos em pacientes portadores de fibrilação atrial .....	19
Tabela 2 - Escore de CHA2DS2VASc utilizado para avaliação de risco para fenômenos tromboembólicos em pacientes portadores de fibrilação atrial. ....	19
Tabela 3 - Variáveis clínicas empregadas para identificação de pacientes com risco de hemorragia pelos anticoagulantes orais incluídas no escore HAS-BLED.....	20

## LISTA DE ABREVIações E SIGLAS

AVC	Acidente Vascular Cerebral
DOAC	Anticoagulante Oral Direto
DOACs	Anticoagulantes Oraís Direto
DPOC	Doença Obstrutiva Pulmonar Crônica
ECG	Eletrocardiograma
EUA	Estados Unidos da América
FA	Fibrilação Atrial
IC	Insuficiência Cardíaca
JBI	Instituto Joanna Brigg
OAC	Anticoagulante Oral
OACs	Anticoagulantes Oraís
OMS	Organização Mundial Da Saúde
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
PROSPERO	International Prospective Register of Systematic Reviews
RNI	Razão Normalizada Internacional
RR	Risco Relativo
VE	Ventrículo Esquerdo
VKI	Inibidor da Vitamina K
VKIs	Inibidores da Vitamina K

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	13
1.2 Justificativa .....	13
<b>2. OBJETIVO GERAL</b> .....	14
2.1. Objetivos específicos .....	14
<b>3. REVISÃO DO TEMA</b> .....	15
3.1. Fibrilação Atrial e prevalência.....	15
3.2. Classificação da FA.....	16
3.3. Fatores de risco e diagnóstico.....	17
3.4 Acidente Vascular Cerebral (AVC) .....	17
3.5. Anticoagulação.....	18
3.6. Inibidores da Vitamina K (VKIs).....	21
3.7. Anticoagulantes Orais Diretos (DOACs) .....	22
3.8. Persistência .....	25
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	28
<b>4. ARTIGO</b> .....	33
<b>5. DISCUSSÃO GERAL</b> .....	62
<b>6. CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	64
<b>Apêndice A – Protocolo da Revisão Sistemática</b> .....	65
<b>Apêndice B – Instrumentos de Avaliação da Qualidade dos Estudos</b> .....	69
<b>Apêndice C – Check-list Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses-PRISMA</b> .....	74



## 1. INTRODUÇÃO

A Fibrilação Atrial (FA) é a arritmia cardíaca mais comum em adultos e está relacionada com aumento da morbidade, particularmente o Acidente Vascular Cerebral (AVC) e Insuficiência Cardíaca (IC), assim como o aumento da mortalidade (CHUGH et al., 2014). A FA é um fator de risco para o AVC isquêmico e é responsável por 15% de todos os AVCs nos EUA (GO et al., 2001).

A anticoagulação é uma parte essencial do tratamento da FA por reduzir significativamente o risco de AVC (GUTIERREZ; BLANCHARD, 2016).

Por mais de cinco décadas os Inibidores da Vitamina K (VKIs) foram os únicos Anticoagulantes Orais (OACs) disponíveis (SJÄLANDER et al., 2018), entretanto nos últimos anos os Anticoagulantes Orais Diretos (DOACs) surgiram para serem mais uma opção na prevenção do AVC na FA (CONNOLLY et al., 2009; GIUGLIANO et al., 2013; GRANGER et al., 2011; PATEL et al., 2011).

Todavia, a baixa adesão aos DOACs aumenta o risco de eventos tromboembólicos (MEKAJ et al., 2015). O sucesso do tratamento anticoagulante é mais influenciado pela educação do paciente e dos familiares e cuidadores do que pela escolha do OAC (MAGALHÃES et al., 2016). É necessário que o paciente tenha conhecimento sobre a importância da adesão ao tratamento.

A persistência foi conceituada por Vrijens e colaboradores como “o período de tempo entre o início e a última dose, que antecede imediatamente a interrupção”, desta forma o termo persistência não deve ser confundido com o termo adesão (VRIJENS et al., 2012).

A não adesão e não persistência podem levar a um aumento dos custos de saúde e aumento da morbidade e mortalidade. O contrário, melhorar a adesão e persistência, pode melhorar os resultados clínicos (KRUEGER; BERGER; FELKEY, 2005). A persistência ao tratamento é importante para o sucesso da terapia anticoagulante e é possível que a não adesão ou descontinuação dos OACs influencie o desfecho clínico desses pacientes (SHIGA et al., 2015).

### 1.2 Justificativa

São necessários estudos com dados de mundo real para avaliar a persistência de pacientes com FA em uso de VKIs e DOACs e a importância de

usar essa medida como forma de acompanhamento. Pesquisas sobre o impacto da persistência nos resultados clínicos na população com FA são necessárias.

## **2. OBJETIVO GERAL**

Realizar uma revisão sistemática com meta-análise para avaliar se pacientes com fibrilação atrial em uso de anticoagulante oral direto apresentam melhor persistência ao tratamento quando comparados com pacientes em uso de inibidores da vitamina K.

### **2.1. Objetivos específicos**

- Identificar a prevalência de persistência entre os OACs;
- Verificar os motivos para não persistência.

### 3. REVISÃO DO TEMA

#### 3.1. Fibrilação Atrial e prevalência

A FA pode ser definida como uma “taquiarritmia supraventricular com ativação elétrica atrial descoordenada e, conseqüentemente, contração atrial ineficaz” (HINDRICKS et al., 2021). Essa ativação elétrica não coordenada dos átrios pode causar comprometimento hemodinâmico e, à medida que os átrios fibrilam, ocorre o acúmulo de sangue no apêndice atrial o que pode gerar a formação de coágulos (GUTIERREZ; BLANCHARD, 2016).

A FA aumenta o risco de AVC em aproximadamente 5 vezes e está relacionada a outros eventos embólicos, além de redução da qualidade de vida (LLOYD-JONES et al., 2004). Trata-se de um problema de saúde pública que afetou cerca de 33 milhões de pessoas ao redor do mundo em 2010 (CHUGH et al., 2014) e a sua prevalência pode aumentar devido ao aumento do envelhecimento populacional, especialmente em países em rápido desenvolvimento, como o Brasil (RAHMAN; KWAN; BENJAMIN, 2014).

Segundo dados da Sociedade Europeia de Cardiologia (HINDRICKS et al., 2021), a prevalência atual estimada de FA em adultos é de 2% a 4% e espera-se um aumento de 2,3 vezes nesse número devido ao aumento da expectativa de vida da população e a maior busca no diagnóstico da FA. A prevalência de FA em indivíduos brasileiros é semelhante, sendo relatada em 1,8% na população geral, com 2,4% em homens e 1,3% em mulheres e com o avanço da idade há o aumento da prevalência, sendo 8,4% em indivíduos a partir dos 80 anos e 11,0% a partir dos 90 anos (MARCOLINO et al., 2015). O aumento da idade se mostrou como um fator de risco elevado para a FA (HINDRICKS et al., 2021; STAERK et al., 2017).

Um estudo que avaliou a carga global de FA identificou taxas de prevalência mais altas em países desenvolvidos do que em países em desenvolvimento, com as maiores taxas estimadas na América do Norte e com maior prevalência em homens do que em mulheres, todavia a mortalidade associada à FA foi maior em mulheres em geral (CHUGH et al., 2014).

### 3.2. Classificação da FA

A FA possui atualmente cinco classificações de acordo com sua forma de apresentação, segundo o *Guideline* da Sociedade Europeia de Cardiologia (HINDRICKS et al., 2021). Sendo:

- *Diagnosticada pela primeira vez*: FA não diagnosticada antes, independentemente da sua duração ou da presença / gravidade dos sintomas relacionados com a FA;
- *Paroxística*: FA que termina espontaneamente ou com intervenção dentro de 7 dias do início;
- *Persistente*: FA que é continuamente sustentada por mais de 7 dias, incluindo episódios encerrados por cardioversão (drogas ou cardioversão elétrica) após  $\geq 7$  dias;
- *Persistente de longa data*: FA contínua de  $>12$  meses de duração quando se decidiu adotar uma estratégia de controle de ritmo;
- *Permanente*: FA que seja aceita pelo paciente e médico, e nenhuma outra tentativa de restaurar / manter o ritmo sinusal será realizada. Caso uma estratégia de controle de ritmo seja adotada, a arritmia seria reclassificada como "FA persistente de longa data".

O termo FA valvar e não valvar ainda é amplamente utilizado, principalmente em estudos sobre uso de anticoagulantes orais (ANNAVARAPU et al., 2018; SONG et al., 2019). A FA não valvar pode ser definida como "fibrilação atrial na ausência de estenose mitral reumática, válvula mecânica ou biológica ou plastia mitral prévia" (MAGALHÃES et al., 2016). Entretanto, este termo está sendo encorajado pela Sociedade Europeia de Cardiologia a não ser mais usado, pois pode gerar confundimento, visto que seu significado é para diferenciar os pacientes com estenose mitral moderada / grave e aqueles com válvula cardíaca protética mecânica de outros pacientes (HINDRICKS et al., 2021).

Foi proposta recentemente uma nova caracterização para a FA, baseando-se em quatro domínios relacionados a FA e ao paciente, os "4S". Sendo eles: "*Stroke risk*", "*Symptoms*", "*Severity of AF burden*", "*Substrate*". O



objetivo é auxiliar na tomada de decisão do tratamento relacionado ao manejo de pacientes com FA na prática clínica (POTPARA et al., 2021).

### 3.3. Fatores de risco e diagnóstico

Doenças cardiovasculares, hipertensão, obesidade, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), envelhecimento, assim como tabagismo e consumo de álcool são fatores de risco associados com o desenvolvimento da FA. A identificação de tais condições, sua prevenção e tratamento são pontos importante para prevenir a FA (KIRCHHOF et al., 2016).

O diagnóstico de FA é realizado a partir de um eletrocardiograma (ECG) para a documentação do ritmo cardíaco, que demonstre um padrão típico de FA (intervalos RR irregulares e sem ondas P distintas e discerníveis) em que por convenção, um episódio com duração de 30 segundos é diagnóstico de FA clínica (KIRCHHOF et al., 2016). Contudo, um resultado de eletrocardiograma normal pode não capturar uma arritmia paroxística (FA que termina espontaneamente ou com intervenção dentro de 7 dias do início). Quando a suspeita clínica persiste, um exame de *Holter* pode ser necessário (GUTIERREZ; BLANCHARD, 2016).

A avaliação diagnóstica de pacientes com FA deve incluir histórico médico completo e avaliação de condições concomitantes, padrão de FA, risco de AVC, sintomas relacionados à FA, tromboembolismo e disfunção do ventrículo esquerdo (VE) (HINDRICKS et al., 2021).

Pacientes com FA podem ter diversos sintomas (por exemplo palpitação, dispneia e fadiga), mas a maioria são inicialmente assintomáticos, com possivelmente um prognóstico menos favorável (HINDRICKS et al., 2021). A FA clínica assintomática está associada a um maior de risco de AVC e maior incidência de morte por todas as causas (BORIANI et al., 2015; ESATO et al., 2017).

### 3.4 Acidente Vascular Cerebral (AVC)

O AVC é a segunda causa de morte no mundo e o AVC isquêmico é responsável por cerca de 67% a 81% de todos os casos de AVC (PISTOIA et al., 2016). Aproximadamente 25% das causas de AVC são atribuíveis a FA em pacientes com 80 anos ou mais e os pacientes com FA possuem um risco 5 vezes maior de desenvolver um AVC, segundo dados do grande estudo de coorte *The Framingham Study* (WOLF; ABBOTT; KANNEL, 1991).

Segundo McManus e colaboradores, o alto grau de morbidade do acidente vascular cerebral secundário à FA provavelmente está relacionado a 4 fatores (MCMANUS; RIENSTRA; BENJAMIN, 2012):

“(1) a natureza tromboembólica dos eventos cerebrovasculares relacionados à FA, (2) a associação entre FA e outras doenças cardiovasculares, (3) a predileção por derrames de FA para envolver a circulação anterior ou levar a múltiplos focos isquêmicos e (4) as associações estabelecidas entre FA e estados pró-inflamatórios e hipercoaguláveis”

Na ausência de terapias eficazes comprovadas para a prevenção primária da FA, o tratamento atual baseia-se na avaliação do risco tromboembólico e na anticoagulação pertinente ao risco (MCMANUS; RIENSTRA; BENJAMIN, 2012). Portanto, a anticoagulação é parte essencial do tratamento para reduzir o risco de AVC (GUTIERREZ; BLANCHARD, 2016).

### 3.5. Anticoagulação

A anticoagulação oral com antagonistas da vitamina k ou anticoagulantes orais diretos reduzem significativamente o risco de AVC e a mortalidade em pacientes com FA. Em ensaios clínicos randomizados a taxa média anual de AVC é de cerca de 1,5% e a taxa de mortalidade anual é de cerca de 3% em pacientes com FA anticoagulados (KIRCHHOF et al., 2016).

Para prever o tratamento com anticoagulantes na FA foram desenvolvidos alguns escores para estimar o risco de AVC. O escore CHADS<sub>2</sub> (Tabela 1) foi desenvolvido para estimar o risco de AVC, gerando uma pontuação de acordo com os fatores de risco apresentados pelo paciente (insuficiência cardíaca congestiva, hipertensão, idade ≥75, diabetes mellitus, AVC / ataque

isquêmico transitório prévios) com resultados de baixo (0), moderado (1-2), alto (3-6) risco para AVC. A anticoagulação é recomendada para pacientes com uma pontuação CHADS<sub>2</sub> de 2 ou mais, a menos que uma contraindicação esteja presente (GAGE et al., 2001).

Tabela 1 - Escore de CHADS<sub>2</sub> utilizado na avaliação de risco para fenômenos tromboembólicos em pacientes portadores de fibrilação atrial

<b>Critérios de risco CHADS<sub>2</sub></b>	<b>Pontuação</b>
<i>Cardiac failure</i> (IC)	1
<i>Hypertension</i> (Hipertensão)	1
<i>Age ≥ 75</i> (idade ≥ 75 anos)	1
<i>Diabetes mellitus</i> (diabetes melito)	1
<i>Stroke or TIA</i> (histórico de AVC ou AIT)	2

**Nota.** IC: insuficiência cardíaca; AVC: acidente vascular cerebral; AIT: ataque isquêmico transitório. Fonte: Magalhães LP, Figueiredo MJO, Cintra FD, Saad EB, Kuniyoshi RR, Teixeira RA, et al. II Diretrizes Brasileiras de Fibrilação Atrial. Arq Bras Cardiol 2016; 106(4Supl.2):1-22

Mais tarde este escore foi revisado e atualizado para o CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc (Tabela 2), que agrupa os mesmos fatores de risco comuns para o AVC, considerando além da insuficiência cardíaca congestiva / fração de ejeção ventricular esquerda ≤ 40%, hipertensão, idade ≥75 [2 pontos], diabetes mellitus, AVC / ataque isquêmico transitório / tromboembolismo prévios [2 pontos], também adicionou a avaliação de doença vascular, idade 65-74, e sexo feminino como fatores de risco. A soma do escore evidencia baixo (0), moderado (1) ou alto (2-9) risco para AVC (LIP et al., 2010).

Tabela 2 - Escore de CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc utilizado para avaliação de risco para fenômenos tromboembólicos em pacientes portadores de fibrilação atrial.

<b>CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc</b>	<b>Pontuação</b>
<i>Congestive heart failure/left ventricular dysfunction</i> (ICC/ disfunção ventricular esquerda)	1
<i>Hypertension</i> (hipertensão)	1
<i>Age ≥ 75 yrs</i> (Idade ≥ 75 anos)	2
<i>Diabetes mellitus</i> (diabetes melito)	1
<i>Stroke/transient ischaemic attack/TE</i> (histórico de AVC)	2
<i>Vascular disease (prior myocardial infarction, peripheral artery disease or aortic plaque)</i> (Doença Vascular)	1
<i>Age 65–74 yrs</i> (Idade)	1
<i>Sex category (i.e. female gender)</i> (Sexo feminino)	1

**Nota.** ICC: insuficiência cardíaca congênita; AVC: acidente vascular cerebral.

Paciente com *escore* 0 não necessitam de anticoagulação pois o risco é muito baixo. No caso de *escore* 1 o risco ainda é considerado baixo (1,3% ao ano) e a anticoagulação se torna opcional, dependendo do risco de sangramento e opção do paciente (MAGALHÃES et al., 2016).

A anticoagulação é recomendada para pacientes com uma pontuação de pelo menos 2 pontos e que não apresentem contraindicações. O *escore* CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc aumentou significativamente o número de pacientes elegíveis para anticoagulação em comparação com CHADS<sub>2</sub> (GUTIERREZ; BLANCHARD, 2016). Contudo, sua introdução também simplificou a decisão inicial para uso de OACs (KIRCHHOF et al., 2016).

Ao iniciar a terapia com OACs o risco de sangramento também deve ser avaliado (HINDRICKS et al., 2021). O *escore* HAS-BLED (Tabela 3) avalia os fatores de risco para sangramento (hipertensão, alteração da função renal e hepática, AVC, sangramento, RNI (razão normalizada internacional), idade avançada, uso de drogas ou álcool) em que uma pontuação de 3 ou mais indica alta probabilidade de sangramento (GUTIERREZ; BLANCHARD, 2016). Entretanto, uma pontuação de alto risco de sangramento não deve levar à omissão do OAC, pois o benefício clínico do OAC é ainda maior entre esses pacientes (HINDRICKS et al., 2021).

Tabela 3 - Variáveis clínicas empregadas para identificação de pacientes com risco de hemorragia pelos anticoagulantes orais incluídas no *escore* HAS-BLED

<b>Risco HAS-BLED</b>	<b>Pontuação</b>
<i>Hypertension</i> (hipertensão)	1
<i>Abnormal renal or liver function (1 point each)</i> (alteração da função renal ou hepática)	1 ou 2
<i>Stroke</i> (AVC)	1
<i>Bleeding</i> (sangramento prévio)	1
<i>Labile INRs</i> (labilidade de RNI)	1
<i>Elderly (e.g. age &gt; 65 years)</i> (idade avançada)	1
<i>Drugs or alcohol (1 point each)</i> (uso de drogas ou álcool)	1 ou 2

**Nota.** AVC: acidente vascular cerebral; RNI: Razão Normalizada Internacional. Fonte: Magalhães LP, Figueiredo MJO, Cintra FD, Saad EB, Kuniyoshi RR, Teixeira RA, et al. II Diretrizes Brasileiras de Fibrilação Atrial. Arq Bras Cardiol 2016; 106(4Supl.2):1-22

Uma revisão sistemática sobre preditores de risco para evento tromboembólico e sangramento em FA concluiu que o *escores* CHADS<sub>2</sub> e CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc têm a melhor previsão para eventos de AVC, e o *escore* HAS-BLED fornece a melhor previsão para risco de sangramento (BORRE et al., 2018).

Todavia, existem algumas contraindicações para a terapia anticoagulante, que incluem sangramento ativo, trombocitopenia grave, anemia grave e sangramento recente de alto risco como por exemplo, hemorragia intracraniana (HINDRICKS et al., 2021).

Apesar da evidência de que a terapia com anticoagulantes orais pode prevenir a maioria dos acidentes vasculares isquêmicos e prolongar a vida, sua subutilização ou retirada prematura ainda é comum, figurando entre os motivos a percepção de alto risco de sangramento e os esforços para monitoramento e ajuste de dose aos inibidores da vitamina K (KIRCHHOF et al., 2016).

### 3.6. Inibidores da Vitamina K (VKIs)

No final da década de 1990 foi realizada uma meta-análise para comparar o uso de anticoagulantes na prevenção do AVC na FA. O uso de varfarina *versus* placebo mostrou que a terapia com varfarina em dose ajustada reduziu o risco relativo de AVC em 62% (IC 95%, 48% a 72%). Já a meta-análise que comparou a aspirina com placebo mostrou que a aspirina reduziu a incidência de AVC em 22% (IC 95%, 2% a 38%). E quando comparado varfarina com aspirina, a meta-análise mostrou que a varfarina em dose ajustada reduziu em geral o risco relativo para todos os AVCs em 36% (IC 95%, 14% a 52%) em comparação com a aspirina (HART et al., 1999). Esses dados mostram que a varfarina é superior a aspirina na prevenção do AVC em pacientes com FA.

Atualmente os VKIs, principalmente a varfarina, são o único tratamento com segurança definida para pacientes com FA e doença valvar mitral ou com válvula cardíaca artificial (HINDRICKS et al., 2021) e os VKIs mais frequentemente utilizados são 4-hidroxycumarinas e incluem a varfarina, o fenprocumom e o acenocumarol (CATERINA et al., 2013). A varfarina é a droga de escolha na maioria dos países, principalmente nos EUA e Canadá, enquanto

o fenprocumon e o acenocumarol são usados em muitos países europeus (MEKAJ et al., 2015).

Os VKIs possuem um único mecanismo de ação e tempo de meia-vida longo, o que os tornaram adequados para uso prolongado, no entanto necessitam de monitoramento de dosagem para potencializar sua eficácia e diminuir as complicações hemorrágicas. O efeito anticoagulante dos VKIs ocorre através da interferência na síntese dos fatores de coagulação dependentes da vitamina K (CATERINA et al., 2013).

A dose de VKIs necessária para exercer um efeito anticoagulante terapêutico varia de pessoa para pessoa. Essa variabilidade reflete, em parte, do polimorfismo em genes que afetam a farmacocinética e a farmacodinâmica dos VKIs e variáveis clínicas, como fatores relacionados a ingestão alimentar de vitamina K e uso de medicamentos concomitantes (CATERINA et al., 2013).

As interações medicamentosas com VKIs podem ser classificadas como farmacocinéticas e farmacodinâmicas. As interações farmacocinéticas são a grande maioria dos casos e a dose de VKIs deve ser ajustada. Já as interações farmacodinâmicas podem aumentar o risco de sangramento sem influenciar o RNI. (por exemplo, a administração concomitante de agentes antiplaquetários) (CATERINA et al., 2013).

A varfarina possui janela terapêutica estreita e seu uso está relacionado a diversas interações medicamento-medimento e medicamento-alimento, além da necessidade de acompanhamento do RNI para avaliar a efetividade da terapêutica e consequente ajuste de dose para manter o RNI dentro da faixa alvo (WARANUGRAHA et al., 2021).

Embora a absorção do trato gastrointestinal dos VKIs seja geralmente muito boa, sua resposta à dose é influenciada por vários fatores, como as numerosas interações medicamentosas, a ingestão dietética de vitamina K, a disfunção hepática, as mudanças na flora intestinal, a adesão do paciente e o consumo de álcool (CATERINA et al., 2013).

### 3.7. Anticoagulantes Orais Diretos (DOACs)

Os DOACs são denominados anticoagulantes orais diretos ou anticoagulantes alvo devido à sua ação direta e seletividade para um fator de coagulação específico, trombina ou fator Xa ativado (MEKAJ et al., 2015).

Os DOACs (apixabana, dabigatrana, edoxabana e rivaroxabana) foram desenvolvidos para superar várias desvantagens da varfarina (WARANUGRAHA et al., 2021), entre eles os problemas de monitoramento para ajuste de dose dos VKIs, pois são administrados em doses fixas e não necessitam de monitoramento de coagulação de rotina (CATERINA et al., 2013).

Uma meta-análise de estudos do mundo real mostrou que os DOACs reduziram significativamente o risco de AVC, mortalidade por todas as causas e sangramento grave e intracraniano em pacientes com FA não valvar em comparação com a varfarina, no entanto, os DOACs não reduziram significativamente o risco de sangramento gastrointestinal (WARANUGRAHA et al., 2021).

Embora os DOACs estejam substituindo os VKIs em muitos pacientes com fibrilação atrial não valvar, os VKIs continuam sendo o tratamento de escolha para pacientes com fibrilação atrial valvular e válvulas cardíacas mecânicas (CATERINA et al., 2013).

A dabigatrana foi o primeiro DOAC aprovado. É um pró-fármaco oral que é rapidamente convertido em dabigatrana, um inibidor potente, direto e competitivo da trombina. Cerca de 80% da dose administrada é excretada pelos rins, sua meia-vida sérica é de 12 a 17 horas e não requer monitoramento regular. O estudo RE-LY mostrou que a dose de 110mg não foi inferior a varfarina, com taxas semelhantes de AVC e embolia sistêmica e menores taxas de hemorragia grave e a dose de 150mg foi associada a taxas mais baixas de AVC e embolia sistêmica, mas com uma taxa semelhante de hemorragia importante (CONNOLLY et al., 2009).

A rivaroxabana foi o segundo DOAC aprovado. É um inibidor direto do fator Xa que pode fornecer uma anticoagulação mais consistente e previsível do que a varfarina (PATEL et al., 2011). É um inibidor direto seletivo do fator Xa. O fator Xa ativado desempenha um papel importante na cascata de coagulação por ligar as vias de coagulação intrínseca e extrínseca e atuar como uma etapa limitadora da taxa na formação de trombina (MEKAJ et al., 2015). O estudo ROCKET AF que comparou a rivaroxabana com varfarina mostrou que a

rivaroxabana não foi inferior à varfarina na prevenção de AVC subsequente ou embolia sistêmica e não houve diferenças significativas nas taxas de hemorragia grave (PATEL et al., 2011).

A apixabana é um inibidor oral direto do fator Xa com rápida absorção, meia-vida de 12 horas e excreção renal de 25%. O estudo ARISTOTLE mostrou que a apixabana foi superior à varfarina na prevenção de acidente vascular cerebral ou embolia sistêmica, causou menos sangramento e resultou em menor mortalidade (GRANGER et al., 2011).

A endoxabana foi o último DOAC a ser aprovado. É um inibidor direto do fator Xa, reversível, com um perfil farmacocinético linear e previsível e 62% de biodisponibilidade oral. Atinge concentrações máximas em 1 a 2 horas e 50% é excretado pelo rim. No estudo ENGAGE AF-TIMI 48 que testou duas dosagens de endoxabana em comparação com varfarina concluiu que os dois regimes de edoxabana uma vez ao dia não foram inferiores à varfarina na prevenção de AVC ou embolia sistêmica e foram associados a taxas significativamente menores de sangramento e morte por causas cardiovasculares (GIUGLIANO et al., 2013).

Na prática clínica os DOACs oferecem alguns benefícios frente a varfarina como rápido início e fim de ação, dosagem fixa, poucas interações medicamentosas e ausência de interações entre medicamento e alimentos e não necessita de monitoramento laboratorial (MEKAJ et al., 2015; WARANUGRAHA et al., 2021).

Apesar das vantagens, os DOACs apresentam algumas desvantagens em relação a varfarina, como em pacientes com doença renal crônica (DRC), doença hepática, assim como nenhum DOAC está aprovado para uso na gravidez ou em crianças e não foi testado em pacientes com válvula mitral mecânica (MEKAJ et al., 2015).

Diversas meta-análises demonstraram equilíbrio em relação a eficácia e segurança dos DOACs em comparação com a varfarina (ALMUTAIRI et al., 2017; JIA et al., 2014; RONG et al., 2015). Dabigatрана, rivaroxabana, apixabana e edoxabana foram pelo menos tão eficazes quanto a varfarina e foram associados a menores taxas de sangramento intracraniano (GIUGLIANO et al., 2013).



### 3.8. Persistência

A adesão à terapia é o primeiro passo a ser verificado durante o acompanhamento de pacientes, o que demonstra seu importante papel no manejo da anticoagulação. Anticoagulantes não funcionam em pacientes que não os tomam, particularmente aqueles com alto risco de AVC, que necessitam de anticoagulação de longo prazo (WU et al., 2019).

Os DOACs estão associados a um rápido início de ação devido à sua meia-vida mais curta, demonstrando que a eficácia aos DOACs provavelmente dependerá da adesão à terapia em pacientes com FA na prática clínica (PERREAULT et al., 2020).

Medir o tempo de uso de medicamentos tornou-se um padrão em estudos e revisões de uso de medicamentos, entretanto há inconsistência na terminologia usada para descrever as medidas e métodos utilizados. No geral o termo persistência é utilizado para se referir a duração total da farmacoterapia (dias, semanas, meses etc.) (CAETANO; LAM; MORGAN, 2006).

Caetano e colaboradores realizaram uma busca na literatura de 1997 a 2005 por estudos de utilização de estatinas e anti-hipertensivos que quantificaram o conceito de persistência e que utilizaram registros de bancos de dados administrativos. Os autores identificaram que o Modelo de Sequência de Recarga foi o mais comum utilizado entre os estudos. Tal modelo leva em consideração o tempo entre a data da primeira prescrição e o ponto em que ocorre um intervalo inaceitável entre as recargas, no entanto o período de intervalo variou entre os estudos. Sendo assim, se um paciente não tiver realizado uma nova recarga dentro do prazo predeterminado, considera-se que o paciente descontinuou a terapia e posteriormente é considerado não persistente (CAETANO; LAM; MORGAN, 2006).

O período de tempo que os pacientes continuam uma terapia prescrita (ou seja, persistência) continua a ser uma das medidas mais importantes de utilização de medicamentos. A medição de persistência é importante não apenas para estudos gerais de utilização de medicamentos, mas também para a quantificação precisa de exposição a drogas em uma população ao longo do tempo (CAETANO; LAM; MORGAN, 2006).

O ato de tomar medicamentos é um comportamento bastante complexo e pessoal que exige diversas estratégias para melhorar a adesão (BROWN; BUSSELL, 2011). A adesão é um determinante primário da eficácia de um tratamento (SABATÉ; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2003), conseqüentemente, a baixa adesão é o principal obstáculo para o sucesso da farmacoterapia (VRIJENS et al., 2012).

A adesão é definida pela OMS como “a extensão em que o comportamento de uma pessoa – tomar o medicamento, seguir uma dieta e/ou realizar mudanças de estilo de vida – corresponde às recomendações acordadas com um profissional de saúde” (SABATÉ; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2003).

Há uma vasta literatura sobre os conceitos de adesão, entretanto não há um consenso entre as definições tornando-o um termo que funcione como um “guarda-chuva”, englobando diversos elementos que estão envolvidos no processo de uso dos medicamentos prescritos (OLIBONI; CASTRO, 2018).

O ISPOR (*The Professional Society for Health Economics and Outcomes Research*), através do grupo de trabalho *Medication Adherence and Persistence*, publicou em 2008 as definições para adesão e persistência afim de definir ambos os termos como construções distintas e fornece exemplos para operacionalizá-los em pesquisas (CRAMER et al., 2008). Cramer e colaboradores definiram a adesão como "a extensão em que um paciente age de acordo com o intervalo e a dose prescritos de um regime de dosagem" e definiram persistência como “a duração do tempo desde o início até a descontinuação da terapia”. E afirmam que, continuar a tomar qualquer quantidade do medicamento é coerente com a definição de persistência (CRAMER et al., 2008).

A persistência é, portanto, o tempo desde o início de uma terapia medicamentosa até a sua descontinuação. É uma variável de tempo até o evento, com uma origem bem definida, o início do tratamento, até um ponto final, que é o tempo de descontinuação do tratamento (VRIJENS et al., 2012).

A definição de persistência pode ser apresentada em avaliações prospectivas e retrospectivas, determinando o início do tratamento, ou um ponto no tempo durante o tratamento, até um tempo definido como período final de observação (CRAMER et al., 2008). Por se tratar de uma variável de tempo, deve ser analisada e interpretada através de Curva de Kaplan-Meier, persistência

mediana ou proporção de pacientes persistentes em determinado momento (VRIJENS et al., 2012).

As análises de persistência devem incluir um limite pré-estabelecido no número de dias permitidos entre recargas, considerando um “*permissible gap*” e deve ser descrita como uma variável contínua, em relação ao número de dias em que a terapia esteve disponível, ou como uma variável dicotômica, como uma medida final do período de observação definindo os pacientes como persistentes ou não persistentes (CRAMER et al., 2008).

Vrijens e colaboradores diferenciam descontinuação de persistência, no qual a descontinuação marca o fim da terapia, quando a próxima dose a ser tomada é omitida e nenhuma outra dose é tomada posteriormente e persistência é o período de tempo entre o início e a última dose, que precede imediatamente a descontinuação (VRIJENS et al., 2012).

Um estudo realizado sobre persistência e descontinuação a OACs, foi definido a não persistência como “um intervalo de 60 dias após o fim dos dias de abastecimento do medicamento de interesse” e descontinuação como “nenhuma recarga adicional por pelo menos 90 dias e até o final do seguimento”. Desta forma podemos observar que há estudos que definem com clareza as diferenças entre não persistência e descontinuação, pois são termos que podem se confundir, pois a persistência sucede a descontinuação (NELSON et al., 2014).

Os resultados clínicos do tratamento são afetados não apenas por quão bem os pacientes tomam seus medicamentos, mas também por quanto tempo eles tomam seus medicamentos. Assim, adesão e persistência devem ser definidas e medidas separadamente para caracterizar de forma abrangente o comportamento de tomar medicamentos (CRAMER et al., 2008).

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALMUTAIRI, A. R. et al. Effectiveness and Safety of Non-vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants for Atrial Fibrillation and Venous Thromboembolism: A Systematic Review and Meta-analyses. **Clinical Therapeutics**, v. 39, n. 7, p. 1456- 1478.e36, 1 jul. 2017.

ANNAVARAPU, S. et al. Factors influencing dabigatran or warfarin medication persistence in patients with nonvalvular atrial fibrillation. **Journal of Comparative Effectiveness Research**, v. 7, n. 7, p. 685–691, jul. 2018.

BORIANI, G. et al. Asymptomatic Atrial Fibrillation: Clinical Correlates, Management, and Outcomes in the EORP-AF Pilot General Registry. **The American Journal of Medicine**, v. 128, n. 5, p. 509- 518.e2, maio 2015.

BORRE, E. et al. Predicting Thromboembolic and Bleeding Event Risk in Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation: A Systematic Review. **Thrombosis and Haemostasis**, v. 118, n. 12, p. 2171–2187, dez. 2018.

BROWN, M. T.; BUSSELL, J. K. Medication Adherence: WHO Cares? **Mayo Clinic Proceedings**, v. 86, n. 4, p. 304–314, abr. 2011.

CAETANO, P. A.; LAM, J. M. C.; MORGAN, S. G. Toward a standard definition and measurement of persistence with drug therapy: Examples from research on statin and antihypertensive utilization. **Clinical Therapeutics**, v. 28, n. 9, p. 1411–1424, set. 2006.

CATERINA, R. et al. Vitamin K antagonists in heart disease: Current status and perspectives (Section III): Position Paper of the ESC Working Group on Thrombosis – Task Force on Anticoagulants in Heart Disease. **Thrombosis and Haemostasis**, v. 110, n. 12, p. 1087–1107, 2013.

CHUGH, S. S. et al. Worldwide Epidemiology of Atrial Fibrillation: A Global Burden of Disease 2010 Study. **Circulation**, v. 129, n. 8, p. 837–847, 25 fev. 2014.

CONNOLLY, S. J. et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. **The New England Journal of Medicine**, v. 361, n. 12, p. 1139–1151, 17 set. 2009.

CRAMER, J. A. et al. Medication Compliance and Persistence: Terminology and Definitions. **Value in Health**, v. 11, n. 1, p. 44–47, jan. 2008.

ESATO, M. et al. Clinical Impact of Asymptomatic Presentation Status in Patients With Paroxysmal and Sustained Atrial Fibrillation. **Chest**, v. 152, n. 6, p. 1266–1275, dez. 2017.

GAGE, B. F. et al. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. **JAMA**, v. 285, n. 22, p. 2864–2870, 13 jun. 2001.

GIUGLIANO, R. P. et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. **The New England Journal of Medicine**, v. 369, n. 22, p. 2093–2104, 28 nov. 2013.

GO, A. S. et al. Prevalence of Diagnosed Atrial Fibrillation in Adults: National Implications for Rhythm Management and Stroke Prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors In Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. **JAMA**, v. 285, n. 18, p. 2370, 9 maio 2001.

GRANGER, C. B. et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. **The New England Journal of Medicine**, v. 365, n. 11, p. 981–992, 15 set. 2011.

GUTIERREZ, C.; BLANCHARD, D. G. Diagnosis and Treatment of Atrial Fibrillation. **American Family Physician**, v. 94, n. 6, p. 442–452, 15 set. 2016.

HART, R. G. et al. Antithrombotic Therapy To Prevent Stroke in Patients with Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis. **Antithrombotic Therapy To Prevent Stroke in Patients with Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis**, v. 131, n. 7, p. 492–501, 5 out. 1999.

HINDRICKS, G. et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). **European Heart Journal**, v. 42, n. 5, p. 373–498, 1 fev. 2021.

JIA, B. et al. Meta-analysis of Efficacy and Safety of the New Anticoagulants Versus Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation. **Journal of Cardiovascular Pharmacology**, v. 64, n. 4, p. 368–374, out. 2014.

KIRCHHOF, P. et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. **European Heart Journal**, v. 37, n. 38, p. 2893–2962, 7 out. 2016.

KRUEGER, K. P.; BERGER, B. A.; FELKEY, B. Medication adherence and persistence: A comprehensive review. **Advances in Therapy**, v. 22, n. 4, p. 313–356, jul. 2005.

LIP, G. Y. H. et al. Refining Clinical Risk Stratification for Predicting Stroke and Thromboembolism in Atrial Fibrillation Using a Novel Risk Factor-Based Approach. **Chest**, v. 137, n. 2, p. 263–272, fev. 2010.

LLOYD-JONES, D. M. et al. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. **Circulation**, v. 110, n. 9, p. 1042–1046, 31 ago. 2004.

MAGALHÃES, L. et al. II Diretrizes Brasileiras de Fibrilação Atrial. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 106, n. 4, 2016.

MARCOLINO, M. S. et al. Atrial fibrillation: prevalence in a large database of primary care patients in Brazil. **Europace**, v. 17, n. 12, p. 1787–1790, dez. 2015.

MCMANUS, D. D.; RIENSTRA, M.; BENJAMIN, E. J. An Update on the Prognosis of Patients with Atrial Fibrillation. **Circulation**, v. 126, n. 10, p. e143–e146, 4 set. 2012.

MEKAJ, A. et al. New oral anticoagulants: their advantages and disadvantages compared with vitamin K antagonists in the prevention and treatment of patients with thromboembolic events. **Therapeutics and Clinical Risk Management**, p. 967, jun. 2015.

NELSON et al. Medication persistence and discontinuation of rivaroxaban versus warfarin among patients with non-valvular atrial fibrillation. **Current medical research and opinion**, v. 30, n. 12, p. 2461–2469, dez. 2014.

OLIBONI, L. S.; CASTRO, M. S. DE. Adesão à farmacoterapia, que universo é esse? Uma revisão narrativa. **Clinical & Biomedical Research**, v. 38, n. 2, 19 jul. 2018.

OZAKI, A. F. et al. Real-World Adherence and Persistence to Direct Oral Anticoagulants in Patients With Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes**, v. 13, n. 3, mar. 2020.

PATEL, M. R. et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. **The New England Journal of Medicine**, v. 365, n. 10, p. 883–891, 8 set. 2011.

PERREAU, S. et al. Oral Anticoagulant Prescription Trends, Profile Use, and Determinants of Adherence in Patients with Atrial Fibrillation. **Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy**, v. 40, n. 1, p. 40–54, jan. 2020.

PISTOIA, F. et al. The Epidemiology of Atrial Fibrillation and Stroke. **Cardiology Clinics**, v. 34, n. 2, p. 255–268, maio 2016.

POTPARA, T. S. et al. The 4S-AF Scheme (Stroke Risk; Symptoms; Severity of Burden; Substrate): A Novel Approach to In-Depth Characterization (Rather than Classification) of Atrial Fibrillation. **Thrombosis and Haemostasis**, v. 121, n. 03, p. 270–278, mar. 2021.

PRENTICE, A.; RUIZ, I.; WEEDA, E. R. Medication adherence to rivaroxaban and dabigatran in patients with non-valvular atrial fibrillation: a meta-

analysis. **Journal of Thrombosis and Thrombolysis**, v. 49, n. 3, p. 360–364, abr. 2020.

RAHMAN, F.; KWAN, G. F.; BENJAMIN, E. J. Global epidemiology of atrial fibrillation. **Nature Reviews. Cardiology**, v. 11, n. 11, p. 639–654, nov. 2014.

RONG, F. et al. Safety of the direct-acting anticoagulants in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. **Thrombosis Research**, v. 135, n. 6, p. 1117–1123, 1 jun. 2015.

SABATÉ, E.; WORLD HEALTH ORGANIZATION (EDS.). **Adherence to long-term therapies: evidence for action**. Geneva: World Health Organization, 2003.

SALMASI, S. et al. Adherence to oral anticoagulants among patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of observational studies. **BMJ Open**, v. 10, n. 4, p. e034778, abr. 2020.

SHEHAB, A. et al. Patient Adherence to Novel Oral Anticoagulants (NOACs) for the Treatment of Atrial Fibrillation and Occurrence of Associated Bleeding Events: A Systematic Review and Meta-analysis. **Current Vascular Pharmacology**, v. 17, n. 4, p. 341–349, 11 jun. 2019.

SHIGA, T. et al. Persistence of non-vitamin K antagonist oral anticoagulant use in Japanese patients with atrial fibrillation: A single-center observational study. **Journal of arrhythmia**, v. 31, n. 6, p. 339–344, dez. 2015.

SJÄLANDER, S. et al. Dabigatran, rivaroxaban and apixaban vs. high TTR warfarin in atrial fibrillation. **Thrombosis Research**, v. 167, p. 113–118, jul. 2018.

SONG, X. et al. Comparison of all-cause, stroke, and bleed-specific healthcare resource utilization among patients with non-valvular atrial fibrillation (NVAf) and newly treated with dabigatran or warfarin. **Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research**, v. 19, n. 2, p. 213–222, 4 mar. 2019.

STAERK, L. et al. Atrial Fibrillation: Epidemiology, Pathophysiology, and Clinical Outcomes. **Circulation research**, v. 120, n. 9, p. 1501–1517, 28 abr. 2017.

VRIJENS, B. et al. A new taxonomy for describing and defining adherence to medications. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 73, n. 5, p. 691–705, 2012.

WARANUGRAHA, Y. et al. Direct comparison of non-vitamin K antagonist oral anticoagulant versus warfarin for stroke prevention in non-valvular atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of real-world evidences. **The Egyptian Heart Journal**, v. 73, n. 1, p. 70, dez. 2021.

WOLF, P. A.; ABBOTT, R. D.; KANNEL, W. B. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. **Stroke**, v. 22, n. 8, p. 983–988, ago. 1991.

WU, S. et al. Persistence and outcomes of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants versus warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation. **Journal of Clinical Nursing**, v. 28, n. 9–10, p. 1839–1846, maio 2019.



#### 4. ARTIGO

O texto completo do artigo, que no texto completo da dissertação defendida ocupa o intervalo de páginas compreendido entre as páginas 33 – 61, foi suprimido por tratar-se de manuscrito submetido para publicação no periódico científico *Research in Social and Administrative Pharmacy*. Consta da descrição de uma revisão sistemática com meta-análise sobre a persistência de pacientes com fibrilação atrial em tratamento com anticoagulante oral direto *versus* inibidores da vitamina K.































































## 5. DISCUSSÃO GERAL

O uso de anticoagulantes orais é a alternativa farmacológica disponível para a redução do risco de eventos tromboembólicos, principalmente o AVC, além da redução de mortalidade em pacientes com FA (KIRCHHOF et al., 2016). As duas classes disponíveis atualmente, DOACs e VKIs, apresentam grandes diferenças entre si. Os VKIs, tendo a varfarina como sua principal representante, apresentam uma série de interações com medicamentos e com alimentos, além da necessidade de controle laboratorial para ajustes de dose para manter a eficácia do tratamento, entretanto é uma terapia usada a longo tempo e de baixo custo. Os DOACs são medicamentos inovadores de doses fixas que foram desenvolvidos para solucionar os problemas da varfarina em relação a monitoramento para ajuste de dose, eliminando a necessidade de exames rotineiros de acompanhamento, além de menos interações medicamentosas. No entanto, ainda são terapias onerosas e isso pode ser um ponto limitante para o seu uso.

Pessoas com doenças crônicas frequentemente utilizam medicamentos por longos períodos de tempo e o uso correto do medicamento depende do comportamento do usuário, que pode não utilizar conforme recomendado, alterando os desfechos terapêuticos esperados (OLIBONI; CASTRO, 2018). A persistência é o período de tempo em que o paciente segue com o tratamento, do início até a última dose, independente da sua adesão. E a adesão é o ato de seguir as recomendações de um profissional da saúde, é o processo de tomar o medicamento conforme prescrito. Portanto, a persistência não pode ser confundida com a adesão, sendo medidas diferentes para o gerenciamento do cuidado terapêutico.

A persistência ainda é uma medida subutilizada para gerenciamento clínico e há uma grande variação na sua definição. As análises de persistência devem estabelecer um limite de dias permitido entre dispensações, considerando não persistentes os pacientes que ultrapassarem esse limite. Atualmente, não há um padrão para a definição desse tempo.

Nesta revisão foi possível observar a heterogeneidade na definição de persistência, com diferentes limites de tempo permitidos em cada estudo. Bem como o tempo de acompanhamento foi variável. Dados relacionados a população do estudo também não foram descritos uniformemente, à vista disso, foi necessário o contato

direto com os autores dos estudos através de correio eletrônico com o propósito de solicitar dados ausentes. Treze autores foram contatados e quatro responderam. Destes, dois tratava-se de resumos de congressos e os autores enviaram o texto completo publicado e dois responderam aos questionamentos solicitados.

Esta revisão apresentou que a proporção de pacientes persistentes em 12 meses nos estudos variou de 35% a 88% na classe DOAC e de 14% a 93% no grupo VKI. Ao comparar DOACs com varfarina é necessário atentar para os frequentes ajustes de dose que a varfarina pode sofrer ao longo do tratamento para não gerar uma análise de persistência sub ou superestimada para varfarina, pois ao reduzir dose o paciente pode levar mais tempo para realizar uma nova retirada do medicamento ultrapassando o limite de dias estipulado pelo estudo e ainda assim ser persistente ao tratamento. A meta-análise realizada dos estudos incluídos nesta revisão não apresentou diferença significativa na persistência entre DOACs como uma classe geral comparado aos VKIs.

O número de revisões sistemáticas com meta-análise que avaliaram a persistência em paciente em uso de anticoagulantes para a fibrilação atrial ainda é limitado (OZAKI et al., 2020), sendo o maior número de publicações relacionados a adesão (PRENTICE; RUIZ; WEEDA, 2020; SALMASI et al., 2020; SHEHAB et al., 2019). Desta forma, esta revisão destaca-se por ter realizado recentemente uma busca sensível em diferentes bancos de dados sem limitações de idiomas para comparar a persistência entre DOACs e VKI.

## **6. CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Esta revisão possibilitou avaliar, em um cenário de mundo real, o perfil de persistência de pacientes com fibrilação atrial ao tratamento com anticoagulantes orais e os dados apresentados demonstraram, no geral, baixas taxas de persistência, o que se entende não serem as ideais para pacientes em tratamentos de longos períodos de tempo. Também foi possível observar que a persistência é uma medida que precisa ser mais explorada para definição de um padrão ouro e que são necessários estudos prospectivos e bem delineados para mensurar essa medida e analisar os fatores de risco associados a não persistência e o seu impacto nos desfechos clínicos.

Baseado nos dados obtidos nesta revisão, concluímos que pacientes com fibrilação atrial em uso de apixabana e rivaroxabana são mais persistentes ao tratamento quando comparados com pacientes em uso de VKi. Entretanto, o mesmo não ocorre com usuários de dabigatrana e quando consideramos a classe como um todos (DOACs).



## Apêndice A – Protocolo da Revisão Sistemática

Resultados relatados por pacientes com fibrilação atrial usando anticoagulante oral direto versus antagonista de vitamina K: uma revisão sistemática com meta-análise  
*Vanelise Zortea, Tatiane da Silva Dal Pizzol da Silva Dal Pizzol., Diogo Pilger, Karine Duarte Curvello, Lisiane Leal*

Para permitir que o PROSPERO se concentre nos registros COVID-19 durante a pandemia de 2020, este registro foi publicado automaticamente exatamente como enviado. A equipe PROSPERO não verificou a elegibilidade.

### Citação

Vanelise Zortea, Tatiane da Silva Dal Pizzol da Silva Dal Pizzol., Diogo Pilger, Karine Duarte Curvello, Lisiane Leal. Resultados relatados por pacientes com fibrilação atrial usando anticoagulante oral direto versus antagonista de vitamina K: uma revisão sistemática com meta-análise. PROSPERO 2020 CRD42020165238 Disponível em: [https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display\\_record.php?ID=CRD42020165238](https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?ID=CRD42020165238)

### Revisão da pergunta

Pacientes com fibrilação atrial em uso de anticoagulante oral direto apresentam melhor qualidade de vida, adesão, persistência e satisfação com o tratamento do que pacientes em uso de antagonista da vitamina K?

### Pesquisas

As seguintes bases de dados serão pesquisadas para estudos relevantes: PubMed / MEDLINE, EMBASE, LILACS, SciELO, CINAHL, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL). Nenhuma restrição de idioma ou período de publicação será aplicada. Além disso, revisaremos as listas de referência dos estudos incluídos para verificar outros estudos possíveis a serem incluídos.

### Tipos de estudo a serem incluídos

Estudos comparativos experimentais ou observacionais

### Condição ou domínio sendo estudado

Fibrilação atrial

Anticoagulantes orais

Qualidade e vida

Adesão ao tratamento

### Participantes / população

Inclusão: Pacientes adultos (maiores de 18 anos), com indicação de uso contínuo de anticoagulante oral devido a fibrilação atrial.

Exclusões: Pacientes em uso de anticoagulante oral para uma condição clínica diferente de fibrilação atrial; estudos que não descrevam na metodologia o instrumento utilizado para avaliar a qualidade de vida, adesão, persistência e satisfação com o tratamento.

### Intervenção (ões), exposição (ões)

Agentes anticoagulantes com qualquer dose ou via de administração, que incluirá:

- 1) Inibidores diretos de Xa: apixaban, edoxaban e rivaroxaban
- 2) Inibidor arquitetônico de trombina: dabigatran

### Comparador (es) / controle

Agentes anticoagulantes com qualquer dose ou via de administração, que incluirá:

1) Antagonista da vitamina K: varfarina, acenocumarol e fenprocumon

### Resultado (s) principal (is)

qualidade de vida

#### \* Medidas de efeito

RR (risco relativo)

### Resultado (s) adicional (is)

adesão, persistência e satisfação com o tratamento

#### \* Medidas de efeito

RR (risco relativo)

### Extração de dados (seleção e codificação)

Depois de pesquisar os bancos de dados especificados, os estudos serão importados para o gerenciador de referência Zotero 5.0 e as duplicatas serão removidas. Dois pares de revisores farão uma revisão independente dos títulos e resumos de todos os artigos recuperados da literatura de pesquisa para identificar estudos potencialmente elegíveis. Os estudos que não atenderem aos critérios de inclusão serão eliminados nesta fase. As divergências serão resolvidas por discussão com um terceiro revisor, conforme necessário.

Dois revisores irão revisar os textos completos dos estudos que potencialmente atendem aos critérios, bem como estudos cujos resumos não fornecem informações suficientes. Os autores registrarão os motivos da exclusão dos estudos. As divergências serão resolvidas por discussão com um terceiro revisor, conforme necessário.

Dois autores extrairão os dados independentemente, usando um formulário de extração de dados. As seguintes informações serão extraídas: dados de publicação; ambiente de estudo; população do estudo e dados demográficos dos participantes e características de linha de base; detalhes das condições de intervenção e controle (apresentação, dosagem, monitoramento); resultados e tempos de medição; informações para a avaliação do risco de viés. Quando as informações detalhadas necessárias para a análise não estiverem disponíveis, os autores originais serão contatados para a obtenção das informações faltantes por e-mail.

### Avaliação de risco de viés (qualidade)

Dois autores avaliarão independentemente a qualidade metodológica dos estudos incluídos, usando para estudos RCT a ferramenta 'Risco de viés' da Colaboração Cochrane. O risco de viés será classificado como 'baixo', 'alto' ou 'pouco claro' para cada um dos seguintes domínios: geração de sequência aleatória (viés de seleção); ocultação de alocação (viés de seleção); cegamento (viés de desempenho e viés de detecção) considerando cegamento dos participantes e do pessoal e cegamento da avaliação de resultados; dados de resultados incompletos (viés de atrito); relatórios seletivos (viés de relatórios); outros vieses. Para estudos de intervenção não randomizados, será utilizado o instrumento ROBINS-I. Os seguintes domínios serão avaliados: pré-intervenção (viés devido a confusão e viés na seleção dos participantes do estudo),

### Estratégia para síntese de dados

A síntese narrativa de cada resultado será fornecida no texto e em tabelas. Uma síntese quantitativa será desenvolvida se os dados do estudo forem considerados suficientemente homogêneos. Quando apropriado, os dados serão combinados e sintetizados em uma meta-análise usando o software Review Manager (RevMan) desenvolvido pela Cochrane Collaboration. As taxas de risco (ou diferenças de risco) para dados dicotômicos e diferenças médias para dados contínuos serão combinadas usando modelos de efeitos aleatórios. Todos os dados serão apresentados com intervalos de confiança de 95%. A heterogeneidade estatística entre os ensaios será avaliada pelo teste do  $\chi^2$ . Exploraremos a heterogeneidade potencial por análise de subgrupo. Além disso,

### Análise de subgrupos ou subconjuntos

As possíveis análises de subgrupos são baseadas na intervenção usada no estudo, no desenho do estudo e no tipo de instrumento usado para avaliação de resultados.

### Detalhes de contato para mais informações

Vanelise Zortea  
vanelisezortea@gmail.com

### Afiliação organizacional da revisão

Professora Tatiane da Silva Dal Pizzol. Universidade Federal do Rio Grande do Sul Universidade Federal do Rio Grande do Sul - UFRGS - Brasil

### Análise os membros da equipe e suas afiliações organizacionais

Sra. Vanelise Zortea. Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
Professora Tatiane da Silva Dal Pizzol da Silva Dal Pizzol. Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
Dr. Diogo Pilger. Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
Sra. Karine Duarte Curvello. Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
Dra. Lisiane Leal. Universidade McGill

### Tipo e método de revisão

Meta-análise, revisão sistemática

### Data de início prevista ou real

01 de dezembro de 2019

### Data de conclusão prevista

01 de agosto de 2020

### Fontes de financiamento / patrocinadores

Nenhum

### Conflitos de interesse

### Língua

Inglês

### País

Brasil

### Fase de revisão

Revisão em curso

### Status dos termos do índice de assuntos

Indexação de assuntos atribuída pelo CRD

### Termos do índice de assuntos

Os títulos MeSH não foram aplicados a este registro

### Data de inscrição no PROSPERO

14 de julho de 2020

### Data da primeira submissão

13 de janeiro de 2020

### Estágio de revisão no momento deste envio

<b>Palco</b>	<b>Começado</b>	<b>Concluído</b>
Pesquisas preliminares	sim	sim
Piloto do processo de seleção do estudo	sim	Não
Triagem formal dos resultados da pesquisa em relação aos critérios de elegibilidade	sim	Não
Extração de dados	Não	Não
Avaliação de risco de viés (qualidade)	Não	Não
Análise de dados	Não	Não

*O proprietário do registro confirma que as informações fornecidas para este envio são precisas e completas e eles entendem que o fornecimento deliberado de informações imprecisas ou omissão de dados pode ser interpretado como má conduta científica.*

*O proprietário do registro confirma que irá atualizar o status da revisão quando ela for concluída e irá adicionar detalhes da publicação no devido tempo.*

## Versões

14 de julho de 2020

### PROSPERO

Estas informações foram fornecidas pelo contato nomeado para esta revisão. O CRD aceitou essas informações de boa fé e registrou a revisão no PROSPERO. O registrante confirma que as informações fornecidas para esta apresentação são precisas e completas. O CRD não se responsabiliza pelo conteúdo deste registro de registro, quaisquer arquivos associados ou sites externos.

## Apêndice B – Instrumentos de Avaliação da Qualidade dos Estudos

### JBI CRITICAL APPRAISAL CHECKLIST FOR COHORT STUDIES

Reviewer \_\_\_\_\_ Date \_\_\_\_\_

Author \_\_\_\_\_ Year \_\_\_\_\_ Record Number \_\_\_\_\_

	Yes	No	Unclear	Not applicable
1. Were the two groups similar and recruited from the same population?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Were the exposures measured similarly to assign people to both exposed and unexposed groups?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Was the exposure measured in a valid and reliable way?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Were confounding factors identified?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Were strategies to deal with confounding factors stated?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Were the groups/participants free of the outcome at the start of the study (or at the moment of exposure)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Were the outcomes measured in a valid and reliable way?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Was the follow up time reported and sufficient to be long enough for outcomes to occur?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Was follow up complete, and if not, were the reasons to loss to follow up described and explored?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Were strategies to address incomplete follow up utilized?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Was appropriate statistical analysis used?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Overall appraisal:      Include       Exclude       Seek further info

## EXPLANATION OF COHORT STUDIES CRITICAL APPRAISAL

How to Cite: *Moola S, Munn Z, Tufanaru C, Aromataris E, Sears K, Sfetcu R, Currie M, Qureshi R, Mattis P, Lisy K, Mu P-F. Chapter 7: Systematic reviews of etiology and risk . In: Aromataris E, Munn Z (Editors). JBI Manual for Evidence Synthesis. JBI, 2020. Available from <https://synthesismanual.jbi.global>*

### Cohort Studies Critical Appraisal Tool

Answers: Yes, No, Unclear or Not/Applicable

#### **1. Were the two groups similar and recruited from the same population?**

Check the paper carefully for descriptions of participants to determine if patients within and across groups have similar characteristics in relation to exposure (e.g. risk factor under investigation). The two groups selected for comparison should be as similar as possible in all characteristics except for their exposure status, relevant to the study in question. The authors should provide clear inclusion and exclusion criteria that they developed prior to recruitment of the study participants.

#### **2. Were the exposures measured similarly to assign people to both exposed and unexposed groups?**

A high quality study at the level of cohort design should mention or describe how the exposures were measured. The exposure measures should be clearly defined and described in detail. This will enable reviewers to assess whether or not the participants received the exposure of interest.

#### **3. Was the exposure measured in a valid and reliable way?**

The study should clearly describe the method of measurement of exposure. Assessing validity requires that a 'gold standard' is available to which the measure can be compared. The validity of exposure measurement usually relates to whether a current measure is appropriate or whether a measure of past exposure is needed.

Reliability refers to the processes included in an epidemiological study to check repeatability of measurements of the exposures. These usually include intra-observer reliability and inter-observer reliability.

#### **4. Were confounding factors identified?**

Confounding has occurred where the estimated intervention exposure effect is biased by the presence of some difference between the comparison groups (apart from the exposure investigated/of interest). Typical confounders include baseline characteristics, prognostic factors, or concomitant exposures (e.g. smoking). A confounder is a difference between the comparison groups and it influences the direction of the study results. A high quality study at the level of cohort design will identify the potential confounders and measure them (where possible). This is difficult for studies where behavioral, attitudinal or lifestyle factors may impact on the results.

**5. Were strategies to deal with confounding factors stated?**

Strategies to deal with effects of confounding factors may be dealt within the study design or in data analysis. By matching or stratifying sampling of participants, effects of confounding factors can be adjusted for. When dealing with adjustment in data analysis, assess the statistics used in the study. Most will be some form of multivariate regression analysis to account for the confounding factors measured. Look out for a description of statistical methods as regression methods such as logistic regression are usually employed to deal with confounding factors/variables of interest.

**6. Were the groups/participants free of the outcome at the start of the study (or at the moment of exposure)?**

The participants should be free of the outcomes of interest at the start of the study. Refer to the 'methods' section in the paper for this information, which is usually found in descriptions of participant/sample recruitment, definitions of variables, and/or inclusion/exclusion criteria.

**7. Were the outcomes measured in a valid and reliable way?**

Read the methods section of the paper. If for e.g. lung cancer is assessed based on existing definitions or diagnostic criteria, then the answer to this question is likely to be yes. If lung cancer is assessed using observer reported, or self-reported scales, the risk of over- or under-reporting is increased, and objectivity is compromised. Importantly, determine if the measurement tools used were validated instruments as this has a significant impact on outcome assessment validity.

Having established the objectivity of the outcome measurement (e.g. lung cancer) instrument, it's important to establish how the measurement was conducted. Were those involved in collecting data trained or educated in the use of the instrument/s? (e.g. radiographers). If there was more than one data collector, were they similar in terms of level of education,

clinical or research experience, or level of responsibility in the piece of research being appraised?

**8. Was the follow up time reported and sufficient to be long enough for outcomes to occur?**

The appropriate length of time for follow up will vary with the nature and characteristics of the population of interest and/or the intervention, disease or exposure. To estimate an appropriate duration of follow up, read across multiple papers and take note of the range for duration of follow up. The opinions of experts in clinical practice or clinical research may also assist in determining an appropriate duration of follow up. For example, a longer timeframe may be needed to examine the association between occupational exposure to asbestos and the risk of lung cancer. It is important, particularly in cohort studies that follow up is long enough to enable the outcomes. However, it should be remembered that the research question and outcomes being examined would probably dictate the follow up time.

**9. Was follow up complete, and if not, were the reasons to loss to follow up described and explored?**

It is important in a cohort study that a greater percentage of people are followed up. As a general guideline, at least 80% of patients should be followed up. Generally a dropout rate of 5% or less is considered insignificant. A rate of 20% or greater is considered to significantly impact on the validity of the study. However, in observational studies conducted over a lengthy period of time a higher dropout rate is to be expected. A decision on whether to include or exclude a study because of a high dropout rate is a matter of judgement based on the reasons why people dropped out, and whether dropout rates were comparable in the exposed and unexposed groups.

Reporting of efforts to follow up participants that dropped out may be regarded as an indicator of a well conducted study. Look for clear and justifiable description of why people were left out, excluded, dropped out etc. If there is no clear description or a statement in this regards, this will be a 'No'.

**10. Were strategies to address incomplete follow up utilized?**

Some people may withdraw due to change in employment or some may die; however, it is important that their outcomes are assessed. Selection bias may occur as a result of incomplete follow up. Therefore, participants with unequal follow up periods must be taken into account in the analysis, which should be adjusted to allow for differences in length of follow up periods.



This is usually done by calculating rates which use person-years at risk, i.e. considering time in the denominator.

**11. Was appropriate statistical analysis used?**

As with any consideration of statistical analysis, consideration should be given to whether there was a more appropriate alternate statistical method that could have been used. The methods section of cohort studies should be detailed enough for reviewers to identify which analytical techniques were used (in particular, regression or stratification) and how specific confounders were measured.

For studies utilizing regression analysis, it is useful to identify if the study identified which variables were included and how they related to the outcome. If stratification was the analytical approach used, were the strata of analysis defined by the specified variables? Additionally, it is also important to assess the appropriateness of the analytical strategy in terms of the assumptions associated with the approach as differing methods of analysis are based on differing assumptions about the data and how it will respond.

## Apêndice C – Check-list Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses-PRISMA

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
<b>TITLE</b>			
Title	1	Identify the report as a systematic review.	35
<b>ABSTRACT</b>			
Abstract	2	See the PRISMA 2020 for Abstracts checklist.	36
<b>INTRODUCTION</b>			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of existing knowledge.	37
Objectives	4	Provide an explicit statement of the objective(s) or question(s) the review addresses.	37
<b>METHODS</b>			
Eligibility criteria	5	Specify the inclusion and exclusion criteria for the review and how studies were grouped for the syntheses.	38
Information sources	6	Specify all databases, registers, websites, organisations, reference lists and other sources searched or consulted to identify studies. Specify the date when each source was last searched or consulted.	38
Search strategy	7	Present the full search strategies for all databases, registers and websites, including any filters and limits used.	55
Selection process	8	Specify the methods used to decide whether a study met the inclusion criteria of the review, including how many reviewers screened each record and each report retrieved, whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	38
Data collection process	9	Specify the methods used to collect data from reports, including how many reviewers collected data from each report, whether they worked independently, any processes for obtaining or confirming data from study investigators, and if applicable, details of automation tools used in the process.	37-39
Data items	10a	List and define all outcomes for which data were sought. Specify whether all results that were compatible with each outcome domain in each study were sought (e.g. for all measures, time points, analyses), and if not, the methods used to decide which results to collect.	39
	10b	List and define all other variables for which data were sought (e.g. participant and intervention characteristics, funding sources). Describe any assumptions made about any missing or unclear information.	39
Study risk of bias assessment	11	Specify the methods used to assess risk of bias in the included studies, including details of the tool(s) used, how many reviewers assessed each study and whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	39
Effect measures	12	Specify for each outcome the effect measure(s) (e.g. risk ratio, mean difference) used in the synthesis or presentation of results.	40
Synthesis methods	13a	Describe the processes used to decide which studies were eligible for each synthesis (e.g. tabulating the study intervention characteristics and comparing against the planned groups for each synthesis (item #5)).	41
	13b	Describe any methods required to prepare the data for presentation or synthesis, such as handling of missing summary statistics, or data conversions.	38-40

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
	13c	Describe any methods used to tabulate or visually display results of individual studies and syntheses.	36
	13d	Describe any methods used to synthesize results and provide a rationale for the choice(s). If meta-analysis was performed, describe the model(s), method(s) to identify the presence and extent of statistical heterogeneity, and software package(s) used.	36
	13e	Describe any methods used to explore possible causes of heterogeneity among study results (e.g. subgroup analysis, meta-regression).	40
	13f	Describe any sensitivity analyses conducted to assess robustness of the synthesized results.	-
Reporting bias assessment	14	Describe any methods used to assess risk of bias due to missing results in a synthesis (arising from reporting biases).	39
Certainty assessment	15	Describe any methods used to assess certainty (or confidence) in the body of evidence for an outcome.	39
<b>RESULTS</b>			
Study selection	16a	Describe the results of the search and selection process, from the number of records identified in the search to the number of studies included in the review, ideally using a flow diagram.	41-44
	16b	Cite studies that might appear to meet the inclusion criteria, but which were excluded, and explain why they were excluded.	40
Study characteristics	17	Cite each included study and present its characteristics.	41-44
Risk of bias in studies	18	Present assessments of risk of bias for each included study.	58-61
Results of individual studies	19	For all outcomes, present, for each study: (a) summary statistics for each group (where appropriate) and (b) an effect estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval), ideally using structured tables or plots.	41-44
Results of syntheses	20a	For each synthesis, briefly summarise the characteristics and risk of bias among contributing studies.	-
	20b	Present results of all statistical syntheses conducted. If meta-analysis was done, present for each the summary estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval) and measures of statistical heterogeneity. If comparing groups, describe the direction of the effect.	41-44
	20c	Present results of all investigations of possible causes of heterogeneity among study results.	41-44
	20d	Present results of all sensitivity analyses conducted to assess the robustness of the synthesized results.	-
Reporting biases	21	Present assessments of risk of bias due to missing results (arising from reporting biases) for each synthesis assessed.	-
Certainty of evidence	22	Present assessments of certainty (or confidence) in the body of evidence for each outcome assessed.	-
<b>DISCUSSION</b>			
Discussion	23a	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence.	44-47
	23b	Discuss any limitations of the evidence included in the review.	46-47
	23c	Discuss any limitations of the review processes used.	46

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
	23d	Discuss implications of the results for practice, policy, and future research.	45
<b>OTHER INFORMATION</b>			
Registration and protocol	24a	Provide registration information for the review, including register name and registration number, or state that the review was not registered.	33,59-62
	24b	Indicate where the review protocol can be accessed, or state that a protocol was not prepared.	33
	24c	Describe and explain any amendments to information provided at registration or in the protocol.	-
Support	25	Describe sources of financial or non-financial support for the review, and the role of the funders or sponsors in the review.	46-47
Competing interests	26	Declare any competing interests of review authors.	47
Availability of data, code and other materials	27	Report which of the following are publicly available and where they can be found: template data collection forms; data extracted from included studies; data used for all analyses; analytic code; any other materials used in the review.	-