



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	ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.
Apêndice A – Material suplementar do artigo	Erro! Indicador não definido.
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

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.

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 Zortea, 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 Zortea, 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/>