



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM EPIDEMIOLOGIA

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO
ADESÃO AO TRATAMENTO E QUALIDADE DE VIDA
EM PACIENTES COM FIBRILAÇÃO ATRIAL NÃO
VALVAR EM USO DE ANTICOAGULANTE ORAL
DIRETO VERSUS ANTAGONISTA DE VITAMINA K:
REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE

Vanelise Zortéa

Orientadora: Profa. Dr. Tatiane da Silva Dal Pizzol

Porto Alegre, julho de 2021



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM EPIDEMIOLOGIA

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**ADESÃO AO TRATAMENTO E QUALIDADE DE VIDA EM
PACIENTES COM FIBRILAÇÃO ATRIAL NÃO VALVAR EM USO
DE ANTICOAGULANTE ORAL DIRETO VERSUS ANTAGONISTA
DE VITAMINA K: REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE**

Vanelise Zortéa

Orientadora: Profa. Dr. Tatiane da Silva Dal Pizzol

A apresentação desta dissertação é exigência do Programa de Pós-graduação em Epidemiologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, para obtenção do título de Mestre.

Porto Alegre, Brasil.

2021

CIP - Catalogação na Publicação

Zortea, Vanelise

Adesão ao tratamento e qualidade de vida em pacientes com fibrilação atrial não valvar em uso de anticoagulante oral direto versus antagonista de vitamina K: Revisão Sistemática e Meta-análise / Vanelise Zortea. -- 2021.

155 f.

Orientadora: Tatiane da Silva Dal Pizzol.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia, Porto Alegre, BR-RS, 2021.

1. Fibrilação Atrial. 2. Anticoagulantes. 3. Adesão à Medicação. 4. Qualidade de Vida. 5. Revisão Sistemática. I. Dal Pizzol, Tatiane da Silva, orient. II. Título.

BANCA EXAMINADORA

Prof^ª Dr^ª Astrid Wiens Souza, Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal do Paraná (UFPR)

Prof^ª Dr^ª Carine Raquel Blatt, Programa de Pós-graduação em Hepatologia, e dos Programas de Mestrado Profissionais em Enfermagem e Saúde da Família da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA)

Pro^ª Dr^ª Marysabel Pinto Telis Silveira, Programa de Pós-Graduação Multicêntrico em Ciências Fisiológicas da Universidade Federal de Pelotas (UFPEL)

MENSAGEM

*Andávamos tão invernos,
que qualquer outono nos fazia acreditar
não existir primaveras.*

*Mas ouvimos,
cá dentro,*

Como uma brisa despreziosa:

“vai passar. Vocês verão”

(Carolina Meyer Silvestre)

AGRADECIMENTOS

À Universidade Federal do Rio Grande do Sul e aos docentes do Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia, pela excelência no ensino, mesmo neste período de readaptações.

À minha orientadora Tatiane da Silva Dal Pizzol pela generosidade em compartilhar seu tempo e conhecimento neste período e pela paciência e empatia com que conduziu a orientação. Levarei sua competência, dedicação e comprometimento com os alunos, como um exemplo a ser seguido.

À Diogo Pilger e Karine Duarte Curvello, que foram essenciais para o desenvolvimento deste trabalho, minha gratidão pela dedicação e parceria.

Aos colegas do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, pelo apoio neste ciclo, em especial as colegas do Centro de Tratamento Intensivo.

Aos meus queridos familiares e amigos, pelas palavras de incentivo, compreensão pela ausência e carinho despendido durante todo esse processo, em especial aos meus pais José Zortéa e Neila Gehlen Zortéa pelo suporte durante este ciclo.

SUMÁRIO

ABREVIATURAS E SIGLAS	9
RESUMO	11
ABSTRACT	13
1. APRESENTAÇÃO	15
2. INTRODUÇÃO	16
3. REVISÃO DA LITERATURA	18
3.1 Fibrilação Atrial	18
3.2 Classificação da Fibrilação Atrial	20
3.3 Tratamento da Fibrilação Atrial	21
3.4 Antagonista de vitamina K versus anticoagulantes diretos	27
3.5 Desfechos relatados pelo paciente	31
3.6 Adesão	32
3.6.1 Instrumentos de avaliação da adesão ao tratamento	35
3.7 Qualidade de vida	41
3.7.1 Instrumentos de Avaliação da Qualidade de Vida	42
3.8 Revisão Sistemática e Meta-análise	45
4. OBJETIVOS	46
4.1 Justificativa	46
4.2 Objetivos	47
4.2.1 Objetivo geral	47
4.2.1 Objetivos Específicos	47
5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	49
6. ARTIGO	62
7. CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS	116
8. ANEXOS	118
Apêndice A – Material suplementar do artigo	118
Apêndice B – Protocolo da Revisão Sistemática	132
Apêndice C – Instrumentos de Avaliação da Qualidade dos Estudos	137

ABREVIATURAS E SIGLAS

ACO – Anticoagulante oral

AIT – Acidente isquêmico transitório

AVC – Acidente vascular cerebral

AVK – Antagonista de Vitamina K

AVKs – Antagonistas de Vitamina K

BMQ – *Brief Medication Questionnaire*

CMA – Medida contínua da aquisição do medicamento

CMED – Câmara regulação mercado de medicamentos

CMG – Medida contínua dos intervalos no medicamento

Cmp – Comprimido

DOAC – Anticoagulante Oral Direto

DOACs – Anticoagulantes Oraís Direto

EVA – Escala visual analógica

FA – Fribilação Atrial

GBD – *Global Burden of Disease*

GHDx – *Global Health Data*

IC – Intervalo de confiança

ICC – Insuficiência cardíaca congestiva

II – Intervalo de incerteza

INR – *International Normalized Ratio.*

MEMS – *Medication Events Monitoring System*

MMAS-4 – Escala de adesão terapêutica de quatro itens de Morisky

MMAS-8 – Escala de adesão terapêutica de oito itens de Morisky

MPR – Razão da posse do medicamento

MRA – Adesão à renovação da prescrição do medicamento

OMS – Organização Mundial da Saúde

PDC – *Proportion of days covered*

PMC – Preço médio ao consumidor

PRO – *Patient reported outcome*

PROM – *Patient-reported outcome measures*

RNI – Razão normalizada internacional

RR – Risco relativo

RS – Revisão Sistemática

SG – *Standard gamble*

TE – Tromboembolismo

TMG – Morisky-Green

TTO – *Time Trade-off*

TTR – *Time in therapeutic range*

RESUMO

Introdução: Apesar da baixa prevalência, a fibrilação atrial (FA) é um fator de risco importante para acidente vascular cerebral e provoca impacto econômico importante. Os anticoagulantes orais (ACO) são empregados para redução de risco de eventos tromboembólicos em portadores de FA. Apesar de eficácia e segurança similares, os antagonistas de vitamina K (AVK) e anticoagulantes diretos (DOAC) apresentam diferenças com relação a características farmacocinéticas, monitoramento laboratorial e custo para aquisição. O uso crônico de ACO pode causar modificações no estilo de vida dos pacientes, impactando na adesão ao tratamento e qualidade de vida.

Objetivos: Avaliar se pacientes com FA não valvar em uso de DOACs apresentam melhor adesão ao tratamento e melhor qualidade de vida quando comparados com os usuários de AVK.

Métodos: Foi realizada uma revisão sistemática, com busca nas bases de dados PubMed/Medline, Embase, LILACS, SciELO, CINAHL e Cochrane Central. Foram selecionados estudos comparativos entre DOAC e AVK que avaliaram adesão ao tratamento e qualidade de vida em pacientes adultos com FA não valvar. As etapas de seleção, extração dos dados e avaliação da qualidade metodológica foi realizada por duplas de revisores de forma independente. Ao final destas etapas as discrepâncias foram resolvidas em consenso com terceiro revisor. Para avaliação da qualidade metodológica foram utilizadas as ferramentas de avaliação crítica do *Joanna Briggs Institute* (JBI). Quando apropriado, os dados foram combinados e sintetizados em meta-análise e realizadas análises de subgrupo e de sensibilidade. O protocolo desta revisão sistemática foi registrado no *International Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO) sob o número CRD 42020165238.

Resultados: De um total de 18.271 estudos, foram selecionados 26, dos quais 18 avaliaram adesão ao tratamento e 11 avaliaram qualidade de vida, por diferentes métodos de mensuração. A taxa de adesão dos 14 estudos que mensuraram a proporção de pacientes aderentes foi de 69%, sendo que no grupo DOAC foi de 72.2% e no grupo AVK, 66.5%. Meta-análise destes

estudos não demonstrou diferença significativa na adesão entre os grupos (RR=1.03; IC95% 0.98-1.08) (I^2 98%). Análise de subgrupo, com estudos que mensuraram adesão por autorrelato (n=4) e pelo método de *Proportion of days covered* (PDC) (n=7) apresentaram, respectivamente, RR= 1.04 (IC 95%: 0.89-1.10; I^2 0%) e RR=1.07 (IC 95%:1.01-1.14, I^2 99%). Dos três estudos que avaliaram qualidade de vida através de questionário específico, dois demonstraram diferença estatisticamente significativa, favorável aos DOACs. Entre os oito estudos que utilizaram questionários genéricos, dois estudos transversais demonstraram diferença estatisticamente significativa, favorável aos DOACs. No único ensaio clínico randomizado incluído, não foi demonstrada diferença entre os grupos de anticoagulantes.

Conclusões: Apesar do percentual maior de aderentes no grupo dos DOACs, a medida sumária da meta-análise não demonstrou diferença significativa entre os grupos. A qualidade de vida foi melhor nos pacientes em uso de DOACs em comparação com AVK em 4 dos 11 estudos incluídos na revisão; entretanto, não foi possível combinar os resultados por meio de meta-análise. Baseado nos estudos existentes até o momento, na falta de evidência robusta e na considerável heterogeneidade entre os estudos não podemos afirmar que os DOACs proporcionam melhor adesão e qualidade de vida quando comparado aos AVKs.

Palavras-chave: Adesão à medicação, qualidade de vida, anticoagulantes, fibrilação atrial, revisão sistemática.

ABSTRACT

Introduction: Despite its low prevalence, atrial fibrillation (AF) is an important risk factor for stroke and has an important economic impact. Oral anticoagulants (OAC) are used to reduce the risk of thromboembolic events in patients with AF. Despite similar efficacy and safety, vitamin K antagonists (VKA) and direct anticoagulants (DOAC) differ in terms of pharmacokinetic characteristics, laboratory monitoring, and cost of acquisition. The chronic use of OAC can cause changes in the patients' lifestyle, impacting treatment adherence and quality of life.

Objectives: To assess whether patients with non-valvular AF using DOACs have better treatment adherence and better quality of life when compared to VKA users.

Methods: A systematic review was performed, searching the PubMed/Medline, Embase, LILACS, SciELO, CINAHL and Cochrane Central databases. Comparative studies between DOAC and VKA that assessed treatment adherence and quality of life in adult patients with non-valvular AF were selected. The selection, data extraction and methodological quality assessment steps were performed by peer reviewers independently. At the end of these steps, discrepancies were resolved by consensus with a third reviewer. To assess the methodological quality, critical assessment tools from *the Joanna Briggs Institute* (JBI) were used. When appropriate, data were combined and synthesized in meta-analysis and subgroup and sensitivity analyzes performed. The protocol for this systematic review was registered in the *International Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO) under number CRD 42020165238.

Results: From a total of 18,271 studies, 26 were selected, of which 18 assessed treatment adherence and 11 assessed quality of life, using different measurement methods. The adherence rate of the 14 studies that measured the proportion of adherent patients was 69%, 72.2% in the DOAC group and 66.5% in the VKA group. Meta-analysis of these studies showed no significant difference in adherence between groups (RR=1.03; 95% CI 0.98-1.08) (I^2 98%).

Subgroup analysis, with studies that measured adherence by self-report (n=4) and by the Proportion of days covered (PDC) method (n=7) had, respectively, RR= 1.04 (95% CI: 0.89-1.10; I² 0 %) and RR=1.07 (95% CI: 1.01-1.14, I² 99%). Of the three studies that assessed quality of life through a specific questionnaire, two showed a statistically significant difference, in favor of DOACs. Among the eight studies that used generic questionnaires, two cross-sectional studies showed a statistically significant difference, in favor of DOACs. In the only randomized clinical trial included, no difference was shown between the anticoagulant groups.

Conclusions: Despite the higher percentage of adherents in the DOACs group, the summary measure of the meta-analysis showed no significant difference between the groups. Quality of life was better in patients using DOACs compared to AVK in 4 of the 11 studies included in the review; however, it was not possible to combine the results through meta-analysis. Based on existing studies to date, the lack of robust evidence and the considerable heterogeneity between studies, we cannot say that DOACs provide better adherence and quality of life when compared to VKAs.

Keywords: Medication adherence, quality of life, anticoagulants, atrial fibrillation and systematic review.

1. APRESENTAÇÃO

Este trabalho consiste na dissertação de mestrado intitulada “Adesão e Qualidade de vida em pacientes com fibrilação atrial não valvar em uso de anticoagulante oral direto versus antagonista de vitamina k: revisão sistemática e meta-análise”, apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, em 02 de julho de 2021. O trabalho é apresentado em três partes, na ordem que segue:

1. Introdução, Revisão da Literatura e Objetivos
2. Artigo
3. Conclusões e Considerações Finais.

Documentos de apoio estão apresentados nos anexos.

2. INTRODUÇÃO

A fibrilação atrial (FA) é uma doença crônica, que causa desordem do sistema de condução elétrica dos átrios, sendo considerada a arritmia cardíaca mais frequente na prática clínica. A frequência e incidência tem aumentado nas últimas décadas, o que pode ser explicado pela transição demográfica e inversão da pirâmide etária. A prevalência de FA é baixa entre indivíduos jovens, inferior a 1% em pessoas com menos de 40 anos, mas aumenta com a idade, atingindo entre 10%-17% nos indivíduos com idade superior a 80 anos (Bartolazzi et al., 2021; Lippi et al., 2021)

Apesar de não ser uma doença prevalente, a FA é um importante fator de risco para acidente vascular cerebral isquêmico e provoca impacto econômico importante, juntamente com morbidade e mortalidade significativas (Johnson et al., 2019).

A terapia anticoagulante oral (ACO) é uma das abordagens terapêuticas no tratamento da FA, para os pacientes com fatores de risco para acidente vascular cerebral (AVC) e fenômeno tromboembólico. O surgimento dos anticoagulantes orais diretos (DOACs) na última década, representou um novo paradigma no tratamento dos pacientes com FA não valvar, visto que até então os antagonistas de vitamina K (AVK) eram a única classe de anticoagulantes disponível (Afzal S.K. et al., 2019).

Estudos demonstraram não-inferioridade dos DOACs quando comparados com a varfarina, que é a principal representante dos AVK, na prevenção de AVC/embolia sistêmica em pacientes com FA não valvar (Connolly et al., 2009; Giugliano et al., 2013; Granger et al., 2011; Patel et al., 2011). Os DOACs apresentam algumas vantagens como: rápido início de ação, menos interações com alimentos e medicamentos, ausência de necessidade de monitorização laboratorial da anticoagulação e doses fixas. No entanto, o custo do tratamento é elevado e devido ao tempo de meia-vida curto o esquecimento de doses ou não adesão ao tratamento aumenta o risco de eventos tromboembólicos (Amerena and Ridley, 2017).

A má adesão aumenta a morbidade e mortalidade e, conseqüentemente, os custos gerais de saúde (Cid-Conde and López-Castro, 2013). Estudos relatam que aproximadamente um terço dos pacientes com FA não-valvar em uso de AVK não é aderente ao tratamento (Kimmel et al., 2007; Raparelli et al., 2014). Revisão sistemática de estudos observacionais demonstraram que a proporção de usuário de DOACs com boa adesão foi de 66% (Ozaki et al., 2020).

Modificações no estilo de vida necessárias ao usuário de ACO podem ter um impacto negativo na qualidade de vida (Ynsaurriaga et al., 2014). O uso crônico de anticoagulantes orais pode influenciar na percepção do paciente quanto à sua qualidade de vida, principalmente, porque o paciente é submetido a um tratamento que não traz nenhum benefício sintomático e agrega risco de sangramento (Almeida et al., 2011). Nem sempre existe relação entre os sintomas e a percepção da qualidade de vida pelo paciente, daí sua relevância como desfecho de tratamento (Farias et al., 2010).

Dada a sua importância, a quantificação de desfechos como adesão e qualidade de vida tem sido empregados em processos de aprovação de medicamentos por agências regulatórias e na análise de evidências para a tomada de decisão em saúde (Farias et al., 2010).

Diante do exposto, essa dissertação tem como proposta investigar se os pacientes com FA não valvar em uso de DOACs apresentam melhor adesão ao tratamento e qualidade de vida quando comparados com os usuários de AVK. Para responder essa pergunta, foi desenvolvida uma revisão sistemática com meta-análise de estudos que usaram diferentes métodos de mensuração dos desfechos de interesse.

3. REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Fibrilação Atrial

A FA é a arritmia cardíaca mais frequente em adultos e ocorre quando anormalidades eletrofisiológicas alteram o tecido atrial promovendo propagação anormal do impulso elétrico (Magalhães et al., 2016). Os fatores de risco para o desenvolvimento de FA são: idade avançada, sexo masculino, genética e ancestralidade europeia, além de fatores modificáveis como: diabetes mellitus, hipertensão, apneia obstrutiva do sono, obesidade, tabagismo, doença renal crônica, insuficiência cardíaca, doença arterial coronariana e sedentarismo que podem contribuir potencialmente na progressão da arritmia (Hindricks et al., 2021; Staerk et al., 2017).

Pacientes com FA apresentam risco aumentado de eventos tromboembólicos, insuficiência cardíaca, perda de produtividade, hospitalização e morte (Hindricks et al., 2021; Lippi et al., 2021). Em 2010 os custos associados a hospitalizações, atendimentos de emergência/ambulatorial de pacientes com FA nos Estados Unidos, foram equivalentes a 26 bilhões de dólares (Kim et al., 2011). Estudo brasileiro que avaliou o impacto econômico no sistema de saúde e produtividade de pacientes acometidos com FA, a partir de estimativas do custo anual para 2015, demonstrou um custo total 3.921 bilhões de reais, sendo que o custo/paciente com o sistema de saúde e produtividade foi respectivamente de R\$3.075,00 e R\$ 187,00 (Stevens et al., 2018).

A FA é um problema de saúde global, com estimativas de prevalência e incidência crescente em todo o mundo, devido a longevidade e intensificação do diagnóstico, representando um enorme ônus para a saúde pública (Chugh Sumeet S. et al., 2014; Hindricks et al., 2021; Lippi et al., 2021). A prevalência de FA é baixa entre os jovens, inferior a 1% em pessoas com menos de 40 anos, no entanto, aumenta com a idade, atingindo entre 10% e 17% dos indivíduos com idade superior a 80 anos (Zoni-Berisso et al., 2014).

A incidência mundial de FA, estimada pelo banco de dados do *Global Health Data* (GHDx) em 2017 foi de 403 novos casos por milhão de habitantes; e a prevalência foi de 37.574 milhões de casos (4977 casos por milhão habitantes), o equivalente a 0.5% (Lippi et al., 2021). Estimativas do *Global Burden of Disease* (GBD) apontaram uma prevalência mundial de 59,7 milhões de casos de FA e flutter atrial em 2019, o equivalente a 0.7% (Roth et al., 2020).

No Brasil, dados estimados do GBD demonstraram uma taxa de prevalência padronizada por idade para ambos os sexos de 619 casos (II [intervalo de incerteza] 95%, 516-728) em 1990 para 641 (II 95%, 537-751) por 100 mil habitantes, em 2017, o equivalente a 0.6% em ambos os períodos (Oliveira et al., 2020).

Estudo epidemiológico, realizado a partir de dados de um banco de telemedicina com pacientes atendidos pelo Sistema Único de Saúde em nove estados Brasileiros no período de 2009-2016, demonstrou que 2,2% dos pacientes avaliados apresentavam FA nos registros de eletrocardiograma e projetou uma prevalência 1,7% para todo o país em 2025 (de Moraes et al., 2019). Nos Estados Unidos, estima-se que a prevalência será de 15,9 milhões em 2050, sendo que 50% dos pacientes com FA terão idade superior a 80 anos (Patel et al., 2014).

Estimativas do GBD demonstraram taxa mundial de mortalidade padronizada por idade similar em 1990 e 2019, respectivamente 4,3 e 4,4 por 100 mil habitantes (Roth et al., 2020). No Brasil, a mortalidade também manteve-se estável; dados do GBD de 2017 demonstram taxa de 4,8 por 100 mil habitantes, enquanto em 1990 4,7 habitantes a cada 100 mil morriam por FA (Oliveira et al., 2020).

Arritmias como a FA tem impacto substancial na saúde pública a nível global. Com o aumento da taxa de prevalência na maioria das regiões, é fundamental que os sistemas de saúde e países se organizem para reduzir os fatores de risco e facilitem o acesso a medicamentos para profilaxia de tromboembolismo (Roth et al., 2020)

3.2 Classificação da Fibrilação Atrial

Na prática clínica, a FA pode ser classificada de acordo com a apresentação, duração e término espontâneo dos episódios. O quadro 1 demonstra a classificação de FA sugerida na Diretriz da *European Society of Cardiology* para o diagnóstico e tratamento da fibrilação atrial, desenvolvidas em colaboração com a *European Association for Cardio-Thoracic Surgery* (EACTS) (Chugh Sumeet S. et al., 2014; Hindricks et al., 2021).

Quadro 1. Classificação da Fibrilação Atrial (Adaptado de Chugh Sumeet S. et al., 2014; Hindricks et al., 2021).

Padrão de FA	Definição
Diagnosticada pela primeira vez	FA não diagnosticada antes, independentemente de sua duração ou da presença / gravidade dos sintomas relacionados à FA
Paroxística	FA que revertida espontaneamente ou com intervenção dentro de 7 dias do seu início
Persistente	FA que é sustentada continuamente por mais de 7 dias, incluindo episódios interrompidos por cardioversão (por medicamentos ou cardioversão elétrica) após ≥ 7 dias
Persistente de longa duração	FA contínua > 12 meses de duração, quando se decide adotar uma estratégia para controle do ritmo
Permanente	FA permanente representa uma atitude terapêutica do paciente e do médico, em vez de um atributo fisiopatológico inerente à FA. Ocorre decisão conjunta do paciente e médico de cessar novas tentativas de restauração/ manutenção do ritmo sinusal.

FA: Fibrilação Atrial.

Os termos FA valvar e FA não valvar são amplamente utilizados em publicações científicas, sendo que o termo FA não valvar passou a ser utilizado para descrever os pacientes que podem se beneficiar dos anticoagulantes orais

diretos (DOACs). A definição de FA não valvar não é clara e uniforme, variando entre os estudos pivotais (Connolly et al., 2009; Giugliano et al., 2013; Granger et al., 2011; Patel et al., 2011) que avaliaram a segurança e eficácia dos DOACs, gerando incertezas na prática clínica, com relação a indicação destes medicamentos (García-Lledó et al., 2014; Martins et al., 2016). Isso porque em torno de 20% dos pacientes incluídos nestes estudos apresentavam alguma doença valvar, incluindo: estenose mitral leve, regurgitação mitral, estenose aórtica, regurgitação aórtica ou tricúspide.

A FA valvar é definida nas diretrizes Americana (January et al., 2019), Canadense (Andrade et al., 2020) e Europeia (Hindricks et al., 2021) como: FA em pacientes com estenose mitral moderada a grave ou na presença de válvula cardíaca prostática mecânica. Portanto os estudos que descrevem inclusão de pacientes com FA não valvar entende-se que pacientes com estenose importante e válvula mecânica foram excluídos.

Deve ficar claro que FA não valvar não implica a ausência de alguma doença valvar cardíaca. Muitos pacientes com fibrilação atrial apresentam sinais de envolvimento valvar, e o esclarecimento destes termos é necessário para não negar DOACs aos pacientes com base na percepção errada de que eles podem ter fibrilação atrial valvar. Os ensaios clínicos mostram que os DOACs podem ser indicados em pacientes que não tenham prótese mecânica ou estenose mitral significativa, embora possam ter outras lesões valvares que sejam, ou não, significativas (García-Lledó et al., 2014; Martins et al., 2016).

3.3 Tratamento da Fibrilação Atrial

O tratamento depende da duração da FA e da presença de doença cardíaca subjacente ou outras comorbidades. O objetivo das terapias consiste em restaurar o ritmo sinusal para redução do risco tromboembólico, alívio dos sintomas e melhora da hemodinâmica (Bhatt and Fischer, 2015). O tratamento atual para FA inclui principalmente terapia farmacológica, cardioversão, ablação por cateter, fechamento do apêndice do átrio esquerdo e o procedimento de Maze (Li et al., 2020). Frequentemente mais de uma

abordagem é necessária para o tratamento, sendo a terapia farmacológica a base do tratamento para fibrilação, que consiste na estratégia de controlar o ritmo, controlar a frequência cardíaca e prevenir acidente vascular cerebral com anticoagulação.

Controlar o ritmo, ou seja, manter o ritmo sinusal, é a meta principalmente para pacientes com diagnóstico recente, menos de 65 anos e com sintomas graves. O uso de antiarrítmicos como sotalol, propafenona e amiodarona são considerados, sendo a escolha do fármaco dependente da presença de cardiopatia estrutural, assim como avaliação se a causa de FA é reversível (Li et al., 2020; Magalhães et al., 2016). Para manter o ritmo, além dos medicamentos antiarrítmicos, pode ser necessário uma combinação de tratamentos incluindo cardioversão e ablação por cateter.

A cardioversão é um procedimento que reverte um ritmo cardíaco anormal para ritmo sinusal e pode ser realizada com uso de medicamentos (cardioversão farmacológica) ou por corrente contínua de choques (cardioversão elétrica), sendo que a elétrica requer admissão hospitalar, uso de anestésico e um choque de corrente contínua, podendo haver necessidade de repetir o procedimento se o paciente retornar espontaneamente para fibrilação atrial (Goyal et al., 2021; Mead et al., 2017). Além de restabelecer o ritmo sinusal, a cardioversão elétrica pode promover hemodinâmica cardiovascular, reduzir o risco de AVC e, conseqüentemente, a necessidade de uso contínuo de anticoagulante (Mead et al., 2017).

No entanto, o uso de anticoagulante é necessário no período prévio de três semanas antes e 4 semanas após a cardioversão elétrica, com finalidade de reduzir o risco de AVC associado ao procedimento de reversão do ritmo (Li et al., 2020). Após a cardioversão para FA de qualquer duração, a decisão sobre manter a terapia de anticoagulação deve ser baseada no risco tromboembólico e de sangramento (Andrade et al., 2020; January et al., 2019). Em situações específicas de cardioversão não planejada, quando o paciente não está em uso de anticoagulante por três semanas, é recomendado realizar ecocardiograma transesofágico para descartar presença de trombos atriais ou de apêndice, antes do procedimento (Andrade et al., 2020).

A cardioversão farmacológica é um procedimento eletivo indicado para pacientes estáveis que envolve o tratamento com um medicamento para converter o ritmo de volta ao ritmo sinusal. O sucesso da cardioversão farmacológica depende de muitos fatores, incluindo a duração e causa subjacente da arritmia (Goyal et al., 2021). Os medicamentos mais utilizados para cardioversão de FA são: flecainide, propafenona e amiodarona, sendo que a escolha de um medicamento específico é baseada no tipo e gravidade da doença cardíaca associada. Por exemplo, a amiodarona intravenosa é indicada principalmente em pacientes com insuficiência cardíaca (Hindricks et al., 2021).

De forma semelhante a cardioversão elétrica, a cardioversão farmacológica também apresenta risco de eventos embólicos, sendo recomendado uso de anticoagulante nos pacientes com arritmias atriais persistentes com duração desconhecida ou por mais de 48 horas e com risco alto de AVC por três semanas antes e 4 semanas após procedimento (Goyal et al., 2021).

A ablação por cateter pode ser considerada para o controle do ritmo ou da frequência. Ablação é uma alternativa invasiva, superior aos medicamentos antiarrítmicos para manutenção do ritmo sinusal e melhora dos sintomas, sendo altamente recomendada para pacientes com FA paroxística e persistente com e sem fatores de risco para recorrência de FA pós-ablação, e alternativa para pacientes com FA e insuficiência cardíaca com fração de ejeção baixa (January et al., 2019; Li et al., 2020; Magalhães et al., 2016).

Estudo em 85 centros de eletrofisiologia, avaliando a eficácia e segurança da ablação demonstrou que ablação da FA apresenta risco de complicações maiores em aproximadamente 4,5% dos pacientes submetidos ao procedimento, incluindo AVC e acidente isquêmico transitório (AIT) em 0,94% e óbito em 0,15% (Cappato et al., 2010). Portanto, características individuais, preferências do paciente, assim como habilidade, conhecimento e experiência do médico são fatores que devem ser considerados antes de optar pelo procedimento (Li et al., 2020). O uso de anticoagulante oral é recomendado por 2 meses em todos os pacientes após a ablação, sendo que a

manutenção deve ser realizada avaliando os fatores de risco de AVC pelo CHA2DS2-VASc (Mardigyan et al., 2013).

Na falta de eficácia, tolerância ou contra-indicação dos antiarrítmicos, além das terapias intervencionistas, os procedimentos cirúrgicos devem ser considerados no tratamento da FA (Li et al., 2020). A mais efetiva terapia curativa da FA já desenvolvida é a cirurgia de Cox-Maze, ou cirurgia do labirinto, que surgiu no final de década de 80 e vem sendo aprimorada. Apesar de minimamente invasiva, a operação requer circulação extracorpórea e cardioplegia, podendo ser realizada isoladamente, ou associada nos pacientes que precisam ser submetidos a cirurgia cardíaca por outras doenças (Magalhães et al., 2016; Ramlawi and Abu Saleh, 2015). A cirurgia de Cox-Maze deve ser considerada em pacientes com FA sintomática e com indicação de reparação de defeitos cardíacos congênitos.

O dispositivo para oclusão do apêndice atrial esquerdo surgiu como uma importante alternativa terapêutica para os pacientes com FA que possuem contra-indicação ao uso crônico de anticoagulante. O estudo PROTECT-AF que avalia o dispositivo WATCHMAN®, randomizou os pacientes para utilização do dispositivo, com suspensão da anticoagulação se imagem ecocardiográfica transesofágica satisfatória após 45 dias, ou para uso permanente da varfarina com razão normalizada internacional (RNI) alvo entre 2 e 3. O grupo que suspendeu anticoagulação apresentou um menor risco de hemorragia e redução do risco relativo de 38%, demonstrando não inferioridade da intervenção percutânea para o desfecho composto por AVC, embolia sistêmica e morte cardiovascular (Reddy et al., 2013).

O controle da frequência cardíaca em pacientes com FA demonstrou redução das internações e melhora dos sintomas, e o controle farmacológico é alcançado com betabloqueadores, digoxina, bloqueadores dos canais de cálcio não diidropiridínicos (verapamil, diltiazem) e amiodarona (Hindricks et al., 2021). Para a escolha do medicamento, deve ser considerado as características do paciente, grau de sintomas do paciente, o estado hemodinâmico, função ventricular, os fatores precipitantes da FA, risco de eventos adversos e preferências do paciente (Li et al., 2020; Magalhães et al., 2016).

Pacientes com FA possuem risco cinco vezes maior de acidente vascular cerebral (AVC) (Hindricks et al., 2021) sendo a anticoagulação recomendada para estes pacientes. É recomendado avaliar o risco de AVC e o risco de sangramento, antes de iniciar o uso de anticoagulante oral, mesmo que estes escores de avaliação não apresentem um alto valor preditivo (Li et al., 2020).

Para estimar o risco de AVC, vários modelos de avaliação de risco foram desenvolvidos. O CHADS2, um esquema de risco de AVC que compreende uma combinação de fatores de risco, foi desenvolvido em 2001 e durante uma década foi utilizado pelos prescritores (Bhatt and Fischer, 2015). Esse método simplificado, mas clinicamente útil, demonstrou ter valor preditivo para quantificar o risco de AVC para pacientes com FA, sendo que uma pontuação alta corresponde a um risco maior de AVC (Gage et al., 2001).

Com o objetivo de melhorar a estratificação de risco de AVC em pacientes com FA e considerando que o CHADS2 categorizava a maior proporção dos pacientes como risco intermediário, foram incluídos outros critérios de risco que resultou no esquema de Birmingham 2009 (acrônimo CHA2DS2-VASc) que possibilitou melhor valor preditivo para tromboembolismo, com baixas taxas de eventos em indivíduos de baixo risco que não precisam de terapia anticoagulante e redução da proporção de sujeitos na categoria de risco intermediário (Lip et al., 2010). O quadro 2 apresenta o acrônimo CHA2DS2-VASc e os fatores de risco avaliados e suas respectivas pontuações.

O CHA2DS2-VASc tem um desempenho modesto na previsão de pacientes de alto risco que irá sustentar eventos tromboembólicos, mas aqueles identificados como de baixo risco, pontuação 0 para homens e 1 para mulheres, de forma consistente têm baixas taxas de acidente vascular cerebral isquêmico ou mortalidade (<1% / ano) e não precisam de qualquer tratamento de prevenção de AVC (Hindricks et al., 2021). Conforme as diretrizes Americana e Europeia, pacientes com pontuação CHA2DS2-VASc ≥ 2 em homens ou ≥ 3 em mulheres, possuem recomendação de uso de anticoagulação oral para prevenção de AVC (Hindricks et al., 2021; January et al., 2019).

Anticoagulação oral dever ser avaliada individualmente com base na preferência do paciente, benefício clínico e risco de sangramento nos pacientes com pontuação CHA2DS2-VASc de 1 em homens ou 2 em mulheres (Hindricks et al., 2021).

Quadro 2. Escore de CHA2DS2-VASc utilizado para avaliação de risco para fenômenos tromboembólicos em pacientes com Fibrilação Atrial (Adaptado de (Magalhães et al., 2016).

	CHA2 DS2 -VASc – Fatores de Risco e definições	Pontuação
C	Congestive heart failure/left ventricular dysfunction (ICC/ disfunção ventricular esquerda)	1
H	Hypertension (hipertensão)	1
A	Age \geq 75 yrs (Idade \geq 75 anos)	2
D	Diabetes mellitus (diabetes melito)	1
S	Stroke/transient ischaemic attack/TE (histórico de AVC/AIT/TE)	2
V	Vascular disease (prior myocardial infarction, peripheral artery disease or aortic plaque) (Doença Vascular)	1
A	Age 65–74 yrs (Idade 65-74 anos)	1
Sc	Sex category (i.e. female gender) (Sexo feminino)	1

ICC: Insuficiência Cardíaca Congestiva; AVC: Acidente Vascular Cerebral; AIT: Acidente Isquêmico Transitório; TE: Tromboembolismo.

O risco de sangramento em pacientes com FA pode ser avaliado pelo HAS-BLED (Lip et al., 2010), escore mais empregado na atualidade, onde uma pontuação \leq 2 representa baixo risco de sangramento enquanto uma pontuação \geq 3 coloca o paciente em alto risco de sangramento. Esse escore não é utilizado para contraindicar o uso de anticoagulante, mas aponta potenciais fatores de risco reversíveis e condutas necessárias para reduzir o risco de sangramento, tornando o tratamento mais seguro, além de identificar os pacientes que necessitam de um acompanhamento clínico mais frequente (Hindricks et al., 2021; Magalhães et al., 2016). O quadro 3 apresenta o acrônimo HAS-BLED,

e as variáveis clínicas empregadas para identificação de pacientes com risco de hemorragia pelo uso de anticoagulante oral.

Quadro 3. Escore HAS-BLED utilizado para identificação de pacientes com risco de sangramento/hemorragia pelo uso de anticoagulante oral (Adaptado de Magalhães et al., 2016).

CHA2 DS2 -VASc – Fatores de Risco e definições	Pontuação
H Hypertension (hipertensão)	1
A Abnormal renal or liver function (1 point each) (alteração da função renal ou hepática)	1 ou 2
S Stroke (AVC)	2
B Bleeding (sangramento prévio)	1
L Labile INRs (labilidade de RNI)	2
E Elderly (e.g. age > 65 years) (idade avançada)	1
D Drugs or alcohol (1 point each) (uso de drogas ou álcool)	1 ou 2

AVC: Acidente Vascular Cerebral; INR: *International Normalized Ratio*; RNI: razão normalizada internacional.

3.4 Antagonista de vitamina K versus anticoagulantes diretos

O uso de anticoagulante oral é a alternativa farmacológica para evitar eventos tromboembólicos em pacientes com FA, estes medicamentos podem ser da classe dos Antagonistas de Vitamina K (AVK) ou anticoagulantes diretos (inibidores do fator Xa ativado e inibidores do fator IIa) (Verheugt and Granger, 2015).

Os AVK, foram descobertos há mais de 60 anos e são representados pelos fármacos varfarina, acenocoumarol, femprocumona e fluindiona. Varfarina é a representante da classe mais prescrita mundialmente e quando comparada com placebo ou controle (aspirina e/ou dose baixa de varfarina), apresentou redução do risco de AVC em 64% e mortalidade por todas as causas em 26% (Hart et al., 2007).

Durante muitos anos, os AVK foram a terapia de escolha para prevenção de AVC nos pacientes com FA e seguem sendo a única alternativa farmacológica que apresenta benefício e segurança nos pacientes com FA valvar, ou seja, com válvula cardíaca mecânica ou com estenose mitral moderada ou grave (Andrade et al., 2020; Hindricks et al., 2021; January et al., 2019; Magalhães et al., 2016).

A varfarina é relativamente segura e efetiva na redução de AVC e mortalidade em pacientes com FA não valvar; no entanto, na prática apresenta algumas características que dificultam seu uso como: início de ação lento, variabilidade farmacocinética, interações com alimentos e medicamentos (Amerena and Ridley, 2017). Por apresentar estreita faixa terapêutica, o uso de varfarina requer monitoramento periódico e frequente, fator que pode interferir na adesão ao tratamento e qualidade de vida dos pacientes (Barrios et al., 2019; Benzimra et al., 2018). A dose de manutenção deve ser ajustada de acordo com a razão normalizada internacional (RNI), que é um método de calibração do tempo de protrombina, sendo o exame mais utilizado para controle de anticoagulação (Amerena and Ridley, 2017; Chan et al., 2020; Stacy and Richter, 2018).

A faixa adequada de RNI para uma anticoagulação eficaz e segura para pacientes com fibrilação atrial está compreendida entre 2-3, sendo que <2 , há um risco aumentado de acidente vascular cerebral e >3 representa um possível risco de sangramento. Para pacientes com prótese valvar metálica, a faixa recomendada é de 2,5-3,5 (Amerena and Ridley, 2017).

Alternativas terapêuticas aos AVK eram esperadas há muito tempo e os DOACs preencheram essa lacuna, revolucionando a prevenção de AVC nos pacientes com fibrilação atrial não valvar, pois superam as limitações da varfarina, oferecendo benefícios importantes que podem melhorar a qualidade de vida dos pacientes e de seus cuidadores (López-López et al., 2017).

Os DOACs foram aprovados em 2008 na Europa, posteriormente em vários outros países, inclusive no Brasil. Os representantes desta classe que possuem indicação para uso em pacientes com FA não valvar são: edoxabana, rivaroxabana, apixabana (inibidores do fator Xa) e dabigatrana (inibidores do

fator IIa) (Stacy and Richter, 2018). Estes medicamentos têm rápido início de ação, de modo que dentro de uma a duas horas após a administração a anticoagulação total é alcançada. Além disso, apresentam perfil farmacocinético previsível, interações mínimas com alimentos, pouca interação com outros medicamentos e são administrados em doses fixas diárias, sem requerer monitoramento (Amerena and Ridley, 2017). No entanto, o custo dos DOACs é substancialmente maior do que da varfarina, sendo uma barreira para ampliar o uso destes fármacos (López-López et al., 2017; Verdecchia et al., 2016). O custo superior aos dos antagonistas da vitamina K traz algumas implicações clínicas relevantes. A suspensão terapêutica por restrições econômicas, mesmo quando transitória, coloca o paciente em risco de eventos tromboembólicos (Armaganijan et al., 2017).

No Brasil, a varfarina é a única representante dos AVK disponível para comercialização e está disponível nas farmácias das redes básicas da maioria dos municípios. Havendo necessidade de aquisição por desembolso direto, o investimento é, no mínimo, onze vezes menor, quando comparado com qualquer medicamento de referência da classe dos DOACS (Quadro 4).

Quadro 4. Preços dos representantes dos anticoagulantes diretos e varfarina, para tratamento mensal.

Medicamento	Referência/ Apresentação	Preço (PMC)	Preço Genérico (PMC)
Anticoagulantes Diretos (DOAC)			
Dabigatran	Pradaxa® 150mg 60 cmp	R\$ 333,31	-
Rivaroxabana	Xarelto® 20mg 28 cmp	R\$ 311,08	R\$202,21
Apixabana	Eliquis® 5mg 60 cmp	R\$ 332,93	-
Edoxabana	Lixiana® 60mg 30 cmp	R\$ 369,22	-
Antagonista Vitamina K (AVK)			
Varfarina	Marevan® 5 mg 30cmp	28,06	R\$ 15,76

cmp: comprimido; PMC: preço máximo ao consumidos. Fonte: Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos – CMED (04/09/2021).

Somente os medicamentos rivaroxabana e varfarina têm disponível opção de genéricos, sendo que se considerado o preço da varfarina genérico, os DOACs apresentam preço no mínimo vinte vezes superior. O preço do tratamento foi estimado para um mês de tratamento, considerando os valores da Câmara de Regulação do Mercado de Preços (CMED) da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), considerando o ICMS de 18%.

Algumas limitações dos DOACs incluem: potencial para dosagem subterapêutica, adesão reduzida devido à falta de monitoramento regular, experiência limitada para reverter os efeitos anticoagulantes e o potencial para erros de prescrição devido à falta de familiaridade (Barr and Epps, 2019; Verheugt and Granger, 2015). Em vista da meia-vida mais curta com DOACs, a baixa adesão do paciente também se traduz em um maior risco de acidente vascular cerebral e mortalidade (Freedman et al., 2016).

Os ensaios clínicos randomizados pivotais fase III que compararam a eficácia e segurança dos DOACs na prevenção de AVC/embolia sistêmica em pacientes com FA demonstraram não inferioridade e menor risco de sangramento, quando comparados com dose ajustada de varfarina (Connolly et al., 2009; Giugliano et al., 2013; Granger et al., 2011; Patel et al., 2011). Meta-análise destes quatro estudos com 42.411 pacientes recebendo DOAC e 29.272 recebendo AVK confirmou que os DOACs reduzem AVC ou eventos embólicos sistêmicos em 19% (RR:0.81; IC95% 0.73-0.91), hemorragia intracraniana em 52% (RR:0.48; IC95% 0.39-0.59) e todas as causas de mortalidade em 10% (RR:0.90; IC95% 0.85-0.95), quando comparados com varfarina. No entanto, os estudos demonstraram que o sangramento gastrointestinal é maior com dabigatrana 150 mg (RR:1.48; IC95% 1.19-1.86), rivaroxabana (RR:1.61; IC:1.30-1.99) e edoxabana (RR:1.23; IC95% 1.02-1.50) (Ruff et al., 2014).

Com base nos resultados dos estudos, as diretrizes europeia, americana e canadense recomendam o uso dos DOACs como primeira escolha para pacientes com fibrilação atrial não valvar. Considerando que pacientes com disfunção renal em estágio final foram excluídos dos ECRs, todas diretrizes recomendam avaliação da função renal antes do início do tratamento com

DOACs e regimes de dose reduzida com base na eficácia, segurança e características de cada fármaco (Andrade et al., 2020; Hindricks et al., 2021; January et al., 2019).

Estudo com dados secundários demonstrou que a preferência dos pacientes com FA com relação ao anticoagulante pode diferir da perspectiva dos médicos ou das diretrizes clínicas. Considerando anticoagulantes com benefício clínico semelhante, atributos de conveniência como frequência de administração, interações com medicamentos/alimentos e necessidade de monitoramento foram considerados importantes para preferência dos pacientes (Wilke et al., 2017).

3.5 Desfechos relatados pelo paciente

O termo *Patient reported outcome* (PROs) agrupa as diversas medidas de qualquer aspecto da condição de saúde que provenham diretamente do próprio paciente. Geralmente são medidas de autorrelato sem intermédio da interpretação da resposta do paciente pelo clínico ou qualquer outra pessoa, ou seja, livre do viés de classificação de observadores (Basch and Dueck, 2016).

Os PROs podem ser utilizados em diferentes contextos clínicos. Na prática clínica auxiliam na identificação de sintomas, dificuldades e necessidades dos pacientes, apoiando uma tomada de decisão compartilhada entre médico e paciente. Também podem contribuir no desenvolvimento de novas tecnologias de saúde; dessa forma, ensaios clínicos que avaliam estas tecnologias cada vez mais incorporam resultados auto-relatados, como forma de avaliar a magnitude dos benefícios do tratamento. Nos estudos do "mundo real", os PROs colaboram na avaliação das necessidades de cuidados de saúde dos pacientes, aceitabilidade das novas tecnologias, preferência, adesão e fatores relacionados (Brédart et al., 2014; Patrick et al., 2007).

Os PROs medem um conceito específico ou constructo da perspectiva do paciente, incluindo qualidade de vida relacionada a saúde (HRQOL-*health-related quality of life*), sintomas, funcionalidade, utilidade e adesão ou conhecimento da terapia (Anker et al., 2014)

A indústria farmacêutica reconheceu a importância de considerar os PROs juntamente com os biomarcadores de melhora da saúde, ficando clara a diferença entre resultados de saúde e resultados do tratamento; criando a necessidade de medidas de desfechos relatados pelo paciente (PROMs - *patient-reported outcome measures*) identificáveis, válidas e confiáveis (Weldring and Smith, 2013).

Os PROs podem ser usados como um desfecho primário ou como um desfecho secundário de um estudo, enquanto uma PROM é a mensuração do PRO (Nguyen et al., 2020; Weldring and Smith, 2013). As PROMs podem ser ferramentas ou instrumentos, que podem medir a condição de saúde dos pacientes e qualidade de vida relacionada à saúde. Frequentemente essas ferramentas são questionários autopreenchidos pelo paciente e podem ser de dois tipos: específico da doença ou genérico; os primeiros são elaborados para avaliar os sintomas e impacto numa condição específica, já os genéricos consideram aspectos gerais, como autocuidado e mobilidade (Black, 2013; Weldring and Smith, 2013)

Conforme Black, N. (2013) o uso rotineiro de PROMs tem o potencial para ajudar a transformar a saúde, não só na tomada de melhores decisões entre pacientes e médicos, mas também permite comparar o desempenho dos serviços de saúde, estimulando melhorias.

3.6 Adesão

A OMS (Sabaté, 2003) descreve adesão como “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”. A adesão é multifacetada, baseada na crença dos pacientes na eficácia de um tratamento, na compreensão dos pacientes sobre a gravidade de sua doença e na capacidade de controlar os sintomas, utilizando este tratamento (Cramer et al., 2008).

Para Vrijens et al., (2012) adesão pode ser definida como um processo pelo qual os pacientes tomam os seus medicamentos prescritos, composto por

três componentes quantificáveis e operacionais: iniciação, implementação e descontinuação. Essas fases englobam o conceito de persistência, que é frequentemente utilizado de forma intercambiável na literatura com o termo adesão; no entanto, estes termos podem ser mutuamente excludentes. Persistência é o período entre o início do tratamento (iniciação) e a última dose (descontinuação), enquanto adesão é o ato de seguir continuamente a recomendação do tratamento pelo período prescrito. Portanto, um paciente considerado persistente com o medicamento prescrito não se qualifica necessariamente como um paciente aderente (Cramer et al., 2008; Vrijens et al., 2012). De modo geral, o paciente é considerado aderente se tomar o medicamento prescrito mais de 80% das vezes (Sabaté, 2003).

A falta de uniformidade e transparência com que os termos e conceitos relacionados a adesão são descritos na literatura e a evolução deste conceito ao longo do tempo dificulta a elaboração de comparações significativas entre os estudos (Ahmed and Aslani, 2014).

Conforme a OMS, a adesão é determinada pela interação de diversos fatores, classificados em cinco dimensões (Sabaté, 2003):

- (i) Socioeconômicos: idade, etnia, baixa nível socioeconômico, pobreza, analfabetismo, baixo nível de escolaridade, desemprego, falta de rede de apoio, distância do centro de tratamento e condição instável de vida;
- (ii) Relacionados à terapia: complexidade do regime farmacológico, efeitos adversos, duração do tratamento, falha terapêutica prévia, frequente mudança no tratamento, efeitos benéficos e imediatos;
- (iii) Relacionados ao paciente: recursos, conhecimento, atitude, crenças, percepção e expectativas do paciente;
- (iv) Relacionados à condição de saúde/doença: gravidade dos sintomas, nível de deficiência (física, psicológica, social e profissional), importância do seguimento do tratamento e prioridade de adesão, depressão e abuso de álcool e drogas;
- (v) Relacionados ao profissional, ao serviço de saúde e/ou à equipe de saúde: distribuição ineficiente de medicamentos, serviços de saúde

com reembolso inadequado, pouca capacidade de educar os pacientes, falta de conhecimento e treinamento para profissionais de saúde sobre adesão e no gerenciamento de doenças crônicas.

Estudos demonstram que a não adesão aos AVKs parece mais prevalente entre os pacientes mais jovens, com menor status socioeconômico e menos informados sobre sua doença e medicamento prescrito. Fatores comportamentais, depressão, doença psiquiátrica, qualidade de vida prejudicada devido a comorbidades, abuso de álcool e drogas, assim como a percepção negativa com relação ao risco de sangramento e piora das condições de saúde contribuem para não adesão de AVKs (Arnsten et al., 1997; Platt et al., 2008; Raparelli et al., 2017).

Em geral, os fatores identificados de não adesão para os DOACs são de natureza clínica e sociodemográfica. Pacientes jovens do sexo masculino são mais propensos a não aderir (Harper et al., 2018). Comorbidades como insuficiência cardíaca congestiva, doença pulmonar obstrutiva crônica, diabetes, doença cardiovascular, depressão e abuso de álcool estão associadas a uma pior adesão a DOACs (Abdou et al., 2016).

O custo do medicamento também deve ser considerado como uma das causas que interferem na adesão ao tratamento. Esse fator pode ser uma barreira para a adesão principalmente nos países em desenvolvimento, onde o acesso aos medicamentos é muitas vezes restrito (Ávila et al., 2011).

Para a promoção da adesão é essencial que as expectativas do paciente sobre o tratamento sejam gerenciadas, que os pacientes sejam informados sobre as opções de tratamento, como aderir e consequências potenciais da não adesão (Hindricks et al., 2021).

Evidências demonstram que a adesão aos medicamentos em doenças crônicas é dependente do tempo e diminui consistentemente após os primeiros três meses de tratamento (Osterberg and Blaschke, 2005). A não adesão ao tratamento crônico com anticoagulantes aumenta os riscos de complicações isquêmicas e hemorrágicas (Diener et al., 2017). Portanto, maiores esforços são necessários para apoiar o paciente a fim de aumentar a adesão e dar continuidade aos anticoagulantes orais a longo prazo, seja com recursos de

decisão, medidas educacionais ou aconselhamento ao paciente (Freedman et al., 2016).

3.6.1 Instrumentos de avaliação da adesão ao tratamento

Uma variedade de métodos indiretos e diretos podem ser usados para medir a adesão. Os métodos mais utilizados para mensurar a adesão de medicamentos, suas vantagens e limitações podem ser visualizados no Quadro 5. Cada método tem pontos fortes e limitações e nenhum método é considerado padrão-ouro. Portanto, uma combinação de técnicas usadas simultaneamente poderia fornecer uma medida mais confiável de adesão (Osterberg & Blaschke, 2005; Vrijens & Heidbuchel, 2015).

Para os AVKs, a adesão pode ser mensurada pelo método direto, através do RNI, sendo que uma única mensuração indicará se o anticoagulante foi ou não administrado recentemente. A longo prazo pode-se utilizar o TTR (do inglês, *time in therapeutic range*) ou em português, tempo de intervalo terapêutico, para avaliar a qualidade da anticoagulação com AVKs (Abdou et al., 2016).

O TTR pode ser quantificado através do cálculo da porcentagem de valores de RNI que estão dentro do intervalo terapêutico em determinado período de tempo ou através do método de interpolação linear de Rosendaal. O método de Rosendaal assume uma relação linear entre dois valores consecutivos de RNI, atribuindo um valor de RNI para cada dia entre os testes, possibilitando calcular o número de dias em intervalo terapêutico, sendo adequado um TTR > 70% (Hindricks et al., 2021; Rosendaal et al., 1993).

Apesar do TTR oferecer aos profissionais de saúde oportunidade para avaliar adesão individual dos pacientes em uso de AVKs, este método tem suas limitações, pois outros fatores podem contribuir para um baixo valor de TTR (genética, uso de outros medicamentos), além de ter custo elevado e ser inconveniente para os pacientes por envolver frequentes coleta de sangue para obtenção do RNI (Abdou et al., 2016).

Quadro 5. Métodos utilizados para mensurar adesão ao tratamento farmacológico (Adaptado de: Abdou et al., 2016; Oliboni and Castro, 2017; Osterberg and Blaschke, 2005).

Métodos	Vantagens	Limitações
Diretos		
Níveis plasmáticos de fármacos/metabólitos e marcadores biológicos no sangue	Preciso; em ensaios clínicos pode ser utilizado para mensurar placebo; permite determinação concentração do medicamento	Não disponível para todos os fármacos; alto custo, invasivo, podem dar uma falsa impressão de adesão, falta de disponibilidade de testes reproduzíveis e confiáveis.
Observação direta da terapia	Preciso, simples	Paciente pode esconder comprimidos na boca e depois descartá-los. Impraticável na rotina
Indiretos		
Questionário autorrelatado pelo paciente	Questionários validados disponíveis, fácil de aplicar, baixo custo, adequado para uso na prática clínica, possibilidade de união de dados sociais, situacionais e comportamentais.	Resultados facilmente distorcidos pelo paciente por viés de memória e desejabilidade social (desejo de dar a resposta correta), validação do instrumento é para um grupo específico de pacientes.

Métodos	Vantagens	Limitações
Contagem de comprimidos	Adequado para uso na prática clínica, preciso, fácil de aplicar e baixo custo	Dados facilmente alterados pelo paciente (ex: descarte de comprimido), depende do paciente apresentar todos medicamentos, não há garantia de que o medicamento tenha sido administrado.
Base de dados administrativa de dispensação de medicamento	Objetivo e fácil de obter dados, mais apropriado para estudos de uso de medicamentos crônicos, sem inconvenientes para o paciente, demonstra tendência populacional de persistência e adesão.	Uma retirada de medicamento não é equivalente a ingestão de medicamentos; depende da codificação correta dos bancos de dados, não considera outras fontes de aquisição dos medicamentos (subestimação).
Monitorização eletrônica da administração de medicamentos (MEMS)	Método mais moderno e fidedigno, avalia o uso do medicamento em tempo real, padrão ouro para ensaios clínicos randomizados	Mede quantas vezes o dispositivo foi aberto e não consumo de medicamento, alto custo e requer frascos especiais, não é adequado para todas as pessoas e formas farmacêuticas.

Os questionários autorrelatados pelos pacientes que avaliam adesão podem ser genéricos ou específicos de uma doença, e a escolha depende da disponibilidade de uma versão adaptada ao cenário em que será aplicado. Em 2014, foram identificados 43 questionários de adesão, validados em diferentes populações em uso de diferentes classes de medicamentos. (Nguyen et al., 2020). Apesar do número grande de opções não foi estabelecido nenhum padrão-ouro para mensuração da adesão (Nguyen et al., 2014; Uchmanowicz et al., 2019).

Em estudos que avaliam a adesão de anticoagulantes em pacientes com FA, a escala de Morisky é o questionário mais frequentemente utilizado (Uchmanowicz et al., 2019). A versão original desta escala foi desenvolvida em 1986 e conhecida como Morisky-Green (TMG) é o método mais rápido de aplicar e pontuar, medindo a não adesão por meio de quatro perguntas e identificando a não adesão intencional e não intencional (Morisky et al., 1986).

A partir da TMG, surgiu a Escala de adesão terapêutica de quatro itens de Morisky (MMAS-4) que possui um intervalo de pontuação de zero a quatro. A MMAS-4 é bastante utilizada para avaliação de adesão durante o exame clínico; no entanto, é considerada uma escala insuficiente para avaliar a totalidade dos domínios do constructo de não-adesão aos medicamentos (Morisky et al., 1990; Morisky and DiMatteo, 2011).

Em 2008 os mesmos autores da MMAS-4, desenvolveram a escala de adesão terapêutica de oito itens de Morisky (MMAS-8), que possui mais validade e confiabilidade que a MMAS-4 para pacientes com doenças crônicas. Os itens adicionados avaliam o comportamento com relação ao uso do medicamento (subdose e esquecimento) identificando as barreiras de adesão. Essa escala possui sete itens com resposta do tipo sim ou não e no último item utiliza uma escala tipo Likert de cinco pontos (Morisky et al., 2008; Oliboni and Castro, 2017). Para o uso das escalas de Morisky há necessidade de autorização, a qual é paga, o que é um fator limitante para sua utilização nos estudos (Oliboni and Castro, 2017).

O questionário *Brief Medication Questionnaire* (BMQ) divide-se em três diferentes domínios que identificam barreiras à adesão: domínio de regime

terapêutico para não-adesão potencial; domínio de crença e o domínio de memória/recordação. Mais de uma resposta afirmativa no domínio regime terapêutico indica potencial não-adesão ao tratamento prescrito e a presença de mais de uma resposta afirmativa nos domínios crença e recordação, indicam rastreamento positivo para barreiras de crenças e recordação, respectivamente (Svarstad et al., 1999).

O método da contagem de comprimido é uma medida que conta o número de unidades remanescentes entre duas consultas/visitas agendadas. Este número é reduzido do número total de unidades dispensadas para o paciente e dividido pelo número de doses diárias prescritas, vezes o número de dias entre as consultas, obtendo-se a taxa de adesão. O valor de corte para diferenciar adesão e não adesão, neste caso, é gerado arbitrariamente. Isso pode levar a discrepâncias em determinar a adesão do paciente e comparar a adesão aos medicamentos entre os estudos (Lam and Fresco, 2015).

Pergunta direta sobre o número de doses não tomadas em determinada unidade de tempo, também pode ser utilizada como método para mensurar adesão. No entanto, esta medida pode superestimar a adesão, pelo potencial viés de memória, além dos pacientes tenderem a responder de modo favorável para atender as expectativas do entrevistador (Chesney, 2003; Wagner and Miller, 2004).

Bases de dados administrativas com registro das dispensações são importantes para avaliar adesão, persistência ou descontinuação a nível populacional (Abdou et al., 2016). Existem muitas fórmulas para cálculo de adesão e não se pode assumir que todas as fórmulas sejam equivalentes. O quadro 6 demonstra as medidas mais utilizadas no cálculo de adesão/persistência e suas respectivas fórmulas.

As medidas utilizadas para avaliar a adesão de medicamentos a partir de dados administrativos pode ser dicotômica (adesão/não adesão) ou contínua. Para medida dicotômica, normalmente avaliação é realizada pelo método limiar, que conta o número de dias para os quais o paciente teve o medicamento disponível, sendo que este limiar normalmente é $\geq 80\%$, dentro do período avaliado (McCaffrey III, 2013). O limiar irá depender da classe terapêutica ou

população de pacientes. Estudo realizado na Korea demonstrou que PDC acima de 90% melhora a eficácia da terapia com DOACs, sem comprometer a segurança (Kim et al., 2020). Já as medidas contínuas podem ser determinadas pelo método de sequência de renovação da prescrição e método de proporção de dias cobertos (McCaffrey III, 2013).

Quadro 6. Medidas utilizadas para mensurar adesão em bases de dados administrativos (Adaptado de: McCaffrey, 2013).

Medida de adesão	Fórmula para cálculo
MPR - Razão da posse do medicamento	Suprimentos diários / Dias no período de avaliação
CMA – Medida contínua da aquisição do medicamento	Suprimento dos dias cumulativos do medicamento obtido / total de dias para o término do período de observação
CMG – Medida contínua dos intervalos no medicamento	Total de dias de intervalos no tratamento / Total de dias até o término do período de observação
PDC – Proporção de dias cobertos	(Total de dias de suprimento / Total de dias avaliados) x100%
MRA – Adesão à renovação da prescrição do medicamento	(Total de dias de suprimento / Total de dias avaliados) x100%

O PDC e o MPR são as medidas mais utilizadas para avaliação de adesão a partir de dados administrativos, sendo que em comparação com o MPR, o PDC é uma estimativa mais conservadora de adesão, pois se concentra na 'cobertura', em vez de dias de fornecimento (Uchmanowicz et al., 2019).

O princípio básico do Medication Events Monitoring System (MEMS), é registrar através de um microprocessador embutido, a hora e data toda vez que um paciente abre o dispositivo contendo os medicamentos, supondo que o paciente realizou administração do medicamento naquele momento. O tamanho do dispositivo pode ser um obstáculo, fazendo com que os pacientes

substituíam o dispositivo por outro frasco, ou não transportem o mesmo quando saem de casa, interferindo na aferição da adesão. Além disso os pacientes precisam ser treinados e compreender como utilizar o MEMS para evitar o uso incorreto, resultando em categorização errônea da adesão (Lam and Fresco, 2015).

3.7 Qualidade de vida

As inovações tecnológicas da medicina trazem como benefício o aumento de expectativa de vida da população, não somente para pacientes saudáveis, mas também para os pacientes com doenças crônicas, visto que as opções terapêuticas, reduzem sintomas e retardam o curso natural da doença. Assim, passou a ser relevante disponibilizar maneiras de avaliar como as pessoas estão vivendo estes anos “ganhos”, principalmente a partir da década de 70, quando a qualidade de vida passou a ser utilizada formalmente como um desfecho de saúde (Fleck, 2008).

A qualidade de vida tem objetivo de conhecer as dificuldades de viver com uma doença, a avaliação destas dificuldades pode ser subjetiva e multidimensional (Almeida et al., 2011). Segundo, The World Health Organization Quality of Life assessment – WHOQOL, a qualidade de vida pode ser definida como: “a percepção do indivíduo acerca de sua posição na vida, no contexto da cultura e no sistema de valores nos quais vive e em relação a seus objetivos, expectativas, padrões e preocupações” (WHOQOL, 1995). Considerando a definição é nítido que o que está em questão não é a natureza objetiva do meio ambiente, do estado funcional ou do estado psicológico, ou ainda como o profissional de saúde ou um familiar avalia essas dimensões, o que está sendo avaliado é a percepção do paciente (Almeida et al., 2011; Fleck, 2000).

O uso crônico de anticoagulantes orais pode influenciar na percepção do paciente quanto à sua qualidade de vida, principalmente, porque o paciente é submetido a um tratamento que não traz nenhum benefício sintomático e agrega risco de sangramento, o que na percepção do paciente pode superar os benefícios da prevenção de evento tromboembólico (Almeida et al., 2011).

Estudos demonstraram que o uso de anticoagulante AVK não reduz a qualidade de vida em pacientes com FA, exceto se ocorrer episódio de sangramento (Kooistra Hilde A.M. et al., 2016; Lancaster et al., 1991). No entanto, também é relatado que as modificações no estilo de vida, podem ter um impacto negativo na qualidade de vida (Ynsaurriaga et al., 2014). Além disso, não manter os níveis de RNI próximos às metas recomendadas tem sido associado à aumento da ansiedade e pior qualidade de vida (Soliman Hamad et al., 2009).

Estudo brasileiro demonstrou que algumas variáveis demográficas e clínicas como: evento hemorrágico prévio, presença de comorbidades, interações medicamentosas com fármacos que aumentam o efeito anticoagulante, baixa escolaridade e pacientes na faixa etária ≤ 40 e ≥ 65 anos, tiveram efeito negativo na qualidade de vida dos pacientes em uso crônico de anticoagulante oral (Almeida et al., 2011).

É provável que os DOACs possam ser associados a uma melhor qualidade de vida, considerando que muitas das características desta classe terapêutica pode ser convenientes para os pacientes, embora a experiência clínica com estes fármacos ainda seja muito limitada e existam poucos dados sobre o efeito dos DOACs na qualidade de vida (Ynsaurriaga et al., 2014).

3.7.1 Instrumentos de Avaliação da Qualidade de Vida

Para mensurar qualidade de vida é comum o uso de instrumentos complexos compostos por itens, escalas e domínios. A elaboração destes instrumentos é um desafio, devido a dificuldade de definir constructos subjetivos, influenciados por características temporais e culturais (Fleck, 2000).

A qualidade de vida em pacientes em uso de anticoagulante pode ser medida através de instrumentos genéricos e específicos para a doença. Idealmente instrumentos genéricos e específicos podem fornecer informações complementares (Samsa et al., 2004).

Os instrumentos genéricos avaliam ao mesmo tempo vários domínios e dimensões, podem ser usados em qualquer população e permitem

comparações entre enfermidades diferentes. Os instrumentos específicos avaliam os aspectos diretamente relacionados à condição de saúde de determinada doença em determinada população sobre determinada função ou condição (Campolina and Ciconelli, 2006).

Existem poucos instrumentos específicos que medem a qualidade de vida em pacientes anticoagulados. Para fins de pesquisa, são relevantes os instrumentos específicos que demonstram qual abordagem é superior no manejo da anticoagulação, para na prática clínica instituir intervenções que possam aumentar o tempo na faixa terapêutica e reduzir eventos tromboembólicos ou hemorrágicos (Samsa et al., 2004).

O instrumento Sawicki é um questionário estruturado contendo 40 itens para avaliar qualidade de vida relacionada ao tratamento com anticoagulante oral. Os itens foram divididos em cinco domínios relacionados ao tratamento: satisfação geral com o tratamento, autoeficácia no manejo, estresse psicológico, limitações diárias e alterações sociais. Para cada domínio, a pontuação total é dividida pelo número de itens, resultando em uma pontuação mínima de 1 e máxima de 6 em cada domínio (Sawicki, 1999). A Escala de Satisfação de Anticoagulação Duke (DASS), é uma escala de 25 itens que analisa o impacto negativo (limitações, aborrecimentos e encargos) e positivo (confiança, segurança e satisfação) da anticoagulação na qualidade de vida. Cada item possui sete possíveis respostas, com pontuação variando de 25 a 175, sendo que pontuações mais alta indicam menos satisfação, mais aborrecimentos e impacto psicológico (Samsa et al., 2004).

O questionário AF-QoL18, é específico para pacientes com FA, possui 18 itens distribuídos em três domínios: psicológico, físico e de atividade sexual. Este questionário autoaplicável possui score de 0-100, onde 0 é a pior qualidade de vida possível e 100 a melhor qualidade de vida possível (Arribas et al., 2010).

Os instrumentos genéricos podem ser questionários descritivos (psicométricos) ou medidas de utilidade (índices de preferência por estados de saúde). Existem diversos instrumentos genéricos para avaliação da qualidade

de vida, como por exemplo: Short-Form Health Survey (SF-36) e o World Health Organization Quality of Life (WHOQOL-100).

Segundo Ynsaurriaga et al., (2014) o SF-36 é um dos instrumentos genéricos mais utilizados para avaliação de qualidade de vida em pacientes em uso de anticoagulante. Este instrumento é composto por 36 itens distribuídos em oito domínios: capacidade funcional, aspectos físicos, dor, estado geral de saúde, vitalidade, aspectos sociais, aspectos emocionais, saúde mental, e uma questão de avaliação comparativa entre as condições de saúde atual e as de um ano atrás. Os valores de cada domínio são representados em uma escala que varia de zero a 100, sendo que quanto mais próximo de 100, melhor é a percepção de qualidade de vida do indivíduo (Ciconelli et al., 1999).

As medidas de utilidade ou índices de saúde, refletem a preferência do paciente a um determinado tratamento ou estado de saúde e podem ser mensuradas utilizando-se medidas diretas, que empregam técnicas de valoração e escolha, ou através de medidas indiretas que empregam questionários. As três técnicas utilizadas para medidas diretas de preferência são: o *standard gamble* (SG) ou escolha pela chance, o *time trade-off* (TTO) ou escolha pelo tempo e a escala visual analógica (EVA). Além de complexas, estas medidas apresentam processos de aplicação demorados e custosos, motivo pelo qual as medidas indiretas têm sido mais utilizadas (Campolina et al., 2011; Campolina and Ciconelli, 2006).

Os questionários são uma abordagem mais prática, e permitem descrever e calcular preferências para diversos estados de saúde. Entre os instrumentos mais conhecidos estão: EuroQol-5D (EQ-5D), *Quality of Well-Being* (QWB), SF- 6D e *Health Utility Index* (HUI) (Farias et al., 2010). As respostas dos indivíduos a estes questionários, são transformadas em medidas de utilidade através de fórmulas, algoritmos, construídos através de modelos de regressão. Os escores são baseados em preferência geralmente medidas na população geral através de um dos métodos diretos (SG, TTO ou EAV) na fase de desenvolvimento e adaptação cultural dos instrumentos (Cruz, 2010).

3.8 Revisão Sistemática e Meta-análise

A medicina baseada em evidências requer sínteses atualizadas das evidências existentes. Estudos como revisões sistemáticas (RS) e meta-análises comumente produzem a melhor evidência disponível para avaliar a efetividade, eficácia e segurança de tecnologias, sendo frequentemente utilizados para dar suporte às tomadas de decisões clínicas e às políticas de saúde (BRASIL, 2021; Moher et al., 2015).

O objetivo da RS é reunir toda a evidência que se enquadra nos critérios de elegibilidade pré especificados para responder uma questão de pesquisa, através de métodos explícitos e sistemáticos que são selecionados para minimizar o risco de viés (Higgins et al., 2021). Métodos estatísticos (meta-análise) podem ou não ser usados para analisar e resumir os resultados dos estudos incluídos na RS. Meta-análise se refere ao uso de técnicas estatísticas em uma RS para combinar os resultados de dois ou mais estudos independentes, gerando uma única estimativa de efeito (Moher et al., 2015).

A elaboração de uma revisão sistemática e meta-análise envolve a realização de algumas etapas como: definir a pergunta de pesquisa; estabelecer as palavras-chave e termos de pesquisa para elaboração da estratégia de busca, estabelecer os critérios de inclusão e exclusão (seleção); elaborar e registrar o protocolo da RS; pesquisar por referências adicionais; realizar análise crítica da qualidade metodológica dos estudos; preparar os dados para análise, realizar síntese descritiva das informações obtidas, definir se os dados coletados de cada estudo são adequados para agrupar usando métodos quantitativos (meta-análise), explorar a heterogeneidade e concluir respondendo à pergunta de pesquisa com base nos resultados encontrados (Muka et al., 2020).

As revisões sistemáticas estão sujeitas a uma série de vieses, sendo essencial que os leitores possam identificar avaliações de alta qualidade. Os checklists *Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews* (AMSTAR) (Shea et al., 2017) e *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) (Page et al., 2021), são ferramentas de avaliação crítica de RS, que auxiliam os tomadores de decisão a identificar as RS de alta qualidade.

4. OBJETIVOS

4.1 Justificativa

Fibrilação atrial é um problema de saúde global, com evidências sugerindo uma prevalência e incidência crescentes em todo o mundo, representando um enorme ônus para a saúde pública (Chugh Sumeet S. et al., 2014). Pacientes com FA apresentam risco aumentado de eventos tromboembólicos, insuficiência cardíaca, perda de produtividade, hospitalização e morte (Hindricks et al., 2021; Lippi et al., 2021).

A principal alternativa farmacológica para evitar eventos tromboembólicos em pacientes com FA não valvar é o uso de anticoagulante oral, que podem ser da classe dos antagonistas de vitamina K ou anticoagulantes diretos (Verheugt and Granger, 2015).

Desde 2008, os DOACs foram introduzidos no mercado mundial com base em sua eficácia, segurança e não inferioridade quando comparados a varfarina (Ruff et al., 2014). Estes medicamentos apresentam algumas vantagens com relação aos AVKs como: início de ação rápida, não precisam de monitoramento, menos interações com alimentos e doses fixas diárias. Apesar dos benefícios demonstrados nos estudos, o custo do tratamento é um fator limitante para o uso dos DOACs (López-López et al., 2017; Verdecchia et al., 2016).

No Brasil, o primeiro DOAC registrado foi a dabigatrana (2008) seguido pela rivaroxabana (2009), apixabana (2011) e edoxabana (2018). Estes medicamentos não constam na lista de medicamentos fornecidos pelo Sistema Único de Saúde (SUS) e, baseado nos dados disponíveis no CMED (09/2021), o custo do tratamento mensal pode variar de R\$202,21 a R\$ 369,22. Em contrapartida, a varfarina que atualmente é a única representante dos AVK com registro no Brasil, está disponível nas farmácias das redes básicas da maioria dos municípios, sendo distribuída gratuitamente.

Considerando anticoagulantes com benefício clínico semelhante, atributos de conveniência como, por exemplo, não precisar realizar monitoramento, pode inferir na preferência de alguns pacientes, enquanto

outros se sentem mais seguros com relação ao tratamento, realizando monitoramento frequente (Wilke et al., 2017). O ponto de vista do paciente acerca de sua saúde, tem sido cada vez mais valorizado, de modo a quantificar o impacto de determinada condição ou tratamento na vida da população.

Desfechos como qualidade de vida e adesão, medem um conceito específico ou constructo da perspectiva do paciente sobre o impacto da condição de saúde ou tratamento no seu bem estar (Anker et al., 2014). Estudo com dados secundários demonstrou que a preferência dos pacientes com FA, com relação ao anticoagulante pode diferir da perspectiva dos médicos ou das diretrizes clínicas.

É limitado o número de revisões sistemáticas que avaliaram os desfechos adesão e qualidade de vida em pacientes anticoagulados (Afzal S.K. et al., 2019; Ozaki et al., 2020; Prentice et al., 2020; Salmasi et al., 2020; Shehab et al., 2019) e até o momento nenhuma revisão sistemática comparou uso dos anticoagulantes orais AVK e DOAC em pacientes com fibrilação atrial não valvar para estes desfechos.

4.2 Objetivos

4.2.1 Objetivo geral

Avaliar se pacientes com FA não valvar em uso de DOACs quando comparados como pacientes em uso de AVK apresentam melhor adesão ao tratamento e qualidade de vida.

4.2.1 Objetivos Específicos

- Sumarizar os resultados dos estudos de adesão ao tratamento por delineamento e método utilizado para mensuração;
- Comparar a proporção de pacientes aderentes no grupo DOAC e VKA;
- Avaliar se o período de medição do desfecho (6 e 12 meses), uso prévio de anticoagulante e qualidade metodológica dos estudos interferem nos resultados de adesão ao tratamento;

- Sintetizar os resultados de qualidade de vida por tipo questionário utilizado.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Abdou JK, Auyeung V, Patel JP, Arya R. Adherence to long-term anticoagulation treatment, what is known and what the future might hold. *Br J Haematol* 2016;174:30–42. <https://doi.org/10.1111/bjh.14134>.

Afzal S.K., Hasan S.S., Babar Z.U.-D. A systematic review of patient-reported outcomes associated with the use of direct-acting oral anticoagulants. *Br J Clin Pharmacol* 2019. <https://doi.org/10.1111/bcp.13985>.

Ahmed R, Aslani P. What is patient adherence? A terminology overview. *Int J Clin Pharm* 2014;36:4–7. <https://doi.org/10.1007/s11096-013-9856-y>.

Almeida G de Q, Noblat L de A, Passos LCS, do Nascimento HF. Quality of Life analysis of patients in chronic use of oral anticoagulant: an observational study. *Health Qual Life Outcomes* 2011;9:91. <https://doi.org/10.1186/1477-7525-9-91>.

Amerena J, Ridley D. An Update on Anticoagulation in Atrial Fibrillation. *Heart Lung Circ* 2017;26:911–7. <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2017.05.131>.

Andrade JG, Aguilar M, Atzema C, Bell A, Cairns JA, Cheung CC, et al. The 2020 Canadian Cardiovascular Society/Canadian Heart Rhythm Society Comprehensive Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation. *Can J Cardiol* 2020;36:1847–948. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2020.09.001>.

Anker SD, Agewall S, Borggrefe M, Calvert M, Jaime Caro J, Cowie MR, et al. The importance of patient-reported outcomes: a call for their comprehensive integration in cardiovascular clinical trials. *Eur Heart J* 2014;35:2001–9. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu205>.

Armaganijan D, Armaganijan LV, Staico R. Terapias anticoagulantes na doença renal crônica. *Rev Soc Cardiol Estado São Paulo* 2017;27:f:238-1:242.

Arnsten JH, Gelfand JM, Singer DE. Determinants of compliance with anticoagulation: A case-control study. *Am J Med* 1997;103:11–7. [https://doi.org/10.1016/s0002-9343\(97\)90048-6](https://doi.org/10.1016/s0002-9343(97)90048-6).

Arribas F, Ormaetxe JM, Peinado R, Perulero N, Ramírez P, Badia X. Validation of the AF-QoL, a disease-specific quality of life questionnaire for patients with atrial fibrillation. *Eur Eur Pacing Arrhythm Card Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol* 2010;12:364–70. <https://doi.org/10.1093/europace/eup421>.

Ávila CW, Aliti GB, Feijó MKF, Rabelo ER. Adesão farmacológica ao anticoagulante oral e os fatores que influenciam na estabilidade do índice de normatização internacional. *Rev Lat Am Enfermagem* 2011;19:18–25. <https://doi.org/10.1590/S0104-11692011000100004>.

Barr D, Epps QJ. Direct oral anticoagulants: a review of common medication errors. *J Thromb Thrombolysis* 2019;47:146–54. <https://doi.org/10.1007/s11239-018-1752-9>.

Barrios V, Escobar C, Baron Esquivias G, Gomez Doblaz JJ, Recalde Del Vigo E, Segura Martinez L, et al. Quality of life, adherence and satisfaction of patients with auricular fibrillation treated with dabigatran or vitamin K antagonists. *Rev Clin Esp* 2019;219:285–92. <https://doi.org/10.1016/j.rce.2018.12.006>.

Bartolazzi F, Ribeiro ALP, de Sousa WJFN, Vianna MS, da Silva JLP, Martins MAP. Relationship of health literacy and adherence to oral anticoagulation therapy in patients with atrial fibrillation: a cross-sectional study. *J Thromb Thrombolysis* 2021. <https://doi.org/10.1007/s11239-021-02432-4>.

Basch E, Dueck AC. Patient-reported outcome measurement in drug discovery: a tool to improve accuracy and completeness of efficacy and safety data. *Expert Opin Drug Discov* 2016;11:753–8. <https://doi.org/10.1080/17460441.2016.1193148>.

Benzimra M, Bonnamour B, Duracinsky M, Lalanne C, Aubert J-P, Chassany O, et al. Real-life experience of quality of life, treatment satisfaction, and adherence in patients receiving oral anticoagulants for atrial fibrillation. *Patient Prefer Adherence* 2018;12:79–87. <https://doi.org/10.2147/PPA.S131158>.

Bhatt HV, Fischer GW. Atrial Fibrillation: Pathophysiology and Therapeutic Options. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2015;29:1333–40. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2015.05.058>.

Black N. Patient reported outcome measures could help transform healthcare. *BMJ* 2013;346:f167. <https://doi.org/10.1136/bmj.f167>.

BRASIL. Diretrizes metodológicas : elaboração de revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados [recurso eletrônico]. Brasília: Ministério da Saúde; 2021.

Brédart A, Marrel A, Abetz-Webb L, Lasch K, Acquadro C. Interviewing to develop Patient-Reported Outcome (PRO) measures for clinical research: eliciting patients' experience. *Health Qual Life Outcomes* 2014;12:15. <https://doi.org/10.1186/1477-7525-12-15>.

Campolina AG, Bortoluzzo AB, Ferraz MB, Ciconelli RM. [Validation of the Brazilian version of the generic six-dimensional short form quality of life questionnaire (SF-6D Brazil)]. *Cienc Saude Coletiva* 2011;16:3103–10. <https://doi.org/10.1590/s1413-81232011000800010>.

Campolina AG, Ciconelli RM. Qualidade de vida e medidas de utilidade: parâmetros clínicos para as tomadas de decisão em saúde. *Rev Panam Salud Pública* 2006;19:128–36. <https://doi.org/10.1590/S1020-49892006000200013>.

Cappato R, Calkins H, Chen S-A, Davies W, Iesaka Y, Kalman J, et al. Updated worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2010;3:32–8. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.109.859116>.

Chan N, Sobieraj-Teague M, Eikelboom JW. Direct oral anticoagulants: evidence and unresolved issues. *The Lancet* 2020;396:1767–76. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32439-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32439-9).

Chesney M. Adherence to HAART regimens. *AIDS Patient Care STDs* 2003;17:169–77. <https://doi.org/10.1089/108729103321619773>.

Chugh Sumeet S., Havmoeller Rasmus, Narayanan Kumar, Singh David, Rienstra Michiel, Benjamin Emelia J., et al. *Worldwide Epidemiology*

of Atrial Fibrillation - A Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation* 2014;129:837–47. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005119>.

Ciconelli RM, Ferraz MB, Santos W, Meinão I, Quaresma MR. Tradução para a língua portuguesa e validação do questionário genérico de avaliação de qualidade de vida SF-36 (Brasil SF-36). *Rev Bras Reum* 1999;39:143–50.

Cid-Conde L, López-Castro J. New Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation. *IntechOpen*; 2013. <https://doi.org/10.5772/53614>.

Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139–51. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0905561>.

Cramer JA, Roy A, Burrell A, Fairchild CJ, Fuldeore MJ, Ollendorf DA, et al. Medication Compliance and Persistence: Terminology and Definitions. *Value Health* 2008;11:44–7. <https://doi.org/10.1111/j.1524-4733.2007.00213.x>.

Cruz LN. Medidas de qualidade de vida e utilidade em uma amostra da população de Porto Alegre 2010.

Diener H-C, Aisenberg J, Ansell J, Atar D, Breithardt G, Eikelboom J, et al. Choosing a particular oral anticoagulant and dose for stroke prevention in individual patients with non-valvular atrial fibrillation: part 2. *Eur Heart J* 2017;38:860–8. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw069>.

Farias CN de F, Barbosa MED, Farias AQ. Avaliação da Qualidade de Vida relacionada a saúde em ensaios clínicos. In: Nita et al. *Avaliação de Tecnologias em Saúde - Evidência Clínica, Análise Econômica e Análise de Decisão*. Porto Alegre: Artmed; 2010.

Fleck MP de A. *A Avaliação de qualidade de vida: guia para profissionais de saúde*. Porto Alegre: Artmed; 2008.

Fleck MP de A. O instrumento de avaliação de qualidade de vida da Organização Mundial da Saúde (WHOQOL-100): características e perspectivas. *Ciênc Amp Saúde Coletiva* 2000;5:33–8. <https://doi.org/10.1590/S1413-81232000000100004>.

Freedman B, Potpara TS, Lip GYH. Stroke prevention in atrial fibrillation. *The Lancet* 2016;388:806–17. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31257-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31257-0).

Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boehler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 2001;285:2864–70. <https://doi.org/10.1001/jama.285.22.2864>.

García-Lledó A, Moya Mur J-L, Balaguer Recena J, Díaz Caraballo E, García Pérez-Velasco J, Sanz Barrio A. Nonvalvular Atrial Fibrillation: the Problem of an Undefined Definition. *Rev Esp Cardiol Engl Ed* 2014;67:670–1. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2014.03.009>.

Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013;369:2093–104. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1310907>.

Goyal A, Hill J, Singhal M. *Pharmacological Cardioversion*. StatPearls, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.

Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981–92. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1107039>.

Harper P, Pollock D, Stephens M. Dabigatran persistence and adherence in New Zealand: a nationwide retrospective observational study. *BMJ Open* 2018;8:e020212. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-020212>.

Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007;146:857–67. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-146-12-200706190-00007>.

Higgins J, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page M, et al. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.2 (updated February 2021). 2021.

Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, 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). *Eur Heart J* 2021;42:373–498. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612>.

January CT, Wann LS, Calkins H, Chen LY, Cigarroa JE, Cleveland JC, et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society in Collaboration With the Society of Thoracic Surgeons. *Circulation* 2019;140. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000665>.

Johnson CO, Nguyen M, Roth GA, Nichols E, Alam T, Abate D, et al. Global, regional, and national burden of stroke, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol* 2019;18:439–58. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30034-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30034-1).

Kim D, Yang P-S, Jang E, Yu HT, Kim T-H, Uhm J-S, et al. The optimal drug adherence to maximize the efficacy and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulant in real-world atrial fibrillation patients. *Eur Eur Pacing Arrhythm Card Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol* 2020;22:547–57. <https://doi.org/10.1093/europace/euz273>.

Kim MH, Johnston SS, Chu B-C, Dalal MR, Schulman KL. Estimation of total incremental health care costs in patients with atrial fibrillation in the United States. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2011;4:313–20. <https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.110.958165>.

Kimmel SE, Chen Z, Price M, Parker CS, Metlay JP, Christie JD, et al. The influence of patient adherence on anticoagulation control with warfarin: results from the International Normalized Ratio Adherence and Genetics (IN-RANGE) Study. *Arch Intern Med* 2007;167:229–35. <https://doi.org/10.1001/archinte.167.3.229>.

Kooistra Hilde A.M., Piersma-Wichers Margriet, Kluin-Nelemans Hanneke C., Veeger Nic J.G.M., Meijer Karina. Impact of Vitamin K Antagonists on Quality of Life in a Prospective Cohort of 807 Atrial

Fibrillation Patients. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2016;9:388–94. <https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.115.002612>.

Lam WY, Fresco P. Medication Adherence Measures: An Overview. *BioMed Res Int* 2015;2015:1–12. <https://doi.org/10.1155/2015/217047>.

Lancaster TR, Singer DE, Sheehan MA, Oertel LB, Maraventano SW, Hughes RA, et al. The Impact of Long-term Warfarin Therapy on Quality of Life: Evidence From a Randomized Trial. *Arch Intern Med* 1991;151:1944–9. <https://doi.org/10.1001/archinte.1991.00400100032005>.

Li J, Gao M, Zhang M, Liu D, Li Z, Du J, et al. Treatment of atrial fibrillation: a comprehensive review and practice guide. *Cardiovasc J Afr* 2020;31:45–50. <https://doi.org/10.5830/CVJA-2019-064>.

Lip GYH, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJGM. Refining Clinical Risk Stratification for Predicting Stroke and Thromboembolism in Atrial Fibrillation Using a Novel Risk Factor-Based Approach. *Chest* 2010;137:263–72. <https://doi.org/10.1378/chest.09-1584>.

Lippi G, Sanchis-Gomar F, Cervellin G. Global epidemiology of atrial fibrillation: An increasing epidemic and public health challenge. *Int J Stroke Off J Int Stroke Soc* 2021;16:217–21. <https://doi.org/10.1177/1747493019897870>.

López-López JA, Sterne JAC, Thom HHZ, Higgins JPT, Hingorani AD, Okoli GN, et al. Oral anticoagulants for prevention of stroke in atrial fibrillation: systematic review, network meta-analysis, and cost effectiveness analysis. *BMJ* 2017;359:j5058. <https://doi.org/10.1136/bmj.j5058>.

Magalhães L, Figueiredo M, Cintra F, Saad E, Kuniyoshi R, Teixeira R, et al. II Diretrizes Brasileiras de Fibrilação Atrial. *Arq Bras Cardiol* 2016;106. <https://doi.org/10.5935/abc.20160055>.

Mardigyan V, Verma A, Birnie D, Guerra P, Redfearn D, Becker G, et al. Anticoagulation management pre- and post atrial fibrillation ablation: a survey of canadian centres. *Can J Cardiol* 2013;29:219–23. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2012.04.013>.

Martins RP, Galand V, Colette E, Behar N, Pavin D, Leclercq C, et al. Defining nonvalvular atrial fibrillation: A quest for clarification. *Am Heart J* 2016;178:161–7. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2016.05.014>.

McCaffrey III DJ. *Padrão de utilização dos medicamentos. Compreendendo a Farmacoepidemiologia*. AGMH Editora Ltda; 2013.

Mead GE, Elder A, Flapan AD, Cordina J. WITHDRAWN: Electrical cardioversion for atrial fibrillation and flutter. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;11:CD002903. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002903.pub3>.

Moher D, Shamseer L, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Syst Rev* 2015;4:1. <https://doi.org/10.1186/2046-4053-4-1>.

de Moraes ERFL, Cirenza C, Lopes RD, Carvalho AC, Guimaraes PO, Rodrigues AAE, et al. Prevalence of atrial fibrillation and stroke risk assessment based on telemedicine screening tools in a primary healthcare setting. *Eur J Intern Med* 2019;67:36–41. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2019.04.024>.

Morisky DE, Ang A, Krousel-Wood M, Ward HJ. Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting. *J Clin Hypertens Greenwich Conn* 2008;10:348–54. <https://doi.org/10.1111/j.1751-7176.2008.07572.x>.

Morisky DE, DiMatteo MR. Improving the measurement of self-reported medication nonadherence: response to authors. *J Clin Epidemiol* 2011;64:255–7; discussion 258–263. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2010.09.002>.

Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care* 1986;24:67–74. <https://doi.org/10.1097/00005650-198601000-00007>.

Morisky DE, Malotte CK, Choi P, Davidson P, Rigler S, Sugland B, et al. A patient education program to improve adherence rates with antituberculosis drug regimens. *Health Educ Q* 1990;17:253–67. <https://doi.org/10.1177/109019819001700303>.

Muka T, Glisic M, Milic J, Verhoog S, Bohlius J, Bramer W, et al. A 24-step guide on how to design, conduct, and successfully publish a systematic review and meta-analysis in medical research. *Eur J Epidemiol* 2020;35:49–60. <https://doi.org/10.1007/s10654-019-00576-5>.

Nguyen H, Butow P, Dhillon H, Sundaresan P. A review of the barriers to using Patient-Reported Outcomes (PROs) and Patient-Reported Outcome Measures (PROMs) in routine cancer care. *J Med Radiat Sci* 2020. <https://doi.org/10.1002/jmrs.421>.

Nguyen T-M-U, La Caze A, Cottrell N. What are validated self-report adherence scales really measuring?: a systematic review. *Br J Clin Pharmacol* 2014;77:427–45. <https://doi.org/10.1111/bcp.12194>.

Oliboni LS, Castro MS. Métodos para aferir a adesão à farmacoterapia em doenças crônicas: uma revisão narrativa. *J Assist Farm E Farm* 2017. <https://doi.org/10.22563/2525-7323.2017.v2.n4.p.16-28>.

Oliveira GMM de, Brant LCC, Polanczyk CA, Biolo A, Nascimento BR, Malta DC, et al. Cardiovascular Statistics - Brazil 2020. *Arq Bras Cardiol* 2020;115:308–439. <https://doi.org/10.36660/abc.20200812>.

Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med* 2005;353:487–97. <https://doi.org/10.1056/NEJMra050100>.

Ozaki AF, Choi AS, Le QT, Ko DT, Han JK, Park SS, et al. Real-World Adherence and Persistence to Direct Oral Anticoagulants in Patients With Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2020;13:e005969. <https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.119.005969>.

Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021:n71. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>.

Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883–91. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1009638>.

Patel NJ, Deshmukh A, Pant S, Singh V, Patel N, Arora S, et al. Contemporary trends of hospitalization for atrial fibrillation in the United

States, 2000 through 2010: implications for healthcare planning. *Circulation* 2014;129:2371–9. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.008201>.

Patrick DL, Burke LB, Powers JH, Scott JA, Rock EP, Dawisha S, et al. Patient-reported outcomes to support medical product labeling claims: FDA perspective. *Value Health J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res* 2007;10 Suppl 2:S125-137. <https://doi.org/10.1111/j.1524-4733.2007.00275.x>.

Platt AB, Localio AR, Brensinger CM, Cruess DG, Christie JD, Gross R, et al. Risk factors for nonadherence to warfarin: results from the IN-RANGE study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2008;17:853–60. <https://doi.org/10.1002/pds.1556>.

Prentice A, Ruiz I, Weeda ER. Medication adherence to rivaroxaban and dabigatran in patients with non-valvular atrial fibrillation: a meta-analysis. *J Thromb Thrombolysis* 2020;49:360–4. <https://doi.org/10.1007/s11239-019-01986-8>.

Ramlawi B, Abu Saleh WK. Surgical Ablation of Atrial Fibrillation. *Methodist DeBakey Cardiovasc J* 2015;11:104–8. <https://doi.org/10.14797/mdcj-11-2-104>.

Raparelli V, Proietti M, Buttà C, Di Giosia P, Sirico D, Gobbi P, et al. Medication prescription and adherence disparities in non valvular atrial fibrillation patients: an Italian portrait from the ARAPACIS study. *Intern Emerg Med* 2014;9:861–70. <https://doi.org/10.1007/s11739-014-1096-1>.

Raparelli V, Proietti M, Cangemi R, Lip GYH, Lane DA, Basili S. Adherence to oral anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation. Focus on non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. *Thromb Haemost* 2017;117:209–18. <https://doi.org/10.1160/TH16-10-0757>.

Reddy VY, Doshi SK, Sievert H, Buchbinder M, Neuzil P, Huber K, et al. Percutaneous left atrial appendage closure for stroke prophylaxis in patients with atrial fibrillation: 2.3-Year Follow-up of the PROTECT AF (Watchman Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients with Atrial Fibrillation) Trial. *Circulation* 2013;127:720–9. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.114389>.

Rosendaal FR, Cannegieter SC, van der Meer FJ, Briët E. A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy. *Thromb Haemost* 1993;69:236–9.

Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, Addolorato G, Ammirati E, Baddour LM, et al. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990-2019: Update From the GBD 2019 Study. *J Am Coll Cardiol* 2020;76:2982–3021. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.11.010>.

Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *The Lancet* 2014;383:955–62. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62343-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62343-0).

Sabaté E. *Adherence to Long-term Therapies: Evidence for Action*. Geneva: World Health Organization; 2003.

Salmasi S, Loewen PS, Tandun R, Andrade JG, De Vera MA. Adherence to oral anticoagulants among patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ Open* 2020;10. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-034778>.

Samsa G, Matchar DB, Dolor RJ, Wiklund I, Hedner E, Wygant G, et al. A new instrument for measuring anticoagulation-related quality of life: development and preliminary validation. *Health Qual Life Outcomes* 2004;2:22. <https://doi.org/10.1186/1477-7525-2-22>.

Sawicki PT. A structured teaching and self-management program for patients receiving oral anticoagulation: a randomized controlled trial. Working Group for the Study of Patient Self-Management of Oral Anticoagulation. *JAMA* 1999;281:145–50. <https://doi.org/10.1001/jama.281.2.145>.

Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ* 2017;j4008. <https://doi.org/10.1136/bmj.j4008>.

Shehab A, Bhagavathula AS, Abebe TB, Abegaz TM, Elnour AA, Sabbour HM, 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. *Curr Vasc Pharmacol* 2019;17:341–9. <https://doi.org/10.2174/1570161116666180123111949>.

Soliman Hamad MA, van Eekelen E, van Agt T, van Straten AHM. Self-management program improves anticoagulation control and quality of life: a prospective randomized study. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg* 2009;35:265–9. <https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2008.10.020>.

Stacy ZA, Richter SK. Direct oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation: treatment outcomes and dosing in special populations. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2018;12:247–62. <https://doi.org/10.1177/1753944718787384>.

Staerk L, Sherer JA, Ko D, Benjamin EJ, Helm RH. Atrial Fibrillation: Epidemiology, Pathophysiology, and Clinical Outcomes. *Circ Res* 2017;120:1501–17. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.309732>.

Stevens B, Pezzullo L, Verdian L, Tomlinson J, George A, Bacal F, et al. Os Custos das Doenças Cardíacas no Brasil. *Arq Bras Cardiol* 2018;111:29–36. <https://doi.org/10.5935/abc.20180104>.

Svarstad BL, Chewing BA, Sleath BL, Claesson C. The Brief Medication Questionnaire: a tool for screening patient adherence and barriers to adherence. *Patient Educ Couns* 1999;37:113–24. [https://doi.org/10.1016/s0738-3991\(98\)00107-4](https://doi.org/10.1016/s0738-3991(98)00107-4).

Uchmanowicz B, Szymańska-Chabowska A, Jankowska-Polańska B. Assessment of adherence to medication for cardiovascular diseases: measurement tools. *Cardiovasc J Afr* 2019;30:113–9. <https://doi.org/10.5830/CVJA-2018-050>.

Verdecchia P, Angeli F, Aita A, Bartolini C, Reboldi G. Why switch from warfarin to NOACs? *Intern Emerg Med* 2016;11:289–93. <https://doi.org/10.1007/s11739-016-1411-0>.

Verheugt FWA, Granger CB. Oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation: current status, special situations, and unmet needs. *Lancet*

Lond Engl 2015;386:303–10. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60245-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60245-8).

Vrijens B, De Geest S, Hughes DA, Przemyslaw K, Demonceau J, Ruppert T, et al. A new taxonomy for describing and defining adherence to medications. *Br J Clin Pharmacol* 2012;73:691–705. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2012.04167.x>.

Wagner G, Miller LG. Is the influence of social desirability on patients' self-reported adherence overrated? *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999 2004;35:203–4. <https://doi.org/10.1097/00126334-200402010-00016>.

Weldring T, Smith SMS. Patient-Reported Outcomes (PROs) and Patient-Reported Outcome Measures (PROMs). *Health Serv Insights* 2013;6:61–8. <https://doi.org/10.4137/HSI.S11093>.

WHOQOL. The World Health Organization Quality of Life assessment (WHOQOL): position paper from the World Health Organization. *Soc Sci Med* 1982 1995;41:1403–9. [https://doi.org/10.1016/0277-9536\(95\)00112-k](https://doi.org/10.1016/0277-9536(95)00112-k).

Wilke T, Bauer S, Mueller S, Kohlmann T, Bauersachs R. Patient Preferences for Oral Anticoagulation Therapy in Atrial Fibrillation: A Systematic Literature Review. *The Patient* 2017;10:17–37. <https://doi.org/10.1007/s40271-016-0185-9>.

Ynsaurriaga FA, Peinado RP, Ormaetxe Merodio JM. Atrial fibrillation and quality of life related to disease and treatment: focus on anticoagulation. *Future Cardiol* 2014;10:381–93. <https://doi.org/10.2217/fca.14.13>.

Zoni-Berisso M, Lercari F, Carazza T, Domenicucci S. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective. *Clin Epidemiol* 2014;6:213–20. <https://doi.org/10.2147/CLEP.S47385>.

6. ARTIGO

**ADESÃO AO TRATAMENTO E QUALIDADE DE VIDA EM
PACIENTES COM FIBRILAÇÃO ATRIAL NÃO VALVAR EM USO
DE ANTICOAGULANTE ORAL DIRETO VERSUS ANTAGONISTA
DE VITAMINA K: REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE**

**ADHERENCE TO TREATMENT AND QUALITY OF LIFE IN
PATIENTS WITH NON-VALVE ATRIAL FIBRILLATION USING
DIRECT ORAL ANTICOAGULANT VERSUS VITAMIN K
ANTAGONIST: SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS**

Vanelise Zortea, Mestranda em Epidemiologia pela UFRGS;

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL (UFRGS)

A ser enviado a Health and Quality of Life Outcomes

**ADESÃO AO TRATAMENTO E QUALIDADE DE VIDA EM
PACIENTES COM FIBRILAÇÃO ATRIAL NÃO VALVAR EM USO
DE ANTICOAGULANTE ORAL DIRETO VERSUS ANTAGONISTA
DE VITAMINA K: REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE**

Autores:

Vanelise Zortéa^{1*}

Karine Duarte Curvello²

Diogo Pilger²

Lisiane Leal³

Tatiana Sempé⁴

Tatiane da Silva Dal Pizzol^{1,2}

¹ Programa de Pós-graduação em Epidemiologia – Universidade Federal do Rio Grande do Sul

² Programa de Pós-graduação em Assistência Farmacêutica – Universidade Federal do Rio Grande do Sul

³ Department of Epidemiology, Biostatistics, and Occupational Health, McGill University, Montreal, QC, Canada

⁴ Faculdade de Farmácia – Universidade Federal do Rio Grande do Sul

*Correspondência: Vanelise Zortéa (vanelisezortea@gmail.com)

Resumo:

Introdução: Anticoagulantes diretos (DOACs) e antagonistas de vitamina K (AVKs) apresentam diferenças com relação a características farmacocinéticas, monitoramento laboratorial e custo do tratamento, as quais podem causar modificações no estilo de vida dos pacientes e impactar na adesão ao tratamento e qualidade de vida.

Objetivos: Avaliar se pacientes com fibrilação atrial (FA) não valvar em uso de DOACs apresentam melhor adesão ao tratamento e qualidade de vida quando comparados aos pacientes em uso de AVKs.

Métodos: Foi conduzida uma revisão sistemática nas bases PubMed/Medline, Embase, LILACS, SciELO, CINAHL e Cochrane Central, até 9 de junho de 2021. Foram incluídos estudos que estimaram e compararam os desfechos adesão ao tratamento e qualidade de vida entre DOACs e AVKs em pacientes adultos com FA não valvar. A qualidade metodológica dos estudos foi avaliada pelas ferramentas do *Joanna Briggs Institute*. Os resultados das médias dos escores dos desfechos e proporção de aderentes, quando apropriado, foram sintetizados em meta-análise usando modelo de efeitos randômicos. O protocolo foi registrado no *International Prospective Register of Systematic Reviews* sob o número CRD 42020165238.

Resultados: Dezoito estudos, com 333.438 pacientes com FA não valvar avaliaram adesão e onze estudos com 5.678 pacientes avaliaram qualidade de vida. A taxa de adesão geral dos 14 estudos que mensuraram a proporção de pacientes aderentes foi de 69%, sendo que no grupo DOACs e AVKs, foi respectivamente 72.2% e 66.5%. Meta-análise destes estudos não demonstrou diferença significativa na adesão entre os grupos (RR=1.03; IC95% 0.98-1.08) (I^2 98%). Quando avaliados apenas os estudos que utilizaram o *Proportion of days covered*, foi verificada associação positiva entre DOACs e adesão (RR=1.07; IC95% 1.01-1.14) (I^2 99%). Entre os estudos que mensuraram adesão através de questionários não houve diferença entre as classes de anticoagulantes. A qualidade de vida foi estatisticamente favorável aos DOACs em quatro dos onze estudos que compararam DOACs com AVKs. Instrumentos utilizados na aferição da qualidade de vida e o formato de

apresentação dos resultados impediram a sumarização dos resultados dos estudos individuais.

Conclusões: Baseada na considerável heterogeneidade entre os estudos e na falta de evidência robusta não podemos afirmar que os DOACs proporcionam melhor adesão e qualidade de vida quando comparado a AVKs.

Palavras-Chave: Adesão à medicação, qualidade de vida, anticoagulantes, fibrilação atrial, revisão sistemática.

Abstract:

Introduction: Direct anticoagulants (DOACs) and vitamin K antagonists (VKAs) present differences regarding pharmacokinetic characteristics, laboratory monitoring and treatment cost, which can cause changes in the patients' lifestyle and impact on treatment adherence and quality of life.

Objectives: Assess whether patients with non-valvular atrial fibrillation (AF) using DOACs have better treatment adherence and quality of life when compared to patients using VKAs.

Methods: A systematic review was conducted in PubMed/Medline, Embase, LILACS, SciELO, CINAHL and Cochrane Central databases, until June 9, 2021. Studies that estimated and compared the outcomes of treatment adherence and quality of life between DOACs and VKAs in adult patients with non-valvular AF. The methodological quality of the studies was assessed using tools from the Joanna Briggs Institute. The results of the means of outcome scores and proportion of adherents, when appropriate, were synthesized in a meta-analysis using a random effects model. The protocol was registered in the International Prospective Register of Systematic Reviews under number CRD 42020165238.

Results: Eighteen studies with 333,438 patients with non-valvular AF evaluated adherence and eleven studies with 5,678 patients evaluated quality of life. The overall adherence rate of the 14 studies that measured the proportion of adherent patients was 69%, and in the DOACs and VKAs groups, it was respectively 72.2% and 66.5%. Meta-analysis of these studies showed

no significant difference in adherence between groups (RR=1.03; 95%CI 0.98-1.08) (I^2 98%). When only studies that used the Proportion of days covered were evaluated, a positive association was found between DOAC and adherence (RR=1.07; 95%CI 1.01-1.14) (I^2 99%). Among the studies that measured adherence through questionnaires, there was no difference between the classes of anticoagulants. Quality of life was statistically favorable to DOACs in four of the eleven studies that compared DOACs with VKAs. Instruments used to measure quality of life and the format for presenting the results prevented the summarization of the results of individual studies.

Conclusions: Based on the considerable heterogeneity between studies and the lack of robust evidence, we cannot say that DOACs provide better adherence and quality of life when compared to VKAs.

Keywords: Medication adherence, quality of life, anticoagulants, atrial fibrillation and systematic review.

INTRODUÇÃO

A fibrilação atrial (FA) é uma doença crônica, que causa desordem do sistema de condução elétrica dos átrios, sendo considerada a arritmia cardíaca mais frequente na prática clínica¹. A frequência e incidência tem aumentado nas últimas décadas, o que pode ser explicado pela transição demográfica e inversão da pirâmide etária, atingindo entre 10%-17% nos indivíduos com idade superior a 80 anos ².

Pacientes com FA possuem risco cinco vezes maior de acidente vascular cerebral (AVC), sendo a anticoagulação recomendada para a prevenção de AVC, nos pacientes com escore CHA2DS2-VASc ≥ 2 em homens ou ≥ 3 em mulheres^{3,4}.O surgimento dos anticoagulantes orais diretos (DOACs) na última década, representou um novo paradigma no tratamento dos pacientes com FA não valvar, visto que até então os antagonistas de vitamina K (AVKs) eram a única classe de anticoagulantes disponível ⁵.

As últimas diretrizes internacionais publicadas sobre manejo de pacientes com FA^{3,6,7}, recomendam como primeira escolha o uso de DOACs para pacientes com FA não valvar com indicação de uso de anticoagulante oral. Estudos demonstraram eficácia similar e taxas reduzidas de hemorragia intracraniana dos DOACs quando comparados com a varfarina, que é o principal representante dos AVKs⁸⁻¹¹.

Os DOACs apresentam algumas vantagens como: rápido início de ação, menos interações com alimentos e medicamentos, doses fixas e farmacocinética previsível que evita a necessidade de monitoramento laboratorial da anticoagulação. No entanto, o custo para aquisição destes medicamentos é maior do que com AVKs e, devido ao tempo de meia-vida curto, o esquecimento de doses ou não adesão ao tratamento aumenta o risco de eventos tromboembólicos¹².

Devido a importância da perspectiva dos pacientes sobre seu tratamento, desfechos como adesão ao tratamento e qualidade de vida relacionada a saúde, tem sido considerados na prática clínica^{13,14}. O uso crônico de anticoagulantes orais pode influenciar na qualidade de vida, e a má adesão aumenta a morbidade e mortalidade e, conseqüentemente, os custos gerais de saúde¹⁵.

Diante do exposto, esta revisão sistemática avaliou a adesão e qualidade de vida em pacientes com FA não valvar em uso de DOACs comparados com pacientes em uso de AVKs.

MÉTODOS

Uma revisão sistemática e meta-análise foi reportada seguindo o *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*¹⁶. Esta revisão foi registrada no *International Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO) sob o número CRD 42020165238.

Critérios de elegibilidade

Foram incluídos estudos com qualquer tipo de delineamento, que compararam os desfechos qualidade de vida ou adesão secundária ao tratamento, em pacientes em uso de antagonista de vitamina K e anticoagulantes diretos (inibidores do fator Xa ativado e inibidores do fator IIa), com mais de 18 anos e com diagnóstico de FA não valvar. Nenhuma limitação foi aplicada em relação a tempo de acompanhamento, idioma, data de publicação ou qualidade dos estudos.

Foram excluídos os estudos que incluíram pacientes com FA valvar, ou que não relataram a exclusão desta população, pois os DOACs são contraindicados para os pacientes com estenose mitral moderada a grave ou com válvula cardíaca prostática mecânica (FA valvar); nesta população é recomendado somente AVKs^{3,7}.

Fontes de informação

Foi realizada busca nas bases de dados PubMed/Medline, Embase, LILACS, SciELO, CINAHL e *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL) até 09 de junho de 2021. As listas de referências dos estudos selecionados foram revisadas em busca de estudos adicionais que pudessem ser relevantes para esta revisão.

Estratégia de busca

Foram utilizadas as seguintes palavras-chaves combinadas como termos *MeSH* e *text words*: *Atrial Fibrillation, non-valvular atrial fibrillation, dabigatran, rivaroxaban, edoxaban, apixaban, new oral anticoagulant, non-vitamin K oral anticoagulant, novel oral anticoagulant, direct oral anticoagulant, direct thrombin inhibitor, direct fator Xa inhibitor, warfarin, coumadine, acenocoumarol e vitamin K antagonist*. As estratégias de busca completas utilizadas para cada base de dados estão apresentadas no material suplementar (Apêndice A – Quadro S1). Não foram incluídos termos relacionados ao desfecho para aumentar a sensibilidade da busca. Nenhuma restrição de idioma ou período de publicação foi aplicada às buscas.

Seleção dos estudos

Após remoção das duplicatas, quatro revisores em pares (VZ, TP, KC e TS) analisaram independentemente os títulos e resumos e identificaram os estudos elegíveis. Estudos que não atendiam aos critérios de inclusão foram excluídos e discrepâncias na seleção foram resolvidas por um terceiro revisor (TP, VZ).

Extração dos dados

A etapa de leitura e elegibilidade dos estudos selecionados e extração dos dados foi realizada de forma independente por três revisores em pares (VZ, KC e TS). Ao final destas etapas as discrepâncias foram solucionadas por um terceiro revisor (TP).

As seguintes informações foram extraídas: dados da publicação, delineamento, local do estudo, período do estudo, população do estudo e dados demográficos dos participantes, tamanho da amostra em cada classe farmacológica de anticoagulante, anticoagulantes avaliados, método utilizado para aferição dos desfechos, tempo de seguimento e resultados das medidas dos desfechos. Informações ausentes relevantes foram solicitadas aos autores por e-mail.

Desfechos

Os desfechos investigados foram adesão ao tratamento, avaliada por métodos indiretos, e qualidade de vida, aferida por instrumentos genéricos ou específicos. Para estudos de adesão que relataram a proporção de participantes não aderentes, os dados foram transformados em proporção de aderentes para possibilitar a análise conjunta dos dados. Adesão de 80% foi considerada o limite convencional para “boa adesão”^{6,17}. Quando estudos reportaram resultados não ajustados e ajustados, foram extraídos e analisados os resultados ajustados. Mediante dados insuficientes, o desfecho foi incluído em análise descritiva somente.

Avaliação do risco de viés

Dois revisores (VZ, KC) avaliaram independentemente a qualidade metodológica dos estudos incluídos por meio das ferramentas de avaliação crítica do *Joanna Briggs Institute (JBI)*¹⁸. Discrepâncias foram resolvidas em consenso com terceiro revisor (TP). O instrumento para avaliação de estudos de coorte (*Checklist for cohort studies*) compreende 11 critérios para avaliação da qualidade metodológica; o checklist para estudos transversais (*Checklist for analytical cross sectional studies*) é composto por 8 critérios e o checklist para ensaios clínicos randomizados (*Checklist for Randomized Controlled Trials*) por 13 critérios¹⁸. Para cada critério de avaliação dos instrumentos existem quatro respostas possíveis: sim, não, não está claro e não aplicável.

Considerando que os autores do instrumento original não propõem valores que permitam classificar a qualidade metodológica dos estudos, optou-se por atribuir um ponto aos itens avaliados com sim e zero pontos aos itens avaliados como: não, não está claro e não aplicável. Quanto maior a pontuação atribuída, maior a qualidade metodológica. Os estudos transversais foram classificados segundo sua qualidade e com base nos relatos em: baixa qualidade (0 a 3 pontos), moderada (4 a 5 pontos) e alta (6 a 8 pontos); para os estudos de coorte: baixa qualidade (0 a 4 pontos), moderada (5 a 8) e alta qualidade (9 a 11) e para os ensaios clínicos randomizados: baixa qualidade (0 a 5 pontos), moderada (6 a 9 pontos) e alta (10 a 13 pontos). Devido à ausência das informações, não foi realizada avaliação da qualidade dos resumos de congresso que foram incluídos na revisão.

Medidas de Efeito

Os resultados para o desfecho adesão ao tratamento foram apresentados em proporção de aderentes (%) com intervalo de confiança, quando reportado, ou média do escore de adesão e desvio padrão. Para o desfecho qualidade de vida foi apresentada a média, mediana ou diferença média do escore de qualidade de vida em número absoluto ou percentual, com o respectivo desvio padrão ou intervalo de confiança.

Síntese e análise dos dados

Estatísticas descritivas foram usadas para apresentar os dados dos estudos incluídos, por desfecho avaliado. Os resultados foram inseridos em uma planilha do Microsoft Office Excel 2016. Quando apropriado, os dados de dois ou mais estudos foram combinados e sintetizados em uma meta-análise usando o *software Review Manager 5.4* (RevMan), desenvolvido pela *Cochrane Collaboration*. O modelo de efeitos aleatórios foi usado com o método estatístico da variância inversa e um intervalo de confiança de 95% para analisar os resultados dos estudos incluídos. A heterogeneidade estatística foi avaliada usando teste *Q de Cochran* (χ^2) e o grau de inconsistência (I^2). Os limiares utilizados para interpretação da heterogeneidade foram: 0% a 40%: heterogeneidade não importante; 30% a 60%: heterogeneidade moderada; 50% a 90%: heterogeneidade substancial; 75% a 100%: heterogeneidade considerável¹⁹.

Análise de subgrupo foi realizada por métodos utilizados na aferição dos desfechos e por delineamento. Para avaliar a robustez dos resultados da meta-análise, foi realizada análise de sensibilidade. As seguintes modificações foram realizadas: (i) exclusão dos dados provenientes de resumo de congresso; (ii) exclusão dos estudos em que os pacientes não faziam uso prévio de anticoagulante; (iii) exclusão dos estudos em que o período de avaliação do desfecho foi inferior a 6 meses e (iv) exclusão dos estudos de baixa qualidade metodológica pela ferramenta JBI, de acordo com pontuação proposta.

RESULTADOS

A Figura 1 apresenta o fluxograma de seleção dos estudos. Foram identificados 18.271 resumos nas diferentes bases de dados pesquisadas; após exclusão das duplicatas, 71 foram inspecionados quanto aos critérios de elegibilidade no artigo completo; desses, 45 foram excluídos por diferentes razões (Tabela S1 do material suplementar – Apêndice A).

A adesão ao tratamento foi avaliada em 18 estudos, envolvendo 333.438 pacientes com FA não valvar em uso de anticoagulante oral (DOAC

144.444, AVK 188.994). A qualidade de vida foi mensurada em 11 estudos, totalizando 5.678 usuários de anticoagulante oral (DOAC 3.329, AVK 2.358). Dos 26 estudos incluídos, três²⁰⁻²² avaliaram ambos desfechos.

Quanto ao local de realização dos estudos que avaliaram adesão, 50% foram realizados na Europa^{20,21,23-29}, 33.3% América do Norte^{22,30-34}, 5.6% Oceania³⁵ e 11.1% na Ásia^{36,37}, enquanto os estudos que avaliaram qualidade de vida ocorreram, em sua maioria, na Europa^{20,21,38-41} (54.5%), seguido por Ásia (27.3%)⁴²⁻⁴⁴ e América do Norte²² (9.1%). Um dos estudos de qualidade de vida foi multicêntrico (9.1%) e envolveu 44 países, principalmente da América, Europa e Ásia⁴⁵.

Os estudos foram publicados entre 2012 e 2021, sendo que mais de 80% (n=21) foram publicados nos últimos cinco anos. O delineamento predominante foi o transversal (n=13), seguido por coorte retrospectiva (n=8), coorte prospectiva (n=4) e ensaio clínico randomizado (n=1).

Adesão ao tratamento

Os métodos de aferição utilizados nos estudos de adesão ao tratamento foram: questionário (n=8); base de dados administrativa de dispensação de medicamentos (n=7); relato de doses perdidas (n=2) e monitoramento da administração de medicamentos (MEMS) (n=1). A Tabela 1 descreve as principais características dos estudos incluídos, por método de mensuração.

O único estudo que utilizou o MEMS para mensurar adesão verificou uma diferença significativamente maior na proporção de aderentes nos pacientes em uso de AVK (97.9%), quando comparado com os usuários de DOAC (95.8%)²³ (p=0.003).

Todos os estudos que utilizaram métodos administrativos de dispensação utilizaram a fórmula de *Proportion of Days Covered* (PDC) para o cálculo da adesão e estabeleceram o limiar de 80% para considerar o paciente aderente. Em dois estudos^{24,25} o período utilizado para cálculo da adesão foi de 12 meses, três estudos avaliaram em 6 meses^{26,31,37} e outros dois não reportaram o período^{30,32}. A proporção de participantes aderentes variou de 42-81% no grupo DOAC e de 51.2-78% no grupo AVK.

Diferentes questionários foram utilizados, sendo as escalas de Morisky e suas modificações os mais frequentes. A escala *Morisky Medication Adherence Scale* (MMAS-8) foi utilizada em 4 estudos^{20,22,29,35}, seguida pela escala de *Morisky-Green* (n=2)^{21,28}. O questionário *The short-form Adherence to Refills and Medications Scale* (ARMS), foi aplicado em um estudo³⁶. O *Brief Medication Questionnaire* (BMQ) e a Medição da Adesão ao Tratamento (MAT) foram aplicados em um mesmo estudo²⁷.

Dos estudos que mensuram adesão através de questionários, em seis^{20,21,27-29,35} a medida de desfecho foi reportada em proporção de aderentes, sendo que o percentual de aderentes no grupo DOAC foi de 76.3% (1103/1446) e 74.3% (823/1107) no grupo AVK. Nos dois estudos^{22,36} que reportaram a média do escore do questionário, Chen *et al.* (2019) demonstrou pontuação favorável aos AVKs, enquanto no estudo de Stephenson *et al.* (2018), os AVKs somente apresentaram melhor pontuação quando comparados com os usuários de dabigatrana, mas nenhum dos dois estudos reportou diferença significativa entre as classes de anticoagulantes.

Dois estudos^{33,34} avaliaram adesão pelo número de doses perdidas em determinado período. Um dos estudos³³ demonstrou menos doses perdidas no grupo varfarina quando comparado com usuários de dabigatrana (p= 0.007).

Os 14 estudos^{20,21,23-32,35,37} que mensuraram a proporção de pacientes aderentes, demonstraram uma taxa de adesão geral de 69%, sendo que no grupo DOAC a taxa foi de 72.2% e no AVK 66.5%. Meta-análise destes estudos (figura 2), não demonstrou diferença significativa entre o grupo de pacientes em uso de DOAC comparado ao AVK (RR:1.03; IC 95%: 0.98-1.08). Foi observada considerável heterogeneidade entre os estudos (χ^2 :797.09 (p<0.001); I^2 : 98%). Quatro estudos^{22,33,34,36} não foram incluídos na meta-análise porque as medidas de adesão foram reportadas em escores ou média de doses perdidas, não sendo possível obter o percentual de aderentes, mesmo após contato com os autores.

Foi realizada análise de subgrupo, combinando os estudos que utilizaram o mesmo delineamento e método de mensuração de adesão (PDC= 7 estudos de coorte, Escala Morisky= 4 estudos transversais) (Figura 3). Os

quatro estudos transversais que utilizaram a escala de Morisky não apresentaram diferença na adesão ao tratamento entre os grupos AVK e DOAC (RR:0.95; IC 95%: 0.88-1.02), sem heterogeneidade entre os estudos (χ^2 :1.61 (p 0.66); I^2 : 0%). Quando considerado somente os estudos que utilizaram o método PDC, o risco de pacientes em uso de DOAC terem melhor adesão foi 7% maior que nos pacientes em uso de AVK (RR:1.07; IC 95%: 1.01-1.14). Apesar de haver uma pequena tendência de melhor adesão nos pacientes usuários de DOAC, houve importante variação entre as magnitudes de efeito dos estudos e considerável heterogeneidade (χ^2 : 763.29 (p<0.001); I^2 : 99%).

Qualidade de vida

Dos estudos que avaliaram qualidade de vida, três utilizaram questionários específicos^{21,22,42} e oito^{20,38-41,43-45} instrumentos genéricos. A Tabela 2 apresenta as características e resultados dos estudos incluídos nesta análise.

Dos estudos com instrumentos específicos, dois^{22,42} mensuraram qualidade de vida pelo *Duke Anticoagulation Satisfaction Scale* (DASS). Em ambos os estudos os escores médios totais e nos três domínios avaliados (limitações, inconveniência e impacto psicológico) foram menores para os usuários de DOACs, indicando melhor qualidade de vida destes pacientes quando comparados aos pacientes em uso de AVK, mas somente o estudo de Cabbar *et al.* (2019) demonstrou diferença significativa entre os grupos (DOAC 75.19±18.52 vs AVK 90.12±17.28; p <0.001).

Estudo que avaliou qualidade de vida através do instrumento específico *Atrial Fibrillation Quality of Life* (AF-QoL 18), demonstrou melhor qualidade de vida nos pacientes em uso de dabigatrana quando comparado ao AVK (50.6 vs. 42.8; p<0.001)²¹.

Modificações do *Medical Outcomes Study Form 36* (SF-36) foram utilizadas em quatro estudos^{38,40,41,43}. Estudo realizado na Malásia⁴³ demonstrou melhores medidas sumárias física, mental e nos oito domínios avaliados para os pacientes em uso de AVK; no entanto, sem diferença estatisticamente significativa.

Em outros dois estudos^{38,40}, os DOACs apresentaram melhores resultados, indicando melhores condições de saúde quando comparados com os AVKs. Estudo realizado em centro de cardiologia da Letônia³⁸ demonstrou diferença favorável aos DOACs nos domínios funcionamento físico ($p = 0.012$) e funcionamento social ($p = 0.026$), enquanto em pacientes acompanhados em ambulatório de anticoagulação da Turquia a diferença entre os grupos foi relevante em todos os domínios ($p < 0.05$)⁴⁰. Ensaio clínico randomizado⁴¹ não demonstrou diferença significativa entre os grupos nos domínios do SF-36, comparando a diferença média do escore de qualidade de vida no baseline e após um ano de seguimento.

Em quatro estudos^{20,39,44,45} a qualidade de vida foi avaliada pelo *EuroQol 5 dimensions questionnaire* (EQ-5D). Dois estudos^{20,39} utilizaram o questionário EQ-5D com três níveis de resposta (EQ5D-3L), apresentando melhor estado de saúde para os paciente em uso de DOAC, embora sem significância estatística ($p=0.29$).

O instrumento EQ5D-5Lutility, que reporta medidas de utilidade foi utilizado em dois estudos, comparando dabigatrana com varfarina. Estudo realizado em hospital universitário de Hong Kong⁴⁴, apresentou escore de utilidade respectivamente de 0.77 ± 0.17 e 0.74 ± 0.16 para o grupo dabigatrana e AVK. Estudo multicêntrico com subgrupo de pacientes do estudo RE-LY apresentou escore de utilidade de 0.77 para o grupo dabigatrana e 0.78 para o grupo AVK. Ambos os estudos não apresentaram diferenças estatisticamente significativas.

Três estudos^{20,44,45} reportaram dados da *visual analog scale* (VAS), a média da pontuação relatada pelos pacientes do grupo AVK variou de 65-73.9 e no grupo DOAC 67.1-72.8, entre os estudos. A diferença entre os grupos não foi significativa em nenhum dos estudos.

Considerando as diferentes formas de apresentação das medidas utilizadas para o desfecho qualidade de vida, não foi possível combinar os resultados por meio de meta-análise.

Avaliação do risco de viés

A avaliação do risco de viés é apresentada nas Tabelas S2-S4 do material suplementar (Apêndice A). Para os estudos transversais que mensuraram adesão ao tratamento (n=8), um estudo²⁸ apresentou alta qualidade metodológica, três estudos^{20,29,36} moderada qualidade e quatro estudos^{27,33-35} baixa qualidade.^{5,17,19}. Os principais critérios que contribuíram para rebaixar a qualidade dos estudos transversais foi a ausência de clareza na definição dos critérios de inclusão da amostra; ausência de identificação e estratégias para lidar com os fatores de confusão e análise estatística adequada.

Entre os estudos de coorte (n=8), cinco apresentaram moderada qualidade^{21-23,26,37}, dois estudos^{24,31} alta qualidade e um²⁵ baixa qualidade metodológica. Dois resumos de congresso^{30,32}, não tiveram a qualidade metodológica avaliada pela ausência de informações. As diferenças entre os grupos e o acompanhamento incompleto, assim como as estratégias para lidar com o acompanhamento incompleto dos estudos de coorte, foram os fatores que mais contribuíram para redução da qualidade metodológica.

Todos os estudos de coorte que avaliaram o desfecho qualidade de vida apresentaram moderada qualidade metodológica (n=4)^{21,22,44,45}. Dos estudos transversais, um obteve moderada qualidade³⁹, a maioria (n=4) obteve baixa qualidade^{20,38,42,43}, enquanto apenas um estudo obteve alta qualidade metodológica⁴⁰. Um ensaio clínico randomizado apresentou moderada qualidade⁴¹, por não apresentar clareza sobre a ocultação da alocação e cegamento dos pesquisadores e avaliadores do desfecho.

Os critérios que contribuíram para redução da qualidade metodológica dos estudos transversais e de coorte no desfecho qualidade de vida foram a ausência de identificação e estratégias para lidar com os fatores de confusão e análise estatística inadequada para os estudos.

Análise de sensibilidade

Excluindo os resultados reportados em resumos de congresso, a medida sumarizada obtida foi RR:1.01 (IC 95%: 0.93-1.09) com considerável heterogeneidade (χ^2 :599.95 (p <0.001); I²: 98%) (Figura S1 – Apêndice A).

Considerando apenas em que os pacientes já faziam uso prévio de ACO antes do início do estudo, a medida sumária alterou para RR: 0.97 (IC 95%: 0.94-1.01), com ausência de heterogeneidade entre os estudos (χ^2 :4.18 (p = 0.52); I²: 0%) (Figura S2 – Apêndice A).

Quando excluídos os estudos que não reportaram o período em que o desfecho foi avaliado ou que avaliaram em período inferior a seis meses, a medida sumarizada obtida foi RR: 1.08 (IC 95%: 0.97-1.19) com heterogeneidade considerável (χ^2 :551 (p <0.001); I²: 99%) (Figura S3 – Apêndice A). Excluindo os estudos de baixa qualidade metodológica obteve-se um RR 1.03 (IC 95%: 0.95-1.13), com considerável heterogeneidade (χ^2 :587 (p <0.001); I²: 99%) (Figura S4 – Apêndice A).

DISCUSSÃO

De nosso conhecimento, esta é a primeira revisão sistemática que compara as classes de anticoagulantes em pacientes com FA não valvar, para os desfechos adesão ao tratamento e qualidade de vida. Esses desfechos têm sido cada vez mais utilizados em ensaios clínicos para avaliar o impacto de um tratamento na vida do paciente. Apesar disso, é notável a sua omissão em publicações e, quando presentes, apresentam padrões de relato abaixo do ideal⁴⁶.

Nossa revisão demonstrou um número crescente de publicações avaliando estes desfechos em usuários de ACO com FA não valvar nos últimos anos, sendo que grande parte destes estudos foram realizados na Europa e América do Norte. Em relação a qualidade dos estudos incluídos, considerando a classificação proposta para as ferramentas de avaliação crítica da JBI, apenas quatro estudos^{24,28,31,40} apresentaram alta qualidade metodológica.

Nos quatorze estudos que reportaram a proporção de aderentes, 69% dos pacientes foram avaliados como aderentes; ou seja, três em cada dez pacientes não apresentava adesão ao tratamento. Esse dado corrobora com revisão sistemática de estudos não comparados que avaliou adesão aos anticoagulantes orais em pacientes com FA, excluindo estudos de adesão auto-

relatada, onde 30% dos pacientes foram considerados não aderentes e, portanto, mais propensos a sofrer acidente vascular cerebral e morte, implicando em custos médicos mais elevados, em comparação com os pacientes aderentes⁴⁷.

A adesão aos anticoagulantes diverge entre os estudos, dependendo principalmente do método utilizado para medir este desfecho. A avaliação da adesão por questionários é considerada adequada para monitorar adesão na prática clínica e avaliar o comportamento da não-adesão⁴⁸, no entanto, assim como o método de doses perdidas em determinada unidade de tempo, pode superestimar a adesão, pelo potencial viés de memória e desejabilidade social^{49,50}.

Estudos retrospectivos, com base em registros de dispensação de farmácia e estimado por PDC apresentam limitações que merecem destaque, uma vez que a dispensação do medicamento não significa que o paciente está tomando corretamente. Além disso, as interrupções temporárias devido a razões médicas não são identificadas, sendo consideradas como não adesão, principalmente no caso dos AVKs, onde interrupções são mais frequentes devido a variabilidade de dose, o que dificulta calcular uma PDC confiável, podendo subestimar a proporção de aderentes neste grupo de pacientes²⁶.

Stephenson *et al.* (2018), relatou que o uso de métodos de registros de dispensação ou relato do paciente, através de questionários, podem apresentar resultados diferentes, sendo as taxas de adesão mais altas quando mensuradas com PDC do que questionário. Cabe destacar que esses métodos possuem perspectivas diferentes; enquanto PDC fornece uma visão ampla da adesão ao longo de um período, os questionários fornecem visão de um ponto de tempo específico, do momento em que o questionário está sendo respondido²².

Os estudos incluídos que avaliaram a adesão por PDC são de coorte, enquanto os que utilizam questionário são, na sua maioria, transversais. Estudos de coorte são metodologicamente mais adequados que estudos transversais, para verificar os fatores associados a não adesão, no entanto não é possível afirmar que PDC é um método melhor do que a escala de Morisky. Não existe um “padrão ouro” para mensurar adesão, todos os métodos possuem pontos fortes e limitações⁵¹, o que ressalta a importância de se considerar

ambos os métodos para avaliar a adesão ao tratamento em ambientes do mundo real.

A análise de subgrupo com estudos que mensuraram adesão pela PDC, demonstrou melhor adesão nos usuários de DOACs, no entanto com heterogeneidade alta entre os estudos, possivelmente ocasionada por diferenças metodológicas, como tempo de seguimento e uso de dados retrospectivos de diferentes bases administrativas. As diferenças clínicas, como diferenças nas características sociodemográficas dos pacientes e na variabilidade de dose dos AVKs, também podem ter contribuído para heterogeneidade.

Na meta-análise dos estudos que usaram a escala de Morisky modificada, os estudos foram homogêneos, embora sem significância estatística entre as classes de anticoagulantes. Em revisão sistemática com questionários de autorrelato em paciente com FA e tromboembolismo venoso, também não foi verificada diferença na adesão entre os grupos AVKs e DOACs⁵².

Todos os estudos que utilizaram dados administrativos e mensuraram adesão através de PDC, estabeleceram como limiar para adesão $\geq 80\%$ dos dias cobertos. A definição do limiar depende da classe terapêutica ou população de pacientes. Considerando a meia-vida curta dos DOACs, o limiar de 80% é questionável, visto que já foi demonstrado que o risco de eventos, como AVC e embolia sistêmica, reduz com o aumento gradual das taxas de adesão, com risco mais baixo quando PDC $\geq 90\%$, sem aumentar o risco de sangramento⁵³.

Revisão sistemática demonstrou que a não adesão aos DOACs foi associada a piores desfechos clínicos, como maior risco de AVC, eventos tromboembólicos e mortalidade por todas as causas nos pacientes não aderentes. Portanto, a baixa adesão aos DOACs pode acarretar danos potencialmente maiores do que a não adesão à AVK⁵⁴.

Os custos com aquisição dos DOACs são superiores, em comparação aos AVKs, sendo uma barreira para adesão⁵⁵⁻⁵⁷ e trazendo algumas implicações clínicas, pois a suspensão terapêutica por restrições econômicas, mesmo quando transitória, coloca o paciente em risco de eventos tromboembólicos⁵⁵.

O pressuposto de que os DOACs podem melhorar a adesão, dado suas características como farmacocinética previsível que evita necessidade de monitoramento laboratorial e menos interações com alimentos e medicamentos, não é confirmada por nossos dados. Adesão à anticoagulação continua a ser um desafio, independentemente do medicamento utilizado⁵⁵. Portanto, nossos resultados sugerem que o acompanhamento de rotina ainda pode ser necessário para avaliar a adesão e discutir individualmente as barreiras ao tratamento com os pacientes.

Em relação ao desfecho qualidade de vida, cabe destacar que trata de um importante resultado da assistência em saúde, principalmente em condições crônicas⁵⁸. A qualidade de vida em pacientes em uso de anticoagulante pode ser medida através de instrumentos genéricos e específicos para a doença⁵⁹.

Dos três estudos que utilizaram questionários específicos, dois estudos observacionais^{21,42} demonstraram diferença estatisticamente significativa, favorável aos DOACs. Entre os oito estudos que utilizaram instrumentos genéricos, os resultados foram favoráveis aos DOACs com diferença significativa em dois estudos transversais^{38,40}, sendo que não foi demonstrada diferença entre os grupos de anticoagulantes no único ensaio clínico randomizado incluído na revisão.

Revisão sistemática que incluiu pacientes com FA e tromboembolismo venoso, não demonstrou diferença estatística na qualidade de vida entre os pacientes em uso de DOAC e AVK⁵². Da mesma forma, estudo conduzido por Alegret *et al.* (2014) que utilizou questionário específico em pacientes com FA, que realizaram cardioversão elétrica, não demonstrou diferença na satisfação geral com o tratamento e na qualidade de vida entre os grupos, após seis meses de tratamento.

Menor percepção de qualidade de vida durante o primeiro mês nos usuários de AVK pode ser explicada pelas modificações no estilo de vida, pelas frequentes consultas necessárias para monitoramento da anticoagulação e pelas dificuldades em atingir os níveis adequados de *International Normalized Ratio* (INR)⁶⁰.

Estudos apontam que a qualidade de vida associada à terapia com anticoagulantes diminui após o início da terapia, embora melhore a longo prazo. Da mesma forma, piores escores de qualidade de vida são encontrados em pacientes com menos de 1 ano de tratamento^{61,62}.

Entre os estudos incluídos, dois estudos^{38,44} não reportaram o tempo de uso de ACO. No estudo de Barrios *et al.* (2019), em que ambos os grupos usavam ACO há menos de um ano, foi verificado melhor qualidade de vida entre os usuários de DOACs. Considerando que as modificações do estilo de vida como rotina de monitoramento laboratorial e redução da ingestão de alimentos ricos em vitamina K, podem ter um impacto negativo na qualidade de vida⁶³, e que estas modificações são necessárias somente no grupo dos AVKs, é esperado que nos primeiros meses de tratamento, redução da percepção de qualidade de vida seja reportada neste grupo de pacientes.

Nos outros três estudos^{38,40,42} incluídos que demonstraram resultados favoráveis aos DOACs, um não reportou o tempo de uso, e nos outros dois o tempo médio de uso de AVK foi superior a um ano, portanto os pacientes já estariam adaptados a terapia com ACO.

Estudos que utilizaram o SF-36 para avaliar a qualidade de vida de pacientes em uso a longo prazo de AVK, com novos usuários ou pacientes sem uso de anticoagulante demonstraram que o uso de AVK não reduz a qualidade de vida em pacientes com FA, exceto se ocorrer episódio de sangramento^{64,65}. Dos quatro estudos que demonstraram melhor qualidade de vida para os DOACs, dois não avaliaram sangramento^{21,38} e entre os dois estudos que avaliaram, um⁴² não apresentou episódios de sangramento, enquanto no estudo do Balci *et al.*, 2016 os pacientes em uso de AVK tiveram mais episódios de sangramentos, com consequente pior qualidade de vida.

Escore de utilidade obtidos através do EQ-5D-5L, foram relatados em dois estudos^{44,45} que compararam dabigatrana com varfarina. Os autores relatam como possíveis causas para a ausência de diferença entre os grupos a disposição dos usuários de varfarina em realizar monitoramento frequente e acompanhar seu estado de saúde, enquanto os pacientes em uso de dabigatrana

demonstraram preocupação com o custo do tratamento e sintomas gastrointestinais, como dispepsia.

Considerando que a dificuldade em manter os níveis de INR próximos às metas recomendadas tem sido associado à aumento da ansiedade e pior qualidade de vida⁶⁶ e que os DOACs apresentam menor risco de sangramento, não promovem alterações importantes no estilo de vida e não precisam de monitoramento laboratorial, é provável que os DOACs possam ser associados a uma melhor qualidade de vida, considerando que muitas das características desta classe terapêutica pode trazer conveniência aos pacientes ⁶³

Esta revisão sistemática foi abrangente, incluindo diversas bases de dados e estratégia de busca sensível, sem limitações para idioma. No entanto, apresenta algumas limitações. Primeiro, a alta heterogeneidade entre os estudos incluídos na meta-análise, possivelmente devido as diferenças nas características da população, variações socioculturais, métodos de mensuração, período de acompanhamento, diferenças nos critérios de inclusão, como por exemplo estudos com pacientes já usuários de ACO, versus estudos com pacientes iniciando o tratamento. Segundo, quatro estudos não foram incluídos na meta-análise para adesão, pois mesmo após contato com os autores não foi obtido o percentual de pacientes aderentes; não sendo possível estimar o impacto destes na medida sumária. Terceiro, somente estudos que avaliaram adesão na fase implementação (durante o tratamento), foram incluídos, estudos que avaliam iniciação (adesão primária) e descontinuação não eram o foco desta revisão. Quarto, o uso de dados de base em registros de dispensação de farmácia pode superestimar a adesão, pois um paciente só é considerado como não aderente quando não foi realizada dispensação e, na verdade, o paciente pode descontinuar ou interromper o tratamento mesmo em posse do medicamento. Portanto, os percentuais de adesão podem ser menores do que o que encontramos nos estudos que utilizaram bases de registro de dispensação. Quinto, meta-análise dos estudos de qualidade de vida não puderam ser realizadas devido a heterogeneidade dos instrumentos utilizados para validação e a forma em que as medidas de qualidade de vida foram reportadas nos estudos. Por último, a maior parte dos estudos foram realizados na Europa e

América do Norte, e estudos que avaliaram por PDC, obtiveram os dados de diferentes bases com registros de dispensação de medicamento, portanto, a extrapolação de dados deverá ser realizada com cautela para outras populações.

CONCLUSÕES

Apesar do percentual maior de aderentes no grupo dos DOACs, a medida sumária da meta-análise não demonstrou diferença significativa entre os grupos. Portanto, a afirmação de que pacientes em uso de DOACs tem melhorar adesão ao tratamento, não é confirmada por nossos resultados e adesão à anticoagulação continua a ser um desafio, independentemente do medicamento utilizado.

A qualidade de vida foi melhor nos pacientes em uso de DOACs em comparação com AVK em 4 estudos dos 11 incluídos na revisão. A heterogeneidade dos instrumentos e o formato de apresentação dos resultados impediram a sumarização dos resultados dos estudos individuais.

Baseado nos estudos existentes e na falta de evidência robusta de que os DOACs proporcionam melhor adesão e qualidade de vida, a escolha do ACO deve ser individualizada para cada paciente.

São necessários estudos comparativos prospectivos bem delineados que avaliem estes desfechos, além dos fatores associados a não adesão e pior qualidade de vida, com a finalidade de propor medidas possíveis para promover adesão e qualidade de vida aos usuários de anticoagulante oral.

Conflito de interesses

Os autores declaram que a pesquisa foi realizada na ausência de qualquer relação de natureza comercial ou financeira que possa ser interpretada como um potencial conflito de interesses.

Financiamento

Nenhum.

REFERÊNCIAS

1. Bartolazzi F, Ribeiro ALP, de Sousa WJFN, Vianna MS, da Silva JLP, Martins MAP. Relationship of health literacy and adherence to oral anticoagulation therapy in patients with atrial fibrillation: a cross-sectional study. *J Thromb Thrombolysis* [Internet]. 15 de abril de 2021 [citado 7 de junho de 2021]; Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11239-021-02432-4>
2. Lippi G, Sanchis-Gomar F, Cervellin G. Global epidemiology of atrial fibrillation: An increasing epidemic and public health challenge. *Int J Stroke Off J Int Stroke Soc*. fevereiro de 2021;16(2):217–21.
3. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, 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). *Eur Heart J*. 1º de fevereiro de 2021;42(5):373–498.
4. Li J, Gao M, Zhang M, Liu D, Li Z, Du J, et al. Treatment of atrial fibrillation: a comprehensive review and practice guide. *Cardiovasc J Afr*. 2 de julho de 2020;31(3):45–50.
5. Afzal S.K., Hasan S.S., Babar Z.U.-D. A systematic review of patient-reported outcomes associated with the use of direct-acting oral anticoagulants. *Br J Clin Pharmacol* [Internet]. 2019;((Afzal, Hasan, Babar) University of Huddersfield, Queensgate, Huddersfield, West Yorkshire, United Kingdom). Disponível em: [http://onlinelibrary.wiley.com/journal/10.1111/\(ISSN\)1365-2125](http://onlinelibrary.wiley.com/journal/10.1111/(ISSN)1365-2125)
6. Andrade JG, Aguilar M, Atzema C, Bell A, Cairns JA, Cheung CC, et al. The 2020 Canadian Cardiovascular Society/Canadian Heart Rhythm Society Comprehensive Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation. *Can J Cardiol*. dezembro de 2020;36(12):1847–948.
7. January CT, Wann LS, Calkins H, Chen LY, Cigarroa JE, Cleveland JC, et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart

Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society in Collaboration With the Society of Thoracic Surgeons. *Circulation* [Internet]. 9 de julho de 2019 [citado 17 de abril de 2021];140(2). Disponível em: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0000000000000665>

8. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361(12):1139–51.

9. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 28 de novembro de 2013;369(22):2093–104.

10. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 15 de setembro de 2011;365(11):981–92.

11. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(10):883–91.

12. Amerena J, Ridley D. An Update on Anticoagulation in Atrial Fibrillation. *Heart Lung Circ*. 1º de setembro de 2017;26(9):911–7.

13. Brédart A, Marrel A, Abetz-Webb L, Lasch K, Acquadro C. Interviewing to develop Patient-Reported Outcome (PRO) measures for clinical research: eliciting patients' experience. *Health Qual Life Outcomes*. 5 de fevereiro de 2014;12:15.

14. Patrick DL, Burke LB, Powers JH, Scott JA, Rock EP, Dawisha S, et al. Patient-reported outcomes to support medical product labeling claims: FDA perspective. *Value Health J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res*. dezembro de 2007;10 Suppl 2:S125-137.

15. Cid-Conde L, López-Castro J. New Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation [Internet]. *Atrial Fibrillation - Mechanisms and Treatment*. IntechOpen; 2013 [citado 9 de junho de 2021]. Disponível em: <https://www.intechopen.com/books/atrial-fibrillation-mechanisms-and-treatment/new-oral-anticoagulants-in-atrial-fibrillation>

16. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 29 de março de 2021;n71.
17. Baumgartner PC, Haynes RB, Hersberger KE, Arnet I. A Systematic Review of Medication Adherence Thresholds Dependent of Clinical Outcomes. *Front Pharmacol*. 2018;9:1290.
18. Aromataris E, Munn Z. JBI Manual for Evidence Synthesis. [Internet]. JBI; 2020 [citado 1º de outubro de 2021]. Disponível em: <https://synthesismanual.jbi.global>. <https://doi.org/10.46658/JBIMES-20-01>
19. Higgins J, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page M, et al. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.2 (updated February 2021). [Internet]. Cochrane; 2021 [citado 1º de outubro de 2021]. Disponível em: www.training.cochrane.org/handbook.
20. Benzimra M, Bonnamour B, Duracinsky M, Lalanne C, Aubert J-P, Chassany O, et al. Real-life experience of quality of life, treatment satisfaction, and adherence in patients receiving oral anticoagulants for atrial fibrillation. *Patient Prefer Adherence*. 2018;12:79–87.
21. Barrios V, Escobar C, Baron Esquivias G, Gomez Doblaz JJ, Recalde Del Vigo E, Segura Martinez L, et al. Quality of life, adherence and satisfaction of patients with auricular fibrillation treated with dabigatran or vitamin K antagonists. *Rev Clin Esp*. setembro de 2019;219(6):285–92.
22. Stephenson JJ, Shinde MU, Kwong WJ, Fu A-C, Tan H, Weintraub WS. Comparison of claims vs patient-reported adherence measures and associated outcomes among patients with nonvalvular atrial fibrillation using oral anticoagulant therapy. *Patient Prefer Adherence*. 2018;12:105–17.
23. Solla-Ruiz I, Villanueva-Benito I, Paredes-Galan E, Salterain-Gonzalez N, Oria-Gonzalez G, De La Cuesta-Arzamendi F, et al. Differences between patient-driven adherence to vitamin K antagonists and direct oral anticoagulants. Do few missed doses matter? ACO-MEMS Study. *Thromb Res*. julho de 2019;179:20–7.
24. Banerjee A, Benedetto V, Gichuru P, Burnell J, Antoniou S, Schilling RJ, et al. Adherence and persistence to direct oral anticoagulants in

atrial fibrillation: a population-based study. *Heart Br Card Soc.* 10 de outubro de 2019;

25. Russo V, Attenu E, Mazzone C, Melillo E, Rago A, Galasso G, et al. Real-life Performance of Edoxaban in Elderly Patients With Atrial Fibrillation: a Multicenter Propensity Score-Matched Cohort Study. *Clin Ther.* agosto de 2019;41(8):1598–604.

26. Sorensen R, Jamie Nielsen B, Langtved Pallisgaard J, Ji-Young Lee C, Torp-Pedersen C. Adherence with oral anticoagulation in non-valvular atrial fibrillation: a comparison of vitamin K antagonists and non-vitamin K antagonists. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 1º de julho de 2017;3(3):151–6.

27. Fernandes L, Sargento-Freitas J, Milner J, Silva A, Novo A, Goncalves T, et al. Ischemic stroke in patients previously anticoagulated for non-valvular atrial fibrillation: Why does it happen? *Rev Port Cardiol Orgao Of Soc Port Cardiol Port J Cardiol Off J Port Soc Cardiol.* fevereiro de 2019;38(2):117–24.

28. Mostaza JM, Suarez Fernandez C, Castilla Guerra L, Surinach JM, Tamarit JJ, Diaz Diaz JL, et al. Type and doses of oral anticoagulants and adherence to anticoagulant treatment in elderly patients with atrial fibrillation: the ESPARTA study. *J Comp Eff Res.* março de 2018;7(3):223–32.

29. Drouin L, Gegu M, Mahe J, de Decker L, Berrut G, Chevalet P. [Oral anticoagulants adherence in elderly patients treated for atrial fibrillation in the era of direct oral anticoagulants]. *Ann Cardiol Angeiol (Paris).* setembro de 2017;66(4):197–203.

30. Kabra R., Sarrazin M.V. Racial differences in adherence to warfarin and direct oral anticoagulants in medicare patients with newly diagnosed atrial fibrillation. *Heart Rhythm.* 2017;14(5 Supplement 1):S372.

31. McHorney CA, Ashton V, Laliberte F, Germain G, Wynant W, Crivera C, et al. Adherence to Rivaroxaban Compared with Other Oral Anticoagulant Agents Among Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation. *J Manag Care Spec Pharm.* setembro de 2017;23(9):980–8.

32. Trocio J., Vlahiotis A., Nadkarni A., Rosenblatt L., Mardekian J., Dina O., et al. Adherence and persistence to apixaban versus dabigatran, rivaroxaban, and warfarin in adult patients with nonvalvular atrial fibrillation. *J Manag Care Spec Pharm.* 2017;23(10-A SUPPL.):S58.
33. Andrade J., Ciaccia A., Krahn A.D., Purdham D., Skanes A., Connors S. Attitudes, values and preferences of physicians and patients with non-valvular atrial fibrillation receiving oral anticoagulation therapy for stroke prevention. *Can J Cardiol.* 2015;31(10 SUPPL. 1):S303–4.
34. Choi JC, Dibonaventura MD, Kopenhafer L, Nelson WW. Survey of the use of warfarin and the newer anticoagulant dabigatran in patients with atrial fibrillation. *Patient Prefer Adherence.* 2014;8:167–77.
35. Obamiro K.O., Chalmers L., Lee K., Bereznicki B.J., Bereznicki L.R. Adherence to Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation: An Australian Survey. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2018;23(4):337–43.
36. Chen P.-T., Wang T.-J., Hsieh M.-H., Liu J.-C., Liu C.-Y., Wang K.-Y., et al. Anticoagulation adherence and its associated factors in patients with atrial fibrillation: A cross-sectional study. *BMJ Open.* 2019;9(9):e029974.
37. Kadri ME, Ghorab A, Joury J, Farghaly M, Awad N, Ramachandrarachar BC, et al. Patient characteristics, adherence, and costs of oral anticoagulation therapy in non-valvular atrial fibrillation using the Dubai Real-World Claims Database. *Avicenna J Med.* abril de 2021;11(02):93–102.
38. Apsite K., Lurina B., Tupahins A., Voicehovskis V., Ivascenko T., Kalejs O., et al. Atrial fibrillation, oral anticoagulants and health related quality of life. *Cor Vasa.* 2018;60(6):e597–602.
39. Contreras Muruaga MDM, Vivancos J, Reig G, Gonzalez A, Cardona P, Ramirez-Moreno JM feminine, et al. Satisfaction, quality of life and perception of patients regarding burdens and benefits of vitamin K antagonists compared with direct oral anticoagulants in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *J Comp Eff Res.* junho de 2017;6(4):303–12.
40. Balci KG, Balci MM, Canpolat U, Sen F, Akboga MK, Suleymanoglu M, et al. Comparison of health-related quality of life among

patients using novel oral anticoagulants or warfarin for non-valvular atrial fibrillation. *Anatol J Cardiol.* julho de 2016;16(7):474–81.

41. van Miert JHA, Kooistra HAM, Veeger NJGM, Westerterp A, Piersma-Wichers M, Meijer K. Quality of life after switching from well-controlled vitamin K antagonist to direct oral anticoagulant: Little to GAIN. *Thromb Res.* junho de 2020;190:69–75.

42. Cabbar F., Cabbar A.T., Cosansu K., Cekirdekci E.I. Effects of Direct Oral Anticoagulants on Quality of Life During Periprocedural Management for Dental Extractions. *J Oral Maxillofac Surg.* 2019;77(5):904–11.

43. Leh-Ching Ng D., Gan G.-G., Chai C.-S., Chee K.-H., Tan K.-L., Tan S.-B., et al. Comparing quality of life and treatment satisfaction between patients on warfarin and direct oral anticoagulants: A cross-sectional study. *Patient Prefer Adherence.* 2019;13((Leh-Ching Ng, Chai) Department of Medicine, Faculty of Medicine and Health Science, University Malaysia Sarawak, Kota Samarahan, Sarawak, Malaysia):1363–73.

44. Ho JCS, Chang AM, Yan BP, Yu CM, Lam YY, Lee VWY. Dabigatran compared with warfarin for stroke prevention with atrial fibrillation: experience in Hong Kong. *Clin Cardiol.* dezembro de 2012;35(12):E40-45.

45. Monz B, Connolly S, Korhonen M, Noack H, Pooley J. Assessing the impact of dabigatran and warfarin on health-related quality of life: results from an RE-LY sub-study. *Int J Cardiol.* 2013;168(3):2540-2547.

46. Rivera SC, Kyte DG, Aiyegbusi OL, Slade AL, McMullan C, Calvert MJ. The impact of patient-reported outcome (PRO) data from clinical trials: a systematic review and critical analysis. *Health Qual Life Outcomes.* 16 de outubro de 2019;17(1):156.

47. Salmasi S, Loewen PS, Tandun R, Andrade JG, De Vera MA. Adherence to oral anticoagulants among patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ Open* [Internet]. 8 de abril de 2020 [citado 21 de abril de 2021];10(4). Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7245382/>

48. Oliboni LS, Castro MS. Métodos para aferir a adesão à farmacoterapia em doenças crônicas: uma revisão narrativa. *J Assist Farm E Farm* [Internet]. 2017 [citado 10 de maio de 2021]; Disponível em: http://www.jaff.org.br/jornal/Upload/anexo_revista/ARQUIVO_2_22102018.pdf
49. Chesney M. Adherence to HAART regimens. *AIDS Patient Care STDs*. abril de 2003;17(4):169–77.
50. Wagner G, Miller LG. Is the influence of social desirability on patients' self-reported adherence overrated? *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 1º de fevereiro de 2004;35(2):203–4.
51. Vrijens B, Heidbuchel H. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: considerations on once- vs. twice-daily regimens and their potential impact on medication adherence. *Eur Eur Pacing Arrhythm Card Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol*. abril de 2015;17(4):514–23.
52. Afzal SK, Hasan SS, Babar ZU-D. A systematic review of patient-reported outcomes associated with the use of direct-acting oral anticoagulants. *Br J Clin Pharmacol*. dezembro de 2019;85(12):2652–67.
53. Kim D, Yang P-S, Jang E, Yu HT, Kim T-H, Uhm J-S, et al. The optimal drug adherence to maximize the efficacy and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulant in real-world atrial fibrillation patients. *Eur Eur Pacing Arrhythm Card Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol*. 1º de abril de 2020;22(4):547–57.
54. Ozaki AF, Choi AS, Le QT, Ko DT, Han JK, Park SS, et al. Real-World Adherence and Persistence to Direct Oral Anticoagulants in Patients With Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. março de 2020;13(3):e005969.
55. Yao X, Abraham NS, Alexander GC, Crown W, Montori VM, Sangaralingham LR, et al. Effect of Adherence to Oral Anticoagulants on Risk of Stroke and Major Bleeding Among Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc*. 23 de fevereiro de 2016;5(2).

56. Verdecchia P, Angeli F, Aita A, Bartolini C, Reboldi G. Why switch from warfarin to NOACs? *Intern Emerg Med*. abril de 2016;11(3):289–93.
57. López-López JA, Sterne JAC, Thom HHZ, Higgins JPT, Hingorani AD, Okoli GN, et al. Oral anticoagulants for prevention of stroke in atrial fibrillation: systematic review, network meta-analysis, and cost effectiveness analysis. *BMJ*. 28 de novembro de 2017;359:j5058.
58. Hasan SS, Teh KM, Ahmed SI, Chong DWK, Ong HC, Naina B. Quality of life (QoL) and International Normalized Ratio (INR) control of patients attending anticoagulation clinics. *Public Health*. julho de 2015;129(7):954–62.
59. Samsa G, Matchar DB, Dolor RJ, Wiklund I, Hedner E, Wygant G, et al. A new instrument for measuring anticoagulation-related quality of life: development and preliminary validation. *Health Qual Life Outcomes*. 6 de maio de 2004;2:22.
60. Alegret JM, Vinolas X, Arias MA, Martinez-Rubio A, Rebollo P, Rafols C, et al. New oral anticoagulants vs vitamin K antagonists: benefits for health-related quality of life in patients with atrial fibrillation. *Int J Med Sci*. 2014;11(7):680–4.
61. Corbi ISA, Dantas RAS, Pelegrino FM, Carvalho AR da S. Health related quality of life of patients undergoing oral anticoagulation therapy. *Rev Lat Am Enfermagem*. agosto de 2011;19(4):865–73.
62. Marvig CL, Verhoef TI, de Boer A, Kamali F, Redekop K, Pirmohamed M, et al. Quality of life in patients with venous thromboembolism and atrial fibrillation treated with coumarin anticoagulants. *Thromb Res*. julho de 2015;136(1):69–75.
63. Ynsaurriaga FA, Peinado RP, Ormaetxe Merodio JM. Atrial fibrillation and quality of life related to disease and treatment: focus on anticoagulation. *Future Cardiol*. maio de 2014;10(3):381–93.
64. Kooistra Hilde A.M., Piersma-Wichers Margriet, Kluin-Nelemans Hanneke C., Veeger Nic J.G.M., Meijer Karina. Impact of Vitamin K Antagonists on Quality of Life in a Prospective Cohort of 807 Atrial

Fibrillation Patients. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 1º de julho de 2016;9(4):388–94.

65. Lancaster TR, Singer DE, Sheehan MA, Oertel LB, Maraventano SW, Hughes RA, et al. The Impact of Long-term Warfarin Therapy on Quality of Life: Evidence From a Randomized Trial. *Arch Intern Med*. 1º de outubro de 1991;151(10):1944–9.

66. Soliman Hamad MA, van Eekelen E, van Agt T, van Straten AHM. Self-management program improves anticoagulation control and quality of life: a prospective randomized study. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg*. fevereiro de 2009;35(2):265–9.

67. Barcellona D, Mameli A, Cornacchini S, Perra F, Diovaldi M, Farci N, et al. Patients' adherence to oral anticoagulants therapy: Comparison between vitamin K antagonists and direct oral anticoagulants. *Int J Cardiol*. junho de 2021;333:162–6.

68. Ghanima W, Schultze A, Donaldson R, Brodin E, Halvorsen S, Graham S, et al. Oral Anticoagulation Therapy for Venous Thromboembolism in Norway: Time Trends and Treatment Patterns. *Clin Ther*. junho de 2021;S0149291821002125.

69. Song T, Xin X, Cui P, Zong M, Li X. Factors Associated with Anticoagulation Adherence in Chinese Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation. *Patient Prefer Adherence*. março de 2021;Volume 15:493–500.

70. Chen N, Brooks MM, Hernandez I. Latent Classes of Adherence to Oral Anticoagulation Therapy Among Patients With a New Diagnosis of Atrial Fibrillation. *JAMA Netw Open*. 19 de fevereiro de 2020;3(2):e1921357.

71. Dyke C. Apixaban versus warfarin for the management of post-operative atrial fibrillation: a prospective, controlled, randomized pilot study [Internet]. 2020 [citado 1º de outubro de 2021]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02889562>

72. Giner-Soriano M, Cortes J, Gomez-Lumbreras A, Prat-Vallverdú O, Quijada-Manuitt MA, Morros R. The use and adherence of oral anticoagulants in Primary Health Care in Catalunya, Spain: A real-world data cohort study. *Aten Primaria*. outubro de 2020;52(8):529–38.

73. Hwang J, Han S, Bae H-J, Jun S-W, Choi S-W, Lee C-H, et al. NOAC Adherence of Patients with Atrial Fibrillation in the Real World: Dosing Frequency Matters? *Thromb Haemost.* fevereiro de 2020;120(02):306–13.
74. Naganuma M, Shiga T, Hagiwara N. Clinical Outcomes of Direct Oral Anticoagulants and Warfarin in Japanese Patients with Atrial Fibrillation Aged \geq 85 Years: A Single-Center Observational Study. *Drugs - Real World Outcomes.* dezembro de 2020;7(4):325–35.
75. Perreault S, Denus S, White-Guay B, Côté R, Schnitzer ME, Dubé M, et al. Oral Anticoagulant Prescription Trends, Profile Use, and Determinants of Adherence in Patients with Atrial Fibrillation. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther.* janeiro de 2020;40(1):40–54.
76. Proietti M, Lane DA. The Compelling Issue of Nonvitamin K Antagonist Oral Anticoagulant Adherence in Atrial Fibrillation Patients: A Systematic Need for New Strategies. *Thromb Haemost.* março de 2020;120(03):369–71.
77. Rago A, Papa AA, Attenu E, Parisi V, Golino P, Nigro G, et al. Direct Current Cardioversion in Atrial Fibrillation Patients on Edoxaban Therapy Versus Vitamin K Antagonists: a Real-world Propensity Score-Matched Study. *Cardiovasc Drugs Ther.* outubro de 2020;35(5):1003–7.
78. Castillo Costa YB, Mauro V, Barsotti A, Hsu L, Charask A, Fairman E, et al. Predictores de la elección de nuevos anticoagulantes directos en la fibrilación auricular y su adherencia al año. *Rev Argent Cardiol.* outubro de 2019;87(5):365–70.
79. Perreault S, de Denus S, White-Guay B, Côté R, Schnitzer M, Dubé MP, et al. AD3 ORAL ANTICOAGULANT PRESCRIPTION TRENDS, PROFILE USE AND DETERMINANTS OF ADHERENCE IN PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION. *Value Health.* novembro de 2019;22:S403.
80. Hurtado-Navarro I, Garcia-Sempere A, Rodriguez-Bernal C, Santa-Ana-Tellez Y, Peiro S, Sanfelix-Gimeno G. Estimating Adherence Based on Prescription or Dispensation Information: Impact on Thresholds and

Outcomes. A Real-World Study With Atrial Fibrillation Patients Treated With Oral Anticoagulants in Spain. *Front Pharmacol.* 2018;9:1353.

81. Lakkireddy D.R., Karst E., Mahapatra S., Winter-Field J.R., Mansour M. Lower adherence direct oral anticoagulants use is associated with increased risk of thromboembolic events than warfarin-understanding the real-world performance of systemic anticoagulation in atrial fibrillation. *Heart Rhythm.* 2018;15(6):943.

82. Obamiro K.O., Chalmers L., Lee K., Bereznicki B.J., Bereznicki L.R.E. Anticoagulation knowledge in patients with atrial fibrillation: An Australian survey. *Int J Clin Pract.* 2018;72(3):e13072.

83. Rodriguez-Bernal C.L., Peiro S., Hurtado I., Garcia-Sempere A., Sanfelix-Gimeno G. Primary nonadherence to oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation: Real-world data from a population-based cohort. *J Manag Care Spec Pharm.* 2018;24(5):440–8.

84. Banerjee A., Burnell J., Ryan R., Marshall T., Sutton C. Realworld persistence, adherence and switch-over across anticoagulants in atrial fibrillation-a national population-based study. *Europace.* 2016;18(Supplement 2).

85. Raparelli V, Proietti M, Cangemi R, Lip GYH, Lane DA, Basili S. Adherence to oral anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation. Focus on non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. *Thromb Haemost.* 26 de janeiro de 2017;117(2):209–18.

86. Suzuki T, Shiga T, Omori H, Tatsumi F, Nishimura K, Hagiwara N. Adherence to medication and characteristics of Japanese patients with non-valvular atrial fibrillation. *J Cardiol.* setembro de 2017;70(3):238–43.

87. Beyer-Westendorf J, Ehlken B, Evers T. Real-world persistence and adherence to oral anticoagulation for stroke risk reduction in patients with atrial fibrillation. *Eur Eur Pacing Arrhythm Card Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol.* agosto de 2016;18(8):1150–7.

88. Forslund T, Wettermark B, Hjemdahl P. Comparison of treatment persistence with different oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur J Clin Pharmacol*. março de 2016;72(3):329–38.
89. Hanon O, Chaussade E, Gueranger P, Gruson E, Bonan S, Gay A. Patient-reported treatment satisfaction with rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation. A French observational study, the SAFARI study. *Plos One* [Internet]. 2016;11(12) (no pagination). Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01300834/full>
90. Lakkireddy D.J., Karst E., Mahapatra S., Winterfield J., Roberts G., Mansour M. Thromboembolic event rate is elevated with lower adherence to warfarin and NOACs. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(18 Supplement 1):B22.
91. Loewen P, Kwan L, De Vera M. Persistence, switching, and self-reported adherence with anticoagulant therapy in AF clinic patients: interim results from a large prospective cohort study. *Can J Cardiol Conf 69th Annu Meet Can Cardiovasc Soc Can Conf Start 20161022 Conf End 20161025*. 2016;32(10 Supplement 1):S187-S188.
92. Polymeris AA, Traenka C, Hert L, Seiffge DJ, Peters N, De Marchis GM, et al. Frequency and Determinants of Adherence to Oral Anticoagulants in Stroke Patients with Atrial Fibrillation in Clinical Practice. *Eur Neurol*. 2016;76(3–4):187–93.
93. Skirdenko Y.P., Shustov A.V., Zhrebilov V.V., Nikolayev N.A. Treatment adherence as a new choice factor for optimization of oral anticoagulation therapy in patients with atrial fibrillation and hemostatic gene polymorphisms. *Ration Pharmacother Cardiol*. 2016;12(5):494–502.
94. Luger S, Hohmann C, Niemann D, Kraft P, Gunreben I, Neumann-Haefelin T, et al. Adherence to oral anticoagulant therapy in secondary stroke prevention - impact of the novel oral anticoagulants. *Patient Prefer Adherence*. 2015;9:1695–705.
95. Yao X., Abraham N.S., Noseworthy P.A., Alexander G.C., Sangaralingham L.R., Shah N.D. Effect of discontinuation and nonadherence

to oral anticoagulants on atrial fibrillation stroke risk. *Circulation*. 2015;132(SUPPL. 3).

96. Lee C-W, Liu M-E, Lee T-M, Chang R-Y, Huang C-Y, Hu Y-F, et al. Patient satisfaction with dabigatran and warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation: Taiwan PASSION study. *J Chin Med Assoc*. abril de 2021;84(4):375–82.

97. Barrios V, Escobar C, Barón G, Gómez-Doblas J, Recalde E, Segura L, et al. Quality of life, medication adherence and satisfaction with anticoagulant treatment (dabigatran vs vitamin K antagonists) according to thromboembolic risk. Data from the CAPANA study. *Int J Clin Pract* [Internet]. novembro de 2020 [citado 4 de outubro de 2021];74(11). Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ijcp.13605>

98. Choi E-K, Lee Y-S, Chern AKC, Jiampo P, Chutinet A, Hanafy DA, et al. Real-world evaluation of perception, convenience and anticoagulant treatment satisfaction of patients with atrial fibrillation switched from long-term vitamin K antagonist treatment to dabigatran. *Open Heart*. novembro de 2020;7(2):e001343.

99. Sridharan K, Al Banny R, Qader AM, Husain A, Qader KM. Health-related quality of life in patients receiving oral anti-coagulants: a cross-sectional study. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. maio de 2020;18(5):309–14.

100. Tan K-L, Ng DL-C, Gan G-G, Tai C-S, Chee K-H. Quality of Life and Treatment Satisfaction Among Patients on Long Term Oral Anticoagulant in A Developing Country. *International Journal of Cardiology*. 2019;297:13–4.

101. Ungar L, Rodriguez F, Hellkamp AS, Becker RC, Berkowitz SD, Breithardt G, et al. Patient-Reported Satisfaction and Study Drug Discontinuation: Post-Hoc Analysis of Findings from ROCKET AF. *Cardiol Ther*. dezembro de 2019;8(2):283–95.

102. Nesterovics N., Pupkevica I., Apsite K., Ventina M., Jubele K., Kalejs O., et al. The Oral Anticoagulant Influence on Health-Related Quality of Life for High-Risk Atrial Fibrillation Patients. *Glob Heart*. 2018;13(4):456.

103. De Caterina R, Bruggenjurgan B, Darius H, Kohler S, Lucerna M, Pecan L, et al. Quality of life and patient satisfaction in patients with atrial fibrillation on stable vitamin K antagonist treatment or switched to a non-vitamin K antagonist oral anticoagulant during a 1-year follow-up: A PREFER in AF Registry substudy. *Arch Cardiovasc Dis*. fevereiro de 2018;111(2):74–84.

104. Escobar C, Barrios V, Baron G, Gomez Doblaz J, Parici M, Recalde E, et al. Satisfaction with dabigatran compared with vitamin k antagonists in outpatients with nonvalvular atrial fibrillation daily attended by cardiologists. *J Hypertens Conf 27th Eur Meet Hypertens Cardiovasc Prot ESH 2017 Italy*. 2017;35:e288.

105. Renda G, Patti G, Sangiuolo R, Attena E, Malpezzi MG, De Caterina R. [Management of thromboembolic risk in patients with atrial fibrillation in Italy: follow-up data from the PREFER in AF European Registry]. *G Ital Cardiol* 2006. novembro de 2016;17(11):922–31.

106. Fumagalli S, Cardini F, Roberts AT, Boni S, Gabbai D, Calvani S, et al. Psychological effects of treatment with new oral anticoagulants in elderly patients with atrial fibrillation: a preliminary report. *Aging Clin Exp Res*. fevereiro de 2015;27(1):99–102.

107. Fareau S, Baumstarck K, Farcet A, Molines C, Auquier P, Retornaz F. [Quality of life of elderly people on oral anticoagulant for atrial fibrillation: VKA versus direct oral anticoagulants]. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil*. março de 2015;13(1):45–54.

108. Ozin B., Aytemir K., Arslan O., Ozcan T., Kanadasi M., Demir M., et al. Treatment patterns and quality of life of patients with non-valvular atrial fibrillation: An experience of a tertiary health care centers (treq-af study). *Value Health*. 2014;17(7):A496.

109. Martinez-Sanchez P., Fuentes B., Ruiz-Ares G., Fernandez-Travieso J., Diez-Tejedor E. Is the quality of life of stroke patients improved with the new anticoagulants compared with antivitamin K? An observational prospective study. *J Neurol*. 2013;260(SUPPL. 1):S182–3.

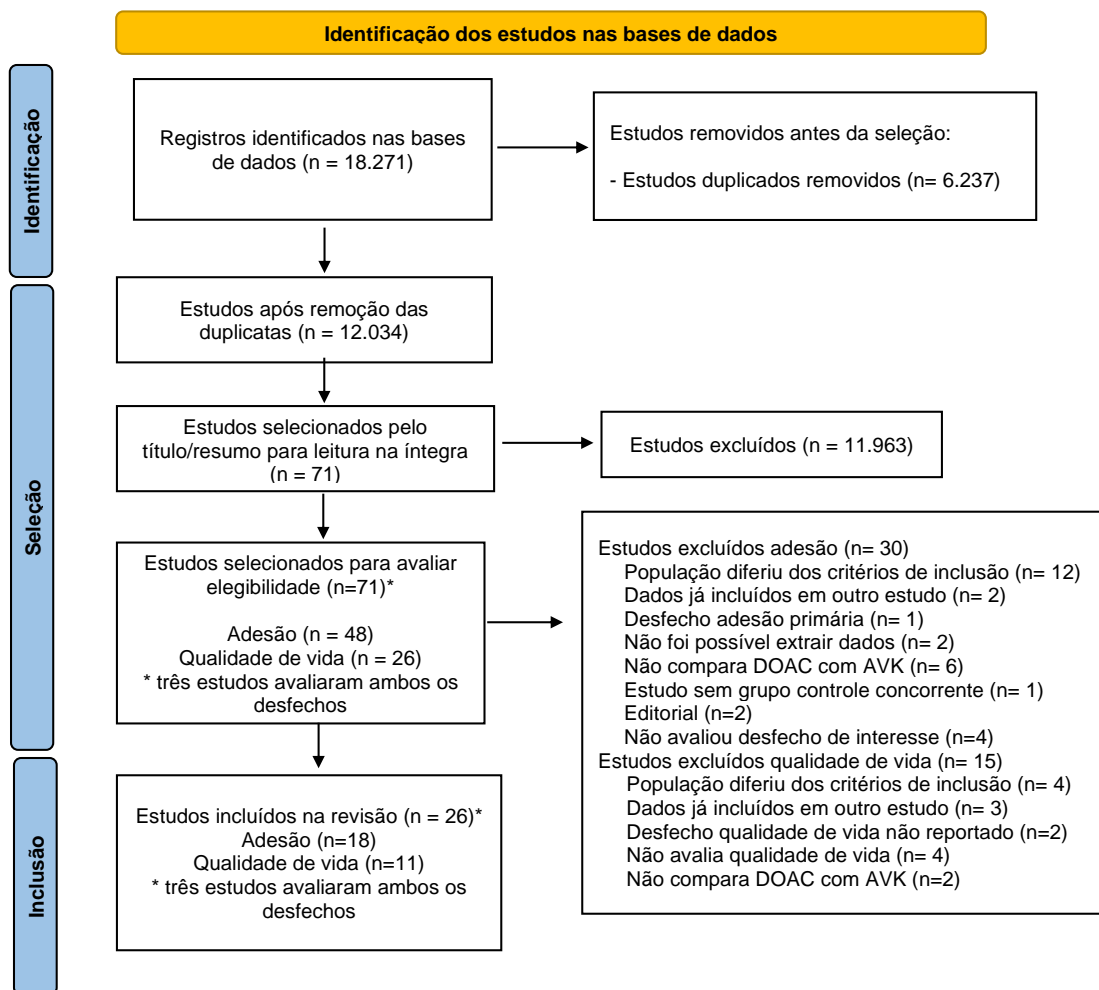


Figura 1. Fluxograma do processo de seleção dos estudos elegíveis.

Tabela 1. Estudos incluídos que comparam adesão de antagonista de vitamina K versus anticoagulantes diretos em pacientes com FA não valvar, ordenados pelo método de mensuração (n=17)

Autor, ano de publicação, País	Delineamento / Seguimento	Período Coleta dos dados	Fonte de dados	Instrumento / (Ponto de corte)	Tamanho da amostra/ Tratamento	Idade (média ± DP/ %) anos/ (Feminino%)	Uso prévio de ACO	Proporção de aderentes	Média adesão Escore ± DP	p
<i>Monitoramento eletrônico da administração de medicamentos</i>										
Solla-Ruiz, et al., 2019 ²³	Coorte prospectiva	Abril de 2015 a junho de 2016.	Pacientes recrutados do ambulatório de cardiologia de dois hospitais públicos	Monitoramento Eletrônico de Medicamentos – (MEMS) (NR)	DOAC	74.3 ± 6.5	Sim	95.8%		0.003
					132 pacientes Riv, Dab, Api	(38.6%)	1.8 ± 1.6 anos			
Espanha	Média 120 dias				AVK	71.7 ± 8.3	Sim	97.9%		
					125 pacientes Acenocumarol	(36.8%)	4.8 ± 5 anos			
<i>Base de dados administrativas de dispensação de medicamento</i>										
El Kadri, et al., 2021 ³⁷	Coorte retrospectiva	Janeiro 2015 a março de 2019	Banco de dados administrativos DRWD (Dubai Real-world claims database)	Medication possession ratio (MPR) Proportion of days covered (PDC) (Boa adesão ≥ 80%)	DOAC	Api: ^{&}	Sim	MPR		NR
					548 pacientes	59.5±15.3	máximo	Api:88.2%		
Emirados Árabes Unidos	6 meses				Api: 203	(25.6%)	51	Dab:86.5%		
					Dab: 111	Dab: ^{&}	meses	Riv:85.0%		
					Riv: 234	57.7±13.7		PDC		
						(24.1%)		Api: 50.2%		
						Riv: ^{&}		Dab:54.1%		
						57.8±14.8		Riv:29.1%		
					AVK	59.4 ±14.4 ^{&}	Sim	MPR		
					74 pacientes Varfarina	(31%) ^{&}	máximo	89.2%		
							51 meses	PDC		
								51.4%		

Autor, ano de publicação, País	Delineamento / Seguimento	Período Coleta dos dados	Fonte de dados	Instrumento / (Ponto de corte)	Tamanho da amostra/ Tratamento	Idade (média ± DP/ %) anos/ (Feminino%)	Uso prévio de ACO	Proporção de aderentes	Média adesão Escore ± DP	p
Banerjee et al., 2019²⁴	Coorte retrospectiva	Janeiro 2011 a dezembro 2016	Banco de dados da Health Improvement Network (THIN)	Proportion of days covered (PDC) (Boa adesão ≥ 80%)	DOAC: 10.408 pacientes Api: 4.077 Dab: 1.140 Riv: 5.191	Api: & 74.8±11.0 (47.1%) Dab: & 73.4±11.2 (40.2%) Riv: & 74.8±11.0 (45.6%)	Não	Api: 64.7% Dab: 66.5% Riv: 63.1%		NR
Reino Unido	12 meses				AVK: 23.552 pacientes varfarina [∞]	74.3 ± 10.2 ^{&} (44.7%) ^{&}	Não	51.2%		
Russo et al., 2019*²⁵	Coorte retrospectiva (Multicenter Propensity Score – Matched)	NR	Dados do estudo Atrial Fibrillation Research – banco de dados 6 centros de cardiologia	Proportion of days covered (PDC) (Aderentes ≥ 80%)	DOAC 130 pacientes Edo	80.5 ± 4.5 (45%)	Sim [#] 16 ± 2.6 meses	81%		0.6
Itália	12 meses				AVK 130 pacientes NR	80.4 ± 3.8 (43%)	Sim [#] 16 ± 2.6 meses	78%		
Kabra & Sarrazin., 2017*³⁰	Coorte retrospectiva	Novembro de 2011 a dezembro 2013	Medicare claims	Proportion of days covered (PDC) (Aderentes ≥ 80%)	DOAC: 42.180 pacientes Dab: 20.475 Riv: 21.705	NR	Não	73.9%		NR
Estados Unidos	NR				AVK 93.833 pacientes varfarina	NR	Não	67.8%		

Autor, ano de publicação, País	Delineamento / Seguimento	Período Coleta dos dados	Fonte de dados	Instrumento / (Ponto de corte)	Tamanho da amostra/ Tratamento	Idade (média ± DP/ %) anos/ (Feminino%)	Uso prévio de ACO	Proporção de aderentes	Média adesão Escore ± DP	p
McHorney et al., 2017³¹	Coorte retrospectiva	Julho de 2012 a junho de 2015	IMS Health Real-World Data (RWD) Adjudicated Claims database	Proportion of Days Covered (PDC)	DOAC: 23.309 pacientes	Api: 64.2±9.9 (32.5%) Dab: 62.9±9.6 (29.8%) Riv: 63.1±10 (31.2%)	Não	PDC ≥80% (6meses) Api: 74.1% Dab:70.4% Riv:79.9%		
Estados Unidos	Apix: 423±161 dias Dab: 548±202 dias Riv: 493±190 dias Varfarina: 544±201 dias			Medication possession ratio (MPR) (adesão PDC ou MPR ≥ 80%)	Api: 6.304 Dab: 3.360 Riv: 13.645			MPR≥80% Api: 75.7% Dab:66.4% Riv:78.1%		PDC <0,001 MPR <0.001
					AVK: 13.366 pacientes varfarina	66.1±11 (34.5%)	Não	PDC≥80% (6 meses) 66.3%		
								MPR≥80% 59%		
Sorensen et al., 2017²⁶	Coorte retrospectiva	2011 a 2014	Registro Nacional de Pacientes, que contém informações de todas internações e atendimentos ambulatoriais ; Registo de Estatísticas de Produtos	Proportion of Days Covered (PDC)	DOAC: 19.952 pacientes	Api: 18-64: 19% > 65: 81% (41.7%) Dab: 18-64: 22.6% > 65: 77.4% (43.3%) Riv: 18-64: 12.9% > 65: 87.1% (49.4%)	Não	DOAC: 69.45% Api:75.3% Dab:67.8% Riv:72.3%		
Dinamarca	6 meses			Aderentes ≥ 80%)	Api: 2.061 Dab:13.908 Riv: 3.983					NR

Autor, ano de publicação, País	Delineamento / Seguimento	Período Coleta dos dados	Fonte de dados	Instrumento / (Ponto de corte)	Tamanho da amostra/ Tratamento	Idade (média ± DP/ % anos/ (Feminino%))	Uso prévio de ACO	Proporção de aderentes	Média adesão Escore ± DP	p
			Medicinalis (prescrições reivindicadas) ; e o Sistema de Registro Civil.		AVK: 26.723 pacientes varfarina e femprocumona	18-64: 21.4% >65: 78.6% (40%)	Não	70.5%		
Trocio et al., 2017³²	Coorte retrospectiva NR	Janeiro de 2012 a janeiro de 2015	MarketScan Commercial Claims and Encounters e Medicare Supplemental Databases.	Proportion of Days Covered (PDC) (Aderentes ≥ 80%)	DOAC: 45.515 pacientes Api: 12.382 Dab: 7.796 Riv: 25.337	NR	Não	71.4%.		<0.01
Estados Unidos					AVK 29.452 pacientes varfarina	NR	Não	70.9%		
Questionários										
Barrios et al., 2019²¹	Coorte prospectiva 6 meses	NR	Ambulatório de cardiologia	Morisky-Green (NR)	DOAC 758 pacientes Dab	72.8 ± 9.7 (42.5%)	Não	89,2%		0,001
Espanha					AVK 257 pacientes (NR)	74.6 ± 8.3 (44.4%)	Não	81,1%		

Autor, ano de publicação, País	Delineamento / Seguimento	Período Coleta dos dados	Fonte de dados	Instrumento / (Ponto de corte)	Tamanho da amostra/ Tratamento	Idade (média ± DP/ (%) anos/ (Feminino%))	Uso prévio de ACO	Proporção de aderentes	Média adesão Escore ± DP	p
Chen et al., 2019 ^{*36}	Transversal	NR	Ambulatório de cardiologia de dois hospitais de ensino	The short-form Adherence to Refills and Medications Scale (ARMS)	DOAC	73,5 ± 7.5 [∞] (42.9%) [∞]	NR		8.9 ± 2	NS
					98 pacientes Riv: 95 [∞] Dab: 3 [∞]					
Taiwan				(Pontuação 7-28, maior pontuação indica pior adesão)	AVK	69.2 ± 9.9 [∞] (26.4%) [∞]	NR		8.6 ± 1.6	
Fernandes et al., 2019 ²⁷	Transversal	Novembro de 2016 a agosto de 2017	Pacientes internados no serviço de Neurologia de Hospital universitário	Brief Medication Questionnaire (BMQ) (não aderentes com duas ou mais respostas positivas)	DOAC	78.4 ± 6.9 (50%)	NR	BMQ (aderente/não aderente)	MAT 5.54 ± 0.7	BMQ 0,035
					42 pacientes Api: 9 Dab: 14 Edo: 1 Riv: 18			54.8/45.2%		
Portugal				Medição da Adesão ao Tratamento (MAT) (Pontuação de 1-6, quanto maior indica melhor adesão)	AVK	79.2 ± 10.4 (44.4%)	NR	BMQ (aderente/não aderente)	MAT 5.87 ± 0.3	MAT 0,044
					18 pacientes varfarina			83.3/16.7		
Benzimra	Transversal	Junho 2013 a	Pacientes recrutados		DOAC: 102 pacientes	P-DOAC 71.3 ± 8.3	PDOAC 1.8 ± 1.1	P-DOAC 71%		

Autor, ano de publicação, País	Delineamento / Seguimento	Período Coleta dos dados	Fonte de dados	Instrumento / (Ponto de corte)	Tamanho da amostra/ Tratamento	Idade (média ± DP/ %) anos/ (Feminino%)	Uso prévio de ACO	Proporção de aderentes	Média adesão Escore ± DP	p
<i>et al., 2018</i>²⁰ França		novembro 2015	por 5 médicos clínicos geral e 4 cardiologistas ; 5 serviços de cardiologia hospitalar; 1 farmácia e 1 serviço de emergência	Morisky Medication Adherence Scale (MMAS-8) (Alta adesão escore 8/8)	Api, Dab e Riv P-DOAC: 52 pacientes S-DOAC: 50 pacientes	(35%) S-DOAC 75.8 ±10.6 (38%)	anos SDOAC 2.0 ± 0.8 anos	S-DOAC 68%		0,72
<i>Mostaza et al., 2018</i>²⁸ Espanha	Transversal	Outubro de 2015 a março 2016	Pacientes atendidos em 63 Unidades de Medicina Interna hospitalizados ou pacientes ambulatoriais	Morisky – Green (Boa adesão definida como: adesão média à anticoagulação oral de mais de 80%)	DOAC: 244 pacientes Api, Dab e Riv	82.6 ± 4.8 (47.1%)	16.6 ±14.3 meses	70.1%		NR
<i>Obamiro et al., 2018</i>³⁵ Austrália	Transversal	Fevereiro a maio 2017	Recrutamento online (via LimeSurvey) usando Facebook	Morisky Medication Adherence Scale (MMAS-8)	DOAC: 286 pacientes Api: 121 Dab: 42 Riv:123	67.4±7.9 [#] (68.4%) [#]	(meses) <3: 6.5% 3-12: 11.4% >12: 82.1%	Baixa: 13.6% Moderada: 33.2% Alta: 53.2%		0.62

Autor, ano de publicação, País	Delineamento / Seguimento	Período Coleta dos dados	Fonte de dados	Instrumento / (Ponto de corte)	Tamanho da amostra/ Tratamento	Idade (média ± DP/ (%) anos/ (Feminino%))	Uso prévio de ACO	Proporção de aderentes	Média adesão Escore ± DP	p
				(<6 baixa adesão 6<8 moderada 8 alta adesão)	AVK: 100 pacientes	67.4±7.9 [#] (68.4%) [#]	(meses) <3: 6.5% 3-12: 11.4% >12: 82.1%	AVK: Baixa:15% Moderada: 25% Alta: 60%		
Stephenson et al., 2018²²	Coorte retrospectiva	Outubro de 2011 e junho de 2014	Reivindicações de farmácia da HealthCore Banco de dados (HIRD).	Morisky Medication Adherence Scale (MMAS-8) (Escore de 0-8, quanto maior a pontuação melhor a adesão)	DOAC: 404 pacientes Api: 10, Dab: 266, Riv: 128.	66,3 ± 10,7 (37.7%)	< 1 ano (57.2%) 1-5 anos (41.5%) >5 anos (0.3%) Não sabe (1%)		MMAS-8 ^β 12 meses Api: 7.5 ± 0.9 Dab: 7.0 ± 1.2 Riv: 7.4 ± 1.2 PDC:NR [#]	NR
Estados Unidos	12 meses			Proportion of days covered (PDC) (NR)	AVK: 271 pacientes varfarina	64 ± 10 (42.4%)	< 1 ano (7.7%) 1-5 anos (38%) >5 anos (53.9%) Não sabe (0,4%)		MMAS-8 ^β 12 meses 7.1 ± 1.1 PDC: NR [#]	
Drouin et al., 2017²⁹	Transversal	Janeiro a junho de 2015	11 consultórios de médicos clínicos geral	Morisky Medication Adherence Scale (MMAS-8)	DOAC: 14 pacientes Api: 2 Dab:2 Riv:10	77.8 [#] (36%) [#]	NR	71%		0,21
França										

Autor, ano de publicação, País	Delineamento / Seguimento	Período Coleta dos dados	Fonte de dados	Instrumento / (Ponto de corte)	Tamanho da amostra/ Tratamento	Idade (média ± DP/ %) anos/ (Feminino%)	Uso prévio de ACO	Proporção de aderentes	Média adesão Escore ± DP	p
				(NR)	AVK: 50 pacientes Fluindiona: 44 Varfarina: 2 Acenocumarol: 4	77.8 [#] (36%) [#]	NR	88%		
Doses perdidas										
Andrade et al., 2015³³	Transversal	Maio a setembro 2014	Recrutados em farmácias de dispensação; painel online de pacientes canadenses sindicalizados e por médicos associados a clínicas de tratamento de AVC	Doses de ACO perdidas na última semana	DOAC: 162 pacientes Api: 33 [∞] Dab: 66 [∞] Riv: 63 [∞]	Api: 18-64 anos: 61% (42%) [∞] Dab: 18-64 anos: 51% (47%) [∞] Riv: 18-64 anos: 40% [∞] (43%) [∞]	NR		Doses perdidas Api: 1.2 Dab: 0.4 Riv: 0.1	AVK vs. Api 0.06
Canadá				(nenhuma dose perdida foi registrada como 0)	AVK: 104 [∞] pacientes varfarina	18-64 anos: 70% (44%) [∞]	NR		Doses perdidas 0.2	AVK vs. Dab 0.007
Choi et al., 2014³⁴	Transversal	Setembro a novembro 2011	National Health and Wellness Survey	Doses de ACO perdidas no último mês	DOAC: 160 pacientes Dab	69 ± 12 (37%)	0.9 ± 1.94 anos		0.65 doses perdidas ±1.78	0.91

Autor, ano de publicação, País	Delineamento / Seguimento	Período Coleta dos dados	Fonte de dados	Instrumento / (Ponto de corte)	Tamanho da amostra/ Tratamento	Idade (média ± DP/ % anos/ (Feminino%))	Uso prévio de ACO	Proporção de aderentes	Média adesão Escore ± DP	p
Estados Unidos			(n=248); Lightspeed Research Internet painel (n=31) e banco telefônicos de pacientes com FA (n=85)	(nenhuma dose perdida foi registrada como 0).	AVK: 204 pacientes varfarina	68 ± 9.12 (27%)	6.3 ± 6.15 anos		0.63 doses perdidas ± 1.78	

*: População FA não valvar confirmada pelos autores após contato por correio eletrônico.

&: Dados da população total incluída no estudo, não apenas dos pacientes em que o desfecho adesão foi avaliado.

#: Dados não reportados no artigo por classe terapêutica (DOAC versus AVK).

€: O grupo S-AVK era muito pequeno para fins estatísticos, as comparações foram restritas aos grupos P-VKA, P-DOAC e S-DOAC.

∞: Dados informados pelos autores, após contato por correio eletrônico.

β: Dados de adesão referente aos pacientes que responderam os 4 questionários ao final dos 12 meses (DOAC: 83 e AVK: 73).

ACO: anticoagulante oral; Api: apixabana; AVK: antagonista de vitamina K; Dab: Dabigatran; DOAC: anticoagulante oral direto DP: desvio padrão; Edo: Edoxabana; FA: fibrilação atrial; MPR: Medication possession ratio; NR: não reportado; NS: não significativo; p: valor p dos estudos; Riv: Rivaroxabana; S-DOAC: mudou de VKA para DOAC à pelo menos 3 meses; P-DOAC: tomando DOAC à pelo menos 3 meses, nunca tomou AVK; P-VKA tomando VKA à pelo menos 3 meses, nunca tomou DOAC.

Tabela 2 Estudos incluídos que comparam qualidade de vida de antagonista de vitamina K versus anticoagulantes diretos em pacientes com FA não valvar, ordenados pelo método de mensuração (n=10)

Autor, ano de publicação, País	Delineamento / Seguimento	Fonte de dados / Período coleta dos dados	Instrumento / (Ponto de corte)	Tamanho da amostra/ Tratamento	Idade (média ± DP/ %) / (Feminino%)	Uso prévio de ACO	Média do Escore qualidade de vida ± DP/IC	p
Cabbar et al., 2019⁴² Turquia	Transversal	Dois hospitais universitários e dois hospitais públicos em 3 cidades diferentes Durante 6 meses no ano de 2016	Duke Anticoagulation Satisfaction Scale - DASS (Pontuações variam de 25 a 175. Pontuações mais altas indicam pior QV)	DOAC: 72 pacientes Api: 24 Dab: 20 Riv:28	68.46 ± 9.2 (45.8%)	17.04 ± 12.49 meses	75.19 ± 18.52	<0.001
				AVK: 133 pacientes varfarina	65.44 ± 12.15 (48.9%)	64.23 ± 41.66 meses	90.12 ± 17.28	
Stephenson et al., 2018²²	Coorte retrospectiva 12 meses	Reivindicações de farmácia da HealthCore Banco de dados (HIRD)	Duke Anticoagulation Satisfaction Scale - DASS (Pontuações variam de	DOAC: 404 pacientes Api: 10 Dab: 266 Riv: 128	66.3 ± 10.7 (37.7%)	< 1 ano (57.2%) >1ano (41.8%) Não sabe (1%)	DASS ^β 12 meses Api: 33.8 ± 7.1 Dab:36.7±12.5 Riv: 38±13.2	NR

Autor, ano de publicação, País	Delineamento / Seguimento	Fonte de dados / Período coleta dos dados	Instrumento / (Ponto de corte)	Tamanho da amostra/ Tratamento	Idade (média ± DP/ %) / (Feminino%)	Uso prévio de ACO	Média do Escore qualidade de vida ± DP/IC	p
Estados Unidos		Outubro de 2011 e junho de 2014	25 a 175 Pontuações mais altas indicam pior QV)	AVK: 271 pacientes Varfarina	64 ± 10 (42.4%)	< 1 ano (7.7%) > 1 ano anos (91.9%) Não sabe (0,4%)	DASS ^β 12 meses 45.3 ± 15.4	
Barrios <i>et al.</i>, 2019²¹	Coorte prospectiva 6 meses	Ambulatório de cardiologia NR	Atrial Fibrillation Quality of Life (AF-QoL18) questionnaire (0: pior qualidade de vida possível 100: melhor qualidade de vida possível)	DOAC 758 pacientes Dab	72.8 ± 9.7 (42.5%)	Não	6 meses Escore geral: 50.6 ± 24.7	Escore geral: <0.001
Espanha				AVK 257 pacientes (NR)	74.6 ± 8.3 (44.4%)	Não	6 meses Escore geral: 42.8 ± 22.5	
Ng <i>et al.</i>, 2019⁴³	Transversal	Clínica de cardiologia e clínica de anticoagulação de centro universitário Julho de 2016 a 30 junho de 2018	Short Form 12v2 Health Survey - SF12v2 (Pontuação mais alta corresponde a melhor estado de saúde)	DOAC: 88 [∞] pacientes NR	71.4 ± 9.9 [∞] (44.3%) [∞]	3.2 ± 2.0 [∞] Anos	PCS: 42.3 ± 9.8 [∞] MCS: 52.5 ± 8.1 [∞]	PCS: 0.443 [∞] MCS: 0.590 [∞]
Malásia				AVK: 74 [∞] pacientes Varfarina	68.3 ± 11.1 [∞] (56.8%) [∞]	9.2 ± 7.3 [∞] anos	PCS: 43.5 ± 10.6 [∞] MCS: 53.2 ± 8.8 [∞]	

Autor, ano de publicação, País	Delineamento / Seguimento	Fonte de dados / Período coleta dos dados	Instrumento / (Ponto de corte)	Tamanho da amostra/ Tratamento	Idade (média ± DP/ %) / (Feminino%)	Uso prévio de ACO	Média do Escore qualidade de vida ± DP/IC	p
Van Miert et al., 2020⁴¹ Holanda	Ensaio clínico randomizado 12 meses	Ambulatório médico do norte da Holanda	Medical Outcomes Study Form 36 (SF-36)	DOAC 121 pacientes Api, Dab e Riv	73.1 ± 7.5 (24%)	Sim	Baseline mediana (IQR)/ diferença média após 1 ano±DP PCS:47(40-52)/-0,6 ±6.7 MCS:55(49-58)/0.0±6.7 GH: 67(52-77)/-1.0±13.2 V: 70(55-80)/-0.6±12.3 SF: 88(75-100)/-4,1±15.9 MH:82(72-92)/0.1±10.9	PCS: 0.28 MCS: 0.94 GH: 0.41 V: 0.49 SF: 0.68 MH: 0.96
		Janeiro 2015 a outubro 2017	(Pontuação percentual mais alta é preferível)	AVK 120 pacientes Acenocumarol femprocumona	71.5 ± 6,1 (24%)	NR	PCS:51(44-54)/-1,6 ±7.1 MCS:55(49-58)/0.1±7.2 GH: 62(52-77)/0.5±14 V: 75(65-85)/-1.8±13.1 SF:88(75-100)/-3.2±17.5 MH:84(76-92)/0.1±10.1	
Apsite et al., 2018³⁸ Letônia	Transversal	Centro de cardiologia de um hospital universitário	Medical Outcomes Study Form 36 (SF-36)	DOAC: 71 pacientes Dab e Riv	67.9 ± 11.1 ^{&} (51.4%) ^{&}	NR	(%) GH: 45 ± 25 PF: 75 ± 26 RP: 65 ± 48 MH: 76 ± 15 SF: 79 ± 24 RE: 68 ± 47 V: 57 ± 22	GH: NS PF: 0.012 RP: NS MH: NS SF: 0.026 RE: NS V: NS
		Outubro 2016 a junho 2017	Modificado para uma melhor adaptação para pacientes com FA	AVK: 72 pacientes Varfarina	71.1 ± 9.4 ^{&} (57.3%) ^{&}	NR	(%) GH: 37 ± 25 PF: 59 ± 35 RP: 46 ± 50 MH: 73 ± 18 SF: 66 ± 31	

Autor, ano de publicação, País	Delineamento / Seguimento	Fonte de dados / Período coleta dos dados	Instrumento / (Ponto de corte)	Tamanho da amostra/ Tratamento	Idade (média ± DP/ %) / (Feminino%)	Uso prévio de ACO	Média do Escore qualidade de vida ± DP/IC	p
			alta é preferível)				RE: 52 ± 50 V: 49 ± 25	
Balci <i>et al.</i>, 2016⁴⁰ Turquia	Transversal	Ambulatório de anticoagulação Julho 2014 a janeiro 2015	Medical Outcomes Study Form 36 SF-36 (Pontuação de 0-100, mais alta corresponde a melhor estado de saúde)	DOAC: 91 pacientes Api:28 Dab:47 Riv: 16 AVK: 91 Varfarina	66.2±10.1 (47.3%) 64.8±10.2 (52.7%)	9 meses 20 meses	Média (IC 95%) PF: 68.4 (60.9–75.8) RP: 73.8 (62.8–84.8) BP: 77.1 (67.9–86.4) GH: 55.4 (47.763.1) V: 57.4 (50.2–64.6) SF: 82.2 (75.2–89.2) RE: 78.0 (69.0–87.0) MH: 70.4 (65.0–75.9) Média (IC 95%) PF:58.8 (52.5-65.0) RP: 45.6 (36.3–54.9) BP: 57.2 (49.4–65.0) GH: 40.0 (33.5–46.5) V: 44.1 (38.1–50.2) SF: 53.9 (48.0–59.9) RE: 45.7 (38.1–53.3) MH: 60.3 (55.764.9)	PF: 0.100 RP: <0.001 BP: 0.006 GH: 0.011 V: 0.019 SF: <0.001 RE: <0.001 MH: 0.019
Benzimra <i>et al.</i>, 2018²⁰ França	Transversal	Pacientes recrutados por 5 médicos clínicos geral e 4 cardiologistas; 5 serviços de cardiologia hospitalar; 1 farmácia e 1	EuroQol 5-Dimensions 3-Levels (EQ-5D-3L) Visual analog scale (VAS) (VAS: 0 é o pior	DOAC: 102 pacientes Api, Dab e Riv P-DOAC: 52 pacientes S-DOAC: 50 pacientes	P-DOAC 71.3 ± 8.3 (35%) S-DOAC 75.8 ±10.6 (38%)	P-DOAC 1.8 ± 1.1 anos S-DOAC 2.0 ± 0.8	P-DOAC Mobilidade SP 67%; M/E 33% Autocuidado SP 88%; M/E 12% Atividades usuais SP: 75%; M/E: 25% Dor/desconforto SP: 65%; M/E:35% Ansiedade/depressão	Mobilidade 0.47 Autocuidado 0.35 Atividades usuais 0.66

Autor, ano de publicação, País	Delineamento / Seguimento	Fonte de dados / Período coleta dos dados	Instrumento / (Ponto de corte)	Tamanho da amostra/ Tratamento	Idade (média ± DP/ %) / (Feminino%)	Uso prévio de ACO	Média do Escore qualidade de vida ± DP/IC	p
		serviço de emergência	estado de saúde imaginável e 100 o melhor)			anos	SP:56%; M/E :44% VAS: 65 ± 16	Dor/ desconforto 0.036
		Junho 2013 a novembro 2015					SDOAC Mobilidade SP 56%; M/E 44% Autocuidado SP 90%; M/E 10% Atividades usuais SP: 74%; M/E: 26% Dor/desconforto SP: 40%; M/E:60% Ansiedade/depressão SP:44%; M/E :56% VAS: 69 ± 17	Ansiedade/ depressão 0.25 VAS: 0.29
				P-AVK: 89 pacientes (NR)	P-AVK 75.7±10.1 (48%)	P-AVK 6.7 ± 5.5 anos	PVKA Mobilidade SP 46%; M/E 54% Autocuidado SP 82%; M/E 18% Atividades usuais SP:69%; M/E: 31% Dor/desconforto SP:53%; M/E:47% Ansiedade/depressão SP:42%; M/E :58% VAS: 65 ± 16	

Autor, ano de publicação, País	Delineamento / Seguimento	Fonte de dados / Período coleta dos dados	Instrumento / (Ponto de corte)	Tamanho da amostra/ Tratamento	Idade (média ± DP/ %) / (Feminino%)	Uso prévio de ACO	Média do Escore qualidade de vida ± DP/IC	p
Contreras Muruaga et al., 2017³⁹ Espanha	Transversal	63 serviços de neurologia e 41 serviços de medicina interna	EQ-5D-3L (EuroQol 5 dimensions questionnaire, 3 level version)	DOAC	76.1 ± 8.5 (45.5%)	17.07 meses	76.26 ± 20.63	0.297
				587 pacientes Api:173 Dab:164 Riv:250	AVK	75.3 ± 9.2 (43.2%)	52.28 meses	
Ho et al., 2012^{*44} Hong Kong	Coorte prospectiva	Hospital público universitário	EQ-5D-5L utility	DOAC:	70.0 ± 11.4 ^{&} (44.3%) ^{&}	NR	Escore Utilidade: 0.77 ± 0.17 VAS: 67.1 ± 19.4	Escore Utilidade: 0.279 VAS: 0.428
				53 pacientes Dab	AVK	70.1 ± 10.3 ^{&} (47.3%) ^{&}	NR	
Monz et al., 2013⁴⁵ Multicêntrico 44 países	Coorte prospectivo aninhado a ECR	Subgrupo do estudo RE-LY	EQ-5D utility and visual analogue scale scores	DOAC:	71.8 ± 7.94 (41.3%)	NR	12 meses LS Mean: 0.772 (IC 95% 0.747, 0.797) VAS: 72.8 (IC 95% 70.5 - 75.1)	NS
				982 pacientes Dab	AVK:	72.1 ± 8.58 (37.3%)	NR	
		Março de 2007 a dezembro de 2007	(EQ-5D varia de 0 (morte) a 1 (saúde perfeita) VAS: 0 é o pior estado de saúde imaginável e 100 o melhor)	453 pacientes varfarina				

Autor, ano de publicação, País	Delineamento / Seguimento	Fonte de dados / Período coleta dos dados	Instrumento / (Ponto de corte)	Tamanho da amostra/ Tratamento	Idade (média ± DP/ %) / (Feminino%)	Uso prévio de ACO	Média do Escore qualidade de vida ± DP/IC	p
---	--------------------------------------	--	---	---	--	--------------------------------------	--	----------

(IC 95% 71.4 -76.3)

*: População FA não valvar confirmada pelos autores após contato por correio eletrônico.

&: Dados da população total incluída no estudo, não apenas dos pacientes em que o desfecho qualidade de vida foi avaliado.

ε: O grupo S-AVK era muito pequeno para fins estatísticos, as comparações foram restritas aos grupos P-VKA, P-DOAC e S-DOAC.

∞: Dados informados pelos autores, após contato por correio eletrônico.

β: Dados de qualidade de vida referente aos pacientes que responderam à 4 questionários DASS ao final dos 12 meses (DOAC: 83 e AVK: 73).

PCS: medida sumária física (constituída pelas dimensões: PF: função física; RP: desempenho físico; BP: dor corporal e GH: percepções gerais de saúde);

MCS: medida sumária mental (constituída pelas dimensões: V: vitalidade; SF: função social; RE: desempenho emocional e MH: saúde mental). SP: sem

problema; M/E: Moderado ou extremo problema; MO: mobilidade; SC: auto-cuidados; UA: atividades habituais; PA: dor; A/D: ansiedade/depressão;

ACO: anticoagulante oral; Api: apixabana; AVK: antagonista de vitamina K; Dab: Dabigatrana; DOAC: anticoagulante oral direto DP: desvio padrão;

ECR: ensaio clínico randomizado; FA: fibrilação atrial; IC: intervalo de confiança; IQR: intervalo interquartil; LS mean: least squares mean; NR: não

reportado; NS: não significatio; p: valor p dos estudos; QV: qualidade de vida; Riv: Rivaroxabana; S-DOAC: mudou de VKA para DOAC à pelo menos

3 meses; P-DOAC: tomando DOAC à pelo menos 3 meses, nunca tomou AVK; P-VKA tomando VKA à pelo menos 3 meses, nunca tomou DOAC.

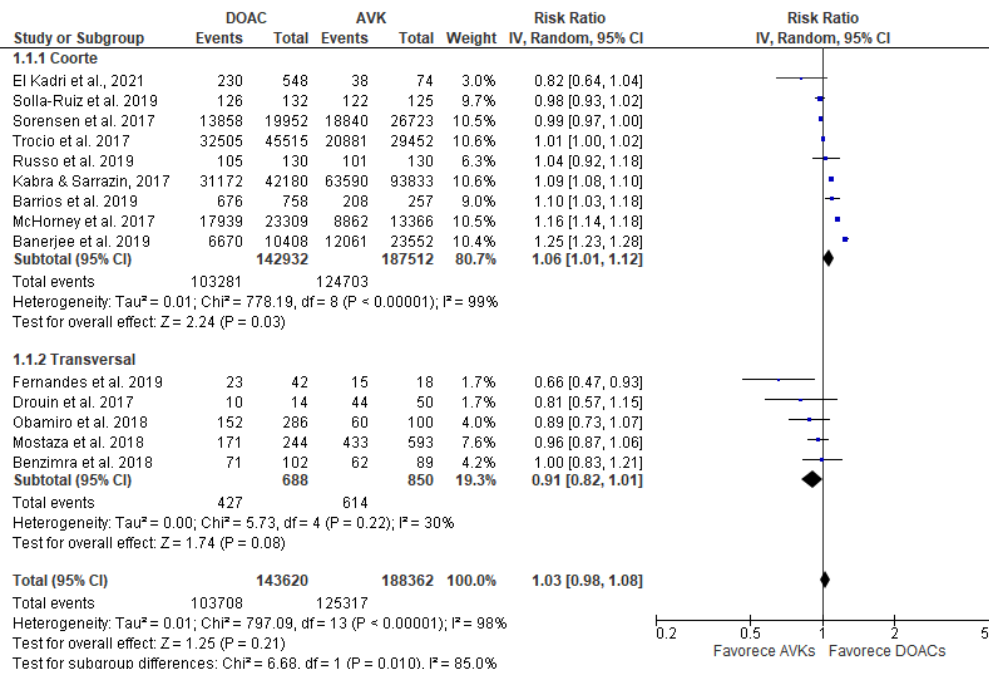


Figura 2. Meta-análise comparando adesão dos DOACs com AVKs em pacientes com FA não valvar, por delineamento.

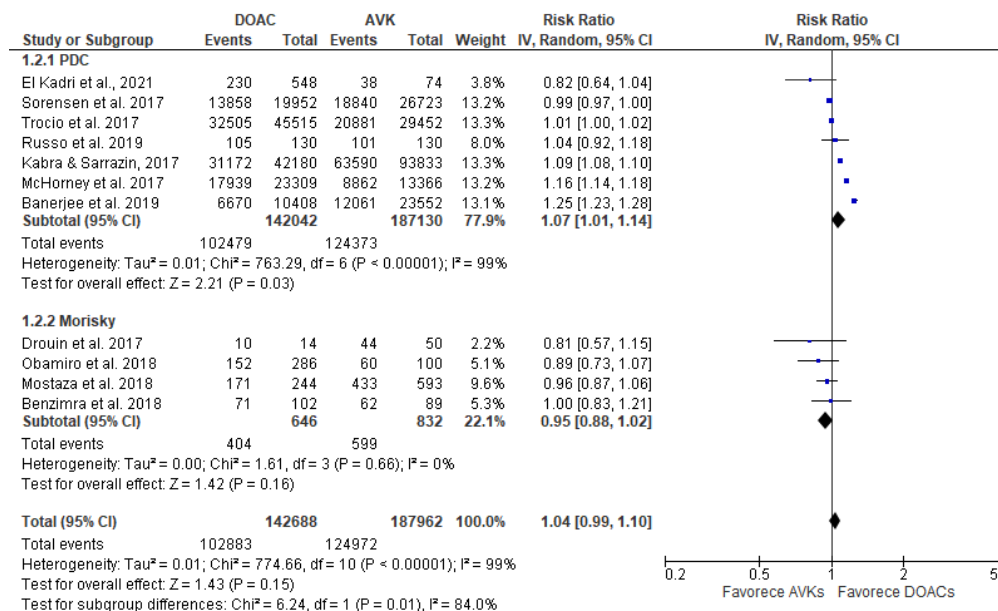


Figura 3. Meta-análise comparando adesão dos DOACs com AVKs em pacientes com FA não valvar, por método de mensuração.

7. CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS

O uso crônico de anticoagulante oral é a alternativa farmacológica para evitar eventos tromboembólicos, principalmente AVC, em pacientes com FA não valvar, reduzindo a mortalidade. As duas classes de anticoagulantes disponíveis, DOACs e AVKs, apresentam diferentes características, que podem modificar o estilo de vida dos pacientes e impactar na adesão ao tratamento e qualidade de vida.

Visto que a preferência dos pacientes com FA, com relação ao anticoagulante, pode diferir da perspectiva dos médicos ou das diretrizes clínicas, é importante agrupar medidas de estudos do “mundo real”, com aspectos de condição de saúde que provenham do próprio paciente, para avaliar adesão e qualidade de vida relacionada a saúde.

Esta revisão demonstrou que a adesão aos anticoagulantes orais, considerando os estudos que reportaram a proporção de aderentes, em pacientes com FA não valvar, foi de 69%, ou seja, três em cada dez pacientes não possui adesão ao tratamento. Meta-análise destes estudos não demonstrou melhor adesão no grupo DOACs quando comparado com os AVKs. O impacto clínico da não adesão é relevante, pois aumenta o risco de eventos tromboembólicos, principalmente nos usuários de DOACs, devido ao curto tempo de meia vida dos representantes desta classe.

Quando considerado o método de mensuração, a adesão no grupo dos DOACs foi significativamente maior nos estudos que utilizaram o *Proportion of days covered*, mas com baixa magnitude e considerável heterogeneidade. Entre os estudos que mensuraram adesão através de questionários não houve diferença entre as classes de anticoagulantes.

O uso crônico de anticoagulantes orais pode influenciar na percepção do paciente quanto à sua qualidade de vida. A qualidade de vida relacionada a saúde foi estatisticamente favorável aos DOACs em quatro dos onze estudos que compararam DOACs com VKAs. A heterogeneidade dos instrumentos e o formato de apresentação dos resultados impediram a sumarização dos resultados dos estudos individuais.

Apesar de não ser o foco desta revisão, o custo com o tratamento também pode impactar na adesão e qualidade de vida. No Brasil, a varfarina está disponível nas farmácias da rede básica da maioria dos municípios, e sua aquisição por desembolso direto, tem investimento no mínimo onze vezes menor, quando comparado com qualquer representante da classe dos DOACs.

Baseado nos estudos existentes, na falta de evidência robusta e de validação externa dos resultados obtidos, não é possível afirmar que os DOACs proporcionam melhor adesão e qualidade de vida; portanto, a escolha do ACO deve ser individualizada para cada paciente.

São necessários estudos prospectivos, bem delineados que mensurem estes desfechos e avaliem os fatores associados a não adesão e pior qualidade de vida, com a finalidade propor medidas para promover e compreender o impacto destes desfechos nos resultados do tratamento em pacientes com FA não valvar.

8. ANEXOS

Apêndice A – Material suplementar do artigo

Quadro S1 – Estratégia de busca utilizada nas diferentes bases de dados incluídas na revisão sistemática.

Base de dados	Estratégia de busca
MEDLINE	("Atrial Fibrillation"[mh] OR Atrial Fibrillation*[tw] OR Auricular Fibrillation*[tw] OR Persistent Atrial Fibrillation*[tw] OR Familial Atrial Fibrillation*[tw] OR Paroxysmal Atrial Fibrillation*[tw] OR "nonvalvular atrial fibrillation"[tw] OR "non-valvular atrial fibrillation"[tw]) AND (Dabigatran[mh] OR dabigatran[tw] OR Pradaxa[tw] OR "Dabigatran Etexilate"[tw] OR "Dabigatran Etexilate Mesylate"[tw] OR rivaroxaban[mh] OR rivaroxaban[tw] OR Xarelto[tw] OR edoxaban[tw] OR "edoxaban tosylate"[tw] OR lixiana[tw] OR apixaban[tw] OR Eliquis[tw] OR new anticoagulant*[tw] OR new oral anticoagulant*[tw] OR non-vitamin K oral anticoagulant*[tw] OR non vitamin K antagonist oral anticoagulant*[tw] OR novel anticoagulant*[tw] OR novel oral anticoagulant*[tw] OR newer anticoagulant*[tw] OR newer oral anticoagulant*[tw] OR direct oral anticoagulant*[tw] OR thrombin inhibitor*[tw] OR direct thrombin inhibitor*[tw] OR factor Xa inhibitor*[tw] OR oral factor Xa inhibitor*[tw] OR direct factor Xa inhibitor*[tw] OR direct acting oral anticoagulant*[tw]) AND (Warfarin[mh] OR warfarin[tw] OR Marevan[tw] OR coumadin[tw] OR "warfarin potassium"[tw] OR "warfarin sodium"[tw] OR coumadine[tw] OR vitamin K antagonist*[tw] OR acenocoumarol[mh] OR acenocoumarol[tw] OR Nicoumalone[tw] OR Acenocoumarin[tw] OR Sinthrome[tw] OR Syncoumar[tw] OR Syncumar[tw] OR Sinkumar[tw] OR Sintrom[tw] OR Coumarins[mh] OR Coumarin*[tw] OR "Coumarin Derivatives"[tw])
EMBASE	('atrial fibrillation'/exp OR '(atrial fibrillation* or auricular fibrillation*).ab,ti, kw') AND ('coumarin derivative'/exp OR 'coumarin derivative' OR 'coumarin anticoagulant'/exp OR 'coumarin anticoagulant' OR 'warfarin'/exp OR warfarin OR 'marevan'/exp OR marevan OR 'coumadin'/exp OR coumadin OR 'coumadine'/exp OR coumadine OR 'acenocoumarol'/exp OR acenocoumarol OR 'nicoumalone'/exp OR nicoumalone OR 'acenocoumarin'/exp OR acenocoumarin OR 'sinthrome'/exp OR sinthrome OR 'syncoumar'/exp

	<p>OR syncoumar OR 'syncumar'/exp OR syncumar OR 'sinkumar'/exp OR sinkumar OR 'sintrom'/exp OR sintrom OR coumarin*) AND (dabigatran AND etexilate OR dabigatran OR pradaxa OR rivaroxaban OR xarelto OR edoxaban OR lixiana OR apixaban OR eliquis OR (((((((((((new AND anticoagulant* OR new) AND oral AND anticoagulant* OR 'non vitamin') AND k AND oral AND anticoagulant* OR 'non vitamin') AND k AND antagonist AND oral AND anticoagulant* OR nonvitamin) AND k AND antagonist AND oral AND anticoagulant* OR novel) AND anticoagulant* OR novel) AND oral AND anticoagulant* OR newer) AND anticoagulant* OR newer) AND oral AND anticoagulant* OR direct) AND oral AND anticoagulant* OR thrombin) AND inhibitor* OR factor) AND xa AND inhibitor* OR antifactor) AND xa AND inhibitor* OR direct) AND acting AND oral AND anticoagulant*)) AND [29-10-2019]/sd NOT [10-6-2021]/sd AND [embase]/lim</p>
<p>SCIELO</p>	<p>"Atrial Fibrillation" OR "Auricular Fibrillation" OR "Persistent Atrial Fibrillation" OR "Familial Atrial Fibrillation" OR "Paroxysmal Atrial Fibrillation" OR "nonvalvular atrial fibrillation" OR "non-valvular atrial fibrillation" AND Dabigatran OR Pradaxa OR "Dabigatran Etexilate" OR "Dabigatran Etexilate Mesylate" OR rivaroxaban OR Xarelto OR edoxaban OR "edoxaban tosylate" OR lixiana OR apixaban OR Eliquis OR "new anticoagulant" OR "new anticoagulants" OR "new oral anticoagulant" OR "new oral anticoagulants" OR "non-vitamin K oral anticoagulant" OR "non-vitamin K oral anticoagulants" OR "non vitamin K antagonist oral anticoagulant" OR "non vitamin K antagonist oral anticoagulants" OR "novel anticoagulant" OR "novel anticoagulants" OR "novel oral anticoagulant" OR "novel oral anticoagulants" OR "newer anticoagulant" OR "newer anticoagulants" OR "newer oral anticoagulant" OR "newer oral anticoagulants" OR "direct oral anticoagulant" OR "direct oral anticoagulants" OR "thrombin inhibitor" OR "thrombin inhibitors" OR "direct thrombin inhibitor" OR "direct thrombin inhibitors" OR "factor Xa inhibitor" OR "factor Xa inhibitors" OR "oral factor Xa inhibitor" OR "oral factor Xa inhibitors" OR "direct factor Xa inhibitor" OR "direct factor Xa inhibitors" OR "direct acting oral anticoagulant" OR "direct acting oral anticoagulants" AND Warfarin OR Marevan OR coumadin OR "warfarin potassium" OR "warfarin sodium" OR coumadine OR</p>

	<p>"vitamin K antagonist" OR "vitamin K antagonists" OR acenocoumarol OR Nicoumalone OR Acenocoumarin OR Sintrome OR Syncumar OR Syncumar OR Sinkumar OR Sintrom OR Coumarins OR Coumarin OR "Coumarin Derivatives"</p>
<p>CINAHL</p>	<p>MH "Atrial Fibrillation" OR AB ("Atrial Fibrillation" OR "Auricular Fibrillation" OR "Persistent Atrial Fibrillation" OR "Familial Atrial Fibrillation" OR "Paroxysmal Atrial Fibrillation" OR "nonvalvular atrial fibrillation" OR "non-valvular atrial fibrillation") OR TI ("Atrial Fibrillation" OR "Auricular Fibrillation" OR "Persistent Atrial Fibrillation" OR "Familial Atrial Fibrillation" OR "Paroxysmal Atrial Fibrillation" OR "nonvalvular atrial fibrillation" OR "non-valvular atrial fibrillation") AND MH (Dabigatran OR Rivaroxaban) OR TI (Dabigatran OR Pradaxa OR "Dabigatran Etxilate" OR "Dabigatran Etxilate Mesylate" OR rivaroxaban OR Xarelto OR edoxaban OR "edoxaban tosylate" OR lixiana OR apixaban OR Eliquis OR "new anticoagulant" OR "new anticoagulants" OR "new oral anticoagulant" OR "new oral anticoagulants" OR "non-vitamin K oral anticoagulant" OR "non-vitamin K oral anticoagulants" OR "non vitamin K antagonist oral anticoagulant" OR "non vitamin K antagonist oral anticoagulants" OR "novel anticoagulant" OR "novel anticoagulants" OR "novel oral anticoagulant" OR "novel oral anticoagulants" OR "newer anticoagulant" OR "newer anticoagulants" OR "newer oral anticoagulant" OR "newer oral anticoagulants" OR "direct oral anticoagulant" OR "direct oral anticoagulants" OR "thrombin inhibitor" OR "thrombin inhibitors" OR "direct thrombin inhibitor" OR "direct thrombin inhibitors" OR "factor Xa inhibitor" OR "factor Xa inhibitors" OR "oral factor Xa inhibitor" OR "oral factor Xa inhibitors" OR "direct factor Xa inhibitor" OR "direct factor Xa inhibitors" OR "direct acting oral anticoagulant" OR "direct acting oral anticoagulants") OR AB (Dabigatran OR Pradaxa OR "Dabigatran Etxilate" OR "Dabigatran Etxilate Mesylate" OR rivaroxaban OR Xarelto OR edoxaban OR "edoxaban tosylate" OR lixiana OR apixaban OR Eliquis OR "new anticoagulant" OR "new anticoagulants" OR "new oral anticoagulant" OR "new oral anticoagulants" OR "non-vitamin K oral anticoagulant" OR "non-vitamin K oral anticoagulants" OR "non vitamin K antagonist oral anticoagulant" OR "non vitamin K antagonist oral anticoagulants" OR "novel anticoagulant" OR "novel anticoagulants" OR "novel oral</p>

	<p>anticoagulant" OR "novel oral anticoagulants" OR "newer anticoagulant" OR "newer anticoagulants" OR "newer oral anticoagulant" OR "newer oral anticoagulants" OR "direct oral anticoagulant" OR "direct oral anticoagulants" OR "thrombin inhibitor" OR "thrombin inhibitors" OR "direct thrombin inhibitor" OR "direct thrombin inhibitors" OR "factor Xa inhibitor" OR "factor Xa inhibitors" OR "oral factor Xa inhibitor" OR "oral factor Xa inhibitors" OR "direct factor Xa inhibitor" OR "direct factor Xa inhibitors" OR "direct acting oral anticoagulant" OR "direct acting oral anticoagulants") AND MH (Warfarin OR acenocoumarol OR Coumarins) OR AB (Warfarin OR Marevan OR coumadin OR "warfarin potassium" OR "warfarin sodium" OR coumadine OR "vitamin K antagonist" OR "vitamin K antagonists" OR acenocoumarol OR Nicoumalone OR Acenocoumarin OR Sinthrome OR Syncoumar OR Syncumar OR Sinkumar OR Sintrom OR Coumarins OR Coumarin OR "Coumarin Derivatives") OR TI (Warfarin OR Marevan OR coumadin OR "warfarin potassium" OR "warfarin sodium" OR coumadine OR "vitamin K antagonist" OR "vitamin K antagonists" OR acenocoumarol OR Nicoumalone OR Acenocoumarin OR Sinthrome OR Syncoumar OR Syncumar OR Sinkumar OR Sintrom OR Coumarins OR Coumarin OR "Coumarin Derivatives")</p>
LILACS	<p>tw:(tw:("Atrial Fibrillation" OR "Auricular Fibrillation" OR "Persistent Atrial Fibrillation" OR "Familial Atrial Fibrillation" OR "Paroxysmal Atrial Fibrillation" OR "nonvalvular atrial fibrillation" OR "non-valvular atrial fibrillation")) AND (tw:(Dabigatran OR Pradaxa OR "Dabigatran Etextilate" OR "Dabigatran Etextilate Mesylate" OR rivaroxaban OR Xarelto OR edoxaban OR "edoxaban tosylate" OR lixiana OR apixaban OR Eliquis OR "new anticoagulant" OR "new anticoagulants" OR "new oral anticoagulant" OR "new oral anticoagulants" OR "non-vitamin K oral anticoagulant" OR "non-vitamin K oral anticoagulants" OR "non vitamin K antagonist oral anticoagulant" OR "non vitamin K antagonist oral anticoagulants" OR "novel anticoagulant" OR "novel anticoagulants" OR "novel oral anticoagulant" OR "novel oral anticoagulants" OR "newer anticoagulant" OR "newer anticoagulants" OR "newer oral anticoagulant" OR "newer oral anticoagulants" OR "direct oral anticoagulant" OR "direct oral anticoagulants" OR "thrombin</p>

	<p>inhibitor" OR "thrombin inhibitors" OR "direct thrombin inhibitor" OR "direct thrombin inhibitors" OR "factor Xa inhibitor" OR "factor Xa inhibitors" OR "oral factor Xa inhibitor" OR "oral factor Xa inhibitors" OR "direct factor Xa inhibitor" OR "direct factor Xa inhibitors" OR "direct acting oral anticoagulant" OR "direct acting oral anticoagulants")) AND (tw:((Warfarin OR Marevan OR coumadin OR "warfarin potassium" OR "warfarin sodium" OR coumadine OR "vitamin K antagonist" OR "vitamin K antagonists" OR acenocoumarol OR Nicoumalone OR Acenocoumarin OR Sintrome OR Syncumar OR Syncumar OR Sinkumar OR Sintrom OR Coumarins OR Coumarin OR "Coumarin Derivatives")))) AND (db:("LILACS"))</p>
<p>Cochrane</p>	<p>("Atrial Fibrillation" OR "Auricular Fibrillation" OR "Persistent Atrial Fibrillation" OR "Familial Atrial Fibrillation" OR "Paroxysmal Atrial Fibrillation" OR "nonvalvular atrial fibrillation" OR "non-valvular atrial fibrillation") AND (Dabigatran OR Pradaxa OR "Dabigatran Etextilate" OR "Dabigatran Etextilate Mesylate" OR rivaroxaban OR Xarelto OR edoxaban OR "edoxaban tosylate" OR lixiana OR apixaban OR Eliquis OR "new anticoagulant" OR "new anticoagulants" OR "new oral anticoagulant" OR "new oral anticoagulants" OR "non-vitamin K oral anticoagulant" OR "non-vitamin K oral anticoagulants" OR "non vitamin K antagonist oral anticoagulant" OR "non vitamin K antagonist oral anticoagulants" OR "novel anticoagulant" OR "novel anticoagulants" OR "novel oral anticoagulant" OR "novel oral anticoagulants" OR "newer anticoagulant" OR "newer anticoagulants" OR "newer oral anticoagulant" OR "newer oral anticoagulants" OR "direct oral anticoagulant" OR "direct oral anticoagulants" OR "thrombin inhibitor" OR "thrombin inhibitors" OR "direct thrombin inhibitor" OR "direct thrombin inhibitors" OR "factor Xa inhibitor" OR "factor Xa inhibitors" OR "oral factor Xa inhibitor" OR "oral factor Xa inhibitors" OR "direct factor Xa inhibitor" OR "direct factor Xa inhibitors" OR "direct acting oral anticoagulant" OR "direct acting oral anticoagulants") AND (Warfarin OR Marevan OR coumadin OR "warfarin potassium" OR "warfarin sodium" OR coumadine OR "vitamin K antagonist" OR "vitamin K antagonists" OR acenocoumarol OR Nicoumalone OR Acenocoumarin OR Sintrome</p>

	OR Syncumar OR Syncumar OR Sinkumar OR Sintrom OR Coumarins OR Coumarin OR "Coumarin Derivatives")
--	--

Tabela S1 – Estudos excluídos e motivos das exclusões, de acordo com o tipo de desfecho analisado

Autor, (ano de publicação)	Delineamento	Instrumento	Justificativa para exclusão
Adesão			
Barcellona et al. (2021)⁶⁷	Coorte prospectiva	Morisky Medication Adherence Scale	População difere do critério de inclusão
Ghanima et al. (2021)⁶⁸	Coorte retrospectiva	Persistência	Não avaliou desfecho de interesse
Song et al. (2021)⁶⁹	Transversal	Morisky medication adherence scale	Não compara DOAC com AVK
Chen et al (2020)⁷⁰	Coorte retrospectiva	Proportion of days covered (PDC)	Não foi possível extrair dados (estratificou população por tipo de adesão)
Dyke (2020)⁷¹	Ensaio Clínico randomizado	Descontinuação	População difere do critério de inclusão
Giner Soriano et al. (2020)⁷²	Coorte retrospectiva	Medication possession ratio (MPR)	Não compara DOAC com AVK
Hwang et al (2020)⁷³	Transversal	Morisky Medication Adherence Scale	Não compara DOAC com AVK
Naganuma et al. (2020)⁷⁴	Coorte retrospectiva	Taxa de descontinuação	Não avaliou desfecho de interesse
Perreault et al. (2020)⁷⁵	Coorte retrospectiva	Proportion of days covered (PDC)	População difere dos critérios de inclusão (flutter)
Proietti e Lane (2020)⁷⁶	Revisão	Morisky Medication Adherence Scale	Editorial
Rago et al. (2020)⁷⁷	Coorte prospectiva	Taxa de descontinuação	Não avaliou desfecho de interesse
Castillo Costa et al. (2019)⁷⁸	Coorte prospectiva	Descontinuação	Não avaliou desfecho de interesse
Perreault et al. (2019)⁷⁹	Coorte retrospectiva	Proportion of days covered (PDC)	Não compara DOAC com AVK
Hurtado-Navarro et al. (2018)⁸⁰	Coorte retrospectiva de base populacional	Proportion of days covered (PDC)	População difere dos critérios de inclusão (flutter)
Lakkireddy et al. (2018)⁸¹	Coorte retrospectivo	Fraction of days covered	População difere dos critérios de inclusão (idade)

Obamiro et al. (2018)⁸²	Transversal	Morisky Medication Adherence Scale (MMAS-8)	Dados já incluídos em outro estudo
Rodriguez-Bernal et al. (2018)⁸³	Coorte retrospectiva	Identificador que verifica se a prescrição emitida pelo médico foi dispensada	Desfecho adesão primária
Banerjee et al. (2017)⁸⁴	Coorte retrospectiva	Proportion of days covered (PDC)	Dados já incluídos em outro estudo
Raparelli (2017)⁸⁵	Revisão	-	Editorial
Suzuki et al. (2017)⁸⁶	Coorte prospectiva	Modified Siegal scale	Não foi possível extrair dados (desfecho adesão avaliado com outros fármacos além dos anticoagulantes orais)
Beyer-Westendorf et al. (2016)⁸⁷	Coorte retrospectiva	Medication possession ratio (MPR)	Não compara DOAC com AVK
Forslund et al. (2016)⁸⁸	Coorte prospectiva	Proportion of days covered (PDC)	Não compara DOAC com AVK
Hanon et al. (2016)⁸⁹	Prospectivo observacional (SAFARI)	Entrevista com paciente (você se esquece do seu tratamento: nunca; raramente; às vezes; com frequência ou o tempo todo).	Sem grupo controle concorrente
Lakkireddy et al. (2016)⁹⁰	Coorte prospectiva	Dosage covering >80% of days	População difere do critério de inclusão
Loewen et al. (2016)⁹¹	Coorte prospectiva	Morisky MMAS-8 score	População difere do critério de inclusão
Polymeris et al. (2016)⁹²	Coorte prospectiva	Proportion of prescribed doses taken (PDT)	População difere do critério de inclusão
Skirdenko et al. (2016)⁹³	Transversal	Questionário 25 questões de múltipla escolha	População difere do critério de inclusão
Yao et al. (2016)⁵⁵	Coorte retrospectiva	Proportion of days covered (PDC)	População difere do critério de inclusão
Luger et al. (2015)⁹⁴	Coorte prospectiva	Morisky Medication Adherence Scale (MMAS-8),	População difere do critério de inclusão
Yao et al. (2015)⁹⁵	Coorte retrospectiva	Proportion of days covered (PDC)	População difere do critério de inclusão
Qualidade de Vida			
Lee et al. (2021)⁹⁶	Coorte prospectiva	Perception on Anticoagulant Treatment Questionnaire-2 (PACT-Q2)	Não mede qualidade de vida

Barrios <i>et al.</i> (2020)⁹⁷	Coorte prospectiva	Atrial Fibrillation Quality of Life (AF-QoL18)	Dados já incluídos em outro estudo
Choi <i>et al.</i> (2020)⁹⁸	Coorte prospectiva	Perception on Anticoagulant Treatment Questionnaire-2 (PACT-Q2)	Não mede qualidade de vida
Sridharan <i>et al.</i> (2020)⁹⁹	Transversal	Sawicki questionnaire	Não compara DOAC com AVK
Tan <i>et al.</i> (2019)¹⁰⁰	Transversal	Short Form 12v2 Health Survey (SF12v2)	Dados já incluídos em outro estudo
Ungar <i>et al.</i> (2019)¹⁰¹	Ensaio clínico randomizado	Anti-Clot Treatment Scale (ACTS)	Não mede qualidade de vida
Nesterovics <i>et al.</i> (2018)¹⁰²	Transversal	Modified 36-Item Short Form Survey Instrument (SF-36)	Dados já incluídos em outro estudo (não foi possível extrair dados)
Caterina <i>et al.</i> (2018)¹⁰³	Coorte prospectiva	EQ-5D-5L	População difere do critério de inclusão
Escobar <i>et al.</i> (2017)¹⁰⁴	Observacional prospectivo multicêntrico	Atrial Fibrillation Quality of Life (AF-QoL18) questionnaire,	Desfecho qualidade de vida não reportado
Renda <i>et al.</i> (2016)¹⁰⁵	Coorte prospectiva	EuroQol (EQ-5D)	População difere do critério de inclusão
Hanon <i>et al.</i> (2016)⁸⁹	Coorte prospectiva	SF-36 questionnaire	Desfecho qualidade de vida não reportado (não foi possível extrair dados)
Fumagalli <i>et al.</i> (2014)¹⁰⁶	Transversal	European Quality of Life Questionnaire (EQ-5D-3L) and Visual Analog Scale (EQ-VAS)	População difere do critério de inclusão
Fareau <i>et al.</i> (2015)¹⁰⁷	Prospectivo	Anti-clot treatment scale (ACTS)	Não mede qualidade de vida
Ozin <i>et al.</i> (2014)¹⁰⁸	Coorte prospectiva	EuroQol (EQ-5D)	Não compara DOAC com AVK
Martinez-Sanchez <i>et al.</i> (2013)¹⁰⁹	Estudo observacional prospectivo	SF-36 questionnaire	População difere do critério de inclusão

DOAC: anticoagulante oral direto; AVK: antagonista de vitamina K.

Tabela S2. Avaliação da Qualidade de vida dos estudos incluídos pelo *check list for cross sectional studies* do Joanna Briggs Institute, por desfecho.

Autor/Ano publicação	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	Q6	Q7	Q8	Classificação qualidade do estudo
<i>Adesão ao tratamento</i>									
Fernandes et al., 2019²⁷	Não	Sim	Não está claro	Não está claro	Não	Não	Sim	Não	Baixa
Chen et al., 2019³⁶	Não	Não	Sim	Não está claro	Não	Sim	Sim	Sim	Moderada
Mostaza et al., 2018²⁸	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Alta
Obamiro et al., 2018³⁵	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Sim	Baixa
Drouin et al., 2017²⁹	Sim	Sim	Sim	Não está claro	Não	Não	Sim	Não	Moderada
Andrade et al., 2015³³	Não	Sim	Não	Não está claro	Não	Não	Não	Não	Baixa
Choi et al., 2014³⁴	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Baixa
<i>Qualidade de vida</i>									
Ng et al., 2019⁴³	Sim	Sim	Sim	Sim	Não está claro	Não	Não	Não	Moderada
Apsite et al., 2018³⁸	Não está claro	Sim	Não está claro	Sim	Não	Não	Não	Não	Baixa
Balci et al., 2016⁴⁰	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Alta
Cabbar et al., 2018⁴²	Sim	Sim	Não está claro	Sim	Não está claro	Não	Sim	Não	Moderada
Muruaga et al., 2017³⁹	Sim	Sim	Sim	Sim	Não está claro	Não está claro	Sim	Não	Moderada
<i>Adesão ao tratamento e Qualidade de vida</i>									
Benzimra et al., 2018²⁰	Sim	Sim	Sim	Não está claro	Não	Não	Sim	Não	Moderada

Q1: Os critérios de inclusão na amostra foram claramente definidos?

Q2: Os sujeitos do estudo e o ambiente foram descritos em detalhes?

Q3: A exposição foi medida de forma válida e confiável?

Q4: Foram usados critérios objetivos e padronizados para a medição da condição?

Q5: Fatores de confusão foram identificados?

Q6: Foram estabelecidas estratégias para lidar com fatores de confusão?

Q7: Os resultados foram medidos de forma válida e confiável?

Q8: Foi usada uma análise estatística apropriada?

Tabela S3. Avaliação da Qualidade de vida dos estudos incluídos pelo *check list for cohort studies* do Joanna Briggs Institute, por desfecho*.

Autor/ Ano publicação	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	Q6	Q7	Q8	Q9	Q10	Q11	Classificação qualidade do estudo
<i>Adesão ao tratamento</i>												
El Kadri et al., 2021	Sim	Sim	Sim	Não	Não	NA	Sim	Sim	Não	Não	Não	Moderada
Solla- Ruiz et al., 2019²³	Não	Não está claro	Não está claro	Sim	Não	NA	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Moderada
Russo et al., 2019²⁵	Não está claro	Não está claro	Sim	Não	Não está claro	NA	Sim	Sim	Não está claro	Não está claro	Sim	Baixa
Banerjee et al., 2019²⁴	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Alta
Sorensen et al., 2017²⁶	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	Sim	Sim	Não está claro	Não está claro	Sim	Moderada
McHorn ey et al., 2017³¹	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Alta
<i>Qualidade de vida</i>												
Monz et al., 2013⁴⁵	Sim	Não está claro	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Não está claro	Não está claro	Não	Moderada
Ho et al., 2012⁴⁴	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Não está claro	Sim	Sim	Não	Não	Não	Moderada
<i>Adesão ao tratamento e Qualidade de vida</i>												

Barrios et al., 2019²¹	Não está claro	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Moderada
Stephens on et al., 2018²²	Não	Sim	Sim	Sim	Não	NA	Sim	Sim	Não	Não	Não	Moderada

* Não foi realizada avaliação da qualidade metodológica de dois^{30,32} resumos de congresso, incluídos nesta revisão.

NA: não aplicável

Q1: Os dois grupos são semelhantes e recrutados na mesma população?

Q2: As exposições foram medidas de forma semelhante para designar as pessoas a grupos expostos e não expostos?

Q3: A exposição foi medida de forma válida e confiável?

Q4: Fatores de confusão foram identificados?

Q5: Foram estabelecidas estratégias para lidar com fatores de confusão?

Q6: Os grupos / participantes estavam livres do desfecho no início do estudo (ou no momento da exposição)?

Q7: Os resultados foram medidos de forma válida e confiável?

Q8: O tempo de acompanhamento foi relatado e suficientemente longo para que os resultados ocorressem?

Q9: O acompanhamento foi completo e, em caso negativo, os motivos da perda de acompanhamento foram descritos e explorados?

Q10: Foram utilizadas estratégias para lidar com o acompanhamento incompleto?

Q11: Foi usada uma análise estatística apropriada?

Tabela S4. Avaliação da Qualidade de vida dos estudos incluídos pelo *Checklist for Randomized Controlled Trials* do Joanna Briggs Institute.

Autor/ Ano publicação	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	Q6	Q7	Q8	Q9	Q10	Q11	Q12	Q13	Avaliação qualidade do estudo
Van Miert et al., 2020	Sim	Não está claro	Sim	Não	Não está claro	Não está claro	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não está claro	Sim	Moderada

Q1: Randomização foi usada para designar participantes a grupos de tratamento?

Q2: A alocação nos grupos de tratamento foi ocultada?

Q3: Os grupos de tratamento eram semelhantes no baseline?

Q4: Os participantes eram cegos para a tratamento recebido?

Q5: Os que administravam o tratamento estavam cegos para o tratamento atribuído?

Q6: Os avaliadores dos resultados estavam cegos para o tratamento atribuído?

Q7: Os grupos de tratamento foram tratados de forma idêntica, exceto a intervenção de interesse?

Q8: O acompanhamento foi completo e, em caso negativo, as diferenças entre os grupos em termos de acompanhamento foram adequadamente descritas e analisadas?

Q9: Os participantes foram analisados nos grupos para os quais foram randomizados?

Q10: Os resultados foram medidos da mesma maneira para os grupos de tratamento?

Q11: Os resultados foram medidos de forma confiável?

Q12: Foi usada uma análise estatística apropriada?

Q13: O desenho do estudo foi apropriado e quaisquer desvios do desenho RCT padrão (randomização individual, grupos paralelos) foram levados em consideração na condução e análise do estudo?

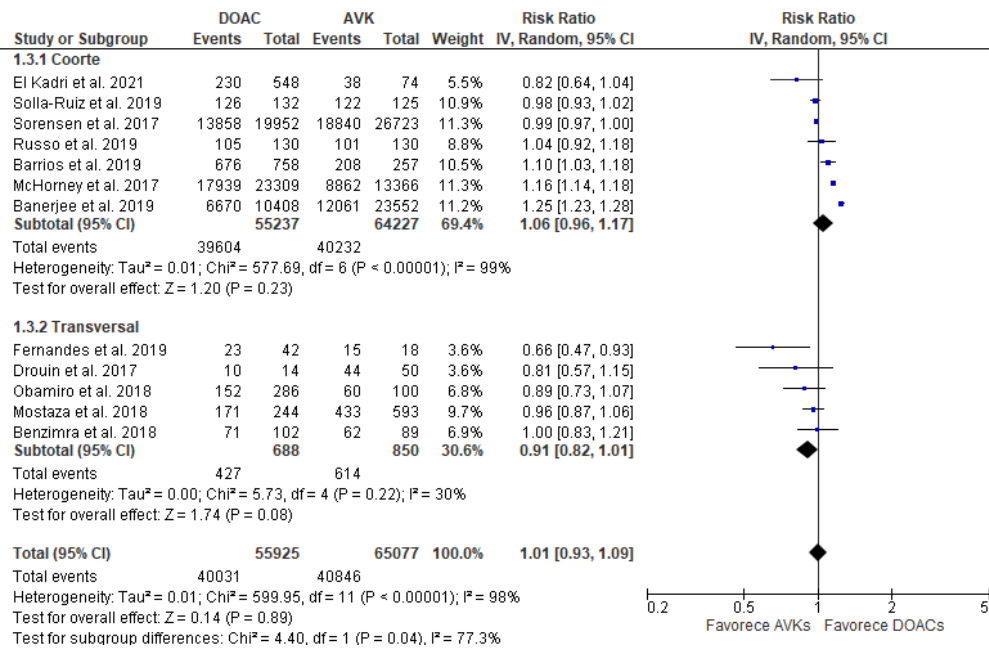


Figura S1. Meta-análise com dados de publicações completas de adesão, excluindo os dados de resumos de congresso.

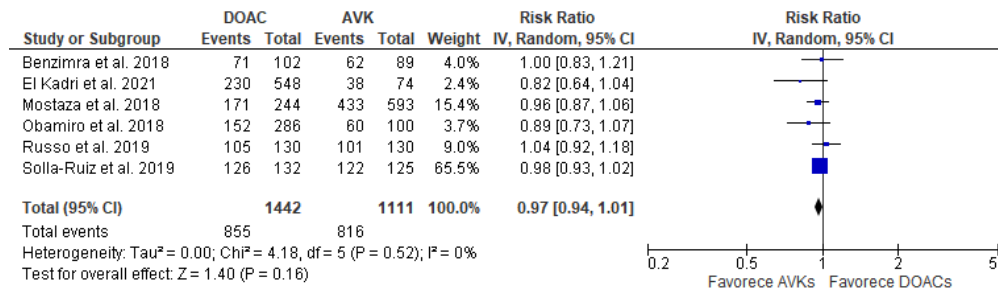


Figura S2. Meta-análise com estudos de adesão que reportaram uso prévio de anticoagulante ao início do estudo.

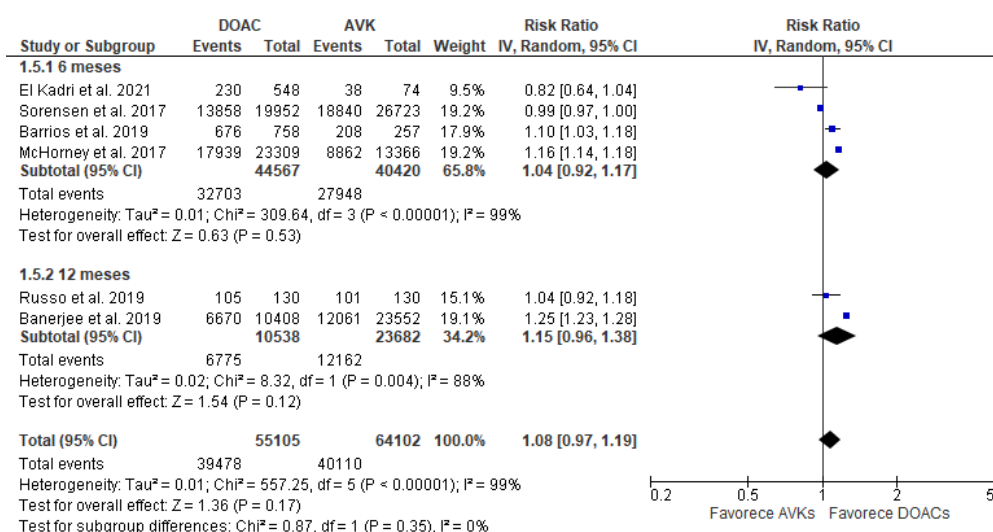


Figura S3. Meta-análise com estudos que avaliaram adesão em período igual ou superior a seis meses do início do estudo.

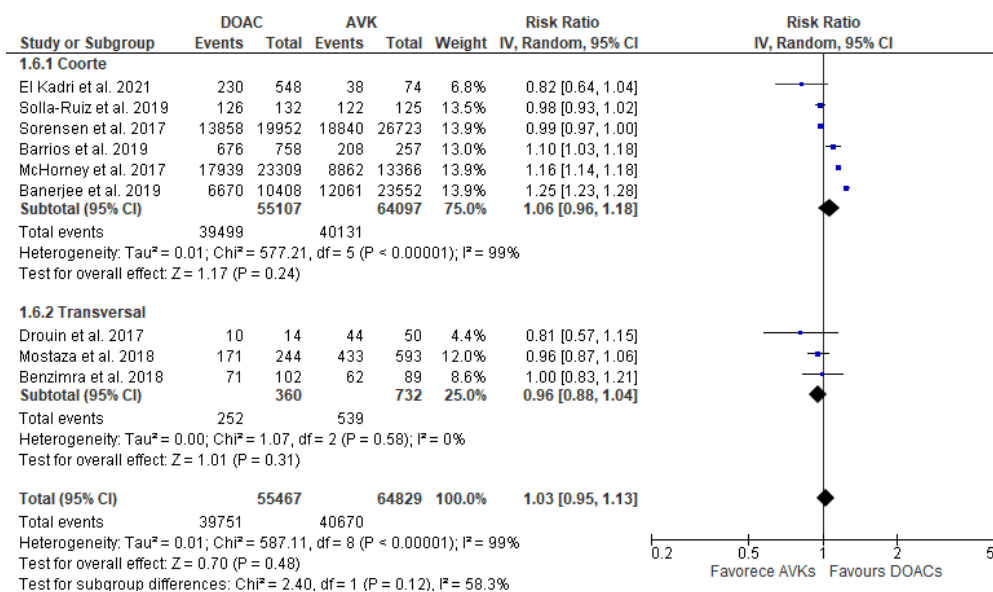


Figura S4. Meta-análise com estudos de adesão com moderada e alta qualidade metodológica.

Apêndice B – Protocolo da Revisão Sistemática



Outcomes Reported by Atrial Fibrillation Patients Using Direct Oral Anticoagulant vs. Vitamin K Antagonist: A Systematic Review with Meta-Analysis

Vanelise Zorteza, Tatiane da Silva Dal Pizzol da Silva Dal Pizzol., Diogo Pilger, Karine Duarte Curvello, Lisiane Leal

To enable PROSPERO to focus on COVID-19 registrations during the 2020 pandemic, this registration record was automatically published exactly as submitted. The PROSPERO team has not checked eligibility.

Citation

Vanelise Zorteza, Tatiane da Silva Dal Pizzol da Silva Dal Pizzol., Diogo Pilger, Karine Duarte Curvello, Lisiane Leal. Outcomes Reported by Atrial Fibrillation Patients Using Direct Oral Anticoagulant vs. Vitamin K Antagonist: A Systematic Review with Meta-Analysis. PROSPERO 2020 CRD42020165238. Available from: https://www.crd.york.ac.uk/prospERO/display_record.php?ID=CRD42020165238

Review question

Patients with atrial fibrillation using direct oral anticoagulant have a better quality of life, adherence, persistence, and satisfaction with treatment than patients using vitamin K antagonist?

Searches

The following databases will be searched for relevant studies: PubMed/MEDLINE, EMBASE, LILACS, SciELO, CINAHL, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL). No language or publication period restrictions will be applied. Additionally, we will review the reference lists of included trials to check for other possible studies to be included.

Types of study to be included

Comparative experimental or observational studies

Condition or domain being studied

Atrial fibrillation Oral anticoagulants Quality and life

Treatment adherence

Participants/population

Inclusion: Patients adults (more than 18 years of age), with indication for continuous use of oral anticoagulant due to atrial fibrillation.

Exclusions: Patients using oral anticoagulant for a clinical condition other than atrial fibrillation; studies that do not describe in the methodology the instrument used to evaluate the quality of life, adherence, persistence, and satisfaction with treatment.

Intervention(s), exposure(s)

Anticoagulant agents with any dose or route of administration, which will include:

- 1) Xa Direct Inhibitors: apixaban, edoxaban and rivaroxaban
- 2) Thrombin architect inhibitor: dabigatran

Comparator(s)/control

Anticoagulant agents with any dose or route of administration, which will include:

- 1) Vitamin K antagonist: warfarin, acenocoumarol and phenprocoumon

Main outcome(s)

quality of life

* Measures of effect

RR (relative risk)

Additional outcome(s)

adherence, persistence and satisfaction with treatment

* Measures of effect

RR (relative risk)

Data extraction (selection and coding)

After searching the specified databases, the studies will be imported to the Zotero 5.0 reference manager and duplicates will be removed. Two pairs of reviewers will independently review the titles and abstracts of all papers retrieved from the research literature to identify potentially eligible studies. Studies that do not meet the inclusion criteria will be eliminated at this stage. Disagreements will be resolved by discussion with a third reviewer as necessary.

Two reviewers will review the full texts of the studies that potentially meet the criteria, as well as studies whose summaries do not provide sufficient information. The authors will record the reasons for exclusion from studies. Disagreements will be resolved by discussion with a third reviewer as necessary.

Two authors will extract data independently using a data extraction form. The following information will be extracted: publication data; study setting; study population and participant demographics and baseline characteristics; details of intervention and control conditions (presentation, dose, monitoring); outcomes and times of measurement; information for the assessment of the risk of bias. When detailed information that was needed for the analysis was not available, the original authors will be contacted to obtain the missing information through e-mail.

Risk of bias (quality) assessment

Two authors will independently assess the methodological quality of included studies using for RCT studies the Cochrane Collaboration's 'Risk of bias' tool. The risk of bias will be graded as 'low', 'high', or 'unclear' for each of the following domains: random sequence generation (selection bias); allocation concealment (selection bias); blinding (performance bias and detection bias) considering blinding of participants and personnel and blinding of outcome assessment; incomplete outcome data (attrition bias); selective reporting (reporting bias); other biases. For non-randomized intervention studies, the ROBINS-I instrument will be used. The following domains will be evaluated: pre-intervention (bias due to confounding and bias in selection of participants into the study), at intervention (bias in classification of interventions) and post intervention (bias due to deviation from intended interventions, bias due to missing data, bias in measurement of outcome and bias in selection of reported outcomes).

Strategy for data synthesis

The narrative synthesis for each result will be provided in the text and in tables. A quantitative synthesis will be developed if the study data are considered sufficiently homogeneous. Where appropriate, data will be combined and synthesized in a meta-analysis using the Review Manager (RevMan) software developed by the Cochrane Collaboration. Risk ratios (or risk differences) for dichotomous data and mean differences for continuous data will be combined using random effects models. All data will be presented with 95% confidence intervals. Statistical heterogeneity between assays will be assessed using the I^2 test. We will explore potential heterogeneity by subgroup analysis. Furthermore, sensitivity analyses will be conducted by excluding of trials with drugs with frequency more than once a day (apixaban and dabigatran) and with time of oral anticoagulant treatment \geq 6 months .

Analysis of subgroups or subsets

Possible subgroup analysis are based on the intervention used in the study, the study design and the type of instrument used for outcome assessment.

Contact details for further information

Vanelise Zortea vanelisezortea@gmail.com

Organisational affiliation of the review

Professor Tatiane da Silva Dal Pizzol. Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS – Brasil

Review team members and their organisational affiliations

Ms Vanelise Zortea. Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Professor 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

Ms Karine Duarte Curvello. Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Dr Lisiane Leal. McGill University

Type and method of review

Meta-analysis, Systematic review

Anticipated or actual start date

01 December 2019

Anticipated completion date

01 August 2020

Funding sources/sponsors

None

Conflicts of interest

None

Language

English

Country

Brazil

Stage of review

Review Ongoing

Subject index terms status

Subject indexing assigned by CRD

Subject index terms

MeSH headings have not been applied to this record

Date of registration in PROSPERO

14 July 2020

Date of first submission

13 January 2020

Stage of review at time of this submission

Stage	Started	Completed
Preliminary searches	Yes	Yes
Piloting of the study selection process	Yes	No
Formal screening of search results against eligibility criteria	Yes	No
Data extraction	No	No
Risk of bias (quality) assessment	No	No
Data analysis	No	No

The record owner confirms that the information they have supplied for this submission is accurate and complete and they understand that deliberate provision of inaccurate information or omission of data may be construed as scientific misconduct.

The record owner confirms that they will update the status of the review when it is completed and will add publication details in due course.

Versions

14 July 2020

PROSPERO

This information has been provided by the named contact for this review. CRD has accepted this information in good faith and registered the review in PROSPERO. The registrant confirms that the information supplied for this submission is accurate and complete. CRD bears no responsibility or liability for the content of this registration record, any associated files or external websites.

Apêndice C – Instrumentos de Avaliação da Qualidade dos Estudos

JBI Critical Appraisal Checklist for analytical cross sectional studies

Reviewer _____ Date _____

Author _____ Year _____ Record Number _____

	Yes	No	Unclear	Not applicable
1. Were the criteria for inclusion in the sample clearly defined?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Were the study subjects and the setting described in detail?	<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 objective, standard criteria used for measurement of the condition?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Were confounding factors identified?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Were strategies to deal with confounding factors stated?	<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 appropriate statistical analysis used?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Overall appraisal: Include Exclude Seek further info

Comments (Including reason for exclusion)

Explanation of analytical cross sectional studies critical appraisal

Answers: Yes, No, Unclear or Not/Applicable

1. Were the criteria for inclusion in the sample clearly defined?

The authors should provide clear inclusion and exclusion criteria that they developed prior to recruitment of the study participants. The inclusion/exclusion criteria should be specified (e.g., risk, stage of disease

progression) with sufficient detail and all the necessary information critical to the study.

2. Were the study subjects and the setting described in detail?

The study sample should be described in sufficient detail so that other researchers can determine if it is comparable to the population of interest to them. The authors should provide a clear description of the population from which the study participants were selected or recruited, including demographics, location, and time period.

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 objective, standard criteria used for measurement of the condition?

It is useful to determine if patients were included in the study based on either a specified diagnosis or definition. This is more likely to decrease the risk of bias. Characteristics are another useful approach to matching groups, and studies that did not use specified diagnostic methods or definitions should provide evidence on matching by key characteristics

5. 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.

6. 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.

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 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 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.

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?

Overall appraisal: Include Exclude Seek further info

Comments (Including reason for exclusion)

Explanation of cohort studies critical appraisal

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.

JBIC Critical Appraisal Checklist for randomized Controlled trials

Reviewer _____ Date _____

Author _____ Year _____ Record Number _____

	Yes	No	Uncl ear	NA
1. Was true randomization used for assignment of participants to treatment groups?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Was allocation to treatment groups concealed?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

- | | | | | |
|---|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 3. Were treatment groups similar at the baseline? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 4. Were participants blind to treatment assignment? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 5. Were those delivering treatment blind to treatment assignment? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 6. Were outcomes assessors blind to treatment assignment? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 7. Were treatment groups treated identically other than the intervention of interest? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 8. Was follow up complete and if not, were differences between groups in terms of their follow up adequately described and analyzed? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 9. Were participants analyzed in the groups to which they were randomized? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 10. Were outcomes measured in the same way for treatment groups? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 11. Were outcomes measured in a reliable way? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 12. Was appropriate statistical analysis used? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 13. Was the trial design appropriate, and any deviations from the standard RCT design (individual randomization, parallel groups) accounted for in the conduct and analysis of the trial? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Overall appraisal: Include Exclude Seek further info

Comments (Including reason for exclusion)

Explanation for the critical appraisal tool for RCTs with individual Participants in parallel group

Answers: Yes, No, Unclear or Not/Applicable

1. Was true randomization used for assignment of participants to treatment groups?

The differences between participants included in compared groups constitutes a threat to the internal validity of a study exploring causal relationships. If participants are not allocated to treatment and control groups by random assignment there is a risk that the allocation is influenced by the

known characteristics of the participants and these differences between the groups may distort the comparability of the groups. A true random assignment of participants to the groups means that a procedure is used that allocates the participants to groups purely based on chance, not influenced by the known characteristics of the participants. Check the details about the randomization procedure used for allocation of the participants to study groups. Was a true chance (random) procedure used? For example, was a list of random numbers used? Was a computer-generated list of random numbers used?

2. Was allocation to groups concealed?

If those allocating participants to the compared groups are aware of which group is next in the allocation process, that is, treatment or control, there is a risk that they may deliberately and purposefully intervene in the allocation of patients by preferentially allocating patients to the treatment group or to the control group and therefore this may distort the implementation of allocation process indicated by the randomization and therefore the results of the study may be distorted. Concealment of allocation (allocation concealment) refers to procedures that prevent those allocating patients from knowing before allocation which treatment or control is next in the allocation process. Check the details about the procedure used for allocation concealment. Was an appropriate allocation concealment procedure used? For example, was central randomization used? Were sequentially numbered, opaque and sealed envelopes used? Were coded drug packs used?

3. Were treatment groups similar at the baseline?

The differences between participants included in compared groups constitute a threat to the internal validity of a study exploring causal relationships. If there are differences between participants included in compared groups there is a risk of selection bias. If there are differences between participants included in the compared groups maybe the ‘effect’ cannot

be attributed to the potential ‘cause’ (the examined intervention or treatment), as maybe it is plausible that the ‘effect’ may be explained by the differences between participants, that is, by selection bias. Check the

characteristics reported for participants. Are the participants from the compared groups similar with regards to the characteristics that may explain the effect even in the absence of the ‘cause’, for example, age, severity of the disease, stage of the disease, co-existing conditions and so on? Check the proportions of participants with specific relevant characteristics in the compared groups. Check the means of relevant measurements in the compared groups (pain scores; anxiety scores; etc.). *[Note: Do NOT only consider the P-value for the statistical testing of the differences between groups with regards to the baseline characteristics.]*

4. Were participants blind to treatment assignment?

If participants are aware of their allocation to the treatment group or to the control group there is the risk that they may behave differently and respond or react differently to the intervention of interest or to the control intervention respectively compared to the situations when they are not aware of treatment allocation and therefore the results of the study may be distorted. Blinding of participants is used in order to minimize this risk. Blinding of the participants refers to procedures that prevent participants from knowing which group they are allocated. If blinding of participants is used, participants are not aware if they are in the group receiving the treatment of interest or if they are in any other group receiving the control interventions. Check the details reported in the article about the blinding of participants with regards to treatment assignment. Was an appropriate blinding procedure used? For example, were identical capsules or syringes used? Were identical devices used? Be aware of different terms used, blinding is sometimes also called masking.

5. Were those delivering treatment blind to treatment assignment?

If those delivering treatment are aware of participants’ allocation to the treatment group or to the control group there is the risk that they may behave differently with the participants from the treatment group and the participants from the control group, or that they may treat them differently, compared to the situations when they are not aware of treatment allocation and this may influence the implementation of the compared treatments and the results of the study may be distorted. Blinding of those delivering treatment is used in order

to minimize this risk. Blinding of those delivering treatment refers to procedures that prevent those delivering treatment from knowing which group they are treating, that is those delivering treatment are not aware if they are treating the group receiving the treatment of interest or if they are treating any other group receiving the control interventions. Check the details reported in the article about the blinding of those delivering treatment with regards to treatment assignment. Is there any information in the article about those delivering the treatment? Were those delivering the treatment unaware of the assignments of participants to the compared groups?

6. Were outcomes assessors blind to treatment assignment?

If those assessing the outcomes are aware of participants' allocation to the treatment group or to the control group there is the risk that they may behave differently with the participants from the treatment group and the participants from the control group compared to the situations when they are not aware of treatment allocation and therefore there is the risk that the measurement of the outcomes may be distorted and the results of the study may be distorted. Blinding of outcomes assessors is used in order to minimize this risk. Check the details reported in the article about the blinding of outcomes assessors with regards to treatment assignment. Is there any information in the article about outcomes assessors? Were those assessing the treatment's effects on outcomes unaware of the assignments of participants to the compared groups?

7. Were treatment groups treated identically other than the intervention of interest?

In order to attribute the 'effect' to the 'cause' (the treatment or intervention of interest), assuming that there is no selection bias, there should be no other difference between the groups in terms of treatment or care received, other than the manipulated 'cause' (the treatment or intervention controlled by the researchers). If there are other exposures or treatments occurring at the same time with the 'cause' (the treatment or intervention of interest), other than the 'cause', then potentially the 'effect' cannot be attributed to the examined 'cause' (the investigated treatment), as it is plausible that the 'effect' may be explained by other exposures or treatments occurring

at the same time with the ‘cause’ (the treatment of interest). Check the reported exposures or interventions received by the compared groups. Are there other exposures or treatments occurring at the same time with the ‘cause’? Is it plausible that the ‘effect’ may be explained by other exposures or treatments occurring at the same time with the ‘cause’? Is it clear that there is no other difference between the groups in terms of treatment or care received, other than the treatment or intervention of interest?

8. Was follow up complete and if not, were differences between groups in terms of their follow up adequately described and analyzed?

For this question, follow up refers to the time period from the moment of random allocation (random assignment or randomization) to compared groups to the end time of the trial. This critical appraisal question asks if there is complete knowledge (measurements, observations etc.) for the entire duration of the trial as previously defined (that is, from the moment of random allocation to the end time of the trial), for all randomly allocated participants. If there is incomplete follow up, that is incomplete knowledge about all randomly allocated participants, this is known in the methodological literature as the post-assignment attrition. As RCTs are not perfect, there is almost always post-assignment attrition, and the focus of this question is on the appropriate exploration of post-assignment attrition (description of loss to follow up, description of the reasons for loss to follow up, the estimation of the impact of loss to follow up on the effects etc.). If there are differences with regards to the loss to follow up between the compared groups in an RCT, these differences represent a threat to the internal validity of a randomized experimental study exploring causal effects, as these differences may provide a plausible alternative explanation for the observed ‘effect’ even in the absence of the ‘cause’ (the treatment or intervention of interest). When appraising an RCT, check if there were differences with regards to the loss to follow up between the compared groups. If follow up was incomplete (that is, there is incomplete information on all participants), examine the reported details about the strategies used in order to address incomplete follow up, such as descriptions of loss to follow up (absolute numbers; proportions; reasons for loss to follow

up) and impact analyses (the analyses of the impact of loss to follow up on results). Was there a description of the incomplete follow up (number of participants and the specific reasons for loss to follow up)? It is important to note that with regards to loss to follow up, it is not enough to know the number of participants and the proportions of participants with incomplete data; the reasons for loss to follow up are essential in the analysis of risk of bias; even if the numbers and proportions of participants with incomplete data are similar or identical in compared groups, if the patterns of reasons for loss to follow up are different (for example, side effects caused by the intervention of interest, lost contact etc.), these may impose a risk of bias if not appropriately explored and considered in the analysis. If there are differences between groups with regards to the loss to follow up (numbers/proportions and reasons), was there an analysis of patterns of loss to follow up? If there are differences between the groups with regards to the loss to follow up, was there an analysis of the impact of the loss to follow up on the results? [Note: Question 8 is NOT about intention-to-treat (ITT) analysis; question 9 is about ITT analysis.]

9. Were participants analyzed in the groups to which they were randomized?

This question is about the intention-to-treat (ITT) analysis. There are different statistical analysis strategies available for the analysis of data from randomized controlled trials, such as intention-to-treat analysis (known also as intent to treat; abbreviated, ITT), per-protocol analysis, and as-treated analysis. In the ITT analysis the participants are analyzed in the groups to which they were randomized, regardless of whether they actually participated or not in those groups for the entire duration of the trial, received the experimental intervention or control intervention as planned or whether they were compliant or not with the planned experimental intervention or control intervention. The ITT analysis compares the outcomes for participants from the initial groups created by the initial random allocation of participants to those groups. Check if ITT was reported; check the details of the ITT. Were participants analyzed in the groups to which they were initially randomized, regardless of whether they actually participated in those groups, and regardless of whether they

actually received the planned interventions? *[Note: The ITT analysis is a type of statistical analysis recommended in the Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) statement on best practices in trials reporting, and it is considered a marker of good methodological quality of the analysis of results of a randomized trial. The ITT is estimating the effect of offering the intervention, that is, the effect of instructing the participants to use or take the intervention; the ITT it is not estimating the effect of actually receiving the intervention of interest.]*

10. Were outcomes measured in the same way for treatment groups?

If the outcome (the ‘effect’) is not measured in the same way in the compared groups there is a threat to the internal validity of a study exploring a causal relationship as the differences in outcome measurements may be confused with an effect of the treatment (the ‘cause’). Check if the outcomes were measured in the same way. Same instrument or scale used? Same measurement timing? Same measurement procedures and instructions?

11. Were outcomes measured in a reliable way?

Unreliability of outcome measurements is one threat that weakens the validity of inferences about the statistical relationship between the ‘cause’ and the ‘effect’ estimated in a study exploring causal effects. Unreliability of outcome measurements is one of the different plausible explanations for errors of statistical inference with regards to the existence and the magnitude of the effect determined by the treatment (‘cause’). Check the details about the reliability of measurement such as the number of raters, training of raters, the intra-rater reliability, and the inter-raters reliability within the study (not as reported in external sources). This question is about the reliability of the measurement performed in the study, it is not about the validity of the measurement instruments/scales used in the study. *[Note: Two other important threats that weaken the validity of inferences about the statistical relationship between the ‘cause’ and the ‘effect’ are low statistical power and the violation of the assumptions of statistical tests. These other two threats are explored within Question 12.)]*

12. Was appropriate statistical analysis used?

Inappropriate statistical analysis may cause errors of statistical inference with regards to the existence and the magnitude of the effect determined by the treatment ('cause'). Low statistical power and the violation of the assumptions of statistical tests are two important threats that weaken the validity of inferences about the statistical relationship between the 'cause' and the 'effect'. Check the following aspects: if the assumptions of statistical tests were respected; if appropriate statistical power analysis was performed; if appropriate effect sizes were used; if appropriate statistical procedures or methods were used given the number and type of dependent and independent variables, the number of study groups, the nature of the relationship between the groups (independent or dependent groups), and the objectives of statistical analysis (association between variables; prediction; survival analysis etc.).

13. Was the trial design appropriate for the topic, and any deviations from the standard RCT design accounted for in the conduct and analysis?

Certain RCT designs, such as the crossover RCT, should only be conducted when appropriate. Alternative designs may also present additional risks of bias if not accounted for in the design and analysis.

Crossover trials should only be conducted in people with a chronic, stable condition, where the intervention produces a short term effect (i.e. relief in symptoms). Crossover trials should ensure there is an appropriate period of washout between treatments.

Cluster RCTs randomize groups of individuals, forming 'clusters.' When we are assessing outcomes on an individual level in cluster trials, there are unit-of-analysis issues, as individuals within a cluster are correlated. This should be taken into account by the study authors when conducting analysis, and ideally authors will report the intra-cluster correlation coefficient.

Stepped-wedge RCTs may be appropriate when it is expected the intervention will do more good than harm, or due to logistical, practical or financial considerations in the roll out of a new treatment/intervention. Data analysis in these trials should be conducted appropriately, taking into account the effects of time.

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

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review.	62
ABSTRACT			
Abstract	2	See the PRISMA 2020 for Abstracts checklist.	63
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of existing knowledge.	65
Objectives	4	Provide an explicit statement of the objective(s) or question(s) the review addresses.	66
METHODS			
Eligibility criteria	5	Specify the inclusion and exclusion criteria for the review and how studies were grouped for the syntheses.	67
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.	67
Search strategy	7	Present the full search strategies for all databases, registers and websites, including any filters and limits used.	67;117
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.	68
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.	68
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.	68
	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.	68
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.	69
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.	69

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
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)).	70
	13b	Describe any methods required to prepare the data for presentation or synthesis, such as handling of missing summary statistics, or data conversions.	70
	13c	Describe any methods used to tabulate or visually display results of individual studies and syntheses.	70
	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.	70
	13e	Describe any methods used to explore possible causes of heterogeneity among study results (e.g. subgroup analysis, meta-regression).	70
	13f	Describe any sensitivity analyses conducted to assess robustness of the synthesized results.	70
Reporting bias assessment	14	Describe any methods used to assess risk of bias due to missing results in a synthesis (arising from reporting biases).	70
Certainty assessment	15	Describe any methods used to assess certainty (or confidence) in the body of evidence for an outcome.	70
RESULTS			
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.	70;97
	16b	Cite studies that might appear to meet the inclusion criteria, but which were excluded, and explain why they were excluded.	70;122
Study characteristics	17	Cite each included study and present its characteristics.	71-74;98-113
Risk of bias in studies	18	Present assessments of risk of bias for each included study.	75;125-128
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.	98-113
Results of syntheses	20a	For each synthesis, briefly summarise the characteristics and risk of bias among contributing studies.	75
	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.	72-73

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
	20c	Present results of all investigations of possible causes of heterogeneity among study results.	75;129-130
	20d	Present results of all sensitivity analyses conducted to assess the robustness of the synthesized results.	75-76
Reporting biases	21	Present assessments of risk of bias due to missing results (arising from reporting biases) for each synthesis assessed.	75;129
Certainty of evidence	22	Present assessments of certainty (or confidence) in the body of evidence for each outcome assessed.	71-74
DISCUSSION			
Discussion	23a	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence.	76-80
	23b	Discuss any limitations of the evidence included in the review.	81
	23c	Discuss any limitations of the review processes used.	81
	23d	Discuss implications of the results for practice, policy, and future research.	76-80
OTHER INFORMATION			
Registration and protocol	24a	Provide registration information for the review, including register name and registration number, or state that the review was not registered.	66;131
	24b	Indicate where the review protocol can be accessed, or state that a protocol was not prepared.	66;131
	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.	82
Competing interests	26	Declare any competing interests of review authors.	82
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.	-

From: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71 For more information, visit: <http://www.prisma-statement.org/>