



ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA

VÍVIAN PAULA FLORES BRASIL

**EFICÁCIA DO USO DE ANTICOAGULANTES ORAIS DIRETOS EM PACIENTES
COM FIBRILAÇÃO ATRIAL: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Salvador

2022

VÍVIAN PAULA FLORES BRASIL

**EFICÁCIA DO USO DE ANTICOAGULANTES ORAIS DIRETOS EM PACIENTES
COM FIBRILAÇÃO ATRIAL: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de graduação em Medicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública para aprovação parcial no 4º ano de medicina.

Orientadora: Dra. Eloina Nunes de Oliveira

Salvador

2022

VÍVIAN PAULA FLORES BRASIL

**EFICÁCIA DO USO DE ANTICOAGULANTES ORAIS DIRETOS EM PACIENTES
COM FIBRILAÇÃO ATRIAL: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
ao curso de graduação em Medicina da Escola
Bahiana de Medicina e Saúde Pública para
aprovação parcial no 4º ano de Medicina.

Data de aprovação: ___/___/_____

Banca Examinadora

Nome do 1º componente da banca

Titulação / Instituição

Nome do 2º componente da banca

Titulação / Instituição

Nome do 3º componente da banca

Titulação / Instituição

Dedico esse trabalho à minha família, meus amigos, minha orientadora e à professora de metodologia da pesquisa.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente à Deus que iluminou e me amparou durante toda essa jornada. Aos meus pais, Denise Flores e Wagner Brasil, que sempre me estimularam por esse percurso, e à minha irmã, Vanessa Maria, meu maior exemplo de resiliência. Essa conquista também é de vocês.

Agradeço aos meus amigos que me deram todo o apoio necessário para realizar esse trabalho, agradeço à minha orientadora Dra. Eloina e à professora de metodologia da pesquisa, Dra. Cristina Salles, por me acolherem e me guiarem nesse processo desafiador. Por fim, obrigada à EBMSP por possibilitar à realização desse trabalho.

A todos estes, a minha profunda gratidão.

“A tarefa não é tanto ver aquilo que ninguém viu, mas pensar o que ninguém ainda pensou sobre aquilo que todo mundo vê”.

Arthur Schopenhauer

RESUMO

Introdução: A fibrilação atrial (FA) é a arritmia cardíaca nos adultos mais comum e está associada a um aumento do risco de mortalidade. A FA responsável por 1/5 dos acidentes vasculares cerebrais (AVCs), que é a complicação mais preocupante dessa condição. Visando, principalmente, prevenir embolismos recorrentes, os anticoagulantes orais diretos (DOACs) mostraram uma redução do risco de hemorragia intracraniana nos pacientes com fibrilação atrial não valvar. Essa classe de anticoagulantes inclui o inibidor de fator II (Dabigatran) e inibidores do fator Xa (Apixaban, Edoxaban e Rivaroxaban). Porém, a seleção do anticoagulante oral direto de primeira escolha, ainda é um desafio para o tratamento dos pacientes com FA.

Objetivo: Avaliar a eficácia do uso dos anticoagulantes orais diretos em pacientes com fibrilação atrial. **Métodos:** Este trabalho é uma revisão sistemática guiada pelas orientações da Cochrane e Prisma, utilizando as bases de dados MedLine, Cochrane e Scielo. **Resultados:** Dos 129 estudos encontrados na pesquisa, 6 cumpriram os critérios de elegibilidade para análise, sendo todos ensaios clínicos randomizados. Todos os estudos tiveram uma redução da taxa de AVC e menores complicações quando comparados aos grupos controles, exceto em relação ao sangramento gastrointestinal em que teve uma maior porcentagem na intervenção. **Conclusão:** Essa revisão sistemática baseada em ensaios clínicos randomizados constata a eficácia dos anticoagulantes orais diretos quanto à prevenção do AVC em pacientes com fibrilação atrial e sugere que o Apixaban tenha uma maior segurança medicamentosa em relação aos efeitos colaterais de sangramentos gastrointestinais, sendo o único anticoagulante oral direto que não apresentou tal complicação.

Palavras chave: anticoagulantes orais diretos; fibrilação atrial não valvar

ABSTRACT

Background: Atrial fibrillation (AF) is the most common cardiac arrhythmia in adults and is associated with an increased risk of mortality. AF is responsible for 1/5 of strokes, which is the most worrying complication of this condition. Mainly aiming to prevent recurrent embolism, direct acting oral anticoagulants (DOACs) showed a reduction in the risk of intracranial hemorrhage in patients with nonvalvular atrial fibrillation. This class of anticoagulants includes factor II inhibitor (Dabigatran) and factor Xa inhibitor (Apixaban, Edoxaban and Rivaroxaban). However, the selection of the first choice direct oral anticoagulant is still a challenge for the treatment of patients with AF. **Aim:** To evaluate the effectiveness of using direct acting oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. **Methods:** This work is a systematic review guided by the guidelines of Cochrane and Prisma, using the databases MedLine, Cochrane and Scielo. **Results:** Of the 129 studies found in the research, 6 met the eligibility criteria for analysis, all being randomized trials. All studies have a reduced rate of stroke and fewer complications when compared to control groups, except for gastrointestinal bleeding which had a higher percentage in the intervention. **Conclusion:** This systematic review based on randomized clinical trials confirms the effectiveness of direct oral anticoagulants in preventing stroke in patients with atrial fibrillation and suggests that Apixaban has greater drug safety in relation to the side effects of gastrointestinal bleeding, being the only direct oral anticoagulant which did not present such complication.

Key words: direct acting oral anticoagulants; nonvalvular atrial fibrillation

LISTA DE ILUSTRAÇÕES E TABELAS

| | | |
|-----------------|--|----|
| Figura 1 | Fluxograma de seleção dos artigos | 17 |
| Figura 2 | Avaliação do risco de viés de publicação | 19 |
| Tabela 1 | Características dos ensaios clínicos randomizados | 18 |
| Tabela 2 | Características dos achados dos grupos de intervenção..... | 21 |

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

| | |
|-------|-------------------------------|
| DOACs | Anticoagulantes orais diretos |
| FA | Fibrilação atrial |
| AVC | Acidente vascular cerebral |
| ECG | Eletrocardiograma |
| sTM | Trombomodulina solúvel |

SUMÁRIO

| | |
|--|----|
| 1. INTRODUÇÃO | 11 |
| 2. OBJETIVOS | 12 |
| 3. REVISÃO DE LITERATURA | 13 |
| 4. METODOLOGIA | 15 |
| 4.1 Desenho de estudo | 15 |
| 4.2 Estratégia de busca | 15 |
| 4.3 Critérios de inclusão e exclusão | 15 |
| 4.4 Identificação e seleção dos estudos | 15 |
| 4.5 Extração de dados | 16 |
| 5. RESULTADOS | 17 |
| 5.1 Identificação e seleção dos estudos | 17 |
| 5.2 Características gerais da amostra | 17 |
| 5.3 Metodologia dos estudos incluídos | 18 |
| 5.4 Qualidade dos estudos | 19 |
| 5.5 Resultado individual dos estudos | 19 |
| 6. DISCUSSÃO | 22 |
| 7. CONCLUSÃO | 25 |
| 8. REFERÊNCIAS | 26 |
| 9. ANEXOS | 29 |

1. INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares são causadoras de uma grande mortalidade ao redor do mundo, principalmente em razão ao crescimento e envelhecimento da população, sendo responsáveis por cerca de 1/3 de todas as mortes globalmente.¹ A fibrilação atrial (FA) é a arritmia cardíaca nos adultos mais comum e está associada a um risco de 2,8 vezes maior de mortalidade por todas as causas no sexo feminino e um aumento de 1,8 vezes no sexo masculino.^{2,3} Apenas no Brasil, há uma incidência significativa de 700-899 pessoas afetadas por essa doença a cada 100.000 habitantes.³

A FA é um fator de risco estabelecido para a ocorrência de eventos cardiovasculares e cerebrovasculares, sendo responsável por 1/5 dos acidentes vasculares cerebrais (AVCs), que é a complicação mais preocupante dessa condição.^{4,5} Apesar do avanço da idade favorecer para o aparecimento dessa arritmia, a associação com outras comorbidades como hipertensão, diabetes mellitus, e doença renal crônica, dentre outros, são potentes contribuidores para o desenvolvimento e progressão da FA.^{3,6-8} Visando, principalmente, prevenir embolismos recorrentes, foi desenvolvido recentemente os anticoagulantes orais diretos (DOACs) que mostram uma redução do risco de hemorragia intracraniana nos pacientes com fibrilação atrial não valvar.⁵ Essa classe de anticoagulantes inclui o inibidor de fator II (Dabigatran) e inibidores do fator Xa (Apixaban, Edoxaban e Rivaroxaban).⁹

Os DOACs têm como vantagens não necessitar um constante monitoramento, ter um melhor manuseio da dosagem e ter poucas interações com outras drogas.^{9,10} Porém, esses anticoagulantes possuem limitações como contraindicações específicas da classe ou medicamento, possível dosagem subterapêutica, ausência de drogas que revertem os efeitos dos anticoagulantes e um potencial para erros de prescrição em razão do desconhecimento para essas novas medicações.⁹

A seleção do anticoagulante oral direto de primeira escolha, portanto, ainda é um desafio para o tratamento dos pacientes com FA. Dessa forma, é necessário realizar uma revisão sistemática dos ensaios clínicos envolvendo os DOACs, a fim de auxiliar no correto direcionamento do tratamento desses indivíduos, analisando sua eficácia, tendo em vista sua segurança, efeitos colaterais e custo-efetividade.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral:

Avaliar a eficácia do uso dos anticoagulantes orais diretos em pacientes com fibrilação atrial.

3. REVISÃO DE LITERATURA

A fibrilação atrial pode ser definida como uma taquiarritmia supraventricular com ativação elétrica atrial descoordenada, o que faz com que a contração atrial perca sua plena eficácia.³ Para realizar o seu diagnóstico, faz-se necessário uma documentação do ritmo com um eletrocardiograma (ECG) padrão de 12 derivações ou um traçado de ECG de derivação única de ≥ 30 segundos que revele um ritmo cardíaco sem ondas P repetitivas discerníveis juntamente com intervalos RR irregulares (quando a condução atrioventricular não está prejudicada).¹¹

Os sintomas dos pacientes com FA são muito variáveis e estudos demonstram que, inicialmente, mais da metade desses indivíduos são assintomáticos.^{12,13} Com o avançar da doença, sintomas como palpitações, dispneia, fadiga, dor torácica, tontura e síncope podem aparecer.¹³ Algumas pessoas desenvolvem AVC que costuma ser altamente recorrente, severo, podendo deixar sequelas permanentes, e até ser fatal, sendo que cerca de $\frac{1}{4}$ dos casos de AVC relacionados com a fibrilação atrial, teve esse episódio como primeira manifestação de uma FA desconhecida prévia.^{14,15} Além disso, múltiplos mecanismos associados com a FA, podem ser responsáveis por gerar disfunção do ventrículo esquerdo e falência cardíaca.¹⁶ A FA é responsável por hospitalizar cerca de 30% dos indivíduos enfermos pelo menos uma vez, anualmente.¹⁷ À vista disso, essa enfermidade possui um impacto significativo no sistema de saúde.

Existem fatores de risco em comum que aumentam a incidência de episódios de AVC nos pacientes com FA, que fazem parte da pontuação da escala CHA2DS2-VASc.¹⁸ Essa possui como significado: insuficiência cardíaca congestiva, hipertensão, idade ≥ 75 anos, diabetes mellitus, acidente vascular cerebral, doença vascular, idade entre 65 – 71 anos e categoria do sexo (feminino).¹⁸ Essa pontuação de fatores de risco tem um modesto desempenho na previsão de pacientes de alto risco que irão sustentar eventos tromboembólicos, no entanto aqueles indivíduos identificados como pequeno risco, possuem baixas taxas de AVC isquêmico e baixa mortalidade, não necessitando de qualquer tratamento terapêutico que vise a prevenção de AVC.³

O cuidado holístico dos pacientes com fibrilação atrial faz parte da “via ABC” que inclui A: Anticoagulação/evitar AVC; B: melhor (better em inglês) gerenciamento dos sintomas; C: otimização cardiovascular e de comorbidade.^{19,20} Essa implementação de cuidado está sendo associada com menor risco de morte por todas as causas, desfecho de AVC/sangramentos maiores/morte cardiovascular e hospitalização.²⁰

Estudos demonstram que os anticoagulantes orais diretos apontam para uma não inferioridade à Varfarina, a principal droga utilizada até então, para a prevenção de AVC/embolismo sistêmico.²¹⁻²⁴ Entretanto, existem algumas contra indicações absolutas para a utilização dos DOACs: sangramento grave ativo (em que a fonte deve ser identificada e tratada), comorbidades associadas como, por exemplo, trombocitopenia grave < 50 plaquetas/IL e anemia grave sob investigação, ou ainda um evento recente de hemorragia de alto risco.³

O primeiro passo do “A” da via ABC, mencionada anteriormente, é a identificação dos pacientes de baixo risco que não são indicados para uma terapia antitrombótica.¹⁵ O segundo passo é identificar os indivíduos com pontuação ≥ 1 nos fatores de risco no sexo masculino, ou ≥ 2 nos fatores de risco no sexo feminino da pontuação CHA2DS2-VASc para oferecer prevenção de AVC, através dos anticoagulantes.¹⁵ Por fim, o terceiro passo é escolher o DOAC apropriado, tratamento de primeira linha, para o paciente com considerações na efetividade, segurança e conveniência, ou anticoagulante vitamina K antagonista (representado principalmente pela Varfarina).¹⁵

A escolha da dosagem correta dos DOACs é de extrema importância, uma vez que é uma consideração importante que visa minimizar os riscos de hemorragias.²⁵ Para pontuar esses riscos de sangramento, pode ser utilizado a escala HAS-BLED visando identificar os indivíduos de alto risco que contêm pontuação ≥ 3 .²⁶ Essa escala corresponde a hipertensão descontrolada, função anormal do rim ou do fígado, AVC prévio, histórico de sangramento ou predisposição, INR (razão normalizada internacional) lábil, idosos maiores de 65 anos e uso de drogas ou álcool excessivamente.²⁶ Assim, deve haver muita atenção para os fatores de risco de sangramento individualizada em cada paciente, a fim de serem identificadas as pessoas de alto riscos que necessitam ser acompanhadas e ter revisões mais cedo quando comparadas com os outros indivíduos de menor risco, melhorando a qualidade de vida do paciente.²⁵

4. METODOLOGIA

4.1 Desenho de estudo

Trata-se de uma revisão sistemática.

4.2 Estratégia de busca

A busca de artigos foi realizada no período de 01 de maio 2021 até 02 de novembro de 2021 na base de dados MEDLINE/PubMed, Cochrane e Scielo através da combinação de descritores e operadores booleanos, incluindo termos do *Medical Subject Headings* (MeSH) com busca de artigos em inglês. Foi utilizado o protocolo PRISMA como guia para a revisão sistemática. As palavras-chave são: *direct acting oral anticoagulants; nonvalvular atrial fibrillation*. Os termos usados para busca estão relacionados à população analisada *nonvalvular[All Fields] AND ("atrial fibrillation"[MeSH Terms] OR ("atrial"[All Fields] AND "fibrillation"[All Fields]) OR "atrial fibrillation"[All Fields])* e à intervenção aplicada: *("factor xa inhibitors"[All Fields] OR "factor xa inhibitors"[MeSH Terms] OR ("factor"[All Fields] AND "xa"[All Fields] AND "inhibitors"[All Fields]) OR "factor xa inhibitors"[All Fields] OR ("direct"[All Fields] AND "acting"[All Fields] AND "oral"[All Fields] AND "anticoagulants"[All Fields]) OR "direct acting oral anticoagulants"[All Fields])*.

A partir disso, foram incluídos na revisão sistemáticas ensaios clínicos randomizados publicados no período de 2009 até 2021. Referências presentes nos artigos selecionados também foram buscadas para integrar o trabalho.

4.3 Critérios de inclusão e exclusão

Os critérios de inclusão são: ensaios clínicos randomizados; indivíduos maiores de 18 anos diagnosticados com fibrilação atrial não valvar através do ECG; uso dos DOACs como intervenção;

Os critérios de exclusão são: intervenções acompanhadas com duração inferior a 12 semanas; amostra exclusivamente em associação a outras comorbidades; estudos com participantes elegíveis apenas para anticoagulação parenteral; resumos; anais de conferência; estudos crossover e de conglomerados.

4.4 Identificação e seleção dos estudos

Os autores fizeram separadamente a leitura dos títulos e resumos de cada trabalho pré-selecionado, visando identificar somente os estudos que preencham os critérios de inclusão.

Prosseguiram com a leitura dos artigos, a fim de assegurar os critérios da revisão sistemática. Quaisquer divergências entre os autores foram resolvidas por discussão e diálogo.

4.5 Extração de dados

Os autores coletaram os dados por meio de um formulário de coleta pré-definido. As características dos estudos extraídos incluíram: data de publicação, origem geográfica, duração da intervenção, número de participantes, idade média dos participantes, tipo de anticoagulante, dosagem do anticoagulante, custo do anticoagulante, efeitos adversos e desfecho

A qualidade de cada estudo foi avaliada com base nos itens essenciais da iniciativa Cochrane Colaboration. Os itens que a compõem são relacionados às informações que deveriam estar presentes no título, resumo, introdução metodologia, resultados e discussão de artigos científicos que descrevem os estudos.

5. RESULTADOS

5.1 Identificação e seleção dos estudos

Dos 129 estudos pré-selecionados, foram obtidos 18 textos completos para leitura. Destes, 2 foram excluídos por não estar finalizado, 3 foram excluídos por serem do tipo observacional, 5 foram duplicados, 1 foi excluído por utilizar uma amostra de pacientes agendados para ablação por cateter e 1 não foi randomizado. Finalmente 6 atingiram os critérios de inclusão propostos para a revisão sistemática (figura 1).

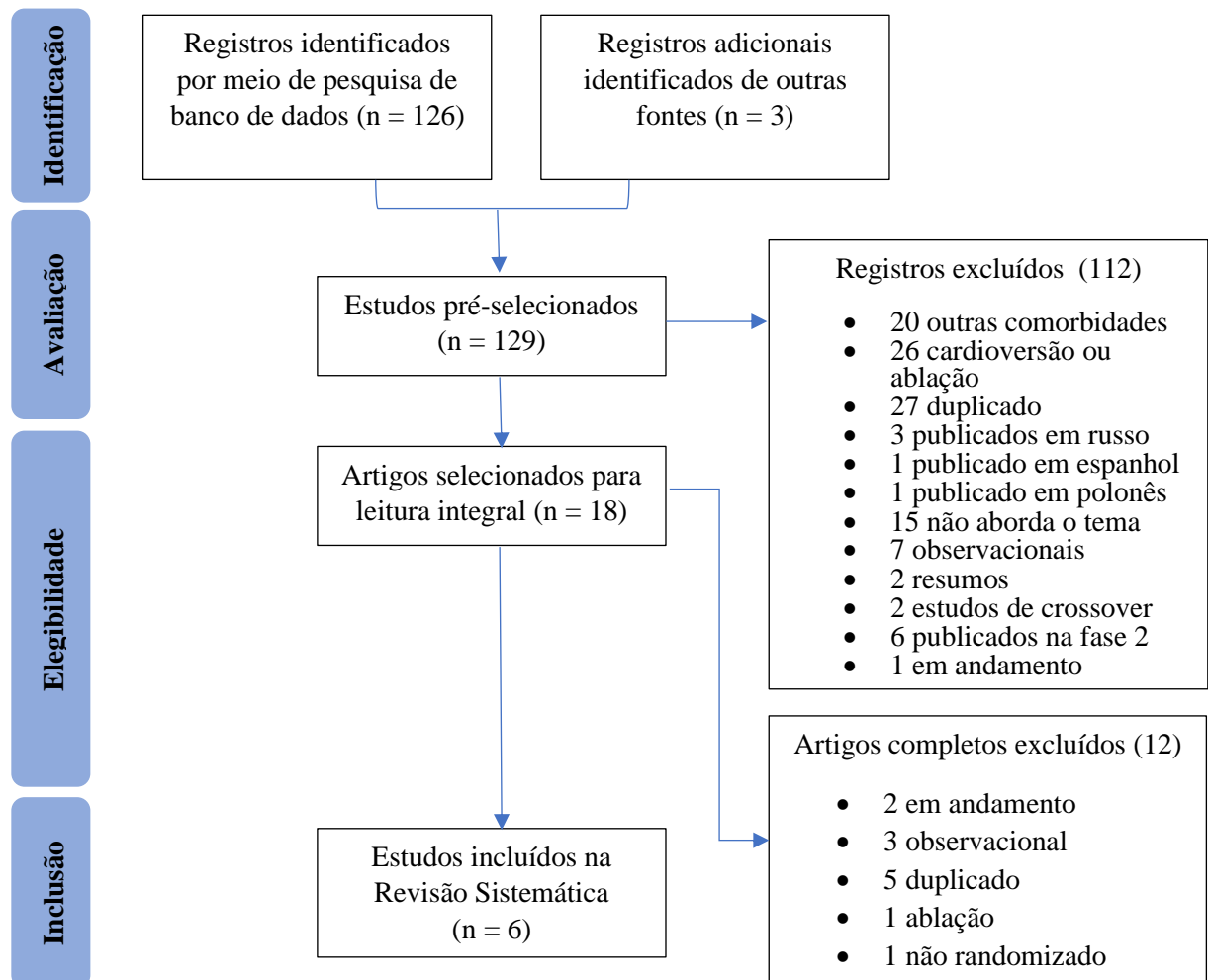


Figura 1 – Fluxograma dos estudos avaliados nesta revisão.

5.2 Características gerais da amostra

As características principais dos estudos incluídos na revisão sistemática estão relatadas na Tabela 1. As amostras variam de 117 a 21.105 (n total = 72.784) com média de idade 74. Todos os estudos incluíram ambos os gêneros, com uma maior proporção de homens, exceto em um estudo que relatou maior proporção de mulheres. A média de duração dos ensaios

clínicos randomizados foi de 28 meses, variando de 12 a 39 meses. Quanto ao escore CHADs, houve uma variação de 2,1 a 3,5 com uma média de 2,8 nos estudos.

Tabela 1 – Características dos ensaios clínicos randomizados presentes na revisão sistemática

| Autores | País, ano | N | Média idades | DOAC | Sexo | Duração (meses) | Chads Score | Objetivo |
|-------------------------|---------------------|----------|---------------------|-------------|--------------------|------------------------|--------------------|---|
| Connolly et al. | Multicêntrico, 2009 | 18.113 | 71 | D | 36,4% M 63,6% H | 24 | 2,1 | Comparar eficácia D versus V |
| Giugliano et al. | Multicêntrico, 2013 | 21.105 | 72 | E | 38% M 62% H | 24 | 2,8 | Comparar eficácia E versus V |
| Granger et al. | Multicêntrico, 2011 | 18.201 | 70 | A | 35,2% M 64,8% H | 39 | 2,1 | Comparar eficácia A versus V |
| Patel et al. | Multicêntrico, 2011 | 14.264 | 73 | R | 39,7% M 60,3% H | 30 | 3,5 | Comparar eficácia R versus V |
| Kikuchi et al. | Japão, 2018 | 117 | 71,2 ± 8,2 | R e D | 30% M 70% H | 12 | 3,2 | Avaliar mudanças dos marcadores inflamatórios da R versus D |
| Okumura et al. | Japão, 2020 | 984 | 86,6 ± 4,2 | E | 57,4% M 42,6% H | 39 | 3,1 | Avaliar eficácia de baixa dose de E em idosos |

Legenda → A: apixaban; D: dabigatran; E: edoxaban; R: rivaroxaban; V: varfarina; M: mulheres; H: homens;

5.3 Metodologia dos estudos incluídos

Connolly et al realizaram um ensaio clínico randomizado, multicêntrico com uma amostra de 18.113 pessoas com FA não valvar e risco de AVC.²⁷ O grupo intervenção recebeu a droga de maneira cega, enquanto o grupo da Varfarina recebeu de forma aberta.²⁷

Em Giugliano et al, foi conduzido um ensaio clínico randomizado, duplo cego e multicêntrico que utilizou uma população de 21.105 pessoas que possuem FA não valvar de moderado a alto risco.²⁸

Granger et al fizeram um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e multicêntrico com 18.201 pacientes com FA não valvar e pelo menos um fator de risco adicional para AVC.²⁹

Patel et al concretizaram um ensaio clínico randomizado, duplo cego, multicêntrico analisando uma amostra de 14.264 pacientes com FA não valvar e risco de AVC.³⁰

Em Kikuchi et al, foi realizado um ensaio clínico randomizado aberto, no Japão, com uma amostra de 117 pacientes com FA não valvar.³¹

Okumura et al trabalharam em um ensaio clínico randomizado, duplo cego, multicêntrico com uma amostra de 984 Japoneses mais idosos (>80 anos) que possuíam FA não valvar e que não eram considerados candidatos apropriados para o uso da terapia de anticoagulante oral na dose aprovada para prevenção de AVC.³²

5.4 Qualidade dos estudos

A qualidade dos estudos avaliada de acordo com a ferramenta Cochrane está relatada na figura 2, assim como a descrição de quais estudos tiveram intenção de tratar.

| | Connolly et al | Giugliano et al | Granger et al | Patel et al | Kikuchi et al | Okumura et al |
|---------------------------------------|----------------|-----------------|---------------|-------------|---------------|---------------|
| Randomização | | | | | | |
| Ocultação de alocação | | | | | | |
| Profissionais e participantes cegados | | | | | | |
| Avaliador cegado | | | | | | |
| Resultados incompletos | | | | | | |
| Resultados seletivos | | | | | | |
| Outras fontes de viés | | | | | | |
| Intenção de tratar | S | S | S | S | N | S |

Baixo risco de viés
 Risco de viés não claro
 Alto risco de viés

Figura 2 – Avaliação do risco de viés de publicação – Ferramenta Cochrane

5.5 Resultado individual dos estudos

Todos os estudos selecionados foram ensaios clínicos randomizados, sendo que 2 deles compararam duas doses distintas da intervenção com o grupo controle (Varfarina), 2 compararam apenas uma dose da intervenção com o grupo controle (Varfarina), 1 comparou

duas drogas diferentes entre si e 2 compararam a mesma droga em doses distintas entre si, como descrito na Tabela 2.

Connolly et al compararam o uso de Dabigatran na dose de 110mg ou 150mg duas vezes ao dia e observaram uma taxa de AVC de 1.53% e 1.11%, respectivamente, contra 1,69% do grupo controle Varfarina, demonstrando não inferioridade ($p < 0,001$) nas duas doses do Dabigatran e, a dose de 150mg também demonstrou superioridade ($p < 0,001$), quando comparadas ao grupo controle.²⁷ Quanto às complicações significantes, foi constatado uma maior quantidade no grupo controle, exceto em relação ao infarto agudo do miocárdio (IAM) que foi maior no grupo intervenção: 0,72% na dose de 110mg, 0,74% na dose de 150mg, contra 0,53% no grupo controle.²⁷ Além disso, houve uma taxa maior de sangramento gastrointestinal no grupo intervenção de 150mg do que no grupo controle.²⁷

Giugliano et al fizeram o estudo utilizando Edoxaban nas doses de 30mg ou 60mg uma vez ao dia e obteve 1,61% e 1,18% de taxas de AVC, respectivamente, enquanto no grupo controle Varfarina, a taxa de AVC foi de 1,5%.²⁸ Isso demonstrou, então, não inferioridade em ambos os grupos de intervenção com o $p = 0,005$ na dose de 30mg e $p < 0,001$ na dose de 60mg e superioridade com o $p = 0,44$ na dose de 30mg e $p = 0,02$ na dose de 60mg.²⁸ Em relação às complicações significantes, houve uma maior quantidade no grupo controle, exceto quanto ao sangramento gastrointestinal identificado no grupo de 60mg da intervenção Edoxaban, com 1,51% vs 0,82% da dose de 30mg da intervenção e 1,23% da Varfarina.²⁸

Granger et al compararam Apixaban na dose de 5mg duas vezes ao dia com o grupo controle Varfarina.²⁹ A taxa de AVC na intervenção foi de 1.27% vs 1.6% do grupo controle, demonstrando uma não inferioridade da Apixaban com o $p < 0,001$ e uma superioridade com $p = 0,01$.²⁹ As complicações significantes ocorreram em proporções iguais tanto no grupo intervenção quanto no controle com 35% contra 36.5%, respectivamente.²⁹

Patel et al estudaram o uso da Rivaroxaban, 20mg uma vez ao dia, comparando-a com o grupo controle Varfarina.³⁰ No grupo intervenção, a taxa de AVC foi observada em 1.7%, demonstrando não inferioridade com $p < 0,001$.³⁰ Foi identificada no grupo Rivaroxaban uma maior taxa de sangramentos gastrointestinais, 3.2%, contra 2.2% do grupo Varfarina.³⁰

Kikuchi et al avaliaram a mudança dos marcadores inflamatórios nos pacientes utilizando 15mg de Rivaroxaban uma vez ao dia e nos pacientes usando Dabigatran, 150mg, duas vezes ao dia.³¹ Eles avaliaram a proteína C reativa de alta sensibilidade, pentraxina-3, interleucina 1 β , IL-6, IL-18, necrose tumoral, fator- α (TNF- α), proteína quimiotática de monócitos-1, e fator de crescimento e diferenciação-15.³¹ Em adição, os níveis de trombomodulina solúvel (sTM) foram medidos. No estudo, não houve diferenças significativas

nas mudanças em qualquer marcador inflamatório entre os grupos.³¹ Durante o período da pesquisa, não houve AVC dentre os pacientes, mas foi observado presença de sangramento maiores em ambos os grupos.³¹ Esses sangramentos maiores foram definidos de acordo com os critérios da Sociedade Internacional em Trombose e Hemostasia que inclui: sangramento fatal; sangramento sintomático; e sangramento que causa queda no nível de hemoglobina de ≥ 2 g/dl ou que leva à transfusão de ≥ 2 unidades de sangue total.³¹

Okumura et al conduziram um estudo comparando Edoxaban 15mg uma vez ao dia com placebo.³² A taxa de AVC foi identificada em 2.3% no grupo intervenção, contra 6.7% no grupo placebo, o que demonstrou superioridade com $p < 0.001$.³² Como complicações significantes, observou-se eventos de sangramentos maiores de 3.3% no grupo Edoxaban contra 1.8% no grupo controle, sendo substancialmente maiores os eventos de hemorragia gastrointestinal na intervenção.³² Os critérios de caracterização de sangramentos maiores também foram seguidos de acordo com a Sociedade Internacional em Trombose e Hemostasia.³²

Tabela 2 – Características dos achados do grupo intervenção

| Autores | Grupo Intervenção | | | | | |
|-------------------------|-------------------|-----------|---|---------|----------|------------------------------------|
| | N | Droga | Desfecho principal | P | Taxa AVC | Complicações significantes |
| Connolly et al. | 6015 e | D 110mg e | Não inferior ao controle | <0,001; | 1,53%; | IAM; |
| | 6076 | D 150mg | Superior ao controle | <0,001 | 1,11% | Sangramento gastrointestinal e IAM |
| Giugliano et al. | 7034 e | E 30mg e | Não inferior ao controle | =0,005; | 1,61%; | -- |
| | 7035 | E 60mg | Não inferior ao controle | <0,001 | 1,18% | Sangramento gastrointestinal |
| Granger et al. | 9120 | A 5mg | Não inferior ao controle | <0,001; | 1,27%; | -- |
| Patel et al. | 7131 | R 20mg | Não inferior ao controle | <0,001; | 1,7%; | Sangramento gastrointestinal |
| Kikuchi et al. | 55 e | R 15mg e | Sem diferença significativa | NI | 0%; | Sangramentos |
| | 62 | D 150mg | na mudança de intervalo dos marcadores inflamatórios em ambos os grupos | | 0% | maiores em ambos os grupos |
| Okumura et al. | 492 | E 15mg | Superior ao controle | <0,001; | 2,3%; | Sangramentos maiores |

Legenda → A: apixaban; D: dabigatran; E: edoxaban; IAM: infarto agudo do miocárdio; R: rivaroxaban; --: igual ao grupo controle; NI: não informado

6. DISCUSSÃO

Nesta revisão sistemática realizada com seis ensaios clínicos randomizados, envolvendo uma amostra de 72.784 participantes, foi analisada a eficácia dos DOACs para a prevenção de AVC nos pacientes com FA.²⁷⁻³² O achado principal dessa revisão inclui a não inferioridade dessas drogas em relação à Varfarina, com uma diferença estatisticamente significativa entre os grupos e com uma baixa taxa de AVC nos pacientes em uso de qualquer um dos anticoagulantes orais diretos.²⁷⁻³² Já sobre os efeitos colaterais contemplados nos artigos dessa revisão, o grupo do Apixaban demonstrou menores riscos de sangramentos, implicando em uma maior segurança quanto ao uso desse remédio em comparação aos outros DOACs.²⁷⁻³²

Quanto à escolha de droga como primeira opção, vários parâmetros devem ser analisados de acordo com o quadro do paciente em questão, principalmente sobre os possíveis efeitos colaterais, já que em relação à prevenção de AVC todos foram eficazes sem distinção de superioridade entre si.²⁷⁻³² No estudo do Dabigatran, Connolly et al constataram a presença de IAM como complicação significativa, diferentemente dos estudos das demais drogas anticoagulantes avaliadas nessa revisão sistemática.²⁷ Edoxaban, Rivaroxaban e Dabigatran tiveram casos consideráveis de sangramentos gastrointestinal nos ensaios clínicos de Giugliano et al, Okumura et al, Patel et al e Connolly et al.^{27,28,30,32} Já o Apixaban, droga de estudo de Granger et al, demonstrou ser a única medicação que não teve registros dessa complicação como efeito colateral.²⁹

Dentro dos inibidores do fator Xa (Apixaban, Edoxaban e Rivaroxaban), a pesquisa de Granger et al, com o uso do Apixaban, teve a menor média do escore CHADs, de 2,1 e a menor média das idades, com 70 anos.²⁹ Já os participantes dos estudos de Giugliano et al e Okumura et al, os quais avaliaram o uso do Edoxaban, tinham uma maior média do escore com 2,8 e 3,1, e uma maior média de idade de 72 e 86,6±4,2, respectivamente.^{28,32} Por fim, o ensaio de Patel et al, em que foi analisado o uso do Rivaroxaban, obteve a maior média do CHAD escore, com 3,5, e uma média das idades de 73.³⁰ Ou seja, o efeito adverso encontrado de maiores sangramentos nesses três últimos ensaios clínicos pode ser explicado pela amostra dessas pesquisas serem mais idosas, frágeis e com um maior risco cardiovascular previamente ao estudo, quando comparado com o estudo do Apixaban.^{28,30,32}

O sangramento gastrointestinal foi uma das principais complicações em razão do uso dos DOACs analisados nessa revisão sistemática, porém um estudo observacional retrospectivo de Brodie et al avaliaram que pacientes submetidos a essa classe de drogas tiveram sangramentos gastrointestinais menos graves quando comparados aos indivíduos tratados com Varfarina.³³ Isso difere dos estudos incluídos nessa revisão sistemática que encontraram

maiores sangramentos gastrointestinais nos grupos da intervenção quando comparados com o grupo controle. ²⁷⁻³² Brodie et al apuraram que o grupo dos DOACs é menos provável de precisar de hospitalização ou transfusão de sangue para esse efeito adverso o que pode ser explicado pela dificuldade em manter níveis terapêuticos nos pacientes tratados com Varfarina, resultando em um RNI supra terapêutico, ou seja, o paciente torna-se mais propício à sangramentos. ³³ Assim, são necessários mais estudos multicêntricos que avaliem a gravidade dos sangramentos gastrointestinais devido ao uso dos anticoagulantes orais diretos.

Sobre as diferentes taxas de AVC nas pesquisas analisadas nessa revisão sistemática, apenas o ensaio clínico de Kikuchi et al constataram a ausência desse evento tromboembólico nos participantes durante o período analisado de 12 meses. ³¹ Porém, é importante destacar que a amostra utilizada foi escassa, com apenas 117 participantes, enquanto Connolly et al, Giugliano et al, Granger et al e Patel et al tiveram mais de 14.000 participantes separadamente e Okumura et al tiveram 984 indivíduos. ²⁷⁻³² Essa diferença contrastante das amostras pode justificar o distinto resultado encontrado das taxas de AVC entre esses estudos. Kikuchi et al também averiguaram que não houve uma diferença significativa da mudança de marcadores inflamatórios entre o uso do Dabigatran e do Rivaroxaban como efeito colateral das drogas, mais uma vez indicando que não há uma superioridade entre essas duas medicações quando comparado os efeitos anti-inflamatórios que essas drogas podem exercer. ³¹

Outro fator importante a ser analisado para a escolha do anticoagulante mais adequado para o paciente, é a qualidade da adesão ao tratamento. Enquanto Edoxaban e Rivaroxaban necessitam da dose medicamentosa uma vez ao dia, Dabigatran e Apixaban requerem a ingestão da dose duas vezes ao dia. ²⁷⁻³² Essa diferença do manuseio da droga faz uma influência direta na capacidade do paciente lembrar de ingerir todas as doses necessárias nos turnos adequados. Dessa forma, para aqueles indivíduos que têm dificuldade em seguir com a terapêutica constante, é interessante indicar um tratamento de fácil adesão, ou seja, que necessite apenas de uma dose da droga por dia, a fim de evitar prejuízos para o tratamento a longo prazo.

Esta revisão sistemática tem como limitação a escassez de ensaios clínicos randomizados que comparem o uso dos diferentes DOACs entre si para embasar o estudo da eficácia medicamentosa. Outra importante limitação é o fato de as populações analisadas nas pesquisas terem uma certa distinção entre si, como a diferença de idade e do escore CHAD, o que pode influenciar nos resultados consagrados e obter uma comparação imprecisa sobre a segurança das drogas para os pacientes. Assim, ressalta-se a importância de artigos que fazem a comparação dos DOACs entre eles com uma população padronizada, a fim de evitar resultados equivocados.

Sugere-se que testes futuros sejam desenvolvidos para orientar a seleção do DOAC de primeira escolha na prática clínica.

7. CONCLUSÃO

Essa revisão sistemática baseada em ensaios clínicos randomizados constata a eficácia dos anticoagulantes orais diretos quanto à prevenção do AVC em pacientes com fibrilação atrial e sugere que o Apixaban tenha uma maior segurança medicamentosa em relação aos efeitos colaterais de sangramentos gastrointestinais, sendo o único anticoagulante oral direto que não apresentou tal complicação.

8. REFERÊNCIAS

1. Naghavi M, Wang H, Lozano R, Davis A, Liang X, Zhou M, et al. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *The Lancet* [Internet]. 2015;385(9963):117–71. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61682-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61682-2)
2. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJV. A population-based study of the long-term risks associated with atrial fibrillation: 20-Year follow-up of the Renfrew/Paisley study. *American Journal of Medicine*. 2002;113(5):359–64.
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). *European Heart Journal*. 2021;42(5):373–498.
4. Best JG, Bell R, Haque M, Chandratheva A, Werring DJ. Atrial fibrillation and stroke: A practical guide. *Practical Neurology*. 2019;19(3):208–24.
5. Mizoguchi T, Tanaka K, Toyoda K, Yoshimura S, Itabashi R, Takagi M, et al. Early initiation of direct oral anticoagulants after onset of stroke and short- And long-term outcomes of patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Stroke*. 2020;883–91.
6. Lip GYH, Coca A, Kahan T, Boriani G, Manolis AS, Olsen MH, et al. Hypertension and cardiac arrhythmias: A consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and ESC Council on Hypertension, endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHS) and Sociedad Latinoamericana. *Europace*. 2017;19(6):891–911.
7. Boriani G, Savelieva I, Dan GA, Deharo JC, Ferro C, Israel CW, et al. Chronic kidney disease in patients with cardiac rhythm disturbances or implantable electrical devices: Clinical significance and implications for decision making- A position paper of the European Heart Rhythm Association endorsed by the Heart Rhythm Socie. *Europace*. 2015;17(8):1169–96.
8. Aune D, Feng T, Schlesinger S, Janszky I, Norat T, Riboli E. Diabetes mellitus, blood glucose and the risk of atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Journal of Diabetes and its Complications* [Internet]. 2018;32(5):501–11. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2018.02.004>
9. 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 (Online)*. 2017;359.
10. Connors JM. Testing and monitoring direct oral anticoagulants. *Blood*. 2018;132(19):2009–15.
11. Steinberg JS, O’Connell H, Li S, Ziegler PD. Thirty-Second Gold Standard Definition of Atrial Fibrillation and Its Relationship with Subsequent Arrhythmia Patterns: Analysis of a Large Prospective Device Database. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2018;11(7):1–10.

12. Gleason KT, Nazarian S, Dennison Himmelfarb CR. Atrial Fibrillation Symptoms and Sex, Race, and Psychological Distress: A Literature Review. *Journal of Cardiovascular Nursing*. 2018;33(2):137–43.
13. Lévy S, Maarek M, Coumel P, Guize L, Lekieffre J, Medvedowsky JL, et al. Characterization of different subsets of atrial fibrillation in general practice in France: The ALFA study. *Circulation*. 1999;99(23):3028–35.
14. Ceornodolea AD, Bal R, Severens JL. Epidemiology and Management of Atrial Fibrillation and Stroke: Review of Data from Four European Countries. *Stroke Research and Treatment*. 2017;2017.
15. Freedman B, Potpara TS, Lip GYH. Stroke prevention in atrial fibrillation. *The Lancet* [Internet]. 2016;388(10046):806–17. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31257-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31257-0)
16. Kotecha D, Lam CSP, van Veldhuisen DJ, van Gelder IC, Voors AA, Rienstra M. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction and Atrial Fibrillation: Vicious Twins. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(20):2217–28.
17. Kirchhof P, Schmalowsky J, Pittrow D, Rosin L, Kirch W, Wegscheider K, et al. Management of patients with atrial fibrillation by primary-care physicians in germany: 1-year results of the atrium registry. *Clinical Cardiology*. 2014;37(5):277–84.
18. Lip GYH, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJGM, Andresen D, et al. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: The Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *Chest* [Internet]. 2010;137(2):263–72. Available from: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.09-1584>
19. Lip GYH. The ABC pathway: An integrated approach to improve AF management. *Nature Reviews Cardiology*. 2017;14(11):627–8.
20. Proietti M, Romiti GF, Olshansky B, Lane DA, Lip GYH. Improved Outcomes by Integrated Care of Anticoagulated Patients with Atrial Fibrillation Using the Simple ABC (Atrial Fibrillation Better Care) Pathway. *American Journal of Medicine* [Internet]. 2018;131(11):1359-1366.e6. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2018.06.012>
21. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, Berger ER, Small EJ, Penson DF, et al. 利伐沙班 vs华法林在nvaf患者. *Clinical Trials*. 2010;363:411–22.
22. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, et al. Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2013;369(22):2093–104.
23. Anderson C, Heeley E, Huang Y, Wang J, Stapf C, Delcourt C, et al. RE-LY Dabigatran vs Warfarin AF. *N Engl J Med* [Internet]. 2013;368(25):2355–65. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa1214609>

24. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, Berger ER, Small EJ, Penson DF, et al. 阿哌沙班 vs 华法林在af. *Clinical Trials*. 2010;363:411–22.
25. Lip GYH, Lane DA. Bleeding risk assessment in atrial fibrillation: observations on the use and misuse of bleeding risk scores. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2016;14(9):1711–4.
26. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJGM, Lip GYH, et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: The euro heart survey. *Chest*. 2010;138(5):1093–100.
27. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2009 Sep 17;361(12):1139–51.
28. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, et al. Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2013 Nov 28;369(22):2093–104.
29. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2011 Sep 15;365(11):981–92.
30. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2011 Sep 8;365(10):883–91. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1009638>
31. Kikuchi S, Tsukahara K, Sakamaki K, Morita Y, Takamura T, Fukui K, et al. Comparison of anti-inflammatory effects of rivaroxaban vs. dabigatran in patients with non-valvular atrial fibrillation (RIVAL-AF study): multicenter randomized study. *Heart and Vessels*. 2019 Jun 14;34(6):1002–13.
32. Okumura K, Akao M, Yoshida T, Kawata M, Okazaki O, Akashi S, et al. Low-Dose Edoxaban in Very Elderly Patients with Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2020 Oct 29;383(18):1735–45.
33. Brodie MM, Newman JC, Smith T, Rockey DC. Severity of Gastrointestinal Bleeding in Patients Treated with Direct-Acting Oral Anticoagulants. *American Journal of Medicine*. 2018 May 1;131(5):573.e9-573.e15.

9. ANEXOS

CRONOGRAMA

| | 2021 | | | | | | | | | | | 2022 | | | | |
|----------------------------|------|---|---|---|---|---|---|----|----|----|---|------|---|---|---|--|
| | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | |
| Escolha do tema | X | | | | | | | | | | | | | | | |
| Levantamento bibliográfico | X | X | X | X | X | X | X | X | | | | | | | | |
| Desenvolvimento do projeto | | X | X | X | | | | | | | | | | | | |
| Entrega projeto | | | | X | | | | | | | | | | | | |
| Coleta de dados | | | X | X | X | X | X | X | | | | | | | | |
| Análise de dados | | | | | | | | | X | X | X | X | | | | |
| Estruturação | | | | | | | | | | | | X | X | | | |
| Revisão | | | | | | | | | | | | | X | X | | |
| Entrega do TCC | | | | | | | | | | | | | | | X | |

ORÇAMENTO

| Identificação do Orçamento | Valor em reais (R\$) |
|----------------------------|----------------------|
| 1 tinta de impressora | R\$ 80,00 |
| 1 impressora | R\$ 700,00 |
| 1 computador | R\$ 1500,00 |
| Papel | R\$ 25 reais |
| X artigos | \$30,00 (unitário) |
| TOTAL | |

PRISMA

| Section and Topic | Item # | Checklist item | Location where item is reported |
|-------------------------------|--------|--|---------------------------------|
| TITLE | | | |
| Title | 1 | Identify the report as a systematic review. | |
| ABSTRACT | | | |
| Abstract | 2 | See the PRISMA 2020 for Abstracts checklist. | |
| INTRODUCTION | | | |
| Rationale | 3 | Describe the rationale for the review in the context of existing knowledge. | |
| Objectives | 4 | Provide an explicit statement of the objective(s) or question(s) the review addresses. | |
| METHODS | | | |
| Eligibility criteria | 5 | Specify the inclusion and exclusion criteria for the review and how studies were grouped for the syntheses. | |
| 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. | |
| Search strategy | 7 | Present the full search strategies for all databases, registers and websites, including any filters and limits used. | |
| 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. | |
| 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. | |
| 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. | |
| | 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. | |
| 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. | |
| 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. | |
| 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)). | |
| | 13b | Describe any methods required to prepare the data for presentation or synthesis, such as handling of missing summary statistics, or data conversions. | |
| | 13c | Describe any methods used to tabulate or visually display results of individual studies and syntheses. | |
| | 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. | |
| | 13e | Describe any methods used to explore possible causes of heterogeneity among study results (e.g. subgroup analysis, meta-regression). | |
| Reporting bias assessment | 14 | Describe any methods used to assess risk of bias due to missing results in a synthesis (arising from reporting biases). | |
| Certainty assessment | 15 | Describe any methods used to assess certainty (or confidence) in the body of evidence for an outcome. | |

| Section and Topic | Item # | Checklist item | Location where item is reported |
|--|--------|--|---------------------------------|
| 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. | |
| | 16b | Cite studies that might appear to meet the inclusion criteria, but which were excluded, and explain why they were excluded. | |
| Study characteristics | 17 | Cite each included study and present its characteristics. | |
| Risk of bias in studies | 18 | Present assessments of risk of bias for each included study. | |
| 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. | |
| Results of syntheses | 20a | For each synthesis, briefly summarise the characteristics and risk of bias among contributing studies. | |
| | 20b | Present results of all statistical syntheses conducted. If meta-analysis was done, present for each the summary estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval) and measures of statistical heterogeneity. If comparing groups, describe the direction of the effect. | |
| | 20c | Present results of all investigations of possible causes of heterogeneity among study results. | |
| | 20d | Present results of all sensitivity analyses conducted to assess the robustness of the synthesized results. | |
| Reporting biases | 21 | Present assessments of risk of bias due to missing results (arising from reporting biases) for each synthesis assessed. | |
| Certainty of evidence | 22 | Present assessments of certainty (or confidence) in the body of evidence for each outcome assessed. | |
| DISCUSSION | | | |
| Discussion | 23a | Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence. | |
| | 23b | Discuss any limitations of the evidence included in the review. | |
| | 23c | Discuss any limitations of the review processes used. | |
| | 23d | Discuss implications of the results for practice, policy, and future research. | |
| 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. | |
| | 24b | Indicate where the review protocol can be accessed, or state that a protocol was not prepared. | |
| | 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. | |
| Competing interests | 26 | Declare any competing interests of review authors. | |
| 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. | |

Seleção dos artigos

Descrição do formulário

Artigo

Texto de resposta curta

Incluído?

Sim

Não

Ativar o Windows
Acesse Configurações

Motivo da exclusão? *

- Menores de 18 anos
- Não aborda o tema
- Comparação de doses distintas de uma mesma droga
- Intervenção menor que 12 semanas
- Participantes elegíveis apenas para anticoagulantes parenterais
- Cartas
- Resumos
- Anais de conferência
- Estudos observacionais
- Estudos de crossover
- Estudo de conglomerado
- Foi incluído
- Associação com outra comorbidade cardíaca
- Ativar o Windows
Acesse Configurações

TABELA EXTRAÇÃO DE DADOS

| Artigo | Data publicação | Origem geográfica | Duração intervenção | Participantes (número) | Idade | Tipo de DOAC | Dose | Custo | Efeito adverso | Desfecho |
|--------|-----------------|-------------------|---------------------|------------------------|-------|--------------|------|-------|----------------|----------|
| | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | |

COCHRANE

Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.2 (updated February 2021). Cochrane, 2021. Available from www.training.cochrane.org/handbook