

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

AMANDA FRANCO DE LIMA
ISABELLA PERES DE OLIVEIRA

**EFICÁCIA E SEGURANÇA DE ANTICOAGULANTES ORAIS NO TRATAMENTO
DA FIBRILAÇÃO ATRIAL NA POPULAÇÃO IDOSA - UMA OVERVIEW**

CURITIBA

2023

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

AMANDA FRANCO DE LIMA
ISABELLA PERES DE OLIVEIRA

**EFICÁCIA E SEGURANÇA DE ANTICOAGULANTES ORAIS NO TRATAMENTO
DA FIBRILAÇÃO ATRIAL NA POPULAÇÃO IDOSA - UMA OVERVIEW**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à disciplina de Monografia (FAR004) do Departamento de Farmácia, Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná (UFPR) como exigência parcial para obtenção do grau de Bacharel em Farmácia.

Orientadora: Prof. Dr. Helena Hiemisch Lobo Borba

CURITIBA
2023

RESUMO

A fibrilação atrial (FA) é a mais frequente arritmia presente na prática clínica, sendo que a sua incidência, taxas de morbidade e mortalidade diretamente relacionadas ao aumento da idade. Entre as causas de óbitos, destaca-se o acidente vascular cerebral (AVC). O uso de anticoagulantes é capaz de reduzir em 65 a 80% a incidência de AVC, e novos anticoagulantes orais (NOACS) mostraram evidências positivas em relação ao uso em pacientes com FA. Considerando o grande volume de publicações sobre o tema, o objetivo deste trabalho foi sintetizar e avaliar a qualidade metodológica de revisões sistemáticas sobre a eficácia e a segurança dos NOACS (rivaroxabana, apixabana, dabigatrana e edoxabana) em comparação com a varfarina no tratamento da FA na população idosa, avaliando desfechos como infarto agudo do miocárdio, mortalidade multicausal, sangramento maior, sangramento intracraniano/AVC, sangramento gastrointestinal e embolia. Foi conduzida uma revisão sistemática de revisões sistemáticas (*overview*), sendo as buscas realizadas nas bases Pubmed e Scopus em dezembro de 2021. Os critérios de inclusão foram: revisões sistemáticas avaliando a eficácia e/ou a segurança de anticoagulantes orais em pacientes idosos com fibrilação atrial, publicadas em inglês, espanhol ou português. Estudos publicados na forma de resumo ou incluindo pacientes adultos juntamente com idosos foram excluídos. Foi utilizada a ferramenta AMSTAR - 2 para avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos. As buscas recuperaram 497 artigos, dos quais seis foram selecionados segundo os critérios de inclusão. Os desfechos incluídos nas pesquisas foram infarto agudo do miocárdio; mortalidade multicausal; sangramento maior; sangramento intracraniano; sangramento gastrointestinal e embolia. Dos seis estudos incluídos, quatro foram considerados como tendo qualidade metodológica criticamente baixa; um artigo foi avaliado como tendo qualidade metodológica baixa; e um artigo com qualidade metodológica moderada. Quanto à segurança e eficácia, os NOACS obtiveram um melhor desempenho quando comparados à varfarina, porém, os estudos que suportam essa evidência apresentam baixa qualidade metodológica, necessitando de mais estudos com melhor qualidade para possibilitar uma recomendação forte a favor do uso desses anticoagulantes em detrimento da varfarina.

Palavras-chave: Anticoagulantes orais (NOACS); fibrilação atrial; varfarina; eficácia; segurança.

ABSTRACT

Atrial fibrillation (AF) is the most frequent arrhythmia present in clinical practice, and its incidence, morbidity and mortality rates are directly related to increasing age. Between the causes of death, stroke stands out. The use of oral anticoagulants is capable of reducing the incidence of stroke by 65 to 80%, and new oral anticoagulants (NOACS) have shown positive evidence regarding their use in patients with AF. Considering the large volume of publications on the subject, the objective of this study was to synthesize and evaluate the methodological quality of systematic reviews on the efficacy and safety of NOACS (rivaroxaban, apixaban, dabigatran and edoxaban) compared to warfarin in the treatment of AF in the elderly population, evaluating outcomes such as heart attack, multicausal mortality, major bleeding, intracranial bleeding/stroke, gastrointestinal bleeding and embolism. A systematic review of systematic reviews (overview) was carried out, with searches carried out in Pubmed and Scopus databases in December 2021. Inclusion criteria were: systematic reviews evaluating the efficacy and/or safety of oral anticoagulants in elderly patients with fibrillation atrial, published in English, Spanish or Portuguese. Studies published in abstract form or including adult patients along with the elderly were excluded. The AMSTAR - 2 tool was used to assess the methodological quality of the included studies. The searches retrieved 497 articles, of which six were selected according to the inclusion criteria. Outcomes included in the surveys were heart attack; multicausal mortality; major bleeding; intracranial bleeding; gastrointestinal bleeding and embolism. Of the six included studies, four were considered to be of critically low methodological quality; one article was assessed as having low methodological quality; and one article with moderate methodological quality. Regarding safety and efficacy, NOACS performed better when compared to warfarin, however, the studies that support this evidence have low methodological quality, requiring more studies with better quality to enable a strong recommendation in favor of the use of these anticoagulants over of warfarin.

Keywords: Oral anticoagulants (NOACS); atrial fibrillation; warfarin; efficiency; security.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Mecanismo de ação da varfarina	20
Figura 2 - Cascata de coagulação	21
Figura 3 - Diagrama da seleção de estudos	26

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Classificação AMSTAR -2.....	23
Quadro 2 - Características dos estudos selecionados	26
Quadro 3 – Desfechos incluídos nos estudos	31
Quadro 4 – Classificação AMSTAR -2 dos estudos selecionados	34

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AMSTAR - *A MeaSurement Tool to Assess systematic Reviews*

AVK - Antagonista da vitamina K

ECG - Eletrocardiograma

ECR - Ensaio clínico randomizado

FA - Fibrilação atrial

HR - *Hazar ratio*/ taxa de risco

IC - Intervalo de confiança

MBE – Medicina baseada em evidências

N/C - Não consta

NOACS - Novos anticoagulantes orais

RR - Risco relativo

RNI – Relação normatizada internacional

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	15
1.1. JUSTIFICATIVA	16
1.2. OBJETIVOS	17
1.2.1 Objetivo geral	17
1.2.2 Objetivos específicos	17
2. REVISÃO DE LITERATURA	17
2.1 EPIDEMIOLOGIA DA FIBRILAÇÃO ATRIAL	17
2.2 MECANISMO DA FIBRILAÇÃO ATRIAL	18
2.3 TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DA FIBRILAÇÃO ATRIAL	19
2.3.2 Novos anticoagulantes orais	21
2.4 MEDICINA BASEADA EM EVIDÊNCIAS	21
2.4.1 AMSTAR-2	22
3. MATERIAL E MÉTODOS	24
3.2 SELEÇÃO DOS ESTUDOS	24
3.3 EXTRAÇÃO DOS DADOS	25
3.2 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA	25
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	25
4.1 SÍNTESE DOS RESULTADOS OBTIDOS NOS ESTUDOS SELECIONADOS	26
4.2 QUALIDADE METODOLÓGICA DOS ESTUDOS	34
REFERÊNCIAS	37
APÊNDICE 1	39
ANEXO 1	41

1. INTRODUÇÃO

A fibrilação atrial (FA) é a mais frequente arritmia presente na prática clínica, tratando-se de “uma arritmia supraventricular gerada por alterações eletrofisiológicas que provocam ativação de focos ectópicos nos átrios e veias pulmonares” (JUSTO; SILVA, 2015). Tem prevalência na população geral de aproximadamente 0,4% e a sua incidência está diretamente ligada ao aumento da idade. É projetado para a

população dos Estados Unidos que em 2050 cerca de 5,7 milhões de pacientes apresentem FA (LORGA FILHO; LORGA; LOPES; PAOLA *et al.*, 2023).

Com o aumento da idade, também tem aumentado a morbidade e a mortalidade associadas à FA, de maneira que, segundo o estudo de Framingham, 61,5% dos indivíduos homens entre 55 e 74 anos com FA vieram a óbito durante 10 anos de seguimento do estudo, contra 30% dos homens sem fibrilação atrial; em relação às mulheres com fibrilação atrial, 57,6% vieram a óbito contra 20,9% das mulheres sem fibrilação atrial (WOLF; ABBOTT; KANNEL, 1991).

Entre as causas de óbito associadas à fibrilação atrial, destaca-se o acidente vascular cerebral (AVC), uma doença definida como déficit de suprimento de sangue no cérebro, privando as células de oxigênio e de nutrientes, que pode resultar em morte nas primeiras 24 horas (JUSTO; SILVA, 2015). Segundo o relatório de recomendação da CONITEC sobre utilização de rivaroxabana e dabigatana em pacientes com fibrilação atrial não valvar (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016), evidências recentes mostram que o tratamento com o uso de anticoagulantes é capaz de reduzir entre 65 e 80% a incidência de AVC nesses pacientes.

Os principais anticoagulantes utilizados na terapêutica da fibrilação atrial são os antagonistas de vitamina K, como a varfarina, e novos estudos apontam evidências positivas em relação ao uso dos novos anticoagulantes orais (NOACS), como maior segurança, maior eficácia e menor risco de interações medicamentosas e alimentares quando comparados com a varfarina (SYAGHA; NOBRE, 2021).

Com relação às evidências disponíveis para guiar as tomadas de decisão na área da saúde, uma única revisão sistemática (estudo secundário de maior nível de evidência) pode não abordar todas as potenciais alternativas para uma condição de saúde. Por sua vez, uma overview (revisão sistemática de revisões sistemáticas) tem por objetivo reunir informações de todo o corpo de evidência advinda de estudos de revisão sistemática, de modo a avaliar, comparar e sintetizar evidências relevantes, resumir os resultados de importantes desfechos, e avaliar a qualidade metodológica dos estudos de alto nível de evidência disponíveis, auxiliando na tomada de decisão de profissionais da saúde e reduzindo possíveis incertezas (SILVA; (EPM-UNIFESP); GRANDE; (EPM-UNIFESP) *et al.*, 2023).

1.1. JUSTIFICATIVA

Uma vez que é projetado o aumento do número de indivíduos com fibrilação atrial no decorrer dos próximos anos, é de grande importância que haja um estudo que, por meio da condução de uma overview de revisões sistemáticas, summarize e avalie a qualidade de estudos realizados sobre a eficácia e segurança dos anticoagulantes no manejo desta condição de saúde, a fim de auxiliar na tomada de decisão clínica.

1.2. OBJETIVOS

1.2.1 Objetivo geral

Avaliar a evidência acerca da eficácia e segurança de novos anticoagulantes orais em comparação com a varfarina no tratamento da fibrilação atrial na população idosa.

1.2.2 Objetivos específicos

- Identificar as terapias mais eficazes e seguras nesta população;
- Avaliar a qualidade metodológica das revisões sistemáticas incluídas na overview;
- Identificar a qualidade metodológica para uso ou não da evidência disponível.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 EPIDEMIOLOGIA DA FIBRILAÇÃO ATRIAL

De acordo com a II Diretriz Brasileira de Fibrilação Atrial, a FA é considerada a arritmia mais frequente na prática clínica, com frequência entre 0,5 e 1% da população, afetando especialmente pacientes com idade avançada. É considerada a maior causa cardíaca para a ocorrência de infarto agudo do miocárdio (IAM), uma vez que a patogênese envolvendo a formação de trombos na FA é bem estabelecida

(CINTRA; FIGUEIREDO, 2021; LORGA FILHO; LORGA; LOPES; PAOLA *et al.*, 2023).

Estudos realizados nos Estados Unidos mostraram que, em pacientes acima de 65 anos, ocorre um aumento na prevalência de FA em 0,3% ao ano, e apontam que houve um crescimento de 4,5% no período de 1993 a 2007, provavelmente associado ao aumento na idade populacional. Em pacientes com menos de 60 anos a prevalência é inferior a 0,1%, ao passo que naqueles acima de 80 anos a prevalência é de 8%. Até 2050 é esperado que 5,7 milhões de habitantes dos EUA tenham fibrilação atrial. Além do envelhecimento natural da população, outros fatores que justificam o aumento da prevalência da fibrilação atrial são doenças como hipertensão, diabetes, doença valvar, e insuficiência cardíaca (LORGA FILHO; LORGA; LOPES; PAOLA *et al.*, 2023; JUSTO; SILVA, 2015).

A incidência de fibrilação atrial por 1.000 pessoas-ano é de 3,1 em homens e 1,9 em mulheres entre 55 e 64 anos e de 38,0 em homens e 31,4 em mulheres entre 85 e 94 anos (WOLF; ABBOTT; KANNEL, 1991).

Sobre a morbidade e a mortalidade, em 10 anos de seguimento de indivíduos entre 55 e 74 anos no estudo de Framingham, 61,5% dos homens com fibrilação atrial vieram a óbito, contra 30,0% dos homens sem fibrilação atrial; entre as mulheres, 57,6% das portadoras de fibrilação atrial vieram a óbito, contra 20,9% das mulheres sem a condição (referência). A expectativa de vida de pacientes com fibrilação atrial é menor do que naqueles que não possuem a condição, sendo 12,6 anos para homens, após o diagnóstico, e para mulheres 12,1 anos (JUSTO; SILVA, 2015).

Segundo relatório da CONITEC sobre uso de apixabana, rivaroxabana e dabigatrana em pacientes com fibrilação atrial não valvar (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016), no estudo de Framingham, pacientes que possuíam fibrilação atrial apresentaram risco entre 5 e 6 vezes maior de desenvolvimento de fenômenos tromboembólicos.

2.2 MECANISMO DA FIBRILAÇÃO ATRIAL

Na fibrilação atrial ocorrem alterações em componentes normais cardíacos, chamados por convenção de remodelamento elétrico. A forma mais comum é decorrente da entrada aumentada de cálcio nas células, levando à inativação de

correntes de cálcio e aumento de correntes de potássio, reduzindo a duração do potencial de ação e aumentando a probabilidade de uma fibrilação atrial. Com o tempo, ocorre uma manutenção estrutural desse estado de fibrilação, caracterizada por modificações estruturais anatômicas e eletrofisiológicas. A fibrose, particularmente, interfere na continuidade da condução do impulso elétrico, uma vez que impede sístole atrial efetiva e se torna responsável por estase circulatória, aumentando a probabilidade da formação de trombos endocavitários (CINTRA; FIGUEIREDO, 2021; ATIE, 2001).

Em resumo, a fibrilação atrial é caracterizada como completa desorganização da atividade elétrica atrial e consequente perda da sístole atrial com padrão ECG característico e está associada à estase sanguínea anormal, envolvendo hipocontratilidade atrial, remodelação estrutural atrial, ativação plaquetária e da cascata de coagulação, que promove a formação de trombos e isquemia (CINTRA; FIGUEIREDO, 2021).

2.3 TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DA FIBRILAÇÃO ATRIAL

Segundo a II Diretriz Brasileira de Fibrilação Atrial, existem diferentes abordagens de tratamento para a FA. Fármacos como propafenona e amiodarona são utilizados para a manutenção do ritmo sinusal, enquanto fármacos beta-bloqueadores (seletivos e não seletivos), como atenolol, bisoprolol e propranolol e bloqueadores de canal de cálcio, como verapamil são utilizados para controle da frequência cardíaca. A principal estratégia para o tratamento da FA é reduzir o risco de formação de trombos, utilizando anticoagulantes orais. Os principais anticoagulantes orais utilizados no tratamento são antagonistas de vitamina K - varfarina, e os NOACS – apixabana, dabigatrana, edoxabana e rivaroxabana.

2.3.1. Varfarina

A varfarina atua como antagonista da vitamina K. Os fatores de coagulação II, VII, IX e X e proteínas anticoagulantes C e S são sintetizados, em sua grande maioria, no fígado, e biologicamente inativos. Para se tornarem ativos é necessário que seus resíduos de glutamato amino terminais sejam carboxilados. A carboxilação está diretamente acoplada à oxidação da vitamina K a seu epóxido, e quando na forma

reduzida, a vitamina K deve ser regenerada a partir do epóxido para carboxilação e síntese de proteínas biologicamente competentes. A enzima que catalisa esse processo, a vitamina K epóxido redutase (VKOR), é inibida por doses terapêuticas de varfarina. O mecanismo da varfarina descrito acima está esquematizado na Figura 1. Em doses terapêuticas, a varfarina reduz em 30 a 50% a quantidade total de fatores de coagulação dependentes de vitamina K sintetizados no fígado (HARMAN; LIMBIRD, 2003).

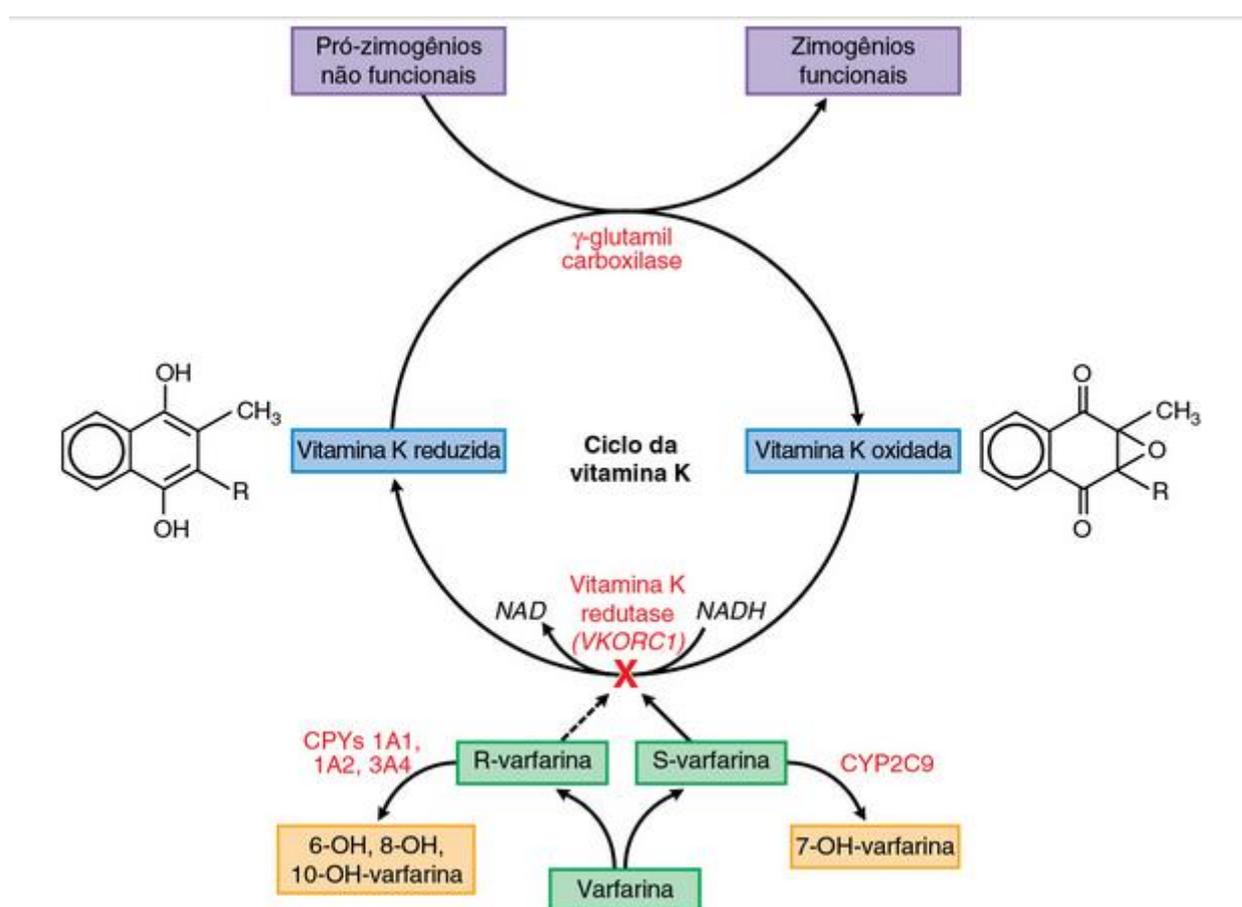


Figura 1 – Mecanismo de ação da varfarina.

Fonte: Goodman e Gilman, 2003.

Apesar de tradicional no tratamento, a varfarina possui diversas características negativas, como grande dificuldade para obtenção da anticoagulação ideal, farmacocinética e farmacodinâmica pouco previsíveis, janela terapêutica estreita, interação com outros medicamentos e alimentos, e alta variabilidade entre cada

indivíduo em relação à dose e efeito anticoagulante, necessitando de monitoramento e ajuste constante de dose (GRILLO; MIRANDA, 2023).

2.3.2 Novos anticoagulantes orais

Os NOACS - novos anticoagulantes orais - são anticoagulantes orais com mecanismos diferentes dos registrados para a varfarina. Dabigatrana tem seu mecanismo baseado no bloqueio de forma reversível do sítio da trombina, enquanto rivaroxabana, apixabana e edoxabana têm seus mecanismos baseados na inibição do fator Xa. Na Figura 2 está uma representação da cascata de coagulação e os sítios de ação dos NOACS. Suas principais vantagens são o rápido efeito terapêutico, não necessidade de monitoramento e ajuste de doses frequentes, e alta segurança em relação à interação medicamentosa e com outros alimentos (SYAGHA; NOBRE, 2021).

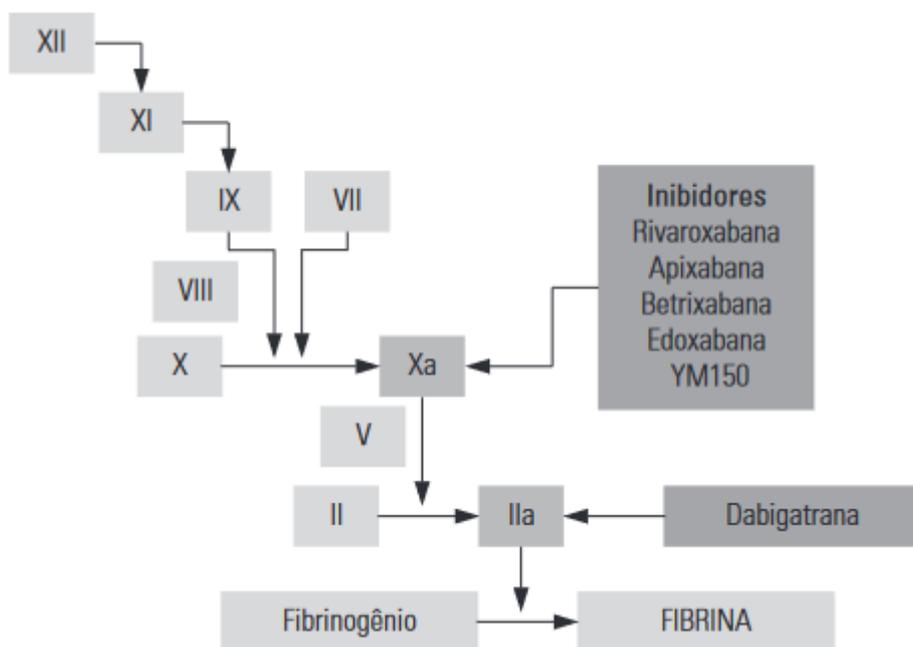


Figura 2 - Cascata de coagulação.

Fonte:Grillo, 2023

2.4 MEDICINA BASEADA EM EVIDÊNCIAS

De acordo com Lopes (2023), a prática da Medicina Baseada em Evidências (MBE) se traduz em um contexto em que a experiência clínica está em conjunto com a capacidade crítica de analisar e aplicar de forma racional as informações científicas, de modo a otimizar a qualidade da assistência ao paciente. Assim, alguém apto à prática da MBE deverá possuir competências necessárias, tais como:

1. Identificar os problemas mais relevantes do paciente;
2. Converter esses problemas em questões que conduzam às respostas necessárias;
3. Pesquisar eficientemente as fontes de informação;
4. Avaliar a qualidade da informação e a força da evidência, fazendo com que oriente da melhor forma a conduta a ser tomada;
5. Chegar a uma conclusão correta quanto aos significados das informações;
6. Aplicar as conclusões da avaliação na melhoria dos cuidados prestados aos pacientes.

Na formulação da pergunta clínica que irá orientar as respostas que conduzem a um melhor cuidado ao paciente, são designados quatro elementos (Problema; Fator de predição; Alternativa; e Resultado ou evento). Esses elementos estão presentes no acrônimo PICOS (População, Intervenção, Comparador, *Outcome* (desfecho) e *Study design* (desenho de estudo) Lopes (2023).

Nesse sentido, para Lopes (2023), os pontos que devem ser observados na análise de um artigo científico são o objetivo, que mostra se o estudo tem relação com a pergunta clínica, a metodologia empregada, que permite avaliar se os resultados dos estudos possuem credibilidade, os resultados e a aplicabilidade desses resultados.

Dada a importância de avaliar criticamente as evidências advindas de estudos publicados na literatura científica, foram desenvolvidas diversas ferramentas para avaliação da qualidade metodológica dos diferentes tipos de estudos. Em se tratando de revisões sistemáticas, uma das ferramentas mais utilizadas é o AMSTAR-2 (*A Measurement Tool to Assess systematic Reviews* (tradução livre: ferramenta de avaliação de revisões sistemáticas) (Shea *et al.* 2017).

2.4.1 AMSTAR-2

AMSTAR é a ferramenta amplamente usada desde 2007 para a avaliação da qualidade metodológica de revisões sistemáticas, uma vez que a publicação deste tipo de estudo tem se tornado popular e se faz necessário avaliar se o estudo foi conduzido de maneira adequada. A ferramenta foi desenvolvida para que profissionais da saúde e de políticas públicas pudessem realizar de forma rápida a avaliação da qualidade da condução das revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados (ECRs) e de estudos não-randomizados e suas intervenções Shea *et al.* (2017).

Uma vez que revisões sistemáticas publicadas atualmente contemplam em seu desenvolvimento estudos não randomizados de intervenção, um dos objetivos da ferramenta AMSTAR é o de tornar mais claro prováveis vieses que podem ser de mais difícil percepção do que em um ECR. Com isso, a ferramenta possui características indispensáveis para a avaliação de uma revisão sistemática de ECR, de maneira que seu escopo permite a avaliação de revisão sistemática de ensaios não randomizados Shea *et al.* (2017).

Encontram-se disponíveis algumas versões da ferramenta, de modo que o AMSTAR - 2 consiste em uma versão atualizada do AMSTAR 1. A versão mais recente conta com respostas mais simplificadas, consideração mais bem detalhada do risco de viés, melhor alinhamento com o acrônimo PICOS (População, Intervenção, Comparador, *Outcome* (desfecho) e *Study design* (desenho de estudo) e caracterização de domínios críticos. As perguntas descritas na ferramenta estão presentes no Anexo 1.

A avaliação final da qualidade metodológica da revisão sistemática é descrita em cinco conceitos, conforme o Quadro 1.

Quadro 1 – Classificação da qualidade metodológica segundo a AMSTAR -2.

Conceito	Definição
Alto	Nenhuma ou uma fraqueza não-crítica - a revisão fornece uma avaliação precisa e uma síntese compreensível dos resultados dos estudos que respondem à questão de interesse
Moderado	Mais de uma fraqueza não-crítica - a revisão tem mais de uma fraqueza, porém não são críticas. Podem dispor de síntese precisa dos resultados dos estudos que foram utilizados na revisão
Baixo	Uma falha crítica com ou sem fraqueza não-crítica - a revisão tem uma falha crítica e pode não dispor de uma síntese precisa e compreensível dos estudos utilizados na revisão

Criticamente baixo	Mais de uma falha crítica com ou sem fraqueza não-crítica - a revisão tem mais uma falha crítica não sendo confiável para fornecer uma síntese precisa e compreensível dos estudos utilizados na revisão
--------------------	--

Fonte: Adaptado de Shea *et al.* (2017).

3. MATERIAL E MÉTODOS

Foi conduzida uma revisão sistemática de revisões sistemáticas com meta-análise (*overview*) avaliando o uso de varfarina e novos anticoagulantes orais em pacientes idosos com fibrilação atrial. O estudo foi conduzido de acordo com as recomendações do Instituto Joanna Briggs (2020).

3.1 ESTRATÉGIA DE BUSCA E CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

As buscas foram realizadas nas bases de dados PubMed e Scopus empregando descritores referentes aos anticoagulantes, à população idosa e ao tipo de estudo (revisão sistemática), de modo que os sinônimos foram combinados por meio do operador booleano *OR* e os queries foram combinados por meio do operador *AND*. As estratégias de busca completas são apresentadas no APÊNDICE 1. Os critérios de inclusão foram: revisões sistemáticas com meta-análise avaliando a eficácia e/ou a segurança de anticoagulantes orais no tratamento de fibrilação atrial na população idosa; estudos publicados em inglês, espanhol ou português. Estudos publicados na forma de resumo e estudos que abordassem pacientes adultos juntamente com idosos foram excluídos.

3.2 SELEÇÃO DOS ESTUDOS

Os artigos escolhidos foram selecionados em duas etapas. Primeiramente foi feita uma triagem, por meio da leitura dos títulos e resumos dos estudos obtidos via Pubmed e Scopus. Para os artigos selecionados na triagem, foi feita então a leitura na íntegra. A seleção dos artigos foi realizada aplicando-se os critérios de inclusão e exclusão por dois revisores, de maneira independente, sendo que ambas as etapas foram seguidas de reunião de consenso entre os revisores.

3.3 EXTRAÇÃO DOS DADOS

Os estudos incluídos após a etapa de leitura na íntegra tiveram seus dados coletados. Os dados extraídos contemplaram: nome dos autores; título do artigo; data da publicação; país de publicação; tipo de estudos incluídos; número de estudos incluídos; comorbidades; tratamento; controle; desfecho; e resultados estatísticos associados aos desfechos. Essa etapa também foi realizada por dois revisores de maneira independente, seguida de reunião de consenso.

3.2 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA

A avaliação da qualidade metodológica foi feita utilizando o questionário AMSTAR -2, apresentado no Anexo 1. Esta etapa também foi realizada por dois revisores, de maneira independente, seguida de reunião de consenso.

3.5 SÍNTESE DOS DADOS

Os dados extraídos foram sumarizados em forma de tabelas, para mais fácil observação das estatísticas e diferentes desfechos, bem como descritos de forma narrativa.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

As buscas nas bases de dados resultaram em 497 artigos. Após exclusão das duplicatas, foram triados 476 artigos, dos quais seis foram incluídos na presente *overview* (Figura 3).

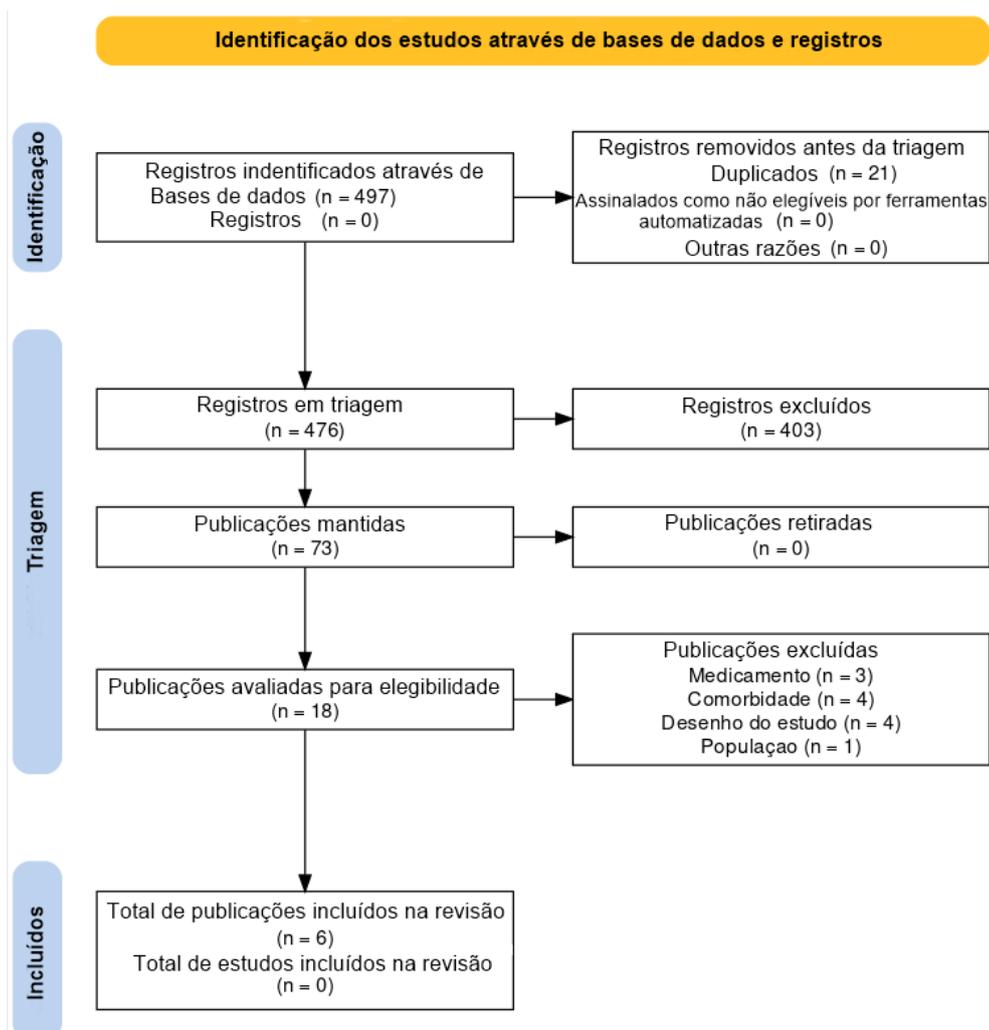


Figura 3 - Diagrama da seleção de estudos.

Fonte: As autoras, 2023.

4.1 SÍNTESE DOS RESULTADOS OBTIDOS NOS ESTUDOS SELECIONADOS

As características dos estudos incluídos são apresentadas no Quadro 2 a seguir.

Quadro 2 - Características dos estudos selecionados

Autor	Ano de publicação	País de publicação	Declaração de conflitos de interesse
Bonanad <i>et al.</i>	2021	Espanha	Não
Mitchell <i>et al.</i>	2019	Inglaterra	Não

Grymonprez <i>et al.</i>	2020	Bélgica	Não
Baiet <i>et al.</i>	2018	China	Sim
Providência <i>et al.</i>	2014	Portugal	Sim
Silverio <i>et al.</i>	2021	Itália	Não

Fonte: As autoras, 2023.

Em situações clínicas como nos casos de fibrilação atrial, em que os pacientes estão mais propensos a desenvolver fenômenos tromboembólicos, as indicações de anticoagulantes como prevenção secundária se tornam destaque, porém, exige-se um controle quanto ao uso seguro destes medicamentos. Além disso, o monitoramento do controle laboratorial da coagulação por meio da Razão Normalizada Internacional (RNI), direciona melhor o uso da anticoagulação quando se trata da varfarina. Porém, ainda se faz necessária a periodicidade no controle, pois não depende somente do efeito farmacológico, como também da orientação e adesão do paciente à terapia, visto que a variação do RNI no início de tratamento é maior. Com isso, podem surgir efeitos de superdosagem, levando a hemorragias, principalmente em pessoas de idade avançada, as quais são mais propensas a quedas. Assim, se torna essencial a avaliação da eficácia e segurança desses medicamentos, para que o tratamento seja o melhor possível (LOURENÇO; LOPES; VIGNAL; MORELLI, 1997).

Na presente overview, foram incluídos seis artigos científicos, os quais avaliaram a segurança e a eficácia dos NOACS comparada à da varfarina na população idosa com mais de 65 anos com diagnóstico de fibrilação atrial. Os NOACs que se destacaram nos estudos foram dabigatrana, rivaroxabana; apixabana; edoxabana; sendo também analisada a ximelagatrana. De acordo com a II Diretriz Brasileira de Fibrilação Atrial, atualmente na prática clínica são utilizados quatro anticoagulantes orais para prevenção de fenômenos tromboembólicos em pacientes com fibrilação atrial: rivaroxabana; apixabana; edoxabana; e dabigatrana. Todos são inibidores diretos do fator Xa e constam nos estudos incluídos na revisão. Segundo Mitchell *et al* (2019) eles foram introduzidos em 2010 como alternativa aos antagonistas da vitamina K, e como consequência nos anos seguintes no Reino Unido

a taxa de uso na clínica aumentou 17 vezes, enquanto o uso de antagonistas da vitamina K diminuiu subsequentemente (Mitchell *et al* 2019).

Em Bonanad *et al* (2021), dos 147.067 pacientes, 48,90% (71.913 pacientes) foram tratados com NOACS e 51,10% (75.154 pacientes) com AVK, dos tratados com NOACS, 47,90% receberam rivaroxabana, 28,22% apixabana, 20,36% dabigatrana, 0,69% edoxabana e 2,83% um anticoagulante não especificado. Os desfechos analisados foram infarto agudo do miocárdio, mortalidade multicausal, sangramento maior, sangramento intracraniano e sangramento gastrointestinal. Dentre os desfechos clínicos, não houve diferença estatisticamente significativa entre os anticoagulantes na redução de sangramento maior (RR: 0,85%; CI95% 0,69-1,04; p = 0,108). Já para o risco de sangramento intracraniano houve diferença estatística em relação aos anticoagulantes quando comparados aos antagonistas da vitamina K (RR: 0,47%; CI95% 0,36-0,60; p < 0,001), sendo que dabigatrana obteve o menor risco, seguida de apixabana e rivaroxabana. O risco de sangramento gastrointestinal não apresentou diferença significativa e foi semelhante nos grupos dos diferentes anticoagulantes usados (RR:1,08%; CI95% (0,76-1,53; p = 0,678). Foi observada heterogeneidade significativa para, AVC, mortalidade multicausal, sangramento maior, sangramento intracraniano e sangramento gastrointestinal (Bonadad *et al.*, 2021).

Com isso, os achados de que os novos anticoagulantes orais reduziram o risco de acidente vascular cerebral (sangramento intracraniano), mortalidade multicausal e sangramento intracraniano em comparação com antagonistas da vitamina K em pacientes com mais de 80 anos, além da ausência de associação entre o tratamento com os anticoagulantes orais e um maior risco de sangramento maior ou gastrointestinal, mostram o benefício dos anticoagulantes orais em pacientes com idade avançada (Bonadad *et al.*, 2021).

Para Mitchell *et al.* (2019) os anticoagulantes orais são uma alternativa para a prevenção de AVC em pessoas com fibrilação atrial. Ademais, pacientes com fatores de risco, como insuficiência cardíaca crônica, hipertensão, idade superior a 75 anos, diabetes mellitus, acidente vascular cerebral/isquêmico, doenças vasculares e sexo feminino devem ser considerados para o tratamento com NOACS. Nesse estudo os resultados de eficácia se referiram a menores riscos de acidente vascular cerebral isquêmico e os resultados de segurança se referiram a riscos de hemorragia grave,

hemorragia intracraniana, sangramento gastrointestinal, mortalidade e infarto do miocárdio (Mitchell *et al*, 2019).

Os dados obtidos demonstraram que os resultados de eficácia composta (todos os AVCs ou AVCs e ataque isquêmico transitório ou outros eventos tromboembólicos) foram de significância limítrofe para AVC isquêmico em sete estudos, HR 0,86; CI95% 0,75-0,99 em nove estudos, HR 0,93; CI95% 0,85-1,01, entre anticoagulantes orais e antagonistas da vitamina K. Já para os resultados de segurança não houve diferenças significativas entre os anticoagulantes orais e os antagonistas da vitamina K. A segurança composta (todos os sangramentos ou qualquer combinação de resultados de segurança de interesse) foi avaliada em seis estudos, obtendo-se um HR de 0,95; CI95% 0,87-1,04. Sangramento maior foi avaliado em doze estudos sendo obtido um HR de 0,96; IC95% 0,84-1,09, mortalidade foi avaliada em seis estudos obtendo-se um HR de 0,92; IC95% 0,77-1,10, e infarto do miocárdio foi avaliado em cinco estudos, obtendo-se um HR de 0,97; IC95% 0,81-1,18. Porém para o desfecho de hemorragia intracraniana, o agrupamento de dez estudos demonstrou um HR de 0,56; IC95% 0,48-0,67, com um risco significativamente menor, enquanto que em relação ao sangramento gastrointestinal, a somatória de nove estudos levou a obtenção de um HR de 1,46; IC95% 1,31-1,63, com um risco significativamente maior, quando comparados anticoagulantes orais com antagonistas da vitamina K (A; MC; T; A, 2019).

Os achados de Mitchell *et al*. (2019) mostraram que as diferenças significativas ocorreram somente quando os anticoagulantes orais foram analisados individualmente. Quanto aos resultados relacionados à segurança, a dabigatrana apresentou menor risco de mortalidade que os antagonistas da vitamina K em três estudos (HR 0,78; IC95% 0,61-0,99), enquanto a rivaroxabana teve menor desempenho favorável dentre os anticoagulantes orais em geral. Em relação ao risco de hemorragia intracraniana, não houve diferença estatística significativa com a somatória de dois estudos (RR 0,79; CI95% 0,41–1,54), como também em relação ao risco de sangramento maior em três estudos (HR 1,17; CI95% 1,04-1,33) quando comparado com antagonistas da vitamina K. Para a apixabana o risco de sangramento maior teve um efeito significativamente menor em três estudos, (HR 0,68; CI95% 0,55-0,84), mas não houve diferença significativa no risco de hemorragia intracraniana em um estudo, (HR 0,82; IC95% 0,46-1,46). Foi obtido um único estudo que analisou resultado de risco excessivo de morte com apixabana, (HR 1,54; IC95% 1,4-1,7), e

rivaroxabana, (HR 1,67; IC95% 1,49-1,87), considerando apenas baixas doses dos medicamentos (apixabana 2,5 mg e rivaroxabana 15 mg) (A; MC; T; A, 2019).

Em geral, o estudo indica que os anticoagulantes orais se mostraram favoráveis quando comparados à varfarina, porém, não encontraram diferenças significativas para o desfecho de sangramento maior. Entretanto, houve um risco significativamente reduzido de hemorragia intracraniana.

Em Grymonprez, *et al.* (2020) foram avaliados alguns parâmetros, tais como impacto da elevação da idade, multicomorbidade, polifarmácia, alto risco de queda, fragilidade e demência. Considerando o impacto da idade na eficácia e segurança de anticoagulantes orais, foi realizada uma meta-análise, que obteve como resultado um número significativamente menor de acidente vascular cerebral/embolia sistêmica e risco de mortalidade por todas as causas entre os NOACS quando comparados aos antagonistas da vitamina K. Foram observados os resultados de HR 0,83; CI95% 0,74-0,94; I² 26,1% para AVC/SE e HR 0,77; CI95% 0,65-0,92; I² 91,7% para mortalidade. O resultado de heterogeneidade elevada para mortalidade pode ser devido a dois estudos observacionais incluídos na análise. Foi realizada uma análise de sensibilidade removendo hipoteticamente esses dois estudos, e se manteve o menor risco de mortalidade por todas as causas, porém, a heterogeneidade diminuiu (HR 0,79; CI95% 0,73-0,86; I² 34,7%). Ainda com a presença de heterogeneidade, devido aos diferentes perfis de segurança para os diferentes tipos de anticoagulantes orais, o risco de sangramento maior foi semelhante entre anticoagulantes orais e antagonistas da vitamina K, (HR 0,93, CI95% 0,86-1,01; I² 84,6%).

Foi realizada uma análise de sensibilidade comparando alguns anticoagulantes específicos e foi observado que os riscos de sangramento maior foram semelhantes quando comparado dabigatrana e rivaroxabana com antagonistas da vitamina K (HR 1,00; CI95% 0,92-1,09, com uma heterogeneidade reduzida, porém ainda presente I² 76,8%). Quando comparado a apixabana e edoxabana com antagonistas da vitamina K, os principais riscos de sangramento foram significativamente menores (HR 0,77; CI95% 0,65-0,91; I² 70,9%), além de também apresentarem sangramento intracraniano significativamente menor (HR 0,58; CI95% 0,50-0,67; I² 63,1%), e um risco de sangramento gastrointestinal semelhantes (HR 1,17; CI95% 0,99-1,38; I² 91,5%). Com a análise de sensibilidade comparando especificamente dabigatrana, rivaroxabana e edoxabana com antagonistas da vitamina K, foi demonstrado um risco de sangramento gastrointestinal

significativamente maior (HR 1,28; CI95% 1,13-1,46, I² 82,6%), levando em consideração a heterogeneidade substancial de I² 81,9% para dabigatrana e I² 0,00% para rivaroxabana. Ao comparar somente apixabana, o risco de sangramento gastrointestinal foi semelhante aos demais (HR 0,78; CI95% 0,54-1,13; I² 86,0%) (Grymonprez *et al.*, 2020).

Além disso, foram incluídos na meta-análise os resultados de análises de grupos de outros sete estudos, que avaliaram pacientes com fibrilação atrial muito idosos (pacientes de idade maior que 80, 85 e 90 anos), e foram observadas tendências semelhantes aos estudos anteriores, porém com um risco de sangramento significativamente menor para os anticoagulantes orais em comparação com antagonistas da vitamina K nesses pacientes muito idosos (HR 0,92; CI95% 0,84-0,998; I² 89,1%) (Grymonprez *et al.*, 2020).

Com essa meta-análise pode-se observar que o uso de anticoagulantes orais em pacientes com fibrilação atrial com idade superior a 75 anos esteve relacionado a uma eficácia superior e uma segurança não inferior quando comparados com antagonistas da vitamina K. Embora não citado, os parâmetros avaliados nesse estudo (elevação da idade, multicomorbidade, polifarmácia, alto risco de queda, fragilidade e demência), não são contraindicações formais para o uso de anticoagulantes orais em pacientes com fibrilação atrial, uma vez que o perfil risco-benefício permaneceu favorável aos anticoagulantes orais quando comparados com antagonistas da vitamina K nesses pacientes (Grymonprez *et al.*, 2020).

Em se tratando dos desfechos dos estudos incluídos, quando analisados individualmente, foi observado que existiam desfechos em comum, tais como infarto, mortalidade multicausal, sangramento maior, sangramento intracraniano/AVC, sangramento gastrointestinal e embolia (Quadro 3). Dentre esses desfechos, dois deles estavam presentes em todos os estudos, sangramento maior e sangramento intracraniano/AVC, desfechos esses de segurança e eficácia respectivamente.

Quadro 3 – Desfechos avaliados nos estudos.

	BONANAD, 2021	MITCHELL, 2019	GRYMONPREZ, 2020	BAI, 2017	PROVIDÊNCIA, 2014	SILVERIO, 2019
Infarto	+	+			+	

Mortalidade multicausal	+	+	+	+	+	
Sangramento maior	+	+	+	+	+	+
Sangramento intracraniano / AVC	+	+	+	+	+	+
Sangramento gastrointestinal	+	+	+		+	
Embolia			+	+		+

Fonte: As autoras, 2023.

Em Bai *et al* (2018), foram realizadas comparações da terapia varfarina vs. não antitrombóticos; varfarina vs. ácido acetilsalicílico e varfarina vs. NOACS.

Na comparação entre varfarina com não uso de varfarina; com o não uso de antitrombóticos orais; ou com o uso de ácido acetilsalicílico, foi obtido que o risco de infarto/tromboembolismo em pacientes que administram varfarina é menor quando comparado com pacientes que não utilizam a varfarina (RR 0,59; 95% CI 0,51–0,76; I2 = 12.3%). O risco menor associado ao uso da varfarina também foi observado nos casos de pacientes que não utilizavam nenhuma terapia antitrombótica (RR 0,64; 95% CI 0,53–0,76; I2 = 0,0%), e em pacientes que utilizavam aspirina (RR 0,44, 95% CI 0,24–0,64; I2 = 0.0%). Todos os casos acima se aplicam para pacientes acima de 65 anos (Bai *et al.*, 2018).

Ainda segundo Bai *et al* (2018), o uso da varfarina, quando comparado com o não uso de varfarina, terapia antitrombótica ou uso de ácido acetilsalicílico, reduziu o risco de mortalidade, porém aumentou o risco de sangramento intracraniano quando comparado com a terapia antitrombótica (RR 3,38; CI95% 1,86–6,14).

Já na comparação varfarina versus NOACS, Bai e colaboradores evidenciaram que os NOACS foram superiores a varfarina na redução do risco de infarto/tromboembolismo em pacientes com fibrilação atrial acima de 65 anos (HR 0,81; CI95% 0,73–0,89; I2 = 56.6%). O risco de sangramento com o uso de NOACS também foi menor do que com o uso de varfarina (HR 0,87; CI95% 0,77–0,97; I2 =

86.1%). Ainda, os NOACS foram associados com a redução do risco de mortalidade em comparação a varfarina (HR 0,82; CI95% 0,74–0,90, I² = 61,3%).

Em análise de subgrupos, a dabigatrana e a rivaroxabana foram associadas ao menor risco de infarto/tromboembolismo em pacientes acima de 65 anos quando comparados com varfarina, enquanto apixabana e edoxabana apresentaram risco similar ao da varfarina (Bai *et al.*, 2018).

Com isso, pode-se inferir que a varfarina tem performance superior quando comparada ao não uso de varfarina, não uso de antitrombóticos orais e ácido acetil salicílico na terapia de prevenção de infarto/tromboembolia. Porém, NOACS são superiores a terapia com varfarina por reduzirem o risco de infarto/tromboembolia com menor risco de sangramento.

Para Providencia *et al* (2014), quando comparado NOACS e varfarina, NOACS foram associados com menor incidência de infarto/tromboembolismo (RR = 0,84; CI95% 0,74-0,95; p = 0,006) e menor incidência de sangramento maior (RR = 0,79; CI 95% 0,67-0,93; p = 0,004). Também foi observado que os NOACS reduziram a incidência da mortalidade total (RR = 0,90; CI95% 0,86-0,95; p = 0,0001), mortalidade cardiovascular (RR = 0,88; CI 95% 0,83-0,94; p = 0,0002) e sangramento intracraniano (RR = 0,49; CI 95% 0,37-0,63; p = x), quando comparados a varfarina.

Não houve diferenças significativas entre NOACS e varfarina em relação a infarto isquêmico (RR = 0,97; CI 95% 0,83-1,14; p= 0.74), infarto agudo do miocárdio (RR = 1,01; CI95% 0,83-1,24; p = 0,90) e sangramento gastrointestinal (RR = 1,07; CI95% 0,86-1,34; p = 0,53) (PROVIDÊNCIA *et al.*, 2014).

Na comparação entre varfarina e inibidores do fator Xa (rivaroxabana, apixabana e edoxabana), em relação aos desfechos de mortalidade total e mortalidade cardiovascular, houve redução significativa do risco quando utilizado inibidores do fator X em relação a varfarina (RR = 0,89; CI95% 0,84-0,95; p = 0,0002; I² = 0% e RR = 0,88; CI95% 0,81-0,94; p = 0,0006; I² = 0%, respectivamente) (PROVIDÊNCIA *et al.*, 2014).

Inibidor direto da trombina (dabigatrana) foi associado com menor risco de sangramento quando comparado com varfarina (RR = 0,85; CI95% 0,77-0,95; p = 0,003; I² = 0%) e uma tendência similar foi encontrada quando comparada com inibidores do fator X (RR = 0.78; CI95% 0,61-1,01; p = 0.06; I² = 90%) (PROVIDÊNCIA *et al*, 2014).

Em relação aos regimes posológicos, não foi encontrada diferença na administração de 1 ou 2 x ao dia tanto de varfarina quanto de NOACS. De maneira geral, NOACS fornecem um efeito mais favorável do que a varfarina no risco de infarto/tromboembolismo, sangramento, mortalidade total e cardiovascular e sangramento intracraniano (PROVIDÊNCIA *et al*, 2014).

Para Silverio *et al* (2019), o risco de infarto e de tromboembolismo foi significativamente menor com os NOACS em comparação com antagonistas de vitamina K (HR 0,79; CI 95% 0,70-0,89). Não foram encontradas diferenças significativas para sangramento geral (HR 0,94; CI95% 0,85-1,05). Para sangramento intracraniano, infarto hemorrágico e sangramento os NOACS reduziram o risco em relação a varfarina - respectivamente [(HR 0,46; CI95% 0,38-0,58); (HR 0,61; CI95% 0,48 – 0,61); (HR 0,46; CI95% 0,30-0,72)]. Porém, a revisão aponta aumento do sangramento gastrointestinal comparado com varfarina (HR 1,46; CI95% 1,30-1,65) (Silverio *et al.*, 2021).

4.2 QUALIDADE METODOLÓGICA DOS ESTUDOS

Os estudos foram avaliados por meio da ferramenta AMSTAR - 2. Os domínios foram preenchidos (respondidos) com base nos estudos e materiais suplementares. Quatro dos seis estudos incluídos obtiveram avaliação geral da qualidade metodológica como criticamente baixa (Bonanad (2021), Mitchell (2019), Grymonprez (2020) e Providência (2014), que, por definição, apresentam mais de uma falha crítica com ou sem fraqueza não-crítica - a revisão tem mais de uma falha crítica e não é confiável para fornecer uma síntese precisa e compreensível dos estudos utilizados na revisão. Bai *et al* (2017), obteve avaliação geral da qualidade como baixa, sendo que, por definição, obteve uma falha crítica com ou sem fraqueza não-crítica. Somente Silverio *et al* (2019), ano obteve avaliação geral da qualidade como moderada, definida como sendo um estudo com mais de uma fraqueza não-crítica, como mostra o Quadro 4.

Quadro 4 – Avaliação da qualidade metodológica dos estudos selecionados.

Estudo	AMSTAR -2 (qualidade metodológica)
Bonanad <i>et al</i> , 2021	Criticamente baixa

Mitchell <i>et al</i> , 2019	Criticamente baixa
Grymonprez <i>et al</i> , 2020	Criticamente baixa
Bai <i>et al</i> , 2017	Baixa
Providência <i>et al</i> , 2014	Criticamente baixa
Silverio <i>et al</i> , 2019	Moderada

Fonte: As autoras, 2023.

5. CONCLUSÃO

De acordo com os resultados obtidos das revisões, foi observado que houve um melhor desempenho dos NOACS em relação a segurança e eficácia, quando comparados com varfarina, um antagonista da vitamina K, para o tratamento de fibrilação atrial na população idosa. Contudo, a qualidade metodológica dos estudos que forneceram essas evidências variou de moderada a criticamente baixa. Dessa forma, mesmo que positivos, tais resultados devem ser analisados com cautela quando da tomada de decisão em saúde. Recomenda-se que as próximas revisões sobre o assunto se atentem aos requisitos de avaliação da qualidade metodológica, para que forneçam resultados mais confiáveis e se tenha uma visão mais real da segurança e eficácia dos NOACS em comparação com a varfarina, principalmente em pacientes idosos.

REFERÊNCIAS

ATIE, J. *et al.* Anticoagulação em pacientes com arritmias cardíacas. Jan / Fev / Mar 2001
Rev SOCERJ Vol XIV N O 1. Rio de Janeiro, 2001.

A, M.; MC, W.; T, W.; A, M. Effectiveness and Safety of Direct Oral Anticoagulants versus Vitamin K Antagonists for People Aged 75 Years and over with Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analyses of Observational Studies. **Journal of clinical medicine**, 8, n. 4, 04/24/2019 2019.

Aromataris E, Munn Z (Editors). **JBI Manual for Evidence Synthesis**. JBI, 2020. Available from <https://synthesismanual.jbi.global>. <https://doi.org/10.46658/JBIMES-20-01>

BAI, Y., *et al.* Effectiveness and safety of oral anticoagulants in older patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-regression analysis. **Age and ageing**, 47, n. 1, 01/01/2018 2018

BONADAD,C; *et al.* Direct Oral Anticoagulants versus Warfarin in Octogenarians with Nonvalvular Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Journal of clinical medicine**, 10, n. 22, 11/12/2021 2021.

CINTRA, F. D.; FIGUEIREDO, M. J. D. O. Fibrilação Atrial (Parte 1): Fisiopatologia, Fatores de Risco e Bases Terapêuticas. **Fibrilação Atrial (Parte 1): Fisiopatologia, Fatores de Risco e Bases Terapêuticas**, 116, n. 1, p. 129-139, 2021-01-28 2021.

FERNANDES, C. J. C. D. S.; PAULO, U. D. S.; ALVES JÚNIOR, J. L.; PAULO, U. D. S. *et al.* New anticoagulants for the treatment of venous thromboembolism. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, 42, p. 146-154, 2023.

GRILLO, T. A.; MIRANDA, R. D. C. Os novos anticoagulantes orais na prática clínica. **Rev Med Minas Gerais**, 24, n. 0, 2023.

HARMAN, J. G.; LIMBIRD, L. E. Goodman and Gilman: the pharmacological basis of therapeutics. 2003 2003.

JUSTO, F. A.; SILVA, A. F. G. Epidemiological aspects of atrial fibrillation. <https://www.revistas.usp.br/revistadc>, 2015-12-01 2015. Artigos.

LOPES, A. A.; BAHIA, U. F. D. Medicina Baseada em Evidências: a arte de aplicar o conhecimento científico na prática clínica. **Revista da Associação Médica Brasileira**, 46, p. 285-288, 2023.

LORGA FILHO, A.; LORGA, A. M.; LOPES, A. N. G.; PAOLA, Â. A. V. D. *et al.* Diretriz de fibrilação atrial. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, 81, p. 2-24, 2023.

LOURENÇO, D. M.; LOPES, L. H. C.; VIGNAL, C. V.; MORELLI, V. M. Clinical and laboratory management of patients under oral anticoagulation. 1997 1997.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Relatório de Recomendação de Uso – Apixabana, dabigatrana e rivaroxabana em pacientes com fibrilação atrial não valvar. CONITEC, Brasília, 2016.

M, G.; S, S.; TL, D. B.; M, P. *et al.* Effectiveness and Safety of Oral Anticoagulants in Older Patients With Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Frontiers in pharmacology**, 11, 09/09/2020 2020.

MITCHEL, A. *et al.* Effectiveness and Safety of Direct Oral Anticoagulants versus Vitamin K Antagonists for People Aged 75 Years and over with Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analyses of Observational Studies. **Journal of clinical medicine**, 8, n. 4, 04/24/2019 2019

PROVIDÊNCIA, R.. *et al.* A meta-analysis of phase III randomized controlled trials with novel oral anticoagulants in atrial fibrillation: comparisons between direct thrombin inhibitors vs. factor Xa inhibitors and different dosing regimens. **Thrombosis research**, 134, n. 6, 2014 Dec 2014.

SHEA, B.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 (Clinical research ed.)**, 358, 09/21/2017 2017.

SILVA, V.; (EPM-UNIFESP), U. F. D. S. P.; GRANDE, A. J.; (EPM-UNIFESP), U. F. D. S. P. *et al.* Overview of systematic reviews - a new type of study. Part II. **Sao Paulo Medical Journal**, 133, p. 206-217, 2023.

SILVA, V.; PAULO, U. F. D. S.; GRANDE, A. J.; PAULO, U. F. D. S. *et al.* Overview of systematic reviews - a new type of study: part I: why and for whom? **Sao Paulo Medical Journal**, 130, p. 398-404, 2023.

SILVERIO, A. *et al.* Safety and efficacy of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in elderly patients with atrial fibrillation: systematic review and meta-analysis of 22 studies and 440 281 patients. **European heart journal. Cardiovascular pharmacotherapy**, 7, n. F11, 04/09/2021 2021.

SYAGHA, E.; NOBRE, M. D. N. Analysis of the effectiveness of new oral anticoagulants in atrial fibrillation: a literature review. <https://acervomais.com.br/index.php/saude>, 2021-10-27 2021. Revisão Bibliográfica.

WOLF, P. A.; ABBOTT, R. D.; KANNEL, W. B. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. 1991-Aug 1991. abstract.

APÊNDICE 1

Estratégias de busca

Pubmed

#1 "Factor Xa Inhibitors"[MeSH Terms] OR "Factor Xa Inhibitors"[Title/Abstract] OR "Direct Factor Xa Inhibitors"[Title/Abstract] OR anticoagulant*[Title/Abstract] OR "Direct Factor Xa Inhibitor"[Title/Abstract] OR Warfarin[MeSH Terms] OR "Warfarin"[Title/Abstract] OR "Apo-Warfarin"[Title/Abstract] OR "Aldocumar"[Title/Abstract] OR "Coumadin"[Title/Abstract] OR "Marevan"[Title/Abstract] OR "Warfarin Potassium"[Title/Abstract] OR "Warfarin Sodium"[Title/Abstract] OR "Coumadine"[Title/Abstract]

#2 Aged[MeSH Terms] OR "Aged"[Title/Abstract] OR "elderly*"[Title/Abstract] OR "older population"[Title/Abstract] OR "older patient*"[Title/Abstract]

#3 "meta-analysis"[Title/Abstract] OR "meta-analyses"[Title/Abstract] OR metanalysis[Title/Abstract] OR (((("systematic review"[ti] OR "systematic literature review"[ti] OR "systematic scoping review"[ti] OR "systematic narrative review"[ti] OR "systematic qualitative review"[ti] OR "systematic evidence review"[ti] OR "systematic quantitative review"[ti] OR "systematic meta-review"[ti] OR "systematic critical review"[ti] OR "systematic mixed studies review"[ti] OR "systematic mapping review"[ti] OR "systematic cochrane review"[ti] OR "systematic search and review"[ti] OR "systematic integrative review"[ti]) NOT comment[pt] NOT (protocol[ti] OR protocols[ti])) NOT MEDLINE [subset]) OR ("Cochrane Database Syst Rev"[ta] AND review[pt]) OR "systematic review"[pt]

#1 AND #2 AND #3– 427 artigos em 06/12/2021

Scopus

#1 TITLE-ABS-KEY("Factor Xa Inhibitors" OR "Direct Factor Xa Inhibitors" OR "anticoagulant*" OR "Direct Factor Xa Inhibitor" OR "Warfarin" OR "Apo-Warfarin" OR "Aldocumar" OR "Coumadin" OR "Marevan" OR "Warfarin Potassium" OR "Warfarin Sodium" OR "Coumadine")

#2 TITLE-ABS-KEY("Aged" OR "elderly*" OR "older population" OR "older patient*")

#3 TITLE-ABS-KEY("systematic review" OR "systematic literature review" "systematic evidence review" OR "systematic meta-review" OR "systematic critical review" OR "systematic cochrane review" OR metanalysis OR "meta-analysis" OR meta-analyses)

#4 index(medline)

#1 AND #2 AND #3 AND NOT #4 – 70 artigos em 06/12/2021

ANEXO 1

Questionário AMSTAR -2

AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both

1. Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?		
For Yes:	Optional (recommended)	
<input type="checkbox"/> Population	<input type="checkbox"/> Timeframe for follow-up	<input type="checkbox"/> Yes
<input type="checkbox"/> Intervention		<input type="checkbox"/> No
<input type="checkbox"/> Comparator group		
<input type="checkbox"/> Outcome		
2. Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?		
For Partial Yes: The authors state that they had a written protocol or guide that included ALL the following:	For Yes: As for partial yes, plus the protocol should be registered and should also have specified:	
<input type="checkbox"/> review question(s)	<input type="checkbox"/> a meta-analysis/synthesis plan, if appropriate, <i>and</i>	<input type="checkbox"/> Yes
<input type="checkbox"/> a search strategy	<input type="checkbox"/> a plan for investigating causes of heterogeneity	<input type="checkbox"/> Partial Yes
<input type="checkbox"/> inclusion/exclusion criteria	<input type="checkbox"/> justification for any deviations from the protocol	<input type="checkbox"/> No
<input type="checkbox"/> a risk of bias assessment		
3. Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?		
For Yes, the review should satisfy ONE of the following:		
<input type="checkbox"/> <i>Explanation for</i> including only RCTs		<input type="checkbox"/> Yes
<input type="checkbox"/> OR <i>Explanation for</i> including only NRSI		<input type="checkbox"/> No
<input type="checkbox"/> OR <i>Explanation for</i> including both RCTs and NRSI		
4. Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?		
For Partial Yes (all the following):	For Yes, should also have (all the following):	
<input type="checkbox"/> searched at least 2 databases (relevant to research question)	<input type="checkbox"/> searched the reference lists / bibliographies of included studies	<input type="checkbox"/> Yes
<input type="checkbox"/> provided key word and/or search strategy	<input type="checkbox"/> searched trial/study registries	<input type="checkbox"/> Partial Yes
<input type="checkbox"/> justified publication restrictions (e.g. language)	<input type="checkbox"/> included/consulted content experts in the field	<input type="checkbox"/> No
	<input type="checkbox"/> where relevant, searched for grey literature	
	<input type="checkbox"/> conducted search within 24 months of completion of the review	
5. Did the review authors perform study selection in duplicate?		
For Yes, either ONE of the following:		
<input type="checkbox"/> at least two reviewers independently agreed on selection of eligible studies and achieved consensus on which studies to include		<input type="checkbox"/> Yes
<input type="checkbox"/> OR two reviewers selected a sample of eligible studies <i>and</i> achieved good agreement (at least 80 percent), with the remainder selected by one reviewer.		<input type="checkbox"/> No

AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both

<p>6. Did the review authors perform data extraction in duplicate?</p> <p>For Yes, either ONE of the following:</p> <p><input type="checkbox"/> at least two reviewers achieved consensus on which data to extract from included studies <input type="checkbox"/> Yes</p> <p><input type="checkbox"/> OR two reviewers extracted data from a sample of eligible studies <u>and</u> achieved good agreement (at least 80 percent), with the remainder extracted by one reviewer. <input type="checkbox"/> No</p>		
<p>7. Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?</p> <p>For Partial Yes: <input type="checkbox"/> provided a list of all potentially relevant studies that were read in full-text form but excluded from the review</p> <p>For Yes, must also have: <input type="checkbox"/> Justified the exclusion from the review of each potentially relevant study <input type="checkbox"/> Yes</p> <input type="checkbox"/> Partial Yes <input type="checkbox"/> No		
<p>8. Did the review authors describe the included studies in adequate detail?</p> <p>For Partial Yes (ALL the following):</p> <p><input type="checkbox"/> described populations</p> <p><input type="checkbox"/> described interventions</p> <p><input type="checkbox"/> described comparators</p> <p><input type="checkbox"/> described outcomes</p> <p><input type="checkbox"/> described research designs</p> <p>For Yes, should also have ALL the following:</p> <p><input type="checkbox"/> described population in detail</p> <p><input type="checkbox"/> described intervention in detail (including doses where relevant)</p> <p><input type="checkbox"/> described comparator in detail (including doses where relevant)</p> <p><input type="checkbox"/> described study's setting</p> <p><input type="checkbox"/> timeframe for follow-up</p> <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> Partial Yes <input type="checkbox"/> No		
<p>9. Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?</p>		
<p>RCTs</p> <p>For Partial Yes, must have assessed RoB from</p> <p><input type="checkbox"/> unconcealed allocation, <i>and</i></p> <p><input type="checkbox"/> lack of blinding of patients and assessors when assessing outcomes (unnecessary for objective outcomes such as all-cause mortality)</p>	<p>For Yes, must also have assessed RoB from:</p> <p><input type="checkbox"/> allocation sequence that was not truly random, <i>and</i></p> <p><input type="checkbox"/> selection of the reported result from among multiple measurements or analyses of a specified outcome</p>	<p><input type="checkbox"/> Yes</p> <p><input type="checkbox"/> Partial Yes</p> <p><input type="checkbox"/> No</p> <p><input type="checkbox"/> Includes only NRSI</p>
<p>NRSI</p> <p>For Partial Yes, must have assessed RoB:</p> <p><input type="checkbox"/> from confounding, <i>and</i></p> <p><input type="checkbox"/> from selection bias</p>	<p>For Yes, must also have assessed RoB:</p> <p><input type="checkbox"/> methods used to ascertain exposures and outcomes, <i>and</i></p> <p><input type="checkbox"/> selection of the reported result from among multiple measurements or analyses of a specified outcome</p>	<p><input type="checkbox"/> Yes</p> <p><input type="checkbox"/> Partial Yes</p> <p><input type="checkbox"/> No</p> <p><input type="checkbox"/> Includes only RCTs</p>
<p>10. Did the review authors report on the sources of funding for the studies included in the review?</p> <p>For Yes</p> <p><input type="checkbox"/> Must have reported on the sources of funding for individual studies included in the review. Note: Reporting that the reviewers looked for this information but it was not reported by study authors also qualifies <input type="checkbox"/> Yes</p> <input type="checkbox"/> No		

AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both

<p>11. If meta-analysis was performed did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?</p>	
<p>RCTs For Yes:</p> <p><input type="checkbox"/> The authors justified combining the data in a meta-analysis <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> AND they used an appropriate weighted technique to combine study results and adjusted for heterogeneity if present. <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> AND investigated the causes of any heterogeneity <input type="checkbox"/> No meta-analysis conducted</p>	
<p>For NRSI For Yes:</p> <p><input type="checkbox"/> The authors justified combining the data in a meta-analysis <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> AND they used an appropriate weighted technique to combine study results, adjusting for heterogeneity if present <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> AND they statistically combined effect estimates from NRSI that were adjusted for confounding, rather than combining raw data, or justified combining raw data when adjusted effect estimates were not available <input type="checkbox"/> No meta-analysis conducted <input type="checkbox"/> AND they reported separate summary estimates for RCTs and NRSI separately when both were included in the review</p>	
<p>12. If meta-analysis was performed, did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?</p>	
<p>For Yes:</p> <p><input type="checkbox"/> included only low risk of bias RCTs <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> OR, if the pooled estimate was based on RCTs and/or NRSI at variable RoB, the authors performed analyses to investigate possible impact of RoB on summary estimates of effect. <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No meta-analysis conducted</p>	
<p>13. Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/ discussing the results of the review?</p>	
<p>For Yes:</p> <p><input type="checkbox"/> included only low risk of bias RCTs <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> OR, if RCTs with moderate or high RoB, or NRSI were included the review provided a discussion of the likely impact of RoB on the results <input type="checkbox"/> No</p>	
<p>14. Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?</p>	
<p>For Yes:</p> <p><input type="checkbox"/> There was no significant heterogeneity in the results <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> OR if heterogeneity was present the authors performed an investigation of sources of any heterogeneity in the results and discussed the impact of this on the results of the review <input type="checkbox"/> No</p>	
<p>15. If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?</p>	
<p>For Yes:</p> <p><input type="checkbox"/> performed graphical or statistical tests for publication bias and discussed the likelihood and magnitude of impact of publication bias <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No meta-analysis conducted</p>	

AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both

16. Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?

For Yes:

- | | |
|---|------------------------------|
| <input type="checkbox"/> The authors reported no competing interests OR | <input type="checkbox"/> Yes |
| <input type="checkbox"/> The authors described their funding sources and how they managed potential conflicts of interest | <input type="checkbox"/> No |

To cite this tool: Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017 Sep 21;358:j4008.