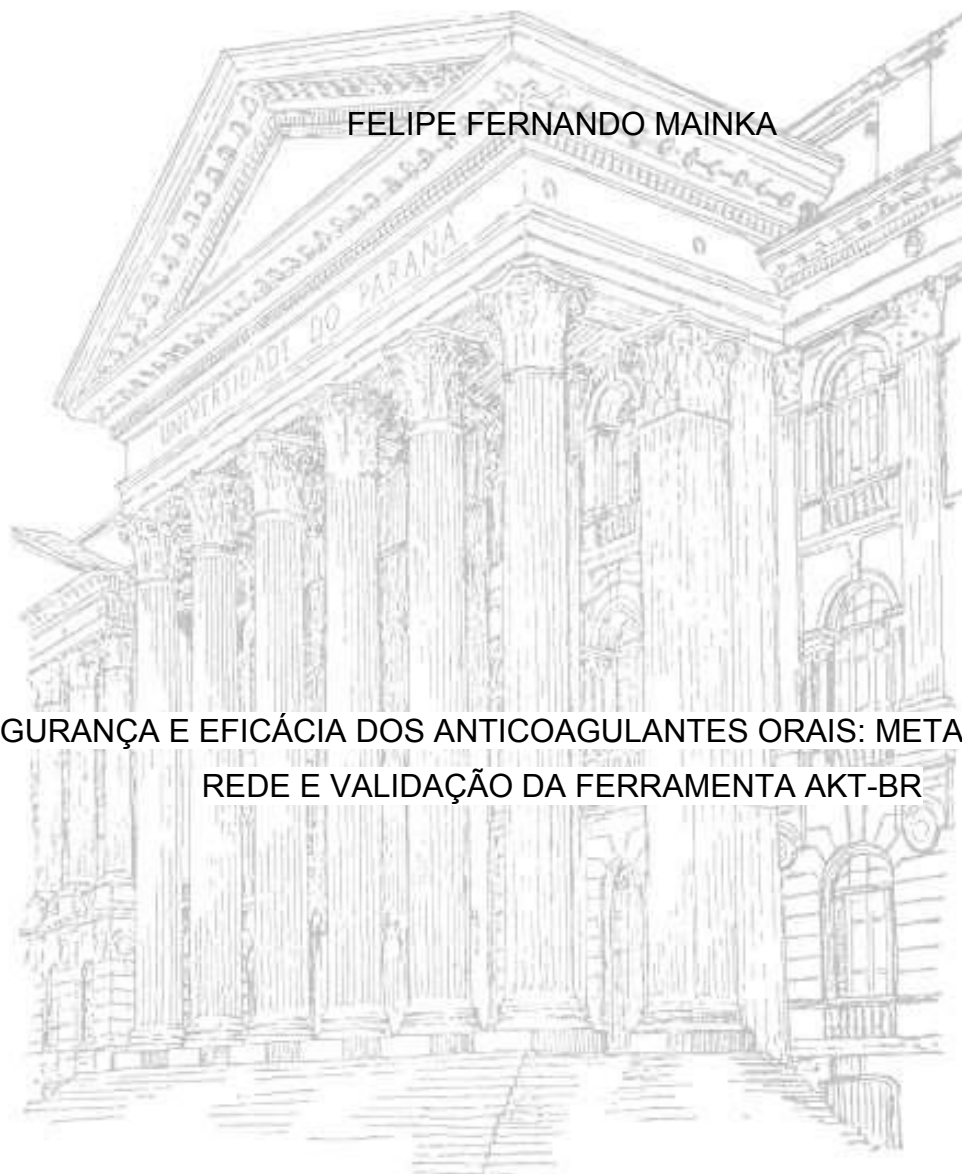


UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

FELIPE FERNANDO MAINKA

SEGURANÇA E EFICÁCIA DOS ANTICOAGULANTES ORAIS: META-ANÁLISE EM
REDE E VALIDAÇÃO DA FERRAMENTA AKT-BR



CURITIBA

2021

FELIPE FERNANDO MAINKA

SEGURANÇA E EFICÁCIA DOS ANTICOAGULANTES ORAIS: META-ANÁLISE EM
REDE E VALIDAÇÃO DA FERRAMENTA AKT-BR

Dissertação apresentada como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas, no Curso de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Setor de Ciências da Saúde, da Universidade Federal do Paraná.

Orientador: Prof. Dr. Roberto Pontarolo

Coorientadora: Dra. Fernanda Stumpf Tonin

CURITIBA

2021

Mainka, Felipe Fernando

Segurança e eficácia dos anticoagulantes orais [recurso eletrônico]: meta-análise em rede e validação da ferramenta AKT-BR / Felipe Fernando Mainka – Curitiba, 2021.

Dissertação (mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas. Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, 2021.

Orientador: Prof. Dr. Roberto Pontarolo
Coorientadora: Dra. Fernanda Stumpf Tonin

1. Anticoagulantes. 2. Doenças cardiovasculares. 3. Meta-análise em rede. I. Pontarolo, Roberto. II. Tonin, Fernanda Stumpf. III. Universidade Federal do Paraná. IV. Título.

CDD 615.71



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
SETOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO CIÊNCIAS
FARMACÊUTICAS - 40001016042P8

TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da Dissertação de Mestrado de **FELIPE FERNANDO MAINKA** intitulada: **SEGURANÇA E EFICÁCIA DOS ANTICOAGULANTES ORAIS: META-ANÁLISE EM REDE E VALIDAÇÃO DA FERRAMENTA AKT-BR**, sob orientação do Prof. Dr. ROBERTO PONTAROLO, que após terem inquirido o aluno e realizada a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua APROVAÇÃO no rito de defesa.

A outorga do título de mestre está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

CURITIBA, 25 de Fevereiro de 2021.

Assinatura Eletrônica

02/03/2021 10:35:52.0

ROBERTO PONTAROLO

Presidente da Banca Examinadora (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

Assinatura Eletrônica

20/03/2021 13:13:48.0

ANDRÉIA CRISTINA CONEGERO SANCHES

Avaliador Externo (UNIVERSIDADE ESTADUAL DO OESTE DO PARANÁ)

Assinatura Eletrônica

02/03/2021 11:15:22.0

MARIANA MILLAN FACHI

Avaliador Externo (HOSPITAL PEQUENO PRINCIPE)

Avenida Prefeito Lothário Meissner, 632 - CURITIBA - Paraná - Brasil

CEP 80210-170 - Tel: (41) 3360-4098 - E-mail: cfufpr@gmail.com

Documento assinado eletronicamente de acordo com o disposto na legislação federal Decreto 8539 de 08 de outubro de 2015.

Gerado e autenticado pelo SIGA-UFPR, com a seguinte identificação única: 78968

Para autenticar este documento/assinatura, acesse <https://www.prppg.ufpr.br/siga/visitante/autenticacaoassinaturas.jsp> e insira o código 78968

AGRADECIMENTOS

Toda honra e toda glória a Deus pai todo poderoso, a Ele sou eternamente grato por tudo que fez e faz na minha vida. Obrigado por jamais perder a fé em mim, mesmo nos momentos em que eu coloquei a minha fé no Sr em xeque e esqueci de agradecer.

Obrigado,

Ao meu orientador prof. Roberto Pontarolo e a minha Coorientadora Fernanda Tonin, obrigado por toda a paciência e humildade em compartilhar um pouco da sabedoria de vocês.

A minha mãe, minha rainha e musa encorajadora, a mulher que é pequena em tamanho, porém gigante em coração e ações. A mulher que com um sorriso nos olhos e capaz de transformar dores em alegrias. É uma honra estar nesse mundo e ser seu filho.

Ao meu pai, que de forma abstrata me ensinou a ser quem sou, seja através da dor ou do amor, ao senhor eu devo muito do que sou.

Aos meus irmãos que sempre acreditaram em mim e sempre tiveram me como referência e inspiração, assim como eu os tenho.

Aos meus amigos, que nas horas de escuridão sempre me levaram um pouco de luz e me mostraram que eu nunca estou sozinho e sempre posso contar com eles.

Ao esporte, essa máquina de transformação. O esporte tem sido a minha terapia nos últimos anos, e espero levá-lo por toda a vida.

Talvez falte linhas para agradecer, sendo assim, muito obrigado a todos que fazem parte da minha história, com certeza carrego um pouco de cada um de vocês comigo.

Valeu "Géts", que privilégio fazer parte desse time.

“Acalma o teu coração e coloque um sorriso no rosto, o que tiver que ser seu será”.

(Autor: Minha mãe, dona Fátima)

RESUMO

No Brasil, cerca de 20% das mortes em indivíduos acima de 30 anos são consequência de doenças cardiovasculares como hipertensão, infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca e fibrilação atrial. Nos últimos 20 anos, a fibrilação atrial teve a sua incidência dobrada e é responsável por um aumento significativo de internações e custos em saúde. O tratamento farmacológico padrão da fibrilação atrial é feito com anticoagulantes orais (antagonistas da vitamina K e anticoagulantes orais de ação direta). Porém, esses fármacos podem estar associados a um aumento significativo do risco de sangramento. O desenvolvimento de novos anticoagulantes orais e o crescente número de informações disponíveis sobre o perfil destas terapias confirmam o importante papel da síntese de evidências para tomadas de decisões, assim como a importância do conhecimento do paciente sobre sua terapia anticoagulante, o que justifica o presente trabalho. Inicialmente (Capítulo 02), foi conduzida uma revisão sistemática com meta-análise em rede – seguindo as recomendações da Colaboração Cochrane e PRISMA – para avaliar comparativamente a eficácia e segurança dos anticoagulantes orais em pacientes com fibrilação atrial pós intervenção coronária percutânea. Em seguida (Capítulo 03), objetivou-se disponibilizar aos profissionais de saúde uma ferramenta avaliativa do conhecimento que o paciente/usuário possui sobre sua terapia anticoagulante oral. Para isso, foi feita a tradução e adaptação cultural para o português brasileiro da ferramenta de conhecimento de anticoagulação (*Anticoagulation Knowledge Tool - AKT*). Após procedimento padrão *forward-backward* de tradução da AKT para o português brasileiro (AKT-Br), foi possível obter a validação da ferramenta de conhecimento de anticoagulação a partir da análise de grupos contrastados, que avaliou a diferença de conhecimento sobre anticoagulação para farmacêuticos (n= 55), população geral (n= 36), pacientes usuários de anticoagulantes orais (n= 57). Resultados de alpha de Cronbach (0,71 e 0,65) para farmacêuticos e pacientes e o índice de validade de conteúdo da escala (0,92) colaboraram com a validação da ferramenta, proporcionando uma ferramenta confiável e válida para avaliação do conhecimento sobre anticoagulantes orais na população brasileira.

Palavras-chave: Anticoagulantes. Network meta-análise. Adaptação cross cultural. AKT-Br.

ABSTRACT

In Brazil, about 20% of deaths in individuals over 30 years of age are the result of cardiovascular diseases such as hypertension, myocardial infarction, heart failure and atrial fibrillation. In the last 20 years, atrial fibrillation has doubled its incidence and is responsible for a significant increase in hospitalizations and health costs. The standard pharmacological treatment of atrial fibrillation is with oral anticoagulants (vitamin K antagonists and direct-acting oral anticoagulants). However, these drugs may be associated with a significant increase in the risk of bleeding. The development of new oral anticoagulants and the growing number of available information on the profile of these therapies confirm the important role of synthesis of evidence for decision making, as well as the importance of the patient's knowledge about his anticoagulant therapy, which justifies the present study. . Initially (Chapter 02), a systematic review with network meta-analysis was conducted - following the recommendations of the Cochrane Collaboration and PRISMA - to comparatively assess the efficacy and safety of oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation after percutaneous coronary intervention. Then (Chapter 03), the objective was to provide health professionals with an assessment tool for the knowledge that the patient / user has about their oral anticoagulant therapy. To this end, the translation and cultural adaptation into Brazilian Portuguese of the anticoagulation knowledge tool (AKT) was made. After the standard forward-backward translation procedure of AKT into Brazilian Portuguese (AKT-Br), it was possible to obtain the validation of the anticoagulation knowledge tool from the analysis of contrasted groups, which evaluated the difference in knowledge about anticoagulation for pharmacists (n = 55), general population (n = 36), patients using oral anticoagulants (n = 57). Results of Cronbach's alpha (0.71 and 0.65) for pharmacists and patients and the content validity index of the scale (0.92) collaborated with the validation of the tool, providing a reliable and valid tool for assessing knowledge about oral anticoagulants in the Brazilian population.

Key-words: Anticoagulants. Network meta-analysis. Cross cultural adaptation.

AKT-Br.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 – CASCATA DE COAGULAÇÃO.....	20
FIGURA 2 - PIRÂMIDE DE EVIDÊNCIAS	25
FIGURA 3 – GRÁFICO DE FLORESTA	30
FIGURA 4 – ANÁLISE DE CONSISTÊNCIA	33
FIGURA 5 – FLUXOGRAMA DO PROCESSO DE SELEÇÃO DE ARTIGOS.....	52
FIGURA 6 – AVALIAÇÃO GLOBAL DO RISCO DE VIÉS PELA FERRAMENTA COCHRANE.....	55
FIGURA 7 – AVALIAÇÃO COMPLETA DO RISCO DE VIÉS PELA FERRAMENTA COCHRANE	55
FIGURA 8 - REDES DE COMPARAÇÕES DE TRATAMENTO PARA CADA RESULTADO DE INTERESSE	56
FIGURA 9 – ANÁLISE DE COMPARAÇÃO DE TRATAMENTO MÚLTIPLO: TAMANHOS DE EFEITO COMBINADOS PARA CADA RESULTADO DE INTERESSE	57
FIGURA 10 – ANÁLISE DE COMPARAÇÃO DE TRATAMENTO MÚLTIPLO: TAMANHOS DE EFEITO COMBINADOS PARA CADA RESULTADO DE INTERESSE	59
FIGURA 11 – SUPERFÍCIE SOB A ANÁLISE CUMULATIVA DA CURVA (SUCRA)	61
FIGURA 12 – RANK DE ACEITABILIDADE DA ANÁLISE ESTOCASTICA DE ACEITABILIDADE DE MULTICRITERIAS	63
FIGURA 13 – FLUXOGRAMA FERRAMENTA AKT	77

FIGURA 14 – COMPARAÇÃO DE PONTUAÇÃO TOTAL ENTRE GRUPOS

.....87

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1 – NÍVEL DE EVIDÊNCIA FORÇA TAREFA CANADENSE23

QUADRO 2 – NÍVEIS DE EVIDÊNCIA DE SACKETT23

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 – CLASSIFICAÇÃO CHA2DS2-VASC	19
TABELA 2 – FERRAMENTA HAS-BLED	19
TABELA 3 – ANTICOAGULANTES ORAIS	21
TABELA 4 – CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS NA REVISÃO SISTEMÁTICA	53
TABELA 5 – ESCLA DE JADAD	54
TABELA 6 – CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DA AMOSTRA	81
TABELA 7 - ÍNDICE DE VALIDADE DE CONTEÚDO	84

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACO – Anticoagulante oral

AKT - *Anticoagulation Knowledge Tool*

AKT-Br – Versão brasileira da ferramenta AKT

Apixab – Apixaban

AVC – Acidente vascular cerebral

CI – *Confidence Interval* – Intervalo de confiança

CrI – *Credibility Interval* - Intervalo de credibilidade

CVI – *Content Validity Index* - Índice de validade de conteúdo

Dabig 110 mg – Dabigatrana 110 mg

Dabig 150 mg – Dabigatrana 150 mg

DAPT – *Dual Antiplatelet Therapy* - Terapia antiplaquetária dupla

DCBV – Doenças cerebrovasculares

DCTN – Doença crônica não transmissíveis

DCV – Doenças cardiovasculares

DIC – Doenças isquêmicas do coração

DOAC – *Direct Oral Anticoagulant* - Anticoagulante oral direto

DP – Desvio padrão

ECR – Ensaio clínico randomizado

Edoxab – Edoxaban

FA – Fibrilação atrial

GRADE – *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* -

Grupo de de Trabalho de Avaliação, desenvolvimento e Avaliação da classificação de Recomendações

I² - I-quadrado

IC – Insuficiência cardíaca

ICP – Intervenção coronária percutânea

ISTH - International Society on Thrombosis and Haemostasis

BEM MBE – Medicina baseada em evidências

MCDA – *Multicriteria Decision Analyses* - Análise de decisão multicritério

NMA – *Network Meta-analyses* - Meta-análise de rede

NNT – Number Needed to Treat – Número necessário para tratar

OPAS – Organização Pan-Americana da Saúde

OR – Odds Ratio - ou razões de chances

PRISMA - Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses

PSRF – *Potential Scale Reduction Factor* - Fator de redução da escala de potencial

Riva 15 mg – Rivaroxabana 15 mg

Riva 2,5 mg – Rivaroxabana 2,5 mg

RR – *Relative Risk* – Risco Relativo

SMAA – *Stochastic Multicriteria Acceptability Analysis* - análise multicritério estocástica de aceitabilidade Análise estocástica de aceitabilidade multicritério

SUCRA – *Surface Under the Cumulative Ranking curve* - Superfície sob a análise cumulativa da curva de classificação

TIMI - Classificação da trombólise em infarto do miocárdio

TPA – Terapia antiplaquetária

VKA – *Vitamin K Antagonist* - Antagonista da vitamina K

LISTA DE SÍMBOLOS

© - copyright

@ - arroba

® - marca registrada

SUMÁRIO

1	CAPÍTULO 1: REVISÃO DA LITERATURA	19
1.1	INTRODUÇÃO.....	13
1.2	OBJETIVOS	14
1.2.1	OBJETIVO GERAL.....	14
1.2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	14
1.3	REVISÃO DE LITERATURA	15
1.3.1	FIBRILAÇÃO ATRIAL.....	15
1.3.2	ADESÃO TERAPÊUTICA.....	21
1.3.3	MEDICINA BASEADA EM EVIDÊNCIAS (MBE)	23
1.3.4	REVISÕES SISTEMÁTICAS	25
1.3.5	META-ANÁLISES	29
1.3.6	META-ANÁLISES EM REDE.....	31
1.3.7	ANÁLISE DE DECISÃO MULTICRITÉRIO.....	33
1.3.8	VALIDAÇÃO DE INSTRUMENTOS DE AVALIAÇÃO DE ADESÃO.....	34
1.3.9	TRADUÇÃO E ADAPTAÇÃO TRANSCULTURAL DE FERRAMENTAS	36
	REFERÊNCIAS CAP 01	37
2	CAPÍTULO 2: EFICÁCIA E SEGURANÇA COMPARATIVAS DE NOVOS ANTICOAGULANTES ORAIS EM PACIENTES COM FIBRILAÇÃO ATRIAL E INTERVENÇÃO CORONÁRIA PERCUTÂNEA: UMA META-ANÁLISE DE REDE COM ANÁLISE DE DECISÃO MULTICRITÉRIO INTRODUÇÃO	43
2.1	INTRODUÇÃO	44
2.2	OBJETIVOS	45
2.2.1	OBJETIVO GERAL.....	45
2.2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	45
2.3	MÉTODOS	46
2.3.1	REVISÃO SISTEMÁTICA.....	46
2.3.2	ESTRATÉGIAS DE BUSCA E SELEÇÃO DOS ESTUDOS	46
2.3.3	SÍNTESE DE DADOS E AVALIAÇÃO DA QUALIDADE	47
2.3.4	META-ANÁLISE EM REDE	49
2.4	RESULTADOS	51
2.4.1	RESULTADOS DA REVISÃO SISTEMÁTICA E CARACTERÍSTICA DOS ESTUDOS INCLUÍDOS	51

2.4.5	AVALIAÇÃO DA SUPERFÍCIE SOB A ANÁLISE CUMULATIVA DA CURVA (SUCRA).....	60
2.4.6	AVALIAÇÃO DA ANÁLISE DE DECISÃO MULTICRITÉRIO	62
2.5	DISCUSSÃO	63
2.6	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	67
	REFERÊNCIAS CAP 02	68
3	CAPÍTULO 3: TRADUÇÃO TRANSCULTURAL PARA O PORTUGUÊS BRASILEIRO E VALIDAÇÃO DA FERRAMENTA DE CONHECIMENTO DE ANTICOAGULAÇÃO ORAL - AKT-BR.....	74
3.1	INTRODUÇÃO.....	75
3.2	OBJETIVOS	76
3.2.1	OBJETIVO GERAL.....	76
3.2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	76
3.3	MÉTODOS	77
3.3.1	DESCRIÇÃO DA AKT	77
3.3.2	VALIDAÇÃO CULTURAL E LINGUÍSTICA	78
3.3.3	AVALIAÇÃO DAS PROPRIEDADES PSICOMÉTRICAS	79
3.3.4	ANÁLISE ESTATÍSTICA	80
3.3.5	ÉTICA.....	81
3.4	RESULTADOS	81
3.4.1	VALIDAÇÃO CULTURAL E LINGUÍSTICA	81
3.4.2	VALIDADE DE CONTEÚDO QUANTITATIVA E QUALITATIVA.....	82
3.4.3	VALIDADE DO CONSTRUTO	86
3.5	DISCUSSÃO	87
3.6	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	90
	REFERÊNCIAS CAP 03	91
	APÊNDICE I – ESTRATÉGIAS DE BUSCA UTILIZADAS NAS BASES DE DADOS PARA A REALIZAÇÃO DA REVISÃO SISTEMÁTICA.....	94
	APÊNDICE II – ESTR LISTA DE ESTUDOS EXCLUÍDOS DURANTE A LEITURA NA INTEGRA.....	96
	APÊNDICE III – RANK DE ACEITABILIDADE EM DIFERENTES CENÁRIOS.....	100
	APÊNDICE IV – ETAPAS DA TRADUÇÃO E ADAPTAÇÃO TRANSCULTURAL SEGUNDO RECOMENDAÇÕES DA ISPOR	102

APÊNDICE V – AKT-BR - FERRAMENTA DE AVALIAÇÃO DO CONHECIMENTO SOBRE ANTICOAGULANTES.....	108
---	------------

1 CAPÍTULO 1: REVISÃO DA LITERATURA

1.1 INTRODUÇÃO

Em 2012, cerca de 38 milhões das mortes no mundo foram causadas por doenças crônicas não transmissíveis (DCNT), dentre essas estão cânceres, diabetes, doenças respiratórias e doenças cardiovasculares. No Brasil, no mesmo ano, 74% das mortes foram ocasionadas por DCNT, sendo 33% devido às doenças cardiovasculares. Estas taxas se mantiveram estáveis nos anos de 2011 (31%) e 2016 (28%). Diante desse cenário, em 2014, a Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS), com o objetivo de prevenir e controlar a crescente das DCNT, publicou um plano de ação para o período de 2013 a 2019, em que além da redução de mortalidade e morbidade, sua meta era minimizar a exposição a fatores de risco, aumentar a exposição a fatores de proteção e reduzir a carga socioeconômica.

Comumente, a hipertensão, infarto do miocárdio e insuficiência cardíaca são as doenças cardiovasculares mais comuns. Porém, entre 1994 a 2014, a fibrilação atrial (FA) ganhou notoriedade entre as doenças cardiovasculares, não somente devido ao aumento da sua incidência - que dobrou de uma década para outra, mas também por ter causado um aumento significativo nos custos em saúde (ZONIBERISSO; LERCARI; CARAZZA; DOMENICUCCI, 2014). A FA é a arritmia cardíaca mais frequente e dentre suas consequências clínicas mais proeminentes estão os fenômenos tromboembólicos. Logo, o tratamento farmacológico da FA se dá através do uso de anticoagulantes orais, sejam eles os clássicos antagonistas da vitamina K (VKA) ou os anticoagulantes orais de ação direta (DOAC), ambos associados a um aumento significativo do risco de sangramento (MICHNIEWICZ; MLODAWSKA; LOPATOWSKA; TOMASZUK-KAZBERUK *et al.*, 2018).

Diante das diferentes opções de tratamento a prática baseada em evidências se faz importante ao utilizar ferramentas estatísticas e epidemiológicas para sintetizar as evidências disponíveis, seja através de revisões sistemáticas ou elaboração de diretrizes e protocolos clínicos de tratamento (DJULBEGOVIC; GUYATT, 2017). Tão importante quanto facilitar o acesso à informação aos profissionais de saúde e aos gestores, a educação em saúde se mostra como uma estratégia promissora ao reduzir reações adversas aos medicamentos (KRIPALANI; ROUMIE; DALAL; CAWTHON *et al.*, 2012), readmissões hospitalares (ANDEREGG; WILKINSON; COULDRY; GRAUER *et al.*, 2014), má adesão farmacoterapêutica (JACKEVICIUS; LI; TU, 2008) e consequente redução de custos em saúde (JACK;

CHETTY; ANTHONY; GREENWALD *et al.*, 2009). Visando nortear as medidas de educação em saúde e compreender as lacunas no conhecimento dos pacientes, questionários psicométricos são de grande valia ao mensurar o conhecimento dos pacientes sobre a sua terapia farmacológica e, também por possibilitar a elaboração de intervenções personalizadas (WILD; GROVE; MARTIN; EREMENCO *et al.*, 2005). De acordo com as II Diretrizes Brasileiras de Fibrilação Atrial “*O sucesso do tratamento anticoagulante está muito mais influenciado pela educação do paciente e/ou familiares e cuidadores, do que a escolha do ACO (...) necessário que o paciente ou cuidador responsável tenham conhecimento dos ACO, sejam os tradicionais Antagonistas da Vitamina K (AVK) ou os ACO sem esse mecanismo de ação, os DOAC, incluindo as possibilidades de interação medicamentosa, aderência aos horários, detalhes da alimentação (especialmente com os AVK) e necessidade de controles laboratoriais*” (MAGALHÃES; FIGUEIREDO; CINTRA; SAAD *et al.*, 2016).

Considerando essas lacunas, se faz importante a continua investigação das diferentes abordagens terapêuticas para a FA e a educação em saúde dos pacientes em uso de anticoagulantes orais, para isso, o presente trabalho visou reunir dados das diferentes abordagens terapêuticas através de uma revisão sistemática com meta-análise em rede e validar a tradução e adaptação cultural de uma ferramenta avaliativa do conhecimento de anticoagulação do paciente usuário de anticoagulante oral.

1.2 OBJETIVOS

1.2.1 OBJETIVO GERAL

Apresentar evidências das diferentes abordagens terapêuticas antitrombóticas usadas no tratamento de pacientes com fibrilação atrial pós intervenção coronária percutânea e, traduzir e validar para o português do Brasil uma ferramenta avaliativa do conhecimento de anticoagulação do paciente usuário de anticoagulante oral.

1.2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a- Sintetizar evidências sobre a relação risco-benefício dos tratamentos antitrombóticos e suas combinações em pacientes com fibrilação atrial

e intervenção coronária percutânea através de uma revisão sistemática e meta-análise em rede;

- b- Traduzir e validar para o português do Brasil a ferramenta Anticoagulation Knowledge Tool (AKT).

1.3 REVISÃO DE LITERATURA

Dentre os 38 milhões de mortes ocasionadas em 2012 por doenças crônicas não transmissíveis (DCNT), as doenças cardiovasculares (DCV) estão entre as principais causas de morte nos países desenvolvidos e em desenvolvimento, sendo elas responsáveis por aproximadamente 17,5 milhões de mortes, algo em torno de 46,2% do total de mortes por DCTN, onde 7,4 milhões estão atribuídas a doenças isquêmicas do coração e 6,7 milhões devido a derrames. Além disso, há uma projeção de que até 2030 as mortes por DCV aumentem para aproximadamente 22,2 milhões (ORGANIZATION, 2014).

Sabe-se que a grande maioria das internações hospitalares no Brasil são por doenças isquêmica do coração (DIC) e doenças cerebrovasculares (DCBV) (GUIMARÃES, 2015), sendo que, 10% dos mais de 54,6 milhões de internamentos no Brasil entre 2013 – 2017, foram devido a causas cardiovasculares, onde entre os mais de 2,2 milhões de óbitos que ocorreram nesse período, 438.886 mil foram atribuídos a doenças cardiovasculares (GOMES; DIAS; DOS SANTOS GOMES; DE MEDEIROS *et al.*, 2018).

1.3.1 FIBRILAÇÃO ATRIAL

Dentre as DCV a fibrilação atrial (FA) ganha uma atenção especial por ser a arritmia sustentada de maior frequência na prática clínica. É caracterizada como uma arritmia supraventricular em que ocorre desorganização da atividade elétrica atrial, gerando um descompasso na contração atrial seguida de falta de sístole atrial, podendo ocorrer na ausência de anormalidades estruturais ou eletrofisiológicas conhecidas. (GOETTE; KALMAN; AGUINAGA; AKAR *et al.*, 2016)

Dentre os diferentes tipos de classificação de FA, a mais pertinente é a de Camm (CAMM; LEVY; SAKSENA; WYSE, 2000) que reflete o padrão temporal da FA, podendo ser classificada em inicial e crônica. A inicial é a primeira detecção,

onde o tempo de duração da arritmia deve ser superior a 30 segundos, sintomática ou não. A crônica é determinada a partir da recorrência da FA e apresenta-se das seguintes formas (i) paroxística, com episódios de duração de até sete dias e frequentemente revertem de forma espontânea; (ii) persistente, com episódios superiores a sete dias; a interrupção da FA exige intervenção farmacológica ou cardioversão elétrica; (iii) permanente, que são os casos onde a arritmia já está presente há um longo tempo e as medidas farmacológicas e de cardioversão elétrica já não é suficiente para reestabelecer o ritmo sinusal.

A FA vem sendo considerada um problema de saúde pública por ser responsável por um terço das internações cardiovasculares, contribuindo assim com um grande consumo de recursos em saúde, além de problemas tromboembólicos e cognitivos que afetam diretamente a qualidade de vida dos pacientes (MAGALHÃES; FIGUEIREDO; CINTRA; SAAD *et al.*, 2016). Nos últimos 30 anos, ocorreu um crescimento exponencial da prevalência de FA, que pode ser justificado, em partes, pelos avanços em saúde com conseqüente maior capacidade em diagnosticar e tratar doenças cardíacas, contribuindo com o acréscimo da expectativa de vida.

Adicionalmente, sabe-se que a prevalência da FA varia com a idade e sexo. A incidência da FA em menores de 49 anos é de 0,12% - 0,16%; para os com idades entre 60 – 70 anos é de 3,7% - 4,2% e para aqueles com mais de 80 anos é de 10% - 17%. A incidência varia de 0,21 a 0,41 por 1.000 pessoas/ano. Apesar de acometer mais frequentemente o sexo masculino (proporção de 1,2: 1 entre homens e mulheres) (ZONI-BERISSO; LERCARI; CARAZZA; DOMENICUCCI, 2014) a mortalidade relacionada à FA em mulheres é maior, pois devido a carga hormonal, o sexo feminino está mais suscetível a eventos tromboembólicos (RENOUX; PATENAUDE; SUISSA, 2014).

O tabagismo, consumo excessivo de álcool, consumo excessivo de estimulantes, obesidade, diabetes, apneia obstrutiva do sono, hipertensão arterial e estilo de vida sedentário são fatores de risco associados a FA, assim como insuficiência cardíaca (IC) e infarto agudo do miocárdio (IAM) (STAERK; SHERER; KO; BENJAMIN *et al.*, 2017).

Considerando que pacientes com FA comumente apresentam frequência superior a 100 bpm em repouso, descompensamento no débito cardíaco e risco de tromboembolismo, o tratamento da FA ocorre através de intervenções cirúrgicas,

fármacos para o controle da frequência e ritmo cardíaco, além da adição de fármacos para a prevenção de eventos trombóticos.

1.3.1.1 Intervenção cirúrgica

Por se tratar de uma arritmia irregular e rápida, na FA os átrios não se contraem de forma adequada devido ao grande número de estímulos elétricos acarretando a perda da função dos vasos, o que leva a um aumento do risco de formação de trombos e também a redução do débito cardíaco, em função do stress local. A reversão desses processos se dá a partir de intervenções cirúrgica, onde desde 1977, a intervenção coronária percutânea (ICP) vem sendo uma das melhores opções de tratamento para essas comorbidades (GRÜNTZIG, 1978), pois através de procedimento cirúrgico é possível realizar a colocação de valvas mecânicas para restabelecer a função valvar e também a adição de stent, farmacológico ou não, que apresentam a função de reestabelecer o lúmen dos vasos, contribuindo com o reestabelecimento do ritmo cardíaco ideal (FERES; COSTA; SIQUEIRA; COSTA JR. *et al.*, 2017; PIEGAS; HADDAD, 2011).

Além da FA por si só já ser considerada fator de risco para formação de trombos, pacientes que passaram por ICP e adição de stents ou válvulas cardíacas mecânicas são considerados de alto risco para eventos tromboembólicos. A terapia anticoagulante é recomendada para esses pacientes, porém antes de iniciar, os fatores de riscos adicionais desses pacientes são mensurados a partir da classificação de risco de AVC clínico CHA₂DS₂-VASc e a estimativa do risco de sangramento destes pela ferramenta prognóstica HAS-BLED (KIRCHHOF; BENUSSI; KOTTECHA; AHLSSON *et al.*, 2016b; LANE; LIP, 2012).

1.3.1.2 Fármacos para controle de frequência e ritmo cardíaco

Os principais desfechos cardiovasculares e tromboembólicos da FA vão desde acidente vascular cerebral (AVC) a diferentes tipos de trombose. Logo, o manejo farmacológico da FA engloba o uso de betabloqueadores, bloqueadores dos canais de cálcio não diidropiridínicos e antiarrítmicos da classe III, visando o controle do ritmo cardíaco. Além disso, os anticoagulantes orais são utilizados para a redução da probabilidade de eventos tromboembólicos que ocorrem devido a tríade de Virchow que consiste na estase sanguínea atrial, lesão endotelial e

aumento da trombogenicidade sanguínea (MAGALHÃES; FIGUEIREDO; CINTRA; SAAD *et al.*, 2016; WATSON; SHANTSILA; LIP, 2009).

Betabloqueadores: sua ação consiste em bloquear o tônus adrenérgico através da inibição competitiva da ligação catecolaminas-receptores beta. Reduzem a fase 4 do potencial de ação, principalmente nas células do nó sinusal e do nó átrio ventricular. São divididos em: (i) Seletivos beta-1 (Atenolol, bisoprolol, esmol e metropolol); (ii) não seletivos (propranolol e nadolol) e (iii) seletivos com efeito no bloqueio alfa-adrenérgico (carvedilol e labetalol) (OLSHANSKY; ROSENFELD; WARNER; SOLOMON *et al.*, 2004).

Bloqueadores de canais de cálcio não diidropiridínicos: são eficazes no controle da FA aguda ou permanente por bloquearem os canais de cálcio do tipo L do sistema de condução cardíaca no átrio ventricular. Seus representantes são o verapamil e o diltiazem (PHILLIPS; GANDHI; SANOSKI; JUST *et al.*, 1997)(87 – 89).

Antiarrítmicos da classe III: não são recomendados para pacientes com FA permanente, atuam prolongando a duração do potencial de ação da célula através do aumento do período refratário, são menos efetivos no controle da frequência cardíaca se comparado aos demais, porém são importantes agentes na reversão do ritmo sinusal. Seus principais representantes são: amiodarona e o sotalol (CAMM; KIRCHHOF; LIP; SCHOTTEN *et al.*, 2010).

1.3.1.3 Fármacos para prevenção de eventos trombóticos

Pacientes que apresentam valvas cardíacas mecânicas e estenose mitral são considerados de alto risco para eventos trombóticos e necessitam de intervenções farmacológicas com anticoagulantes. Antes de iniciar a terapia anticoagulante é recomendado avaliar o risco de AVC e risco de sangramento para decidir qual a melhor intervenção.

A classificação CHA₂DS₂-VASc (escore varia de 0 a 10), tem a função de avaliar os riscos adicionais que os pacientes com FA apresentam em desenvolver AVC, onde em função do escore obtido é possível estimar a necessidade ou não da terapia anticoagulante, enquanto que a ferramenta HAS-BLED (escore varia de 0 a 9), estima o risco de sangramento destes pacientes. Na Tabela 1 e na Tabela 2 será possível compreender melhor como essas classificações são realizadas.

A Classificação CHA2DS2-VASc recomenda que pacientes com valva cardíaca mecânica, estenose mitral reumática e fibrilação atrial não valvar e pontuação CHA2DS2-VASc ≥ 2 receba terapia anticoagulante oral a longo prazo, enquanto que, para pacientes com fibrilação atrial não valvar e pontuações ≤ 1 não é recomendado terapia anticoagulante (KIRCHHOF; BENUSSI; KOTECHA; AHLSSON *et al.*, 2016a). A avaliação de risco de sangramento através do HAS-BLED, sugere que pacientes com pontuações ≥ 3 sejam classificados com “alto risco” de sangramento, sendo necessário acompanhamento regular ao iniciar a terapia anticoagulante.

TABELA 1 – CLASSIFICAÇÃO CHA2DS2-VASc

Variável	Pontos
Insuficiência cardíaca congestiva	1
Hipertensão	1
≥ 75 anos de idade	2
Diabetes melitus	1
História de ataque isquêmico transitório	2
Doença vascular	1
65 – 74 anos de idade	1
Sexo (feminino)	1

FONTE: Adaptado Lip, G.Y.H (2010)

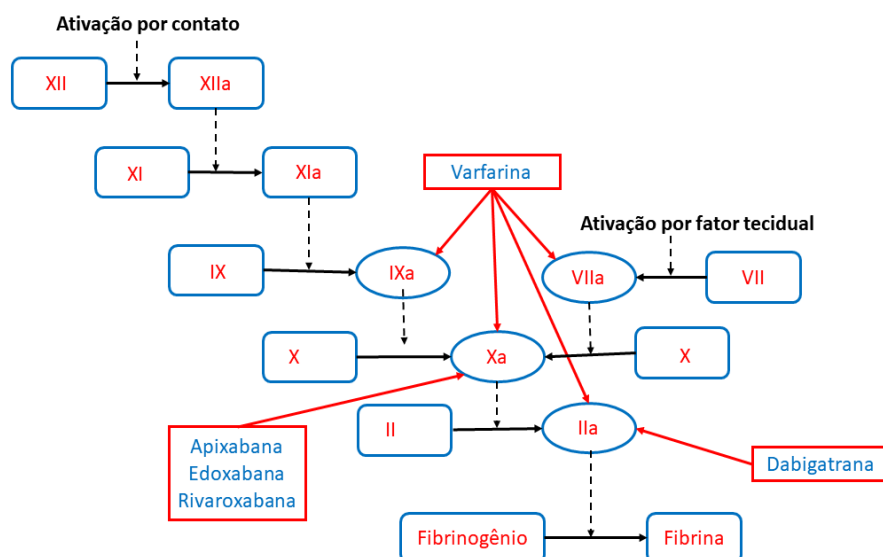
TABELA 2 – FERRAMENTA HAS-BLED

Variável	Pontos
Hipertensão descontrolada	1
Função renal anormal	1
Função hepática anormal	1
Acidente vascular encefálico anterior	1
Sangramento prévio	1
International normalized ratios (INRs)	1
> 65 anos de idade	1
Uso de AINE ou fármaco antiplaquetário	1
Uso de álcool (>8 unidades por semana)	1

FONTE: Adaptado Lip G.Y (2011); Nota: AINE = antiinflamatório não esteroidal

O uso de anticoagulantes orais no tratamento da fibrilação atrial é recomendado devido as suas propriedades de prevenção aos eventos trombóticos. Os mecanismos de ação dos ACO estão relacionados com diferentes fatores da cascata de coagulação (FIGURA 1) e atualmente são classificados em antagonistas da vitamina K (VKA) e anticoagulantes orais de ação direta (DOAC). A varfarina é o principal representante dos VKA e seu mecanismo de ação consiste em inibir os fatores II, VII, IX e X, além das proteínas anticoagulantes C e S. Já os DOAC, são divididos em inibidores do fator Xa (Apixabana, Edoxabana Rivaroxabana) e inibidor do fator IIa (Dabigatrana) (MAGALHÃES; FIGUEIREDO; CINTRA; SAAD *et al.*, 2016).

FIGURA 1 – CASCATA DE COAGULAÇÃO



FONTE: (o autor)

Porém, o manejo do paciente em uso de anticoagulantes oral deve ser feito com cautela devido suas propriedades em aumentar o risco de sangramentos, que vão desde sangramentos leves a hemorragias intracranianas. Revisões sistemáticas vêm buscando apresentar qual seria a terapia anticoagulante mais segura, porém seus dados ainda são inconclusivos e a recomendação é cautela durante o uso de anticoagulantes respeitando a individualidade de cada paciente (JANUARY; WANN; ALPERT; CALKINS *et al.*, 2014). A varfarina apresenta particularidades no seu manejo, devido a sua interação com outros fármacos e alimentos e a sua estreita janela terapêutica. A dosagem da varfarina é ajustada em função do *International Normalised Ratio* (INR), um método de calibração do tempo de protrombina, que é o

exame que avalia o tempo necessário para o sangue coagular. Valores de INR entre 2 – 3 são considerados ideais para uma anticoagulação eficaz e segura, valores inferiores a 2 indicam que há um risco aumentado para formação de coágulos, enquanto que valores superiores a 3 indicam um risco aumento para eventos hemorrágicos (HORTON; BUSHWICK, 1999).

As diferenças entre os anticoagulantes podem ser melhor compreendidas na Tabela 3.

TABELA 3 – ANTICOAGULANTES ORAIS

Anticoagulante	Inibição alvo	Pico de ação e Meia-vida T _½ (h)	Antídoto	Dose e Posologia	Eliminação
Varfarina (Marevan®)	FII, FVII, FIX, X e Proteína C, S	72 – 96h e 25 -60h	Vitamina K1 (Fitomenadiona)	Dose inicial: 2,5 - 5mg 1x dia Dose de manutenção: 2,5 - 10mg 1x dia	92% Renal 8% Hepática
Dabigatrana (Pradaxa®)	Ila	1 – 3h e 12 – 17h	Idarucizumabe (Praxbind®) 5g	150mg 2x dia 110 mg 2x dia	80% Renal 20% Hepática
Rivaroxabana (Xarelto®)	FXa	2 – 4h e 7 – 13h	Em estudo	20 mg 1x dia	35% Renal 65% Hepática
Apixabana (Eliquis®)	FXa	1 – 3h e 9 – 14h	Em estudo	5 mg 2x dia	25% Renal 75% Hepática
Edoxabana (Lixiana®)	FXa	1 – 2 h e 10 – 14h	Em estudo	60 mg 1x dia 30 mg 1x dia	35% Renal 65% Hepática

FONTE: Adaptado (GRILLO; MIRANDA, 2014)

1.3.2 ADESÃO TERAPÊUTICA

O sucesso da terapia farmacológica é diretamente proporcional a adesão terapêutica que de forma geral, é compreendida como a utilização dos medicamentos ou procedimentos em pelo menos 80% da sua totalidade. Casos de não-adesão ao tratamento estão relacionados ao agravamento da doença, aumento da mortalidade e acréscimo nos custos em saúde. A falta de adesão terapêutica pode ser classificada de diversas maneiras, dentre essas estão a não adesão primária,

não adesão por não persistência e não adesão por conformidade (HORNE; WEINMAN; BARBER; ELLIOTT *et al.*, 2005; JIMMY; JOSE, 2011):

- *Não adesão primária*: ocorre quando o tratamento com o medicamento prescrito nunca foi iniciado, seja por motivos financeiros ou falta da compreensão da importância do tratamento. Os motivos para o não início da terapia devem ser melhores explorados para realizar possíveis intervenções em benefício do paciente.
- *Não adesão por não persistência*: ocorre quando o tratamento com o medicamento prescrito é interrompido sem a orientação de um profissional de saúde. Os motivos para a interrupção da terapia podem variar de acesso a medicação, problemas com técnicas e horários de administração e até mesmo por falta de credibilidade no tratamento.
- *Não adesão por conformidade*: ocorre quando o tratamento com o medicamento prescrito não ocorre segundo as recomendações médicas, podendo ser por erros de medicação, pela falta ou excesso de medicamentos e até mesmo o caso de pular doses ou tomar em horários ou associações incorretas.

Estudos mostram que a relação entre a comunicação entre médico e paciente muitas vezes não é suficiente ou satisfatória, e que cerca de 40 a 60% dos pacientes, logo após a consulta, não conseguem reportar corretamente as informações recebidas pelos médicos ou interpretam de maneira errônea as instruções para administração do medicamento. Tang *et. al.*, mostrou que há uma relação entre a baixa adesão terapêutica da varfarina com a idade e nível educacional do paciente, onde a educação desses pacientes exigirá considerações especiais e inclusão de programas mais estruturados e recursos visuais para a educação desses pacientes. No estudo de Lee *et. al.*, foi possível observar também uma correlação positiva entre o conhecimento dos pacientes e valores de INR dentro da faixa terapêutica. (TANG, E. O. Y.; LAI, C. S.; LEE, K. K.; WONG, R. S. *et al.*, 2003). Algumas das lacunas no conhecimento do paciente podem ser resolvidas se os mais diversos profissionais de saúde se comprometerem em atuarem de forma sistemática para compreensão dos motivos de não adesão do paciente e fornecerem informações sucintas e claras sobre suas terapias, possibilitando melhor adesão terapêutica e conseqüente redução de custos em saúde (JIMMY; JOSE, 2011; TARN; HERITAGE; PATERNITI; HAYS *et al.*, 2006).

1.3.3 MEDICINA BASEADA EM EVIDÊNCIAS (MBE)

Em 1979, uma força tarefa canadense, visando desenvolver recomendações sobre o exame periódico de saúde, criou um sistema de classificação de evidências, que consistia em diferentes graus de recomendação em função da origem da evidência, graus estes que iam em ordem decrescente de recomendações a nível I, para estudos com pelo menos 1 ensaio clínico randomizado (ECR) com randomização adequada, até recomendações nível III para opinião de especialistas (The periodic health examination. Canadian Task Force on the Periodic Health Examination, 1979) (QUADRO 1).

QUADRO 1 – NÍVEL DE EVIDÊNCIA FORÇA TAREFA CANADENSE

Nível	Tipo de evidência
I	Pelo menos 1 ECR com randomização adequada
II.1	Estudo de coorte ou caso controle bem projetado
II.2	Comparações de séries temporais ou resultados de estudos não controlados
III	Opiniões de especialistas

FONTE: Adaptado: Canadian Task Force on the Periodic Health Examination. The periodic health examination. Can Med Assoc J 1979; 121:1193-254

Dez anos após a publicação canadense, os níveis de evidência foram revisados e expandidos na publicação de Sackett (SACKETT, 1989) que agora contava com o acréscimo de mais um nível, porém ainda contava com ECRs como a evidência de maior nível de recomendação (QUADRO 2).

QUADRO 2 – NÍVEIS DE EVIDÊNCIA DE SACKETT

Nível	Tipo de evidência
I	ECRs grandes com resultados claros
II	ECRs pequenos com resultados pouco claros
III	Estudos de coorte e caso controle
IV	Estudos de coorte histórica ou caso controle
V	Séries de casos, estudos sem controles

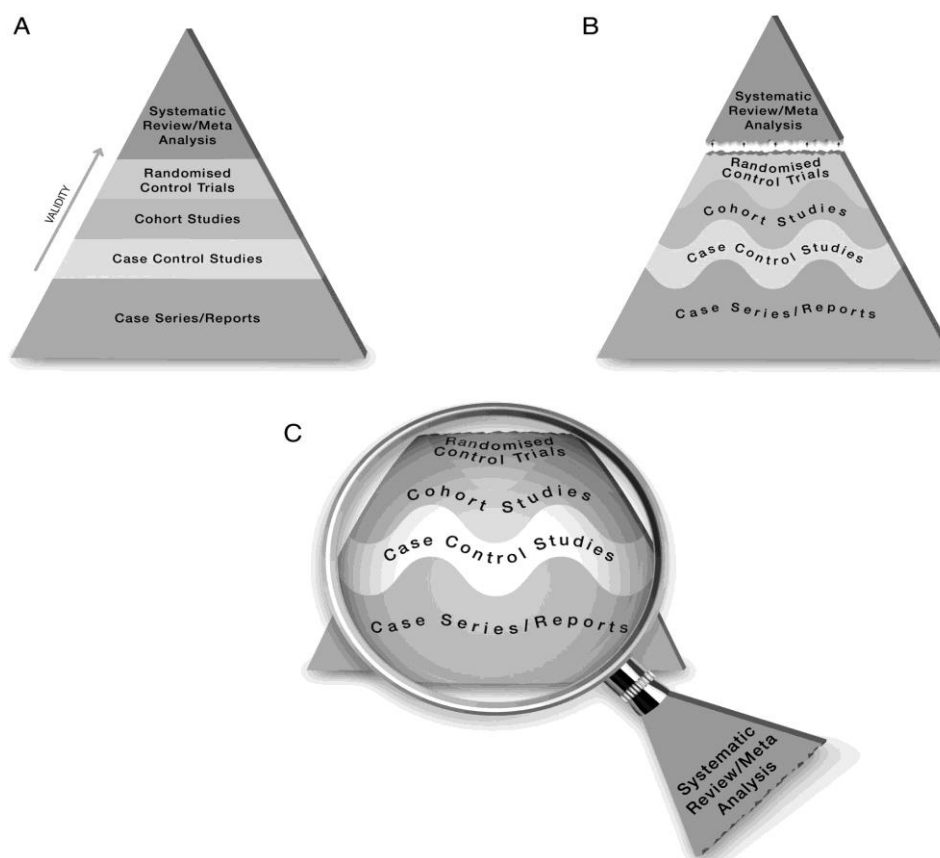
FONTE: Adaptado: Sackett DL. Rules of evidence and clinical recommendations on the use of antithrombotic agents. *Chest* 1989;95:2S–4S

A partir deste cenário, em 1996, Medicina Baseada em Evidências (MBE), foi definida como “*o uso consciente, explícito e criterioso das melhores evidências atuais na tomada de decisões sobre o cuidado de pacientes individuais*” (SACKETT; ROSENBERG; GRAY; HAYNES *et al.*, 1996), e assim tornou-se uma prática clínica fundamentada. Como consequência, surgiram protocolos para reunião e síntese de evidências dos ECRs, como aqueles elaborados pela Colaboração Cochrane (LEVIN, 2001) e, também foram criadas redes internacionais, como a EQUATOR, que visa auxiliar os pesquisadores na condução e reporte padronizados de documentos em saúde (SIMERA; MOHER; HIRST; HOEY *et al.*, 2010).

Ao longo dos últimos 25 anos a MBE avançou de modo acelerado, o que levantou questionamentos devido a qualidade e aplicabilidade do grande volume de evidências insurgente, uma vez que em alguns casos os benefícios estatisticamente significativos podem não ser viáveis na prática clínica, onde o cuidado ético, individualidade do paciente e acesso ao tratamento são prioridades (GREENHALGH; HOWICK; MASKREY, 2014).

Em 2000, o *Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation* (GRADE) sugeriu uma abordagem onde a evidência se baseia em vários fatores e não apenas no desenho do estudo (GUYATT; OXMAN; VIST; KUNZ *et al.*, 2008), sugerindo uma revisão das evidências e a criação de uma pirâmide de evidências FIGURA 2), onde os diferentes níveis não são estratificados de forma pontuais, o que levou a criação de uma pirâmide com linhas onduladas onde as revisões sistemáticas já não são vistas como o ápice da evidência, mas sim como uma ferramenta de enfoque para as demais evidências contribuindo com a avaliação e aplicabilidade destes (MURAD; ASI; ALSAWAS; ALAHDAB, 2016).

FIGURA 2 - PIRÂMIDE DE EVIDÊNCIAS



FONTE: MURAD (2016); Nota: A = Pirâmide tradicional; B = Revisão da pirâmide; C = Pirâmide revisada: revisões sistemáticas são uma lente através da qual as evidências são vistas (aplicadas).

Cabe ressaltar, ainda que a MBE busque a fonte de evidências mais clara e segura, visando otimizar benefícios e reduzir riscos e custos em saúde, a experiência clínica e a participação do paciente na tomada de decisões devem ser levadas em consideração.

1.3.4 REVISÕES SISTEMÁTICAS

Enquanto a revisão narrativa consiste em uma apresentação descritiva de dados selecionados por conveniência sobre determinado assunto, a revisão sistemática apresenta a informação de maneira estruturada e com metodologia pré definida em protocolo. A revisão sistemática é um estudo retrospectivo secundário, que por meio de uma pergunta de pesquisa específica busca reunir informações e responder a questionamentos com base em uma coletânea de estudos primários. As revisões sistemáticas são análises qualitativas que podem ou não apresentar meta-análises. A meta-análise é o método estatístico usado para estimar efeitos dos

estudos avaliados nas revisões sistemáticas de maneira quantitativa (PAUL; LEIBOVICI, 2014; UMAN, 2011).

A *Cochrane Collaboration* recomenda que as revisões sistemáticas sejam realizadas no mínimo por dois revisores de forma independente, com o auxílio de um terceiro revisor para consenso, se necessário. De maneira geral, as etapas para a realização de uma revisão sistemática são (HIGGINS JPT, 2020):

- Pergunta de pesquisa e descrição dos critérios de elegibilidade: a descrição dos critérios de elegibilidade se dá a partir de uma pergunta de pesquisa. Essa pergunta pode ser estruturada com base no acrônimo PICOS. O objetivo do estudo é avaliar uma população específica (P = População), onde a intervenção avaliada (I = intervenção) geralmente consiste da nova tecnologia da qual se deseja obter informações a partir de um comparador ou controle (C = comparador) já estabelecido na literatura ou prática. Os desfechos (O = outcomes) são pré estabelecidos e visam, de forma comparativa, determinar a segurança e/ou eficácia dessa nova tecnologia em relação a já usada, enquanto que o desenho do estudo (S = study design) padroniza a fonte de obtenção de dados e auxilia na garantia da qualidade da evidência obtida (METHLEY; CAMPBELL; CHEW-GRAHAM; MCNALLY *et al.*, 2014).
- Seleção de estudos: divide-se em uma primeira etapa que consiste na ampla busca de estudos nas bases de dados, sendo recomendado no mínimo o uso de duas bases de dados eletrônicas (p. ex. Pubmed, Scopus, Web of Science, Scielo, DOAJ) e busca manuais, que compreendem pesquisas na literatura não-indexada, plataformas de registros de estudos e até mesmo solicitar estudos a especialistas ou autores. A segunda etapa da seleção de estudos consiste em uma triagem, onde os revisores, de forma independente, avaliam a relevância dos estudos obtidos e, através de reuniões de consenso descartam aqueles que não atendem aos critérios de elegibilidade estabelecidos. Em um primeiro passo são avaliados os títulos e resumos dos estudos, e em seguida é feita a leitura na íntegra dos estudos selecionados (COOPER; BOOTH; VARLEY-CAMPBELL; BRITTEN *et al.*, 2018).
- Coleta de dados: é o processo em que os principais achados dos estudos selecionados são extraídos em planilhas padronizadas. Os dados

coletados contemplam informações gerais de identificação dos estudos (autores, ano de publicação, local), metodologia empregada (desenho do estudo), caracterização dos participantes (n° de participantes, sexo, idade), desfechos de interesse e demais informações relevantes (perda de amostras, conflitos de interesse e patrocínio).

- Critérios de avaliação dos estudos: são ferramentas metodológicas que auxiliam os revisores a determinar a validade e a qualidade da evidência fornecida pelos estudos. Essas ferramentas auxiliam a mensurar os possíveis vieses no desenho, condução e reporte de resultados dos estudos inclusos na revisão sistemática. Alguns exemplos dessas ferramentas são Risk of Bias assessment tools da Colaboração Cochrane, a ferramenta Jadad Score e New-Castle Ottawa tool (JADAD; MOORE; CARROLL; JENKINSON *et al.*, 1996; ZENG; ZHANG; KWONG; ZHANG *et al.*, 2015).
- Análise e apresentação de dados: esse processo consiste na apresentação dos resultados encontrados de forma qualitativa ou quantitativa de maneira ética, concisa e clara (GREENHALGH; HOWICK; MASKREY, 2014).
- Interpretação dos dados obtidos: a avaliação crítica das revisões sistemáticas é de responsabilidade dos autores, editores e leitores. Ferramentas como o *GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation)* visam auxiliar essa avaliação e são recomendadas para determinar a força da evidência encontrada (ANDREWS; SCHÜNEMANN; OXMAN; POTTIE *et al.*, 2013; DJULBEGOVIC; TRIKALINOS; ROBACK; CHEN *et al.*, 2009).
- Atualização: A atualização e aprimoramento das revisões sistemáticas é recomendado, em geral a cada dois anos, pois novos estudos publicados neste período podem impactar na evidência ou até mesmo reforçar os achados (GARRITTY; TSERTSVADZE; TRICCO; SAMPSON *et al.*, 2010; MOHER; TSERTSVADZE; TRICCO; ECCLES *et al.*, 2008).

Todas as revisões sistemáticas devem ser desenhadas, conduzidas e reportadas de maneira padronizada, seguindo guias de recomendação e checklists de instituições internacionais da área como a Colaboração Cochrane e a Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) *checklist*,

(LAKENS; HILGARD; STAAKS, 2016). Além disso, o protocolo inicial da revisão sistemática deve ser redigido de maneira transparente e estar disponível para os demais pesquisadores/leitores, a disponibilização ou o registro do protocolo pode ser feito em bases de dados eletrônicas como o PROSPERO (*International Prospective Register of Systematic Reviews* (<https://www.crd.york.ac.uk/prospero/>)).

Por sua vez, as revisões sistemáticas podem englobar um componente estatístico chamado meta-análise, que possibilitam a apresentação dos resultados de forma quantitativa através de diferentes tipos de medidas de efeito. As medidas de efeitos estimam a magnitude da associação dos fatores de risco com a doença ou com desfecho em questão. São obtidas a partir de cálculos matemáticos que avaliam a prevalência (número de casos dividido pelo total da população) e a incidência (número de casos novos da doença, durante um período dividido pelo número de pessoas em risco) de casos em uma determinada população. Tanto os dados de prevalência quanto incidência podem ser obtidos a partir de dados dicotômicos, que avaliam as respostas para os desfechos em positivas (sim) ou negativas (não) ou presentes ou ausentes, e a partir de dados contínuos que avaliam dados de média, desvio padrão e tamanho de amostras (GUREVITCH; KORICHEVA; NAKAGAWA; STEWART, 2018; LAKENS; HILGARD; STAAKS, 2016).

As variáveis dicotômicas (sim/não, presentes/ausentes) são apresentadas como razão de chance (*odds ratio* – OR), risco relativo (*relative risk* – RR) e números necessários para tratar (*number needed to treat* – NNT) (SPIEGELMAN; VANDERWEELE, 2017). O cálculo do OR é feito a partir da divisão do número de chances de o evento ocorrer nos indivíduos expostos pelo número de chances de o evento ocorrer nos indivíduos não expostos. O RR estipula de forma assimétrica a probabilidade de um indivíduo do grupo exposto (ex. grupo intervenção) desenvolver a doença ou desfecho relativo à probabilidade de um indivíduo do grupo não exposto (ex. grupo controle) desenvolver a mesma doença ou desfecho. O NNT varia na escala de 1 a 100 e quantifica o grau de benefício que a intervenção irá proporcionar, sendo que quanto menor o valor de NNT, melhores os benefícios da intervenção (ex. NNT = 1, significa que a cada 100 pacientes tratados 99 irão se beneficiar da terapia). Sendo o risco a probabilidade em o paciente apresentar determinado desfecho, o valor de NNT é obtido a partir da divisão de 100 pelo número da redução absoluta do risco, que consiste na subtração do risco absoluto

do grupo controle pelo risco absoluto do grupo tratamento. Espera-se que ao compreender a magnitude das medidas de efeitos, decisões mais assertivas possam ser tomadas (IALONGO, 2016; OLEJNIK; ALGINA, 2000).

A integração dos resultados das medidas de efeito dos estudos individuais, são apresentadas através de uma única medida de efeito global (*global effect size*), expressas a partir de efeitos fixos ou efeitos randômicos. Ao apresentar os efeitos fixos é descartado há hipótese de variância entre os estudos, enquanto que ao apresentar os efeitos randômicos supõe-se que os erros aleatórios apresentam variância conhecida e distribuição normal com média 0, sendo que a estimativa pontual de máxima verossimilhança para o efeito comum a todos os estudos é a média ponderada entre as medidas de efeito de cada estudo e, a média ponderada de cada estudo é inversamente proporcional a medida de variabilidade estimada no estudo. Ao estimar a medida de efeito global, deve-se atentar a medida de variabilidade apresentada em cada estudo, pois essa tem relação inversamente proporcional ao tamanho da amostra do estudo incluso, ou seja, quanto maior o estudo, menor o valor da medida de variabilidade e conseqüente maior peso da média ponderada inclusa na estimativa de medida de efeito global. Por isso deve-se atentar-se a homogeneidade dos estudos inclusos (SCHMIDT; OH; HAYES, 2009).

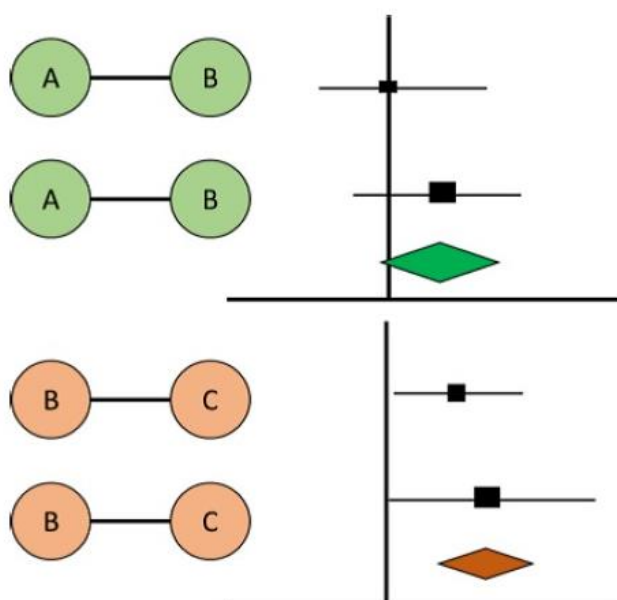
Quando há um grande número de estudos com amostras pequenas e as medidas de efeitos são provenientes de dados binários, pode-se utilizar o método de Mantel-Haenszel para fornecer a estimativa ponderada para o efeito final dos diferentes pesos de cada estudo (BROCKWELL; GORDON, 2001; CHANG; WATERNAUX; LIPSITZ, 2001).

1.3.5 META-ANÁLISES

As meta-análises tradicionais (*pairwise meta-analysis ou meta-analysis of head-to-head*) são aquelas onde é possível comparar dois grupos ou intervenções de forma direta, um exemplo seria comparar intervenção A versus intervenção B de forma direta. Seus resultados são a apresentação de uma medida de efeito final com um intervalo de confiança de 95% (confidence interval – CI 95%), entre a relação dos dois comparadores (LEUCHT; KOMOSSA; RUMMEL-KLUGE; CORVES *et al.*, 2009).

A apresentação gráfica dos resultados das meta-análise convencionais comumente se dá através da apresentação de um gráfico de floresta (*forest plots*). No gráfico de floresta, a medida de efeito de cada estudo é apresentada na forma de quadrados, onde o tamanho do quadrado é proporcional a medida de efeito de cada estudo. O intervalo de confiança é apresentado por uma linha horizontal em cada quadrado do gráfico, onde, cada extremidade representa o benefício mínimo e máximo de cada intervenção. A linha vertical encontrada no gráfico é chamada de linha da nulidade por representar o efeito nulo de cada intervenção, pode ser interpretada da seguinte forma, quando a linha horizontal representativa do intervalo de confiança da medida de efeito de cada estudo toca a linha da nulidade, pode se concluir que não há diferenças estatísticas entre as intervenções avaliadas nesse estudo. Para desfechos dicotômicos, a linha da nulidade é igual a 1, enquanto que para desfechos contínuos é zero. É possível também observar no gráfico de floresta a medida de efeito global de todos os estudos, ela é representada pela figura de um losango (diamante) no final do gráfico. O gráfico de floresta pode ser melhor compreendido na FIGURA 3 (BAX; IKEDA; FUKUI; YAJU *et al.*, 2008; TONIN; ROTTA; MENDES; PONTAROLO, 2017).

FIGURA 3 – GRÁFICO DE FLORESTA



FONTE: Tonin (2017). Nota: Temos o exemplo de duas meta-análises, onde cada estudo produz uma medida de efeito representada pelo quadrado com o intervalo de confiança representado pelas linhas horizontais. A medida de efeito final é representada pelo losango a partir do agrupamento dos estudos individuais.

Sendo a medida de efeito final a soma dos resultados de outros estudos, resultados estatísticos e dados visualmente apresentáveis não garante a qualidade desta. Para reduzir vieses e garantir a qualidade do reporte de resultados, é aconselhável avaliar a heterogeneidade dos estudos inclusos na meta-análise. A significância estatística da heterogeneidade apresentada entre os estudos pode ser avaliada por cálculos estatísticos, como é o caso do teste de inconsistência relativa ou índice I-quadrado (I^2). O I^2 varia de 0 a 100%, onde é considerado baixa heterogeneidade valores de 0 – 25%, heterogeneidade moderada valores de 26 – 50% e heterogeneidade substancial para valores acima de 50%, neste caso é aconselhável investigar melhor as diferenças entre os estudos (KNAPP; BIGGERSTAFF; HARTUNG, 2006).

Visando reduzir ou até mesmo compreender a heterogeneidade apresentada entre os estudos, análises de sensibilidade ou subgrupos apresentam se como boas alternativas para explorar a influência de cada estudo na estimativa da medida de efeito final e até mesmo para testar diferentes hipóteses (BROOKES; WHITLEY; PETERS; MULHERAN *et al.*, 2001).

1.3.6 META-ANÁLISES EM REDE

As metas-análises em rede ou *network meta-analysis* (NMA) apresentam a capacidade de comparar diversas intervenções de forma direta ou indireta a partir de um comparador comum, onde a partir de estudos que comparam as intervenções A – B, B – C, de forma direta, sendo B o comparador comum entre A e C, é possível obter estimadores da comparação A – C de forma indireta. Seus resultados são apresentados através de medidas de efeito global (LUMLEY, 2002; TONIN; ROTTA; MENDES; PONTAROLO, 2017).

Convencionalmente as inferências estatísticas usadas nas NMA são Bayesianas por permitir mensurar a probabilidade da associação de parâmetros desconhecidos com parâmetros conhecidos, para isso o cálculo da densidade posterior dos parâmetros considera todas as hipóteses com base em um conhecimento prévio (dados, informações de especialistas, terapia padrão e etc.) (HONG; CARLIN; SHAMLIYAN; WYMAN *et al.*, 2013).

O método de Markov Chain Monte Carlo (MCMC) é empregado para obtenção das medidas de efeito total nas NMA. Sua aplicação é válida devido a

distribuição de probabilidades ocorrer a partir do uso de algoritmos randômicos que simulam a distribuição de cada parâmetro em função dos demais parâmetros (SKREPNEK, 2007). Assim como nas meta-análises convencionais, as meta-análises que usam o modelo bayesiano para estimativa de efeito final estão sujeitas a inconsistências metodológicas dos estudos primários que podem ser mensuradas a partir da análise de transitividade ou consistência.

A análise de transitividade ou consistência é o método empregado em uma mesma comparação que permite avaliar o quão similares são as evidências fornecidas de forma direta e indireta, onde nas comparações do tipo A-B, B-C e A-C não seria possível concluir que a intervenção C fornecida pela evidência indireta da comparação A-C seja a melhor intervenção disponível, quando as comparações diretas A-B e B-C apontam a intervenção B como melhor do que A e C. A análise de inconsistência nas redes é avaliada pelo método *node-splitting*, que avalia a inconsistência de cada nó presente na rede (DIAS; WELTON; CALDWELL; ADES, 2010; YU-KANG, 2016).

Sendo as NMA um reporte de dados de distribuição probabilística, assim como nas meta-análises convencionais seus resultados são apresentados como medida de efeito, porém agora se considera um intervalo de credibilidade (*credibility interval – CrI*) em geral de 95% e não intervalo de confiança (DIAS; WELTON; CALDWELL; ADES, 2010). As comparações indiretas são reportadas através de análises de consistências, que convencionalmente são lidas da esquerda para direita (ex. tratamento A *versus* B) e as medidas de efeito são apresentadas nas células de intersecção da linha com a coluna. Para interpretação dos valores de efeito, considera que valores de RR maiores do que 1 favorecem a ocorrência do desfecho no primeiro tratamento, enquanto valores inferiores a 1 favorecem o desfecho para o segundo tratamento. Na figura 4 os valores estatisticamente significativos estão apresentados em negrito. Um exemplo de interpretação seria, A *versus* B tem um valor de RR 1,02 com 95% CrI extenso de [0,40 – 2,54], não havendo diferença estatística entre as duas intervenções. Já A *versus* D apresenta valor de 1,83 [1,22 – 3,07], favorecendo A, enquanto que na comparação B *versus* C apresenta o valor de 0,49 [0,15 – 0,90] favorecendo C (TONIN; ROTTA; MENDES; PONTAROLO, 2017).

FIGURA 4 – ANÁLISE DE CONSISTÊNCIA

A	1.02 (0.40, 2.54)	0.50 (0.13, 1.86)	0.70 (0.19, 2.55)	1.83 (1.22, 3.07)
	B	0.49 (0.15, 0.90)	0.69 (0.27, 1.70)	0.81 (0.33, 2.03)
		C	1.41 (0.56, 3.56)	1.67 (0.45, 6.23)
			D	1.19 (0.32, 4.47)
				E

FONTE: O autor (2020)

A apresentação gráfica dos resultados das meta-análise em rede comumente se dá através da apresentação de gráficos de rede, onde os círculos (*nodes*) representam as intervenções avaliadas e as linhas (*lines*) que ligam os círculos representam as comparações diretas. O tamanho dos círculos fornecidos na rede é proporcional ao volume de dados avaliados para cada intervenção, já as linhas apresentam espessuras proporcionais ao número de estudos inclusos na análise direta.

1.3.7 ANÁLISE DE DECISÃO MULTICRITÉRIO

A análise de decisão multicritério (MCDA), das quais se destaca a análise multicritério estocástica de aceitabilidade (*stochastic multicriteria acceptability analysis - SMAA*) é uma ferramenta de tomada de decisão que estima a relação benefício / risco das tecnologias de saúde (ANGELIS; KANAVOS, 2017; MARSH; LANITIS; NEASHAM; ORFANOS *et al.*, 2014). Benefício é descrito como o efeito que leva o paciente do estado de doença à saúde. Por outro lado, o risco é um efeito que leva o paciente da saúde à doença. A MCDA envolve a avaliação simultânea de múltiplos atributos de eficácia terapêutica e segurança, fornecendo finalmente uma “classificação” das tecnologias, variando da pior à melhor opção clínica (MUSSEN; SALEK; WALKER, 2007; TERVONEN; VAN VALKENHOEF; BUSKENS; HILLEGE *et al.*, 2011).

Porém, é importante destacar que ao associar NMA e MCDA para a tomada de decisão em saúde, alguns pontos devem ser observados com cautela; (1) escolha das alternativas avaliadas; (2) decisão sobre os critérios de avaliação de alternativas; (3) medir comparativamente cada alternativa em cada critério; (4) determinar a importância de cada critério em relação aos demais, gerando uma classificação de acordo com a preferência dos critérios. Para contribuir com essas

decisões, um painel de especialistas é recomendado (NACI; VAN VALKENHOEF; HIGGINS; FLEURENCE *et al.*, 2014; VAN VALKENHOEF; TERVONEN; ZHAO; DE BROCK *et al.*, 2012).

1.3.8 VALIDAÇÃO DE INSTRUMENTOS DE AVALIAÇÃO DE ADESÃO

Escalas de classificação e outros instrumentos de avaliação de desfechos apresentam papel fundamental para a avaliação e mensuração dos mais diversos aspectos em saúde (KESZEI; NOVAK; STREINER, 2010). Em 1975, Melzack, foi um dos primeiros pesquisadores a aplicar um questionário psicométrico para avaliar a dor como uma condição de saúde de seus pacientes (MELZACK, 1975). Desde então, um crescente número de questionários psicométricos para as mais diversas intervenções em saúde, como é o caso da Anticoagulation Knowledge Tool (AKT) que avalia o conhecimento dos usuários de anticoagulante oral, têm sido desenvolvidos (OBAMIRO, K. O.; CHALMERS, L.; BEREZNICKI, L. R. E., 2016).

Um questionário é um conjunto formalizado de questões ou itens para obtenção de informações específicas a partir de um grupo de respondedores. Essas ferramentas são úteis para reunião de informações sobre atitudes, crenças, comportamentos, conhecimento ou outras características individuais. Elas permitem ainda um trabalho exploratório sobre determinado tema e coleta rápida de dados mesmo com recursos limitados. Os questionários podem ter seus itens desenhados de maneira aberta – permitindo um enriquecimento maior de dados qualitativos, porém necessitando de maior tempo para coleta e análise de dados, e sendo direcionado a respondedores com um nível mínimo de educação; ou fechadas – que apesar de mais bem padronizadas, podem faltar em detalhes. Os questionários podem ser auto administrados, ou seja, respondidos pelo próprio participante sem a intervenção de pesquisador, ou administrados pessoalmente (face-a-face) ou ainda por ferramentas da web (formulários eletrônicos e e-mail).

Ao desenvolver e validar instrumentos de avaliação psicométricas, os itens da escala, a confiabilidade e a validade de conteúdo devem ser analisadas criteriosamente para permitir a disponibilização de uma ferramenta robusta e condizente com a realidade.

- *Itens da escala:* as fontes de origem dos itens que farão parte da escala ou ferramenta podem ser obtidas a partir de consenso de especialistas, resultados de pesquisas, observações clínicas e escalas existentes. Ao desenvolver escalas a partir da experiência e prática clínicas, é aconselhável a criação de um painel de especialistas para discussão e consenso dos itens, o que pode ser trabalhoso em termos de tempo e custos. Por outro lado, ao se utilizar itens já existentes na literatura ou provenientes de outras ferramentas, é possível economizar tempo e ter a garantia da utilização de itens já validados, ainda que esses necessitem de atualizações ou traduções para outros idiomas (KESZEI; NOVAK; STREINER, 2010).
- *Confiabilidade:* esse domínio diz respeito à capacidade de um item exercer a função requerida em determinado intervalo de tempo. Espera-se que para um mesmo participante, os resultados sejam sempre semelhantes. A confiabilidade da escala pode ser avaliada a partir da consistência interna e da confiabilidade teste-reteste (STREINER; NORMAN; CAIRNEY, 2015). A consistência interna mede a correlação entre todos os itens da escala a partir de testes estatísticos, como é o caso do alpha de Cronbach (CRONBACH, 1951; STREINER, 2003). O alpha de Cronbach prova se útil por fornecer uma medida razoável de confiabilidade em um único teste, sua fórmula geral permite sua aplicação em questionários de múltipla escolha de variáveis categóricas politômicas e pode ser facilmente calculado por princípios estatísticos (LEONTITSIS; PAGGE, 2007; STREINER, 2003). A confiabilidade teste-reteste se mede a partir da aplicação do mesmo questionário em diferentes intervalos de tempo, sendo usada para determinar se a capacidade do que está sendo medido não se altera com o passar dos dias. O intervalo normal entre o teste (tempo 0) e o reteste é de 10 a 14 dias.
- *Validade:* é um processo contínuo que avalia os diferentes aspectos da escala através da validade de conteúdo, validade de critério e validade de construto. A validade de conteúdo avalia se todos os itens da escala são referentes ao mesmo contexto, enquanto que a validade de critério correlaciona a nova escala com escalas já existentes e a validade de construto se dá partir de testes de hipóteses (KESZEI; NOVAK; STREINER, 2010). A ANOVA pode ser usada para testar hipóteses específicas sobre a magnitude relativa de eventos. Por exemplo, ao avaliar a diferença de conhecimento de pacientes

em uso de anticoagulantes, um pesquisador pode prever que a média do grupo A (farmacêuticos) será maior do que as médias dos grupos B e C (pacientes usuários de anticoagulante e não usuários, respectivamente). A previsão seria testada usando uma relação linear entre os três grupos, de modo que o conhecimento sobre anticoagulantes deve ser maior para o grupo farmacêuticos, seguido por usuários de anticoagulante e não usuários (de acordo com a teoria), sendo assim os pesos de contraste são 1,0 e 1. A análise de contraste produz uma estimativa de tamanho de efeito (r), um teste de significância (Z) e um valor p . A análise de hipóteses contrastada permite ao pesquisador testar uma hipótese particular específica e saber com antecedência onde as diferenças de grupo devem ocorrer, o que contribui com o seu poder estatístico (MENG; ROSENTHAL; RUBIN, 1992; ROSNOW; ROSENTHAL; RUBIN, 2000).

1.3.9 TRADUÇÃO E ADAPTAÇÃO TRANSCULTURAL DE FERRAMENTAS

A tradução e adaptação transcultural se faz necessária quando se objetiva utilizar instrumentos desenvolvidos e validados por outros pesquisadores em um idioma diferente do original. Diferente do desenvolvimento e validação de novas ferramentas, a tradução e adaptação transcultural permite a redução de custos em pessoal, material e economia de tempo, por isso, há mais de 20 anos, instituições como a International Test Commission (ITC) fornecem recomendações sobre a tradução e a adaptação de instrumentos de avaliação entre diferentes culturas (ITC, 2017).

Ao usar instrumentos já existentes em um novo idioma e uma nova cultura, traduções literais devem ser evitadas e adaptações culturais são recomendadas. Atualmente, vários protocolos estão disponíveis e cabe aos autores escolher os que atendem melhor as suas necessidades (WILD; GROVE; MARTIN; EREMENCO *et al.*, 2005). De maneira geral a tradução e adaptação transcultural segue o fluxo: Tradução inicia – Síntese das traduções – Retrotradução – Painel de especialista – Pré teste – validação de conteúdo (BEATON; BOMBARDIER; GUILLEMIN; FERRAZ, 2000; JONES; LEE; PHILLIPS; ZHANG *et al.*, 2001; WILD; GROVE; MARTIN; EREMENCO *et al.*, 2005). Os passos da tradução e adaptação transcultural serão melhores discutidos no capítulo 3.

REFERÊNCIAS CAP 01

ANDEREGG, S. V.; WILKINSON, S. T.; COULDRY, R. J.; GRAUER, D. W. *et al.* Effects of a hospitalwide pharmacy practice model change on readmission and return to emergency department rates. **Am J Health Syst Pharm**, 71, n. 17, p. 1469-1479, Sep 1 2014.

ANDREWS, J. C.; SCHÜNEMANN, H. J.; OXMAN, A. D.; POTTIE, K. *et al.* GRADE guidelines: 15. Going from evidence to recommendation-determinants of a recommendation's direction and strength. **J Clin Epidemiol**, 66, n. 7, p. 726-735, Jul 2013.

BAX, L.; IKEDA, N.; FUKUI, N.; YAJU, Y. *et al.* More Than Numbers: The Power of Graphs in Meta-Analysis. **American Journal of Epidemiology**, 169, n. 2, p. 249-255, 2008.

BEATON, D. E.; BOMBARDIER, C.; GUILLEMIN, F.; FERRAZ, M. B. Guidelines for the process of cross-cultural adaptation of self-report measures. **Spine (Phila Pa 1976)**, 25, n. 24, p. 3186-3191, Dec 15 2000.

BROCKWELL, S. E.; GORDON, I. R. A comparison of statistical methods for meta-analysis. **Statistics in medicine**, 20, n. 6, p. 825-840, 2001/03// 2001.

CAMM, A. J.; KIRCHHOF, P.; LIP, G. Y.; SCHOTTEN, U. *et al.* Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). **Eur Heart J**, 31, n. 19, p. 2369-2429, Oct 2010.

CAMM, A. J.; LEVY, S.; SAKSENA, S.; WYSE, D. G. Don't you agree, or what part of the problem don't you understand? **J Interv Card Electrophysiol**, 4, n. 4, p. 559-560, Dec 2000.

CAO, H.; WU, T.; CHEN, W.; FU, J. *et al.* The effect of warfarin knowledge on anticoagulation control among patients with heart valve replacement. **Int J Clin Pharm**, 42, n. 3, p. 861-870, Jun 2020.

CHANG, B.-H.; WATERNAUX, C.; LIPSITZ, S. Meta-analysis of binary data: which within study variance estimate to use? 20, n. 13, p. 1947-1956, 2001.

COOPER, C.; BOOTH, A.; VARLEY-CAMPBELL, J.; BRITTEN, N. *et al.* Defining the process to literature searching in systematic reviews: a literature review of guidance and supporting studies. **BMC Medical Research Methodology**, 18, n. 1, p. 85, 2018/08/14 2018.

CRONBACH, L. J. Coefficient alpha and the internal structure of tests. **Psychometrika**, 16, n. 3, p. 297-334, 1951/09/01 1951.

DIAS, S.; WELTON, N. J.; CALDWELL, D. M.; ADES, A. E. Checking consistency in mixed treatment comparison meta-analysis. 29, n. 7-8, p. 932-944, 2010.

DJULBEGOVIC, B.; GUYATT, G. H. Progress in evidence-based medicine: a quarter century on. **Lancet**, 390, n. 10092, p. 415-423, Jul 22 2017.

DJULBEGOVIC, B.; TRIKALINOS, T. A.; ROBACK, J.; CHEN, R. *et al.* Impact of quality of evidence on the strength of recommendations: an empirical study. **BMC Health Services Research**, 9, n. 1, p. 120, 2009/07/21 2009.

FERES, F.; COSTA, R. A.; SIQUEIRA, D.; COSTA JR., J. R. *et al.* Diretriz da sociedade brasileira de cardiologia e da sociedade brasileira de hemodinâmica e cardiologia intervencionista sobre intervenção coronária percutânea %J Arquivos Brasileiros de Cardiologia. 109, p. 1-81, 2017.

FERKETICH, S. Focus on psychometrics. Aspects of item analysis. 14, n. 2, p. 165-168, 1991.

GARRITTY, C.; TSERTSVADZE, A.; TRICCO, A. C.; SAMPSON, M. *et al.* Updating Systematic Reviews: An International Survey. **PLOS ONE**, 5, n. 4, p. e9914, 2010.

GOETTE, A.; KALMAN, J. M.; AGUINAGA, L.; AKAR, J. *et al.* EHRA/HRS/APHS/SOLAECE expert consensus on atrial cardiomyopathies: definition, characterization, and clinical implication. **EP Europace**, 18, n. 10, p. 1455-1490, 2016.

GOMES, H. G.; DIAS, S. M.; DOS SANTOS GOMES, M.; DE MEDEIROS, J. S. N. *et al.* Perfil das internações hospitalares no Brasil no período de 2013 a 2017. 10, n. 4, p. 96-104, 2018.

GREENHALGH, T.; HOWICK, J.; MASKREY, N. Evidence based medicine: a movement in crisis? 348, p. g3725, 2014.

GRILLO, T. A.; MIRANDA, R. d. C. J. R. m. M. G. Os novos anticoagulantes orais na prática clínica. 2014.

GRÜNTZIG, A. TRANSLUMINAL DILATATION OF CORONARY-ARTERY STENOSIS. **The Lancet**, 311, n. 8058, p. 263, 1978.

GUIMARÃES, R. S. S. C. d. A. A. E. L. M. C. A. B. M. M. d. O. F. V. L. J. Diferenças regionais na transição da mortalidade por doenças cardiovasculares no Brasil, 1980 a 2012. **Pan American Journal of Public Health**, 2, 37, p. 83-89, 2015.

GUREVITCH, J.; KORICHEVA, J.; NAKAGAWA, S.; STEWART, G. Meta-analysis and the science of research synthesis. **Nature**, 555, n. 7695, p. 175-182, 2018/03/01 2018.

GUYATT, G. H.; OXMAN, A. D.; VIST, G. E.; KUNZ, R. *et al.* GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. 336, n. 7650, p. 924-926, 2008.

HIGGINS JPT, T. J., Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA. **Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.1 (updated September 2020)**. September ed. Chichester (UK): 2020, 2020 2020. (Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.1 (updated September 2020)).

HONG, H.; CARLIN, B. P.; SHAMLIYAN, T. A.; WYMAN, J. F. *et al.* Comparing Bayesian and Frequentist Approaches for Multiple Outcome Mixed Treatment Comparisons. 33, n. 5, p. 702-714, 2013.

HORNE, R.; WEINMAN, J.; BARBER, N.; ELLIOTT, R. *et al.* Concordance, adherence and compliance in medicine taking. 2005, p. 40-46, 2005.

HORTON, J. D.; BUSHWICK, B. M. Warfarin therapy: evolving strategies in anticoagulation. **Am Fam Physician**, 59, n. 3, p. 635-646, Feb 1 1999.

IALONGO, C. J. B. m. Understanding the effect size and its measures. 26, n. 2, p. 150-163, 2016.

International Test Commission. (2017). The ITC Guidelines for Translating and Adapting Testes (Second edition). <https://www.intestcom.org/>. Translation authorized by Instituto Brasileiro de Avaliação Psicológica (IBAP).

JACK, B. W.; CHETTY, V. K.; ANTHONY, D.; GREENWALD, J. L. *et al.* A reengineered hospital discharge program to decrease rehospitalization: a randomized trial. **Ann Intern Med**, 150, n. 3, p. 178-187, Feb 3 2009.

JACKEVICIUS, C. A.; LI, P.; TU, J. V. Prevalence, predictors, and outcomes of primary nonadherence after acute myocardial infarction. **Circulation**, 117, n. 8, p. 1028-1036, Feb 26 2008.

JIMMY, B.; JOSE, J. Patient medication adherence: measures in daily practice. **Oman medical journal**, 26, n. 3, p. 155-159, 2011.

JONES, P. S.; LEE, J. W.; PHILLIPS, L. R.; ZHANG, X. E. *et al.* An adaptation of Brislin's translation model for cross-cultural research. **Nurs Res**, 50, n. 5, p. 300-304, Sep-Oct 2001.

KESZEI, A. P.; NOVAK, M.; STREINER, D. L. Introduction to health measurement scales. **J Psychosom Res**, 68, n. 4, p. 319-323, Apr 2010.

KIRCHHOF, P.; BENUSSI, S.; KOTECHA, D.; AHLSSON, A. *et al.* 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. **Eur J Cardiothorac Surg**, 50, n. 5, p. e1-e88, Nov 2016a.

KNAPP, G.; BIGGERSTAFF, B. J.; HARTUNG, J. Assessing the amount of heterogeneity in random-effects meta-analysis. **Biom J**, 48, n. 2, p. 271-285, Apr 2006.

KRIPALANI, S.; ROUMIE, C. L.; DALAL, A. K.; CAWTHON, C. *et al.* Effect of a pharmacist intervention on clinically important medication errors after hospital discharge: a randomized trial. **Ann Intern Med**, 157, n. 1, p. 1-10, Jul 3 2012.

LAKENS, D.; HILGARD, J.; STAAKS, J. On the reproducibility of meta-analyses: six practical recommendations. **BMC Psychology**, 4, n. 1, p. 24, 2016/05/31 2016.

LEONTITSIS, A.; PAGGE, J. A simulation approach on Cronbach's alpha statistical significance. **Mathematics and Computers in Simulation**, 73, n. 5, p. 336-340, 2007/01/10/ 2007.

LEUCHT, S.; KOMOSSA, K.; RUMMEL-KLUGE, C.; CORVES, C. *et al.* A meta-analysis of head-to-head comparisons of second-generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia. **Am J Psychiatry**, 166, n. 2, p. 152-163, Feb 2009.

LEVIN, A. The Cochrane Collaboration. **Ann Intern Med**, 135, n. 4, p. 309-312, Aug 21 2001.

LUMLEY, T. Network meta-analysis for indirect treatment comparisons. 21, n. 16, p. 2313-2324, 2002.

MAGALHÃES, L.; FIGUEIREDO, M.; CINTRA, F.; SAAD, E. *et al.* II Diretrizes Brasileiras de Fibrilação Atrial %J Arquivos Brasileiros de Cardiologia. 106, p. 1-22, 2016.

MELZACK, R. The McGill Pain Questionnaire: major properties and scoring methods. **Pain**, 1, n. 3, p. 277-299, Sep 1975.

MENG, X.-L.; ROSENTHAL, R.; RUBIN, D. B. J. P. b. Comparing correlated correlation coefficients. 111, n. 1, p. 172, 1992.

METHLEY, A. M.; CAMPBELL, S.; CHEW-GRAHAM, C.; MCNALLY, R. *et al.* PICO, PICOS and SPIDER: a comparison study of specificity and sensitivity in three search tools for qualitative systematic reviews. **BMC Health Services Research**, 14, n. 1, p. 579, 2014/11/21 2014.

MOHER, D.; TSERTSVADZE, A.; TRICCO, A. C.; ECCLES, M. *et al.* When and how to update systematic reviews. **Cochrane Database Syst Rev**, n. 1, p. Mr000023, Jan 23 2008.

MURAD, M. H.; ASI, N.; ALSAWAS, M.; ALAHDAB, F. New evidence pyramid. 21, n. 4, p. 125-127, 2016.

OBAMIRO, K. O.; CHALMERS, L.; BEREZNICKI, L. R. E. Development and Validation of an Oral Anticoagulation Knowledge Tool (AKT). **PLOS ONE**, 11, n. 6, p. e0158071, 2016.

OLEJNIK, S.; ALGINA, J. Measures of Effect Size for Comparative Studies: Applications, Interpretations, and Limitations. **Contemporary Educational Psychology**, 25, n. 3, p. 241-286, 2000/07/01/ 2000.

OLSHANSKY, B.; ROSENFELD, L. E.; WARNER, A. L.; SOLOMON, A. J. *et al.* The Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study: approaches to control rate in atrial fibrillation. **J Am Coll Cardiol**, 43, n. 7, p. 1201-1208, Apr 7 2004.

ORGANIZATION, W. H. **Global status report on noncommunicable diseases 2014**. World Health Organization, 2014. v. WHO/NMH/NVI/15.1). 9241564857.

PAUL, M.; LEIBOVICI, L. Systematic review or meta-analysis? Their place in the evidence hierarchy. **Clinical Microbiology and Infection**, 20, n. 2, p. 97-100, 2014.

PHILLIPS, B. G.; GANDHI, A. J.; SANOSKI, C. A.; JUST, V. L. *et al.* Comparison of intravenous diltiazem and verapamil for the acute treatment of atrial fibrillation and atrial flutter. **Pharmacotherapy**, 17, n. 6, p. 1238-1245, Nov-Dec 1997.

PIEGAS, L. S.; HADDAD, N. Intervenção coronariana percutânea no Brasil: resultados do Sistema Único de Saúde %J Arquivos Brasileiros de Cardiologia. 96, p. 317-324, 2011.

RENOUX, C.; PATENAUDE, V.; SUISSA, S. Incidence, mortality, and sex differences of non-valvular atrial fibrillation: a population-based study. **J Am Heart Assoc**, 3, n. 6, p. e001402, Nov 3 2014.

ROSNOW, R. L.; ROSENTHAL, R.; RUBIN, D. B. J. P. s. Contrasts and correlations in effect-size estimation. 11, n. 6, p. 446-453, 2000.

SACKETT, D. L. Rules of evidence and clinical recommendations on the use of antithrombotic agents. **Chest**, 95, n. 2 Suppl, p. 2s-4s, Feb 1989.

SACKETT, D. L.; ROSENBERG, W. M.; GRAY, J. A.; HAYNES, R. B. *et al.* Evidence based medicine: what it is and what it isn't. **Bmj**, 312, n. 7023, p. 71-72, Jan 13 1996. SCHMIDT, F. L.; OH, I.-S.; HAYES, T. L. Fixed- versus random-effects models in meta-analysis: Model properties and an empirical comparison of differences in results. 62, n. 1, p. 97-128, 2009.

SIMERA, I.; MOHER, D.; HIRST, A.; HOEY, J. *et al.* Transparent and accurate reporting increases reliability, utility, and impact of your research: reporting guidelines and the EQUATOR Network. **BMC Med**, 8, p. 24, Apr 26 2010.

SKREPNEK, G. H. J. P. The contrast and convergence of Bayesian and frequentist statistical approaches in pharmacoeconomic analysis. 25, n. 8, p. 649-664, 2007.

SPIEGELMAN, D.; VANDERWEELE, T. J. J. A. j. o. p. h. Evaluating public health interventions: 6. Modeling ratios or differences? Let the data tell us. 107, n. 7, p. 1087-1091, 2017.

STAERK, L.; SHERER, J. A.; KO, D.; BENJAMIN, E. J. *et al.* Atrial Fibrillation. 120, n. 9, p. 1501-1517, 2017.

STREINER, D. L. Starting at the beginning: an introduction to coefficient alpha and internal consistency. **J Pers Assess**, 80, n. 1, p. 99-103, Feb 2003.

STREINER, D. L.; NORMAN, G. R.; CAIRNEY, J. Health Measurement Scales A practical guide to their development and use. *In: Reliability*: Oxford University Press, 2015.

TANG, E. O.; LAI, C. S.; LEE, K. K.; WONG, R. S. *et al.* Relationship between patients' warfarin knowledge and anticoagulation control. **Ann Pharmacother**, 37, n. 1, p. 34-39, Jan 2003.

TARN, D. M.; HERITAGE, J.; PATERNITI, D. A.; HAYS, R. D. *et al.* Physician communication when prescribing new medications. **Arch Intern Med**, 166, n. 17, p. 1855-1862, Sep 25 2006.

The periodic health examination. Canadian Task Force on the Periodic Health Examination. **Can Med Assoc J**, 121, n. 9, p. 1193-1254, Nov 3 1979.

TONIN, F. S.; ROTTA, I.; MENDES, A. M.; PONTAROLO, R. Network meta-analysis: a technique to gather evidence from direct and indirect comparisons. **Pharm Pract (Granada)**, 15, n. 1, p. 943, Jan-Mar 2017.

UMAN, L. S. Systematic reviews and meta-analyses. **Journal of the Canadian Academy of Child and Adolescent Psychiatry = Journal de l'Academie canadienne de psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent**, 20, n. 1, p. 57-59, 2011/02// 2011.

WATSON, T.; SHANTSILA, E.; LIP, G. Y. H. Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow's triad revisited. **Lancet (London, England)**, 373, n. 9658, p. 155-166, 2009/01// 2009.

WILD, D.; GROVE, A.; MARTIN, M.; EREMENCO, S. *et al.* Principles of Good Practice for the Translation and Cultural Adaptation Process for Patient-Reported Outcomes (PRO) Measures: report of the ISPOR Task Force for Translation and Cultural Adaptation. **Value Health**, 8, n. 2, p. 94-104, Mar-Apr 2005.

WORLD HEALTH, O. Prevention of cardiovascular disease : guidelines for assessment and management of total cardiovascular risk. Geneva: World Health Organization 2007.

YU-KANG, T. Node-Splitting Generalized Linear Mixed Models for Evaluation of Inconsistency in Network Meta-Analysis. **Value in Health**, 19, n. 8, p. 957-963, 2016/12/01/ 2016.

ZENG, X.; ZHANG, Y.; KWONG, J. S.; ZHANG, C. *et al.* The methodological quality assessment tools for preclinical and clinical studies, systematic review and meta-analysis, and clinical practice guideline: a systematic review. **J Evid Based Med**, 8, n. 1, p. 2-10, Feb 2015.

2 CAPÍTULO 2: EFICÁCIA E SEGURANÇA COMPARATIVAS DE NOVOS ANTICOAGULANTES ORAIS EM PACIENTES COM FIBRILAÇÃO ATRIAL E INTERVENÇÃO CORONÁRIA PERCUTÂNEA: UMA META-ANÁLISE DE REDE COM ANÁLISE DE DECISÃO MULTICRITÉRIOINTRODUÇÃO

Publicado em: Mainka FF, Ferreira VL, Mendes AM, Marques GL, Fernandez-Llimos F, Tonin S, Pontarolo R. Safety and Efficacy of Oral Anticoagulants Therapies in Patients With Atrial Fibrillation Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: A Network Meta-Analysis. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2020 Sep;25(5):399-408.

2.1 INTRODUÇÃO

A FA ocorre em 20-40% dos pacientes após cirurgia de revascularização do miocárdio. Cerca de 5 a 15% desses pacientes são submetidos a implante de stent e terapia antitrombótica como principais procedimentos terapêuticos (MICHNIEWICZ; MLODAWSKA; LOPATOWSKA; TOMASZUK-KAZBERUK *et al.*, 2018). Em 2010, 33,5 milhões de pessoas em todo o mundo sofriam de FA, com 1,6 a 5 milhões necessitando de implante de stent e terapia antitrombótica (CHUGH; HAVMOELLER; NARAYANAN; SINGH *et al.*, 2014). Em 2030, estima-se que o número de pacientes com FA na Europa chegue a aproximadamente 14 a 17 milhões, com uma incidência de 120.000 a 215.000 novos casos por ano (ZONIBERISSO; LERCARI; CARAZZA; DOMENICUCCI, 2014). Até o momento não há uma estimativa precisa da incidência e projeção dos dados de FA no Brasil, sendo que até mesmo recomendações da II Diretriz Brasileira de Fibrilação Atrial são baseadas em dados epidemiológicos globais (MAGALHÃES; FIGUEIREDO; CINTRA; SAAD *et al.*, 2016).

A terapia antitrombótica em pacientes com FA submetidos a intervenções coronárias percutâneas (ICP) combina o uso de ACO e terapia antiplaquetária (TPA), com o objetivo de reduzir eventos cardioembólicos e sangramentos. Existem diferentes alternativas de TPA (p. ex. aspirina, clopidogrel, prasugrel, ticagrelor) e ACOs (como os VKA e DOACs)), oferecendo aos médicos uma ampla gama de combinações terapêuticas. No entanto, isso implica no desafio de selecionar o melhor tratamento para cada cenário. Embora a terapia antiplaquetária dupla (DAPT) com inibidor P2Y12 + aspirina ou a terapia tripla que combina DAPT + ACO sejam comumente utilizadas na prática clínica, a terapia tripla foi associada a um aumento de ~50% do risco de sangramento em relação à dupla ou monoterapia (ANGIOLILLO; GOODMAN; BHATT; EIKELBOOM *et al.*, 2016; FAXON; EIKELBOOM; BERGER; HOLMES *et al.*, 2011; MICHNIEWICZ; MLODAWSKA; LOPATOWSKA; TOMASZUK-KAZBERUK *et al.*, 2018).

Após a introdução dos DOACs, um grande número de ensaios clínicos foi realizado para demonstrar o perfil dessas terapias em diferentes condições clínicas

(ARYAL; UKAIGWE; PANDIT; KARMACHARYA *et al.*, 2014; KHAN; ARSHAD; RIAZ; TALLURI *et al.*, 2018; MILLER; GRANDI; SHIMONY; FILION *et al.*, 2012). No entanto, os estudos que avaliam comparativamente os efeitos desses medicamentos são limitados para alguns grupos de pacientes específicos. Até o momento, foram publicadas somente duas meta-análises em rede (NMA) sobre o tópico: uma conduzida por Lopes *et al.* incluindo quatro ECR, recentemente atualizada com um quinto ECR, e outra realizada por Chua *et al.*, incluindo seis ECRs avaliando estratégias antitrombóticas para pós ICP em pacientes de alto risco com FA. Em ambos os estudos, os autores concluíram que a combinação de DOACs mais um inibidor P2Y12 é uma alternativa preferível para esses pacientes (CHUA; CHEN; SHYU; CHENG *et al.*, 2020; LOPES; HONG; HARSKAMP; BHATT *et al.*, 2019; LOPES; HONG; HARSKAMP; BHATT *et al.*, 2020). No entanto, os resultados positivos apresentados por Lopes *et al.* e Chua *et al.*, não responderam à pergunta sobre qual a melhor opção entre os diferentes DOACs.

2.2 OBJETIVOS

2.2.1 OBJETIVO GERAL

Sintetizar as evidências sobre a relação risco-benefício dos tratamentos antitrombóticos e suas combinações em pacientes com fibrilação atrial e intervenção coronária percutânea.

2.2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) Reunir as evidências direta e indireta sobre a eficácia e segurança comparativas dos diferentes tratamentos antitrombóticos disponíveis para pacientes com fibrilação atrial e intervenção coronária percutânea;
- b) Sintetizar quali e quantitativamente os resultados encontrados;
- c) Analisar o risco-benefício dos tratamentos disponíveis e elencar as melhores opções em termos de aceitabilidade

2.3 MÉTODOS

2.3.1 REVISÃO SISTEMÁTICA

2.3.1.1 Critérios de elegibilidade

A revisão sistemática e meta-análise em rede foi conduzida segundo as recomendações da Colaboração Cochrane para revisões sistemáticas e meta-análises e seguindo o checklist PRIMA-NMA – (MCKENZIE; BRENNAN; RYAN; THOMSON *et al.*, 2019).

Os estudos incluídos nessa revisão sistemática foram publicados até novembro de 2019 e para serem selecionados deveriam atender a todos os critérios estabelecidos pelo acrônimo PICOS, descritos a seguir:

1) População

Pacientes adultos (> 18 anos) independente do sexo, com diagnóstico de FA e implante de stent.

2) Intervenção terapêutica

Qualquer terapia antitrombótica com anticoagulante oral direto em combinação com o inibidor P2Y12 em qualquer dose ou regime.

3) Comparador

Terapia antitrombótica com varfarina em combinação com inibidor P2Y12 ou P2Y12 + Aspirina.

4) Outcomes (desfechos)

- Desfechos de segurança (p. ex. hemorragia grave, hemorragia secundária);
- Desfechos de eficácia (p. ex. acidente vascular cerebral, infarto do miocárdio, morte por causas cardiovasculares, trombose de stent).

5) Desenho do estudo – study design

Foram incluídos nesse estudo ECR.

Foram excluídos outros tipos de estudos (estudos observacionais, revisões, ensaios farmacocinéticos, ensaios não randomizados). Além disso, desfechos não clínicos e artigos em caracteres não romanos também foram excluídos.

2.3.2 ESTRATÉGIAS DE BUSCA E SELEÇÃO DOS ESTUDOS

As seguintes bases de dados eletrônicas foram pesquisadas para referências de estudos clínicos: PubMed e Scopus. Bancos de dados de registro de ensaios

(clinicaltrials.gov) e as listas de referência de revisões e estudos incluídos também foram pesquisados manualmente. Os resultados das buscas não foram limitados por nenhum filtro, nem por ano ou país de publicação. A estratégia de busca foi construída utilizando descritores relacionados aos nomes ou classes dos medicamentos; condição do paciente (fibrilação atrial); ensaios clínicos randomizados, utilizando os operadores booleanos AND e OR. A estratégia de busca completa pode ser encontrada no apêndice I.

Após realização das buscas nas bases de dados, as duplicatas foram descartadas. Foi realizada análise dos títulos e resumos de todos os estudos encontrados, seguindo os critérios de inclusão e exclusão, com o objetivo de verificar os estudos relevantes. Dois revisores de forma independente e cega realizaram estas etapas. Uma reunião de consenso foi realizada pelos revisores a fim de observar discrepâncias nas seleções, e qualquer desacordo entre eles foi resolvido por meio de discussão com um terceiro revisor. Em seguida, também de maneira independente, os mesmos dois revisores realizaram a leitura na íntegra dos estudos previamente selecionados. Os registros que não se enquadraram com a proposta desta revisão foram excluídos. Casos de divergências entre revisores foram resolvidos com a participação de um terceiro pesquisador sempre que necessário.

2.3.3 SÍNTESE DE DADOS E AVALIAÇÃO DA QUALIDADE

Informações essenciais dos estudos elegíveis foram extraídas e registradas em tabelas pré-elaboradas no software Excel:

- Identificação dos estudos (desenho do estudo, local de condução, período de condução do estudo, n° de participantes, características da população estudada, presença de financiamento e conflito de interesses);
- Dados basais (tratamento, duração do tratamento, dados sócio demográficos, tipos de stent, tipo de fibrilação atrial, indicação para intervenção coronária percutânea);
- Eficácia (desfechos de acidente vascular cerebral, infarto do miocárdio, morte por causas cardiovasculares, trombose de stent).
- Segurança (desfechos de hemorragia grave, hemorragia secundária).

Para os desfechos de eficácia foram avaliados a capacidade das combinações antitrombóticas em prevenir ou reduzir o número de eventos. Quanto aos desfechos de segurança, foram avaliados a capacidade das combinações antitrombóticas em prevenir ou reduzir os eventos hemorrágicos.

A qualidade metodológica e o risco de viés dos estudos, foram avaliados através da escala de Jadad e o risco de viés da Colaboração Cochrane, respectivamente

O método desenvolvido por Jadad e colaboradores (1996) busca avaliar os domínios de randomização, cegamento e descrição de perdas e exclusão dos ensaios clínicos inclusos no estudo através de cinco perguntas(JADAD; MOORE; CARROLL; JENKINSON *et al.*, 1996):

- 1) O estudo foi descrito como randomizado?
- 2) O método de randomização é adequado?
- 3) O estudo foi descrito como duplo-cego?
- 4) O método de mascaramento foi usado adequadamente?
- 5) Foram descritas as perdas e desistências?

As perguntas devem ser respondidas de forma positiva ou negativa para cada estudo incluso na revisão sistemática, onde cada resposta positiva nas questões 1,3 e 5 soma-se um ponto e, para cada resposta negativa a pontuação é equivalente a zero. Já nas questões 2 e 4 cada resposta positiva soma-se um ponto e, para cada resposta negativa retira-se um ponto. Estudos com pontuações abaixo de três são classificados como de qualidade baixa, com pontuações igual a três de qualidade moderada e aqueles com pontuação superior a três são considerados de qualidade elevada (JADAD; MOORE; CARROLL; JENKINSON *et al.*, 1996).

A colaboração Cochrane disponibiliza uma ferramenta para avaliação de viés de ECR baseada em seis domínios, sendo estes: viés de seleção; viés de performance; viés de detecção; viés de atrito; viés de publicação; outras fontes de viés. Cada domínio é classificado em uma das três categorias: alto risco de viés, baixo risco de viés e risco de viés incerto.

Dentro do domínio viés de seleção é julgado se a geração da sequência aleatória de randomização e o sigilo da alocação foram realizados e, se os métodos utilizados estão descritos. Os vieses de performance e detecção dos estudos são julgados a partir da avaliação do cegamento dos participantes, dos profissionais envolvidos e dos avaliadores de resultados do estudo. O viés de atrito é julgado a

partir da avaliação de desfechos na sua totalidade, em que o autor deve sempre reportar perdas e desistências. O viés de publicação é julgado a partir dos dados publicados, avaliando se esses são seletivos ou não. Outras fontes de vieses busca avaliar se os estudos apresentam algum tipo de conflito de interesse ou patrocínio ou ainda outra fonte de viés não compreendida nos demais domínios (HIGGINS; ALTMAN; GÖTZSCHE; JÜNI *et al.*, 2011).

Todos os dados extraídos e a qualidade metodológica foram realizados por dois avaliadores independentes. Reuniões de consenso foram realizadas para comparar as informações obtidas e corrigir possíveis discordâncias. Um terceiro avaliador participou da discussão em caso de discrepâncias.

O software Review Manager 5.3 possibilitou a criação de imagens que sintetizam a avaliação de risco de viés dos ECR.

2.3.4 META-ANÁLISE EM REDE

A meta-análise em rede, combinando evidência direta e indireta, foi realizada para cada resultado de interesse usando uma estrutura Bayesiana baseada no método de simulação Monte Carlo de Cadeia de Markov e assumindo um parâmetro de heterogeneidade comum para todas as comparações. Foram utilizadas prévias não informativas para a análise. As análises de transitividade foram realizadas comparando as definições de população, intervenções, controle e resultados entre os estudos. Um modelo de consistência foi construído para cada resultado e o tamanho do efeito relativo para cada tratamento é relatado como odds ratio (OR) com intervalos de credibilidade de 95% (CrI). A qualidade do ajuste do modelo foi avaliada usando o desvio residual. Nenhum ajuste para comparações múltiplas foi realizado. A convergência foi alcançada com base na inspeção visual dos gráficos de Brooks-Gelman-Rubin e fator de redução da escala de potencial (PSRF) ($1 < \text{PSRF} \leq 1,05$). A geometria das redes seguiu o nível de complexidade dos estudos primários. Para garantir que não houve divergência entre as comparações diretas e indiretas, e para estimar a robustez da rede, realizamos análises de inconsistência e divisão de nós (valores de $p < 0,05$ indicam inconsistências). Para explorar melhor os resultados e testar sua robustez, antecipamos que uma análise de sensibilidade poderia ser realizada. Quando possível, as análises de sensibilidade foram realizadas reunindo regimes semelhantes (por exemplo, DOACs) em um único nó

(grupo) na rede. As análises foram realizadas usando ADDIS (v. 1.17.6) (HIGGINS; JACKSON; BARRETT; LU *et al.*, 2012; JANSEN; FLEURENCE; DEVINE; ITZLER *et al.*, 2011; LU; ADES, 2004; VAN VALKENHOEF; LU; DE BROCK; HILLEGE *et al.*, 2012; VERONIKI; VASILADIS; HIGGINS; SALANTI, 2013).

Dentre as técnicas gráficas para expressar os ranqueamentos obtidos na meta-análise em rede, a análise da superfície sob a curva de classificação cumulativa (*surface under the cumulative ranking curve analysis - SUCRA*), estimou as probabilidades de classificação para cada resultado a fim de aumentar a precisão da estimativa dos tamanhos de efeito relativos das comparações. Os valores de SUCRA podem variar de 0% a 100% , ou seja, quanto mais próximo de 100% maior as chances de a intervenção contribuir com o desfecho em análise, porém deve se atentar se estão sendo avaliados desfechos positivos ou negativos. (MBUAGBAW; ROCHWERG; JAESCHKE; HEELS-ANDSELL *et al.*, 2017).

2.3.9 Análise de decisão multicritério

A análise multicritério estocástica de aceitabilidade (*stochastic multicriteria acceptability analysis - SMAA*) foi usada como uma extensão da análise de decisão multicritério (MCDA) para estimar o risco-benefício das terapias antitrombóticas no tratamento de pacientes com FA ou ICP. Tanto a comparação de múltiplos tratamentos provenientes da meta-análise em rede quanto a SMAA estimam os efeitos de todos os resultados de forma direta e indireta por meio da aplicação de uma rede de evidências bayesiana. Quando somados, os resultados destas ferramentas são relevantes para apontar os pontos positivos das terapias em análise, permitindo criar uma relação risco-benefício por meio da avaliação qualitativa e quantitativa dos diferentes resultados.

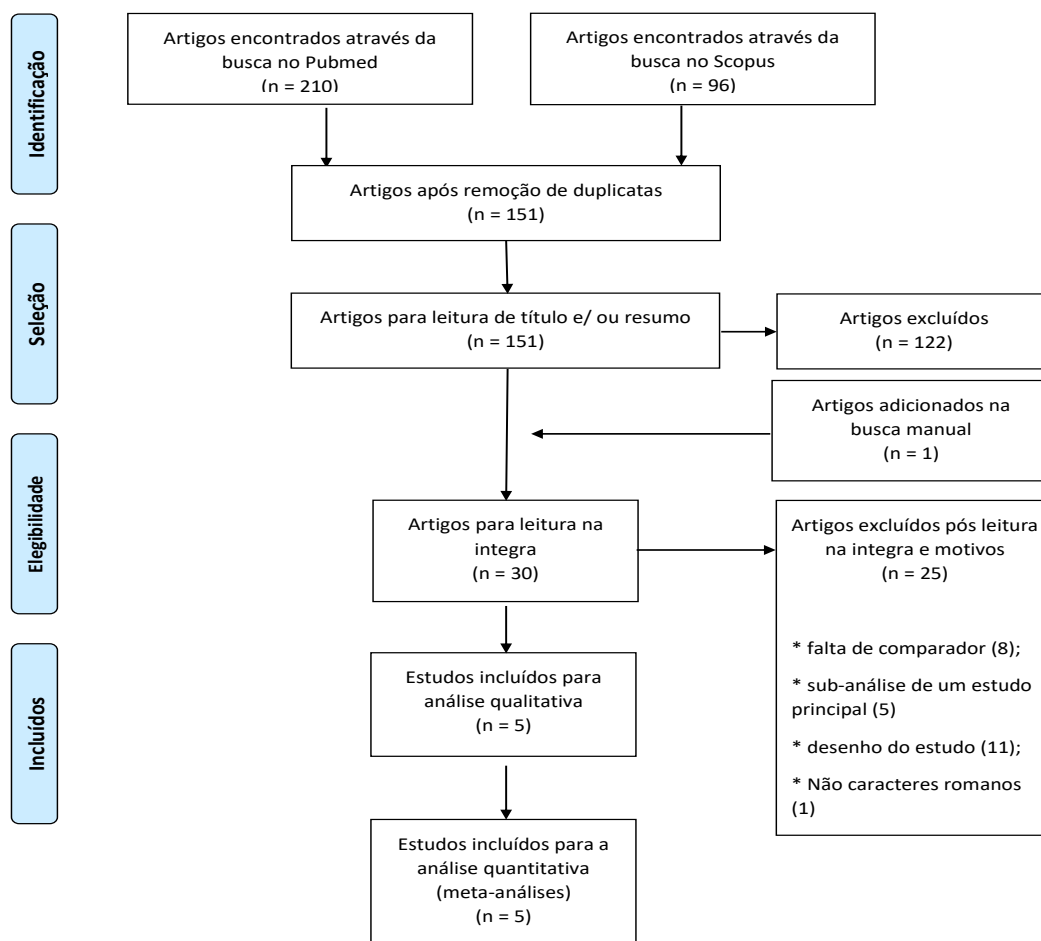
Três critérios de benefício, ou seja, eficácia (infarto do miocárdio, trombose de stent e acidente vascular cerebral) e três critérios de risco, ou seja, segurança (sangramento maior ou clinicamente relevante não maior (ISTH), sangramento maior (TIMI) e sangramento maior ou menor (TIMI)) foram inicialmente considerados. Um modelo contendo todas as terapias foi construído com preferências ausentes (ou seja, sem uma ordem de importância previamente estabelecida para os seis resultados) para fornecer uma breve visão geral das evidências. Diferentes cenários considerando a ordem preferencial de ocorrência dos resultados também foram construídos como parte das análises de sensibilidade. A terapia VKA + DAPT foi

considerada a linha de base do modelo devido ser a intervenção mais presente nos estudos incluídos na meta-análise. Os modelos foram realizados utilizando interações de Monte Carlo com medidas derivadas dos modelos de consistência dos ensaios incluídos no NMA.

2.4 RESULTADOS RESULTADOS DA REVISÃO SISTEMÁTICA E CARACTERÍSTICA DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

A busca sistemática recuperou um total de 151 registros após a remoção de duplicatas, e 122 foram excluídos com base no título e resumos. Após a leitura do texto completo, quatro estudos foram incluídos na revisão sistemática e um registro foi adicionado após a busca manual, resultando em um total de cinco ECRs, a saber: WOEST (DEWILDE; OIRBANS; VERHEUGT; KELDER *et al.*, 2013), PIONEER AF-PCI (GIBSON; MEHRAN; BODE; HALPERIN *et al.*, 2016), RE-DUAL PCI (CANNON; BHATT; OLDGREN; LIP *et al.*, 2017), AUGUSTUS (LOPES; HEIZER; ARONSON; VORA *et al.*, 2019), ENTRUST AF-PCI (VRANCKX; VALGIMIGLI; ECKARDT; TIJSSEN *et al.*, 2019) (FIGURA 5). A listagem de estudos excluídos após a leitura na íntegra está disponível no apêndice II.

FIGURA 5 – FLUXOGRAMA DO PROCESSO DE SELEÇÃO DE ARTIGOS



FONTE: O autor (2020)

Esses ECR foram multicêntricos (realizados em mais de 40 países), publicados entre 2013 e 2019, e incluíram um total de 11.532 pacientes. Os pacientes eram predominantemente do sexo masculino (73,7%), com média de idade de 70,0 (desvio padrão – DP 7,9) anos. A maioria dos estudos teve seguimento de 12 meses, exceto o ensaio AUGUSTUS (LOPES; HEIZER; ARONSON; VORA *et al.*, 2019), em que os pacientes foram acompanhados por seis meses. A maioria dos estudos utilizou os esquemas de estratificação de risco de eventos de tromboembolismo CHA2DS2-VASC (n = 4) e HAS-BLED (n = 3), relatando valores que variam de 3,0-5,0 e 2,0-3,0, respectivamente (LANE; LIP, 2012).

Todos os estudos avaliaram a eficácia e segurança dos anticoagulantes orais associados à terapia antiplaquetária, seja terapia antiplaquetária dupla (inibidor P2Y12 + aspirina) ou terapia antiplaquetária mono plaquetária (inibidor P2Y12). Em quatro estudos, os pesquisadores puderam escolher o inibidor P2Y12. No estudo

WOEST, esta terapia foi limitada ao clopidogrel. No geral, clopidogrel (86%), ticagrelor (6,68%) e prasugrel (0,66%) foram os medicamentos mais comumente avaliados. Os DOACs foram representados por apixabana, rivaroxabana, dabigatrana e edoxabana (um estudo cada) administrados em diferentes doses e regimes de dosagem. O grupo antagonista da vitamina K (AVK) (comparador padrão) foi varfarina usada em doses fixas (INR 2-3).

As principais características dos cinco ensaios incluídos são apresentadas na Tabela 4.

TABELA 4 – CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS NA REVISÃO SISTEMÁTICA

Estudo	Desenho do estudo (nome)	Duração (meses)	N. de pacientes	Média de idade (anos)	% Homens	Terapias	Dose diária (mg)	Tipo del Fibrilação Atrial (%)	Tipo do Stent (%)
Dewilde, 2013	OL ECR (WOEST)	12	279	70,3 ± 7,0	76,7	Antagonista da vitamina K + inibidor P2Y12	(INR 2,0 – 3,0)		S.F 63,5
			284	69,5 ± 8,0	82,4	Antagonista da vitamina K + DAPT	(INR 2,0 – 3,0)	-	S.M 30,5 S.F+B.M 2,4
Gibson, 2016	OL ECR (PIONEER AF-PCI)	12	709	70,4 ± 9,1	74,5	Rivaroxabana + inibidor P2Y12	15mg	Persistente 20,8	S.F 66,0
			709	70,0 ± 9,1	75,5	Rivaroxabana (D.D) + DAPT	2,5mg	Permanente 35,0	S.M 31,8
			706	69,9 ± 8,7	73,4	Antagonista da vitamina K + DAPT	(INR 2,0 – 3,0)	Paroximal 44,1	S.F+B.M 1,9
Cannon, 2017	OL ECR (RE-DUAL PCI)	12	981	71,5 ± 8,9	74,2	Dabigatrana (D.D) + inibidor P2Y12	110mg	Persistente 17,8	S.F 82,6
			763	68,6 ± 7,7	77,6	Dabigatrana (D.D) + inibidor P2Y12	150mg	Permanente 32,6	S.M 14,8
Lopes, 2019	OL ECR (AUGUSTUS)	6	2306	70,4	70,9	Apixabana (D.D) + inibidor P2Y12	(2,5mg – 5mg)		
			2308	70,9	71,1	Antagonista da vitamina K + inibidor P2Y12	(INR 2,0 – 3,0)	-	-
Vranckx, 2019	OL ECR (ENTRUST AF-PCI)	12	751	69 ± 6,0	74,16	Edoxabana + inibidor P2Y12	60 mg	Persistente 9	
			755	70 ± 6,0	74,57	Antagonista da vitamina K + DAPT	(INR 2,0 – 3,0)	Permanente 30,5 Paroximal 50,5	-

FONTE: O autor (2020)

OL, Open Label; ECR, Ensaio Clínico Randomizado; S.F, Stent Farmacológico; S.M, Stent Metálico; DAPT, Dupla terapia antiplaquetária; D.D, Duas Doses (12/12h); Nos tratamentos com AVK a dose

recomendada foi calculada a partir do INR, onde o objetivo era manter o INR alvo (2,0 - 3,0). Os campos de células vazias significam que o estudo não relatou esses dados.

2.4.2 Avaliação da qualidade metodológica por Jadad

A avaliação metodológica pela ferramenta de Jadad revelou um escore médio satisfatório de 3 (Tabela 5)

TABELA 5 – ESCALA DE JADAD

ESTUDO	O ESTUDO FOI DESCRITO COMO RANDOMIZADO ?	A RANDOMIZAÇÃO FOI DESCRITA E É ADEQUADA?	O ESTUDO FOI DUPLO CEGO ?	O CEGAMENTO FOI DESCRITO E É ADEQUADO ?	FORAM DESCRITAS AS PERDAS E EXCLUSÕES ?	TOTAL
Pionner	Sim	Não	Não	NI	Sim	2
Re-dual	Sim	Sim	Não	NI	Sim	3
August s	Sim	Sim	Não	NI	Sim	3
Entrust	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	4
Woeest	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	4
MÉDIA						3

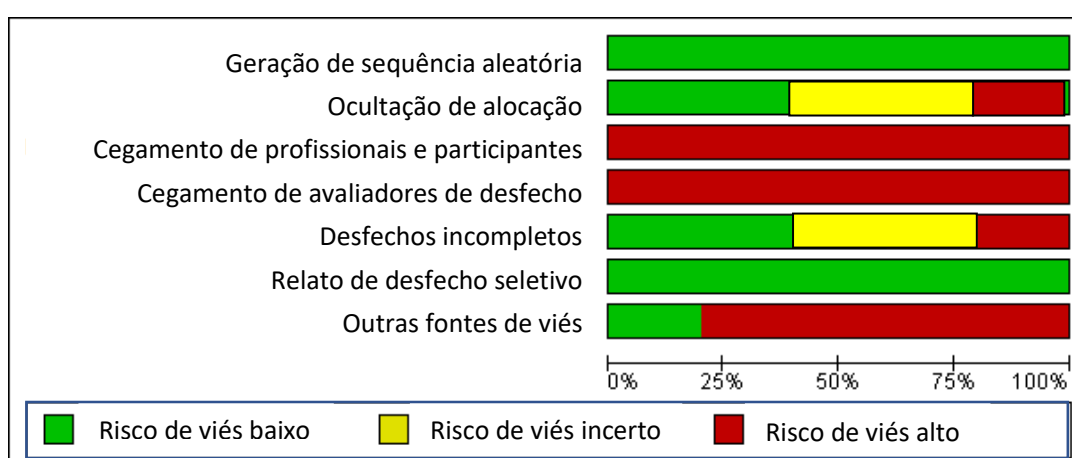
FONTE: O autor (2020). Nota: Pontuação ≥ 3 indica boa qualidade metodológica. NI, Não informado.

2.4.3 Avaliação do risco de viés da Cochrane

Usando a ferramenta Cochrane de risco de viés (FIGURAS 6, 7), todos os estudos foram classificados como tendo um alto risco de viés para o domínio de “cegamento dos participantes e avaliação do pessoal” pois, os pesquisadores estavam cientes das terapias utilizadas pelos pacientes, permitindo-lhes escolher o inibidor P2Y12 (exceto no WOEST, que usava clopidogrel como padrão). Além disso, todos os estudos foram classificados como de alto risco de viés para o domínio “cegamento da avaliação de resultados”, porque os avaliadores de desfecho não foram cegados. A maioria dos ensaios foram financiados pela indústria farmacêutica, sendo julgados como de alto risco de viés para o domínio “outro viés”. Os estudos WOEST e ENTRUST descreveram o processo de “ocultação de alocação” realizado com envelopes lacrados e por meio de uma sequência de alocação computadorizada gerada por um programador externo, respectivamente. Os estudos RE DUAL e PIONEER foram classificados como risco incerto para este domínio devido a metodologia da distribuição de suas amostras não ter sido

relatada, e o estudo AUGUSTUS foi classificado como de alto risco de viés, pois os pacientes foram estratificados de acordo com seu peso. Finalmente, para o domínio “dados de resultados incompletos”, os estudos WOEST e ENTRUST foram julgados como tendo um risco incerto de viés por existir uma ligeira variação nas perdas entre os grupos, mas nenhuma justificativa para as razões de descontinuação do tratamento estava disponível.

FIGURA 6 – AVALIAÇÃO GLOBAL DO RISCO DE VIÉS PELA FERRAMENTA COCHRANE



FONTE: O autor (2020) Adaptado Review Manager

FIGURA 7 – AVALIAÇÃO COMPLETA DO RISCO DE VIÉS PELA FERRAMENTA COCHRANE

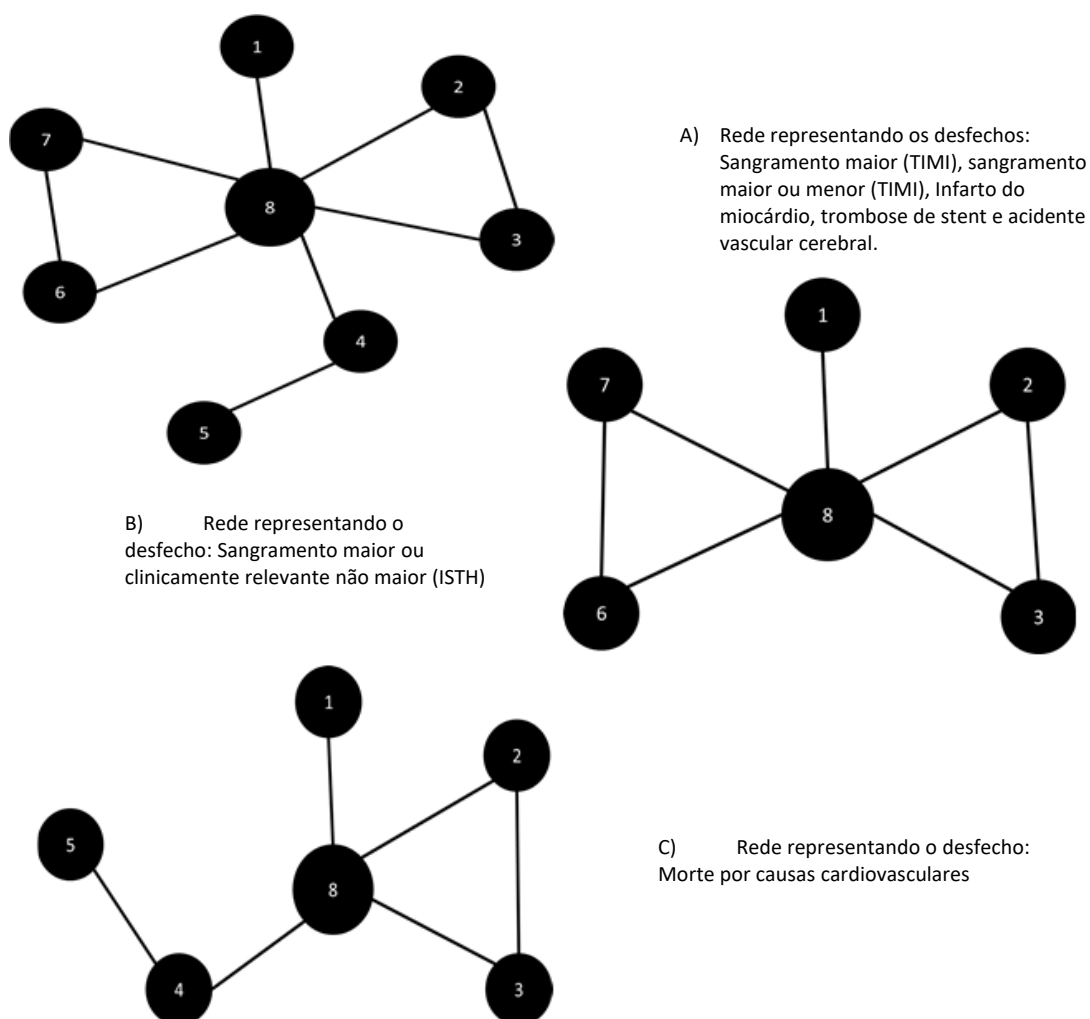
Estudo	Cannon, 2017 - REDUAL	Dewild, 2013 - WOEST	Gibson, 2016 - PIONEER	Lopes, 2019 - AUGUSTUS	Vranckx, 2019 - ENTRUST	Domínio de Risco de Viés
	+	+	+	+	+	Geração da sequência aleatória (viés de seleção)
	+	+	?	-	+	Ocultação de alocação (viés de seleção)
	-	-	-	-	-	Cegamento dos participantes e profissionais (viés de desempenho)
	-	-	-	-	-	Cegamento de avaliadores de desfecho (viés de detecção)
	?	?	-	+	+	Desfechos incompletos (viés de atrito)
	+	+	+	+	+	Relato de desfecho seletivo (viés de publicação)
	-	+	-	-	-	Outras fontes de viés

FONTE: O autor (2020) Adaptado Review Manager Nota: Para cada domínio desta ferramenta (linha) os estudos (colunas) obtiveram as respostas: Baixo risco (círculos em verde) quando cumpriam o quesito do domínio; Alto risco (círculos em vermelho) quando não cumpriam os quesitos; Risco incerto (círculos em amarelo) quando as informações não estavam claras.

2.4.4 Meta-análise em rede

As redes foram construídas para cada um dos sete resultados de interesse: sangramento maior ou clinicamente relevante não maior (ISTH), sangramento maior (TIMI), sangramento maior ou menor (TIMI), morte por causas cardiovasculares, infarto do miocárdio, trombose de stent e acidente vascular cerebral, incluindo todos os cinco estudos sempre que possível (FIGURA 8).

FIGURA 8 - REDES DE COMPARAÇÕES DE TRATAMENTO PARA CADA RESULTADO DE INTERESSE

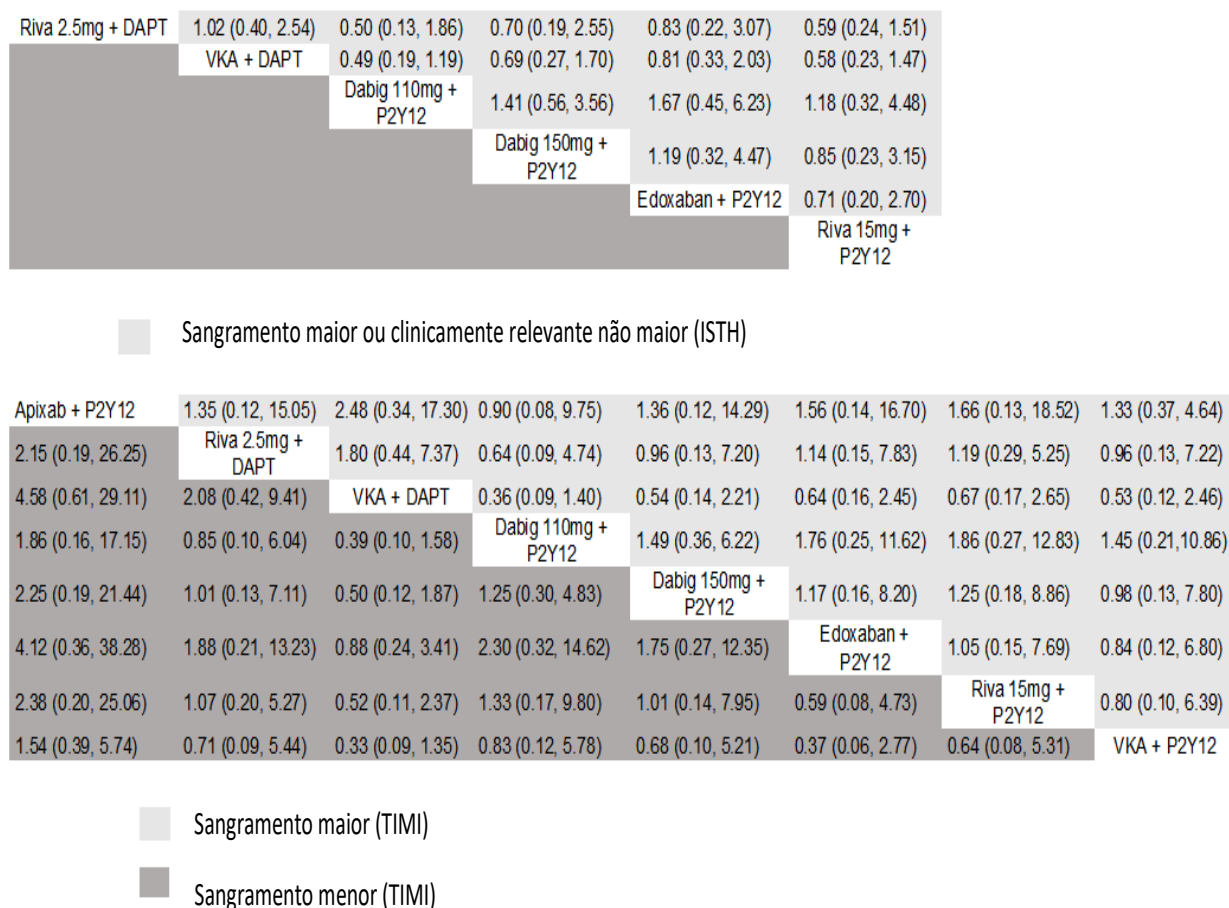


NOTA: As linhas representam a comparação direta entre as terapias. Cada círculo representa uma terapia incluída na rede, sendo, terapia 1 = Edoxab + P2Y12; 2 = Riva 2,5 mg + DAPT; 3 =

Riva 15mg + P2Y12; 4 = VKA + P2Y12; 5 = Apixab + P2Y12; 6 = Dabig 150 mg + P2Y12; 7 = Dabig 110 mg + P2Y12; 8 = VKA + DAPT.

Os modelos de consistência foram realizados para todos os resultados avaliados. Nenhuma diferença significativa entre as diferentes terapias antitrombóticas foi obtida em qualquer cenário (FIGURA 9). No entanto, ao agrupar todos os regimes de DOACs em um único nó (análise de sensibilidade), os resultados demonstraram diferença significativa para o cenário de sangramento maior (TIMI), onde as razões de chances (ORs) foram 0,52 (CrI 95%, 0,32-0,86) para VKA + DAPT em comparação com DOAC + P2Y12 e 0,63 (CrI 95%, 0,30, 1,21) para VKA + DAPT em comparação com VKA + P2Y12. A comparação DOAC + P2Y12 versus VKA + P2Y12 teve um OR de 1,20 (CrI 95%, 0,59, 2,33) para este resultado (FIGURA 10)

FIGURA 9 – ANÁLISE DE COMPARAÇÃO DE TRATAMENTO MÚLTIPLO: TAMANHOS DE EFEITO COMBINADOS PARA CADA RESULTADO DE INTERESSE



Apixab + P2Y12	4.54 (0.37, 57.68)	3.13 (0.49, 22.46)	5.86 (0.64, 61.81)	3.45 (0.34, 36.64)	4.34 (0.42, 48.26)	3.79 (0.31, 50.70)	1.29 (0.42, 4.16)
9.20 (0.66, 127.99)	Riva 2.5mg + DAPT	0.69 (0.13, 3.37)	1.28 (0.16, 10.18)	0.76 (0.08, 6.04)	0.96 (0.11, 8.06)	0.83 (0.18, 3.72)	0.29 (0.03, 2.52)
6.15 (0.74, 55.45)	0.72 (0.16, 2.96)	VKA + DAPT	1.85 (0.55, 6.65)	1.09 (0.27, 4.16)	1.39 (0.33, 5.55)	1.23 (0.24, 6.66)	0.42 (0.09, 1.77)
8.66 (0.75, 106.58)	0.96 (0.14, 6.51)	1.38 (0.38, 4.87)	Dabig 110mg + P2Y12	0.59 (0.15, 2.02)	0.73 (0.11, 4.46)	0.65 (0.08, 5.30)	0.22 (0.03, 1.44)
5.20 (0.44, 72.38)	0.61 (0.08, 4.55)	0.85 (0.22, 3.30)	0.63 (0.17, 2.46)	Dabig 150mg + P2Y12	1.28 (0.18, 8.95)	1.14 (0.14, 10.30)	0.38 (0.05, 2.74)
5.29 (0.45, 63.85)	0.63 (0.08, 4.37)	0.87 (0.22, 3.22)	0.60 (0.10, 4.03)	1.01 (0.14, 6.67)	Edoxaban + P2Y12	0.89 (0.11, 7.89)	0.29 (0.04, 2.35)
7.32 (0.53, 96.91)	0.82 (0.19, 3.24)	1.11 (0.27, 4.98)	0.82 (0.13, 5.84)	1.30 (0.17, 9.25)	1.33 (0.20, 9.52)	Riva 15mg + P2Y12	0.34 (0.03, 3.02)
2.01 (0.59, 7.02)	0.24 (0.02, 2.34)	0.33 (0.05, 1.90)	0.23 (0.03, 2.02)	0.41 (0.04, 3.38)	0.39 (0.04, 3.50)	0.30 (0.03, 2.92)	VKA + P2Y12

■ Trombose de stent

■ Acidente vascular cerebral

Apixab + P2Y12	1.28 (0.32, 5.56)	1.66 (0.52, 5.33)	2.55 (0.66, 10.04)	1.90 (0.47, 7.67)	2.10 (0.53, 8.63)	1.46 (0.37, 6.32)	1.13 (0.61, 2.08)
	Riva 2.5mg + DAPT	1.28 (0.56, 2.95)	1.98 (0.66, 5.74)	1.45 (0.47, 4.44)	1.64 (0.53, 4.88)	1.15 (0.50, 2.62)	0.89 (0.23, 3.06)
		VKA + DAPT	1.54 (0.79, 3.08)	1.15 (0.54, 2.39)	1.28 (0.62, 2.72)	0.90 (0.40, 2.08)	0.69 (0.25, 1.85)
			Dabig 110mg + P2Y12	0.74 (0.37, 1.51)	0.84 (0.30, 2.24)	0.59 (0.21, 1.69)	0.44 (0.13, 1.46)
				Dabig 150mg + P2Y12	1.12 (0.39, 3.27)	0.80 (0.27, 2.42)	0.59 (0.17, 1.99)
					Edoxaban + P2Y12	0.71 (0.23, 2.12)	0.54 (0.15, 1.81)
						Riva 15mg + P2Y12	0.77 (0.20, 2.69)
							VKA + P2Y12

■ Infarto do miocárdio

Apixab + P2Y12	3.19 (0.35, 33.82)	2.51 (0.38, 19.77)	2.71 (0.30, 27.46)	3.60 (0.38, 37.36)	0.95 (0.35, 2.67)
	Riva 2.5mg + DAPT	0.82 (0.24, 2.66)	0.88 (0.16, 4.43)	1.10 (0.34, 3.51)	0.29 (0.03, 2.19)
		VKA + DAPT	1.07 (0.34, 3.35)	1.35 (0.41, 4.46)	0.38 (0.06, 1.87)
			Edoxab + P2Y12	1.28 (0.25, 6.55)	0.35 (0.04, 2.57)
				Riva 15mg + P2Y12	0.27 (0.03, 2.03)
					VKA + P2Y12

■ Morte por causas cardiovasculares

FONTE: o autor (2020)

NOTA: As comparações entre os tratamentos devem ser lidas da esquerda para a direita (ou seja, tratamento 1 vs tratamento 2). A estimativa está na célula em comum entre o tratamento de definição de linha e o tratamento de definição de coluna. Para todos os resultados, valores de odds ratios (CrI 95%) menores que 1 favorecem a ocorrência do resultado no tratamento definido 1. Valores de odds ratios (CrI 95%) maiores que 1 favorecem o resultado para o definido- tratamento 2.

Legenda: VKA + P2Y12, antagonista da vitamina K + inibidor P2Y12; VKA + DAPT, antagonista da vitamina K + inibidor P2Y12 + aspirina; Apixab + P2Y12, apixaban + inibidor P2Y12; Dabig 110mg + inibidor P2Y12, dabigatrana 110mg + inibidor P2Y12; Dabig 150mg + inibidor P2Y12, dabigatrana

150mg + inibidor P2Y12; Riva 2,5 mg + DAPT, rivaroxabana 2,5 mg + inibidor P2Y12 + aspirina; Riva 15mg + inibidor P2Y12, rivaroxabana 15mg + inibidor P2Y12; Edoxab + inibidor P2Y12, edoxaban + inibidor P2Y12.

FIGURA 10 – ANÁLISE DE COMPARAÇÃO DE TRATAMENTO MÚLTIPLO (ANÁLISE DE SENSIBILIDADE): TAMANHOS DE EFEITO COMBINADOS PARA CADA RESULTADO DE INTERESSE

VKA + DAPT	0.70 (0.49, 1.04)	1.03 (0.51, 2.15)
0.52 (0.32, 0.86)	NOAC + P2Y12	1.46 (0.79, 2.77)
0.63 (0.30, 1.21)	1.20 (0.59, 2.33)	VKA + P2Y12

■ Sangramento maior ou clinicamente relevante não maior (ISTH)

■ Sangramento maior (TIMI)

VKA + DAPT	0.52 (0.25, 1.06)	0.54 (0.19, 1.48)
	NOAC + P2Y12	1.04 (0.38, 2.83)
		VKA + P2Y12

■ Sangramento menor (TIMI)

VKA + DAPT	1.03 (0.51, 2.01)	0.85 (0.29, 1.91)
1.10 (0.77, 1.58)	NOAC + P2Y12	0.82 (0.32, 1.70)
1.10 (0.64, 1.81)	1.01 (0.63, 1.56)	VKA + P2Y12

■ Morte por causas cardiovasculares

■ Infarto do miocárdio

VKA + DAPT	1.17 (0.59, 2.27)	0.99 (0.35, 2.47)
0.88 (0.43, 1.73)	NOAC + P2Y12	0.86 (0.33, 2.01)
1.09 (0.33, 2.98)	1.26 (0.40, 3.23)	VKA + P2Y12

■ Trombose de stent

■ Acidente vascular cerebral

FONTE: o autor (2020)

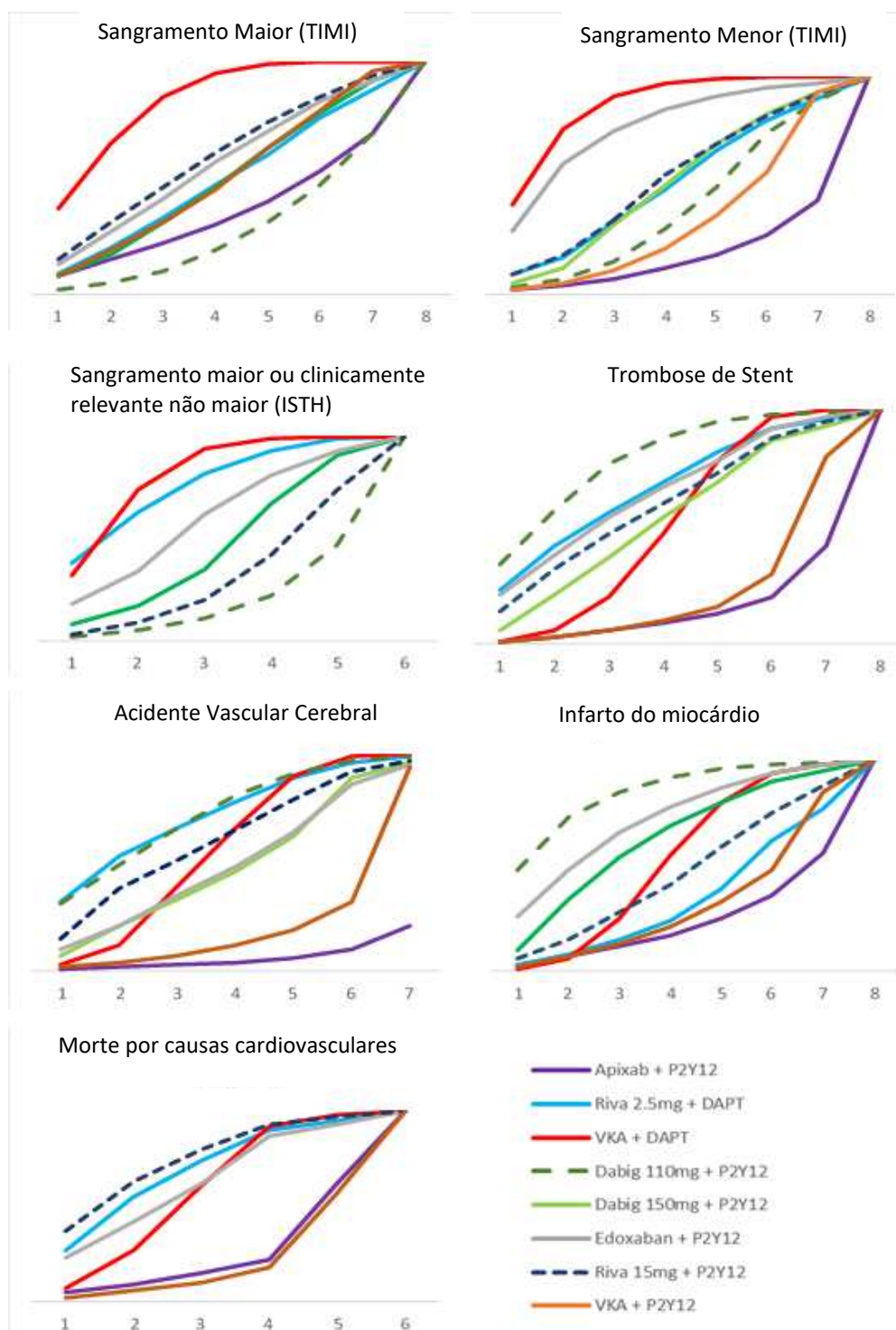
Nota: As comparações entre os tratamentos devem ser lidas da esquerda para a direita (ou seja, tratamento 1 vs tratamento 2). A estimativa está na célula em comum entre o tratamento de definição de linha e o tratamento de definição de coluna. Para todos os resultados, valores de odds ratios (CrI 95%) menores que 1 favorecem a ocorrência do resultado no tratamento definido 1. Valores de odds ratios (CrI 95%) maiores que 1 favorecem o resultado para o definido- tratamento 2.

Legenda: VKA + inibidor P2Y12, antagonista da vitamina K + inibidor P2Y12; VKA + DAPT, antagonista da vitamina K + inibidor P2Y12 + aspirina; DOAC + inibidor P2Y12, anticoagulantes orais direto + inibidor P2Y12.

2.4.5 AVALIAÇÃO DA SUPERFÍCIE SOB A ANÁLISE CUMULATIVA DA CURVA (SUCRA)

As análises SUCRA das redes que avaliam regimes individuais demonstraram VKA + DAPT com maiores probabilidades de ser a terapia menos segura para os desfechos maiores ou clinicamente relevantes não maiores (ISTH) (80% de chances) e sangramento maior e menor (TIMI) (83 % e 86%, respectivamente). Dabigatrana 110mg + inibidor P2Y12 foi a opção mais segura para os resultados de hemorragia maior ou não maior clinicamente relevante (TIMI) (16%). Para os desfechos de morte por causas cardiovasculares, a rivaroxabana 15 mg + inibidor P2Y12 apresentou 74% de probabilidade de ser a pior opção, enquanto VKA + inibidor P2Y12 foi considerada uma alternativa mais eficaz para prevenir esse desfecho (18%). Para infarto do miocárdio, trombose de stent e acidente vascular cerebral, apixaban + inibidor P2Y12 foi considerado a opção mais segura, com menor chance de causar esses desfechos (22%, 13% e 6%, respectivamente) (FIGURA 11).

FIGURA 11 – SUPERFÍCIE SOB A ANÁLISE CUMULATIVA DA CURVA (SUCRA)



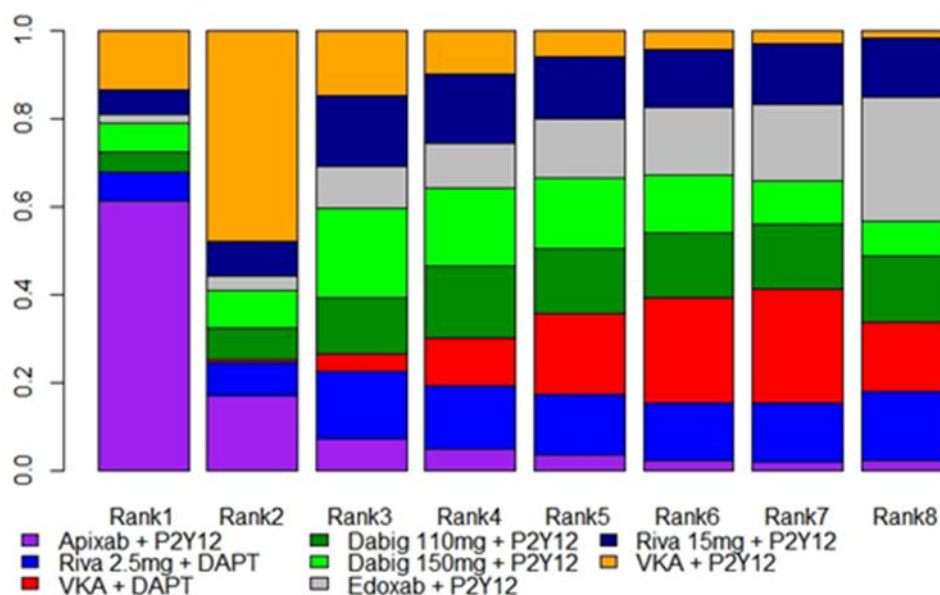
Nota: SUCRA é a razão inversa da frequência cumulativa do ranking de probabilidade, onde quanto maior a área abaixo da curva maior a probabilidade de a terapia avaliada gerar determinado resultado.

Legenda: Apixab + P2Y12 = apixaban + inibidor P2Y12; Riva 2,5mg + DAPT = rivaroxabana 2,5mg + aspirina + inibidor P2Y12; VKA + DAPT = antagonista da vitamina K + aspirina + inibidor P2Y12; Dabig 110mg + P2Y12 = dabigatrana 110mg + inibidor P2Y12; Dabig 150mg + P2Y12 = dabigatrana 150mg + inibidor P2Y12; Edoxaban + P2Y12 = Edoxaban + inibidor P2Y12; Riva 15mg + P2Y12 = Rivaroxabana 15mg + inibidor P2Y12; VKA + P2Y12 = antagonista da vitamina K + inibidor P2Y12.

2.4.6 AVALIAÇÃO DA ANÁLISE DE DECISÃO MULTICRITÉRIO

O rank da análise multicritério estocástica de aceitabilidade considerando os resultados de eficácia e segurança com preferências ausentes é ilustrada na figura 12. O cenário de preferências ausentes favoreceu o uso de apixaban + P2Y12 (61%), enquanto edoxaban + P2Y12 (28%) e VKA + DAPT (26%) foram consideradas as piores opções. Os resultados da análise multicritério estocástica de aceitabilidade em diferentes cenários estão disponíveis no apêndice III. Ao considerar o sangramento maior como o desfecho mais importante, seguido por (na ordem) sangramento maior ou menor, infarto do miocárdio, trombose de stent e acidente vascular cerebral, apixaban + P2Y12 continuou a ser a melhor alternativa (50,5% de chance), enquanto VKA + P2Y12 e edoxaban + P2Y12 continuou sendo as piores opções (35% e 30%, respectivamente).

FIGURA 12 – RANK DA ANÁLISE MULTICRITÉRIO ESTOCÁSTICA DE ACEITABILIDADE



FONTE: O autor (2020). Nota: Cada medicamento tem a probabilidade de ser o melhor tratamento (Rank 1) ou o pior tratamento (Rank 8) considerando em geral seus benefícios e riscos.

2.5 DISCUSSÃO

Neste estudo, foi possível sintetizar e atualizar as evidências disponíveis sobre a eficácia e segurança de oito terapias antitrombóticas por meio de uma revisão sistemática com meta-análise em rede incluindo cinco estudos. Além disso, uma MCDA via SMAA foi conduzida para pesar os riscos e benefícios do tratamento de acordo com os regimes.

O uso de terapia anticoagulante e antiplaquetária durante o manejo de doenças cardiovasculares tem sido associado a melhorias nos desfechos clínicos em curto e longo prazos. No entanto, ao considerar terapias anticoagulantes para pacientes com FA, deve-se equilibrar a redução do risco de tromboembolismo que essas terapias oferecem com o risco de sangramento e acidente vascular cerebral (TANAKA-ESPOSITO; CHUNG, 2015). Infelizmente, não existe um consenso sobre a melhor abordagem terapêutica. As diretrizes clínicas sugerem o uso de terapia antiplaquetária dupla com clopidogrel e aspirina, ou terapia dupla combinando um agente antiplaquetário e um anticoagulante oral, ou mesmo terapia tripla (JANUARY; WANN; ALPERT; CALKINS *et al.*, 2014; KIRCHHOF; BENUSSI; KOTECHA;

AHLSSON *et al.*, 2016a). A II diretriz brasileira de fibrilação atrial faz recomendações para pacientes com FA não valvar em função do escore obtido no CHA₂DS₂-VASc, onde pacientes com CHA₂DS₂-VASc igual a zero não têm indicação de terapia antitrombótica, igual a 1, podem ter a terapia antitrombótica instituída, levando-se em consideração o risco de sangramento e as preferências do paciente e para pacientes com escore CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 têm indicação de terapia antitrombótica, porém não deixa claro sobre a associação de anticoagulante com antiagregante plaquetário (MAGALHÃES; FIGUEIREDO; CINTRA; SAAD *et al.*, 2016).

Depois de 2013, o uso de monoterapia antiplaquetária (por exemplo, aspirina ou clopidogrel) tem sido raramente recomendado, com base nos achados do estudo WOEST, o primeiro ECR a avaliar a segurança da terapia ACO + inibidor da P2Y₁₂ (com e sem aspirina) em pacientes que passaram pelo procedimento de IPC. Os autores demonstraram que ao associar aspirina houve um aumento das taxas de sangramento [Hazard Ratio (HR) 0,36 (95% IC 0,26 – 0,50)] e mortalidade [HR 0,39 (95% IC 0,16 – 0,93)] (DEWILDE; OIRBANS; VERHEUGT; KELDER *et al.*, 2013). Da mesma forma, a terapia tripla em pacientes com FA também está associada a um risco três vezes maior de sangramento não fatal e fatal, em comparação com a monoterapia com varfarina. Além disso, a frequência de interrupção da terapia tripla é alta, com uma estimativa de 250.000 pacientes em interrupção temporária a cada ano na América do Norte (DOHERTY; GLUCKMAN; HUCKER; JANUZZI *et al.*, 2017; HANSEN; SØRENSEN; CLAUSEN; FOG-PETERSEN *et al.*, 2010).

A introdução gradual ao longo da última década dos DOACs para serem usados em diferentes condições cardiovasculares objetivou um regime de dose fixa mais conveniente em comparação com as terapias anteriores. Os DOACs têm muitas vantagens teóricas sobre a varfarina, incluindo eficácia comparável ou superior em populações de ensaios clínicos (por exemplo, em FA, risco reduzido de acidente vascular cerebral, tromboembolismo, mortalidade por todas as causas) e redução dos requisitos de monitoramento terapêutico (ANGELIS; KANAVOS, 2017; COHEN; HILL; LUO; MASSERIA *et al.*, 2018; LIP; MITCHELL; LIU; LIU *et al.*, 2016; MAURA; BILLIONNET; DROUIN; WEILL *et al.*, 2019; MORGAN; JOSHY; SCHAFFER; LABA *et al.*, 2018; YUAN, 2018).

Até o momento, somente cinco ECRs avaliando o uso de DOAC mais inibidor P2Y₁₂ em pacientes com FA submetidos a IPC foram realizados. As meta-análises em rede publicadas por Lopes *et al.* (LOPES; HONG; HARKAMP; BHATT *et al.*,

2019) e Chua et al.(CHUA; CHEN; SHYU; CHENG *et al.*, 2020) incluíram cinco e seis ensaios, respectivamente que avaliaram os DOACs. A abordagem metodológica utilizada pelos autores considerou que as intervenções tinham um perfil clínico semelhante, permitindo que fossem agrupadas em um único nó na rede (ou seja, DOACs). Como conclusão, a combinação de DOACs associada a um inibidor P2Y12 foi relacionada com menos complicações hemorrágicas em comparação com VKA mais DAPT. Em nossas análises de sensibilidade, ao reunir os regimes em um grupo da rede, obtivemos resultados semelhantes a estes autores. No entanto, quando análises individualizadas foram realizadas, o SUCRA e SMAA demonstraram algumas tendências entre os regimes de medicamentos que podem contribuir para um processo de tomada de decisão mais acurado. Estes resultados podem ser relevantes para prescritores e pacientes especialmente quando considerados fatores econômicos e até mesmo adesão terapêutica no processo de tomada de decisão.

Na maioria dos desfechos avaliados, apixabana + inibidor P2Y12 apresentou maior probabilidade de ser a melhor alternativa. Isso ficou evidente no SMAA, onde essa associação apresentou a maior relação risco-benefício. Nossos achados são consistentes com os relatados na literatura comparando a eficácia do apixaban com a varfarina em pacientes com FA sem stent (COHEN; HILL; LUO; MASSERIA *et al.*, 2018; GRANGER; ALEXANDER; MCMURRAY; LOPES *et al.*, 2011). Neste estudo, o apixaban levou a uma redução de 21% no risco de acidente vascular cerebral ou embolia sistêmica, diminuiu em 31% as chances de sangramento importante e causou 11% a menos de mortes em comparação com VKA (GRANGER; ALEXANDER; MCMURRAY; LOPES *et al.*, 2011). O estudo AUGUSTUS e uma análise de risco (sangramento) e benefício (eventos isquêmicos) ao longo do tempo também demonstraram que a terapia com apixabana + inibidor P2Y12 é preferida em relação ao VKA. O uso de aspirina de forma aguda e por até 30 dias, resulta em um aumento significativo do sangramento sem redução dos eventos isquêmicos graves(ALEXANDER; WOJDYLA; VORA; THOMAS *et al.*, 2020; LOPES; HEIZER; ARONSON; VORA *et al.*, 2019).

Em dados de mundo real, o apixabana também demonstrou risco significativamente menor de AVC e embolia sistêmica, sangramento importante e hospitalizações em comparação com rivaroxabana e varfarina, e uma tendência para melhores resultados em comparação com dabigatrana em pacientes com FA não valvar, incluindo idosos (AMIN; KESHISHIAN; TROCIO; DINA *et al.*, 2018;

DEITELZWEIG; FARMER; LUO; LI *et al.*, 2018; DEITELZWEIG; LUO; GUPTA; TROCIO *et al.*, 2017; GRAHAM; BARO; ZHANG; LIAO *et al.*, 2019). O uso de apixabana em vez de VKA para prevenção de AVC também foi associado a uma redução considerável em eventos cardiovasculares (HIMMLER; MÜLLER; OSTWALD; SEDDIK *et al.*, 2019). Uma análise de custo-efetividade com base em dados do mundo real de uma meta-análise em rede (sistema de saúde holandês) também mostrou que a apixabana é custo-efetiva em relação a outros anticoagulantes incluindo VKA e DOACs (DE JONG; GROENEVELD; STEVANOVIC; RILA *et al.*, 2019).

Em nossas análises, encontramos ainda a dabigatrana 110mg + inibidor P2Y12 também como um regime promissor (logo após a apixabana) para os resultados de AVC, infarto do miocárdio e trombose de stent. Esses resultados podem ser explicados pela meia-vida prolongada da dabigatrana. O regime de duas vezes ao dia proporciona menor variação na ativação do anticoagulante, e o mecanismo seletivo de inibição da trombina pode reduzir o risco de sangramento (CONNOLLY; EZEKOWITZ; YUSUF; EIKELBOOM *et al.*, 2009).

Edoxabana + inibidor P2Y12 e VKA + DAPT foram considerados as piores opções. No estudo ENTRUST, a associação edoxabana + inibidor P2Y12 levou a mais mortes cardiovasculares, trombose de stent e infarto do miocárdio, embora os resultados não tenham sido estatisticamente significativos em comparação com VKA. Para o resultado primário de eficácia (morte cardiovascular, acidente vascular cerebral, evento embólico sistêmico, infarto do miocárdio ou trombose de stent), a razão de risco foi 1,06 [CrI 95% 0,71-1,69] (VRANCKX; VALGIMIGLI; ECKARDT; TIJSSEN *et al.*, 2019). Outras comparações diretas anteriores também demonstraram que a edoxabana apresenta um perfil semelhante à varfarina no que diz respeito à prevenção de AVC ou embolia sistêmica em pacientes com FA, mas menos risco de sangramento maior por sangramento e acidente vascular cerebral hemorrágico (GIUGLIANO; RUFF; BRAUNWALD; MURPHY *et al.*, 2013). No entanto, é necessário cautela durante a prescrição da edoxabana, especialmente considerando pacientes de alto risco.

Embora tenhamos sido capazes de demonstrar pequenas diferenças clínicas entre os regimes antitrombóticos avaliados, as comparações diretas entre DOACs são limitadas. Outros ECRs bem desenhados comparando diretamente essas terapias, especialmente apixabana e dabigatrana, são necessários para fortalecer a

evidência e apoiar as recomendações para seu uso na prática clínica. Além disso, estudos do mundo real, análises de custo-efetividade e conveniência devem ser realizados para melhorar as diretrizes clínicas de FA.

Esse estudo apresenta algumas limitações. Embora a meta-análise em rede seja um método robusto para síntese de evidências, o ideal seria as comparações diretas entre todas as intervenções, visto que as comparações diretas são mais embasadas/robustas. Contudo, a ausência de comparações diretas para todas as intervenções está diretamente relacionada ao número limitado de estudos presentes na literatura. Esses ensaios não são completamente homogêneos (por exemplo, algumas variações nas características da população e acompanhamento do ensaio), exigindo atenção à generalização dos dados. No entanto, nossas redes foram consideradas robustas e as análises de sensibilidade não mostraram diferenças significativas em relação aos resultados originais. Nenhuma outra análise sobre os esquemas de estratificação de risco do paciente de eventos de tromboembolismo foi possível, dada a ausência de relatórios padrão de resultados. A meta-análise e as avaliações farmacoeconômicas são frequentemente utilizadas como diretrizes no processo de incorporação de novas terapias, porém, na aplicação no mundo real, tanto o conhecimento teórico e prático do prescritor quanto as preferências do paciente devem ser levados em consideração, pois, além dos custos, a adesão e o conforto do paciente são de suma importância para o sucesso da terapia, principalmente nos casos em que não haja diferenças relevantes na segurança e eficácia das terapias que justifiquem sua troca.

2.6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Apixabana + inibidor P2Y12 mostrou um perfil clínico ligeiramente melhor para o tratamento de pacientes com FA submetidos a ICP. Edoxabana + inibidor P2Y12 é provavelmente a alternativa menos segura e que deve ser prescrita com cautela. Análises de custo minimização são recomendadas para fortalecer as evidências encontradas. Entretanto, a escolha terapêutica do regime antitrombótico deve considerar, entre outros, os riscos de tromboembolismo, hemorragia e acidente vascular cerebral, preferências do paciente, acesso e custos do tratamento.

REFERÊNCIAS CAP 02

ALEXANDER, J. H.; WOJDYLA, D.; VORA, A. N.; THOMAS, L. *et al.* Risk/Benefit Tradeoff of Antithrombotic Therapy in Patients With Atrial Fibrillation Early and Late After an Acute Coronary Syndrome or Percutaneous Coronary Intervention: Insights From AUGUSTUS. **Circulation**, 141, n. 20, p. 1618-1627, May 19 2020.

AMIN, A.; KESHISHIAN, A.; TROCIO, J.; DINA, O. *et al.* A Real-World Observational Study of Hospitalization and Health Care Costs Among Nonvalvular Atrial Fibrillation Patients Prescribed Oral Anticoagulants in the U.S. Medicare Population. **J Manag Care Spec Pharm**, 24, n. 9, p. 911-920, Sep 2018.

ANGELIS, A.; KANAVOS, P. Multiple Criteria Decision Analysis (MCDA) for evaluating new medicines in Health Technology Assessment and beyond: The Advance Value Framework. **Soc Sci Med**, 188, p. 137-156, Sep 2017.

ANGIOLILLO, D. J.; GOODMAN, S. G.; BHATT, D. L.; EIKELBOOM, J. W. *et al.* Antithrombotic Therapy in Patients With Atrial Fibrillation Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: A North American Perspective-2016 Update. **Circ Cardiovasc Interv**, 9, n. 11, Nov 2016.

ARYAL, M. R.; UKAIGWE, A.; PANDIT, A.; KARMACHARYA, P. *et al.* Meta-analysis of efficacy and safety of rivaroxaban compared with warfarin or dabigatran in patients

undergoing catheter ablation for atrial fibrillation. **Am J Cardiol**, 114, n. 4, p. 577-582, Aug 15 2014.

CANNON, C. P.; BHATT, D. L.; OLDGREN, J.; LIP, G. Y. H. *et al.* Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran after PCI in Atrial Fibrillation. 377, n. 16, p. 1513-1524, 2017.

CHUA, S. K.; CHEN, L. C.; SHYU, K. G.; CHENG, J. J. *et al.* Antithrombotic Strategies in Patients with Atrial Fibrillation Following Percutaneous Coronary Intervention: A Systemic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. **J Clin Med**, 9, n. 4, Apr 8 2020.

CHUGH, S. S.; HAVMOELLER, R.; NARAYANAN, K.; SINGH, D. *et al.* Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. **Circulation**, 129, n. 8, p. 837-847, Feb 25 2014.

COHEN, A. T.; HILL, N. R.; LUO, X.; MASSERIA, C. *et al.* A systematic review of network meta-analyses among patients with nonvalvular atrial fibrillation: A comparison of efficacy and safety following treatment with direct oral anticoagulants. **Int J Cardiol**, 269, p. 174-181, Oct 15 2018.

CONNOLLY, S. J.; EZEKOWITZ, M. D.; YUSUF, S.; EIKELBOOM, J. *et al.* Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. **N Engl J Med**, 361, n. 12, p. 1139-1151, Sep 17 2009.

DE JONG, L. A.; GROENEVELD, J.; STEVANOVIC, J.; RILA, H. *et al.* Cost-effectiveness of apixaban compared to other anticoagulants in patients with atrial fibrillation in the real-world and trial settings. **PLoS One**, 14, n. 9, p. e0222658, 2019.

DEITELZWEIG, S.; FARMER, C.; LUO, X.; LI, X. *et al.* Comparison of major bleeding risk in patients with non-valvular atrial fibrillation receiving direct oral anticoagulants in the real-world setting: a network meta-analysis. **Curr Med Res Opin**, 34, n. 3, p. 487-498, Mar 2018.

DEITELZWEIG, S.; LUO, X.; GUPTA, K.; TROCIO, J. *et al.* Comparison of effectiveness and safety of treatment with apixaban vs. other oral anticoagulants among elderly nonvalvular atrial fibrillation patients. **Curr Med Res Opin**, 33, n. 10, p. 1745-1754, Oct 2017.

DEWILDE, W. J.; OIRBANS, T.; VERHEUGT, F. W.; KELDER, J. C. *et al.* Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. **Lancet**, 381, n. 9872, p. 1107-1115, Mar 30 2013.

DOHERTY, J. U.; GLUCKMAN, T. J.; HUCKER, W. J.; JANUZZI, J. L., Jr. *et al.* 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Periprocedural Management of Anticoagulation in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology Clinical Expert Consensus Document Task Force. **J Am Coll Cardiol**, 69, n. 7, p. 871-898, Feb 21 2017.

FAXON, D. P.; EIKELBOOM, J. W.; BERGER, P. B.; HOLMES, D. R. *et al.* Consensus document: antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation undergoing coronary stenting. A North-American perspective. **Thromb Haemost**, 106, n. 4, p. 572-584, Oct 2011.

GIBSON, C. M.; MEHRAN, R.; BODE, C.; HALPERIN, J. *et al.* Prevention of Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing PCI. 375, n. 25, p. 2423-2434, 2016.

GIUGLIANO, R. P.; RUFF, C. T.; BRAUNWALD, E.; MURPHY, S. A. *et al.* Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. **N Engl J Med**, 369, n. 22, p. 2093-2104, Nov 28 2013.

GRAHAM, D. J.; BARO, E.; ZHANG, R.; LIAO, J. *et al.* Comparative Stroke, Bleeding, and Mortality Risks in Older Medicare Patients Treated with Oral Anticoagulants for Nonvalvular Atrial Fibrillation. **Am J Med**, 132, n. 5, p. 596-604.e511, May 2019.

GRANGER, C. B.; ALEXANDER, J. H.; MCMURRAY, J. J.; LOPES, R. D. *et al.* Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. **N Engl J Med**, 365, n. 11, p. 981-992, Sep 15 2011.

HANSEN, M. L.; SØRENSEN, R.; CLAUSEN, M. T.; FOG-PETERSEN, M. L. *et al.* Risk of Bleeding With Single, Dual, or Triple Therapy With Warfarin, Aspirin, and Clopidogrel in Patients With Atrial Fibrillation. **Archives of Internal Medicine**, 170, n. 16, p. 1433-1441, 2010.

HIGGINS, J. P.; JACKSON, D.; BARRETT, J. K.; LU, G. *et al.* Consistency and inconsistency in network meta-analysis: concepts and models for multi-arm studies. **Res Synth Methods**, 3, n. 2, p. 98-110, Jun 2012.

HIGGINS, J. P. T.; ALTMAN, D. G.; GØTZSCHE, P. C.; JÜNI, P. *et al.* The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. 343, p. d5928, 2011.

HIMMLER, S.; MÜLLER, M.; OSTWALD, D.; SEDDIK, A. *et al.* Long-term health benefits of stroke prevention with apixaban versus vitamin K antagonist warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation in Germany: a population-based modelling study. **Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res**, 19, n. 2, p. 223-230, Apr 2019.

JADAD, A. R.; MOORE, R. A.; CARROLL, D.; JENKINSON, C. *et al.* Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? **Control Clin Trials**, 17, n. 1, p. 1-12, Feb 1996.

JANSEN, J. P.; FLEURENCE, R.; DEVINE, B.; ITZLER, R. *et al.* Interpreting indirect treatment comparisons and network meta-analysis for health-care decision making: report of the ISPOR Task Force on Indirect Treatment Comparisons Good Research Practices: part 1. **Value Health**, 14, n. 4, p. 417-428, Jun 2011.

JANUARY, C. T.; WANN, L. S.; ALPERT, J. S.; CALKINS, H. *et al.* 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 Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. **J Am Coll Cardiol**, 64, n. 21, p. e1-76, Dec 2 2014.

KHAN, S. U.; ARSHAD, A.; RIAZ, I. B.; TALLURI, S. *et al.* Meta-Analysis of the Safety and Efficacy of the Oral Anticoagulant Agents (Apixaban, Rivaroxaban, Dabigatran) in Patients With Acute Coronary Syndrome. **Am J Cardiol**, 121, n. 3, p. 301-307, Feb 1 2018.

KIRCHHOF, P.; BENUSSI, S.; KOTECHEA, D.; AHLSSON, A. *et al.* 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. **Europace**, 18, n. 11, p. 1609-1678, Nov 2016a.

LANE, D. A.; LIP, G. Y. H. Use of the CHA₂DS₂-VASc and HAS-BLED Scores to Aid Decision Making for Thromboprophylaxis in Nonvalvular Atrial Fibrillation. 126, n. 7, p. 860-865, 2012.

LIP, G. Y.; MITCHELL, S. A.; LIU, X.; LIU, L. Z. *et al.* Relative efficacy and safety of non-Vitamin K oral anticoagulants for non-valvular atrial fibrillation: Network meta-analysis comparing apixaban, dabigatran, rivaroxaban and edoxaban in three patient subgroups. **Int J Cardiol**, 204, p. 88-94, Feb 1 2016.

LOPES, R. D.; HEIZER, G.; ARONSON, R.; VORA, A. N. *et al.* Antithrombotic Therapy after Acute Coronary Syndrome or PCI in Atrial Fibrillation. 380, n. 16, p. 1509-1524, 2019.

LOPES, R. D.; HONG, H.; HARSKAMP, R. E.; BHATT, D. L. *et al.* Safety and Efficacy of Antithrombotic Strategies in Patients With Atrial Fibrillation Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: A Network Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. **JAMA Cardiol**, 4, n. 8, p. 747-755, Aug 1 2019.

LOPES, R. D.; HONG, H.; HARSKAMP, R. E.; BHATT, D. L. *et al.* Optimal Antithrombotic Regimens for Patients With Atrial Fibrillation Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: An Updated Network Meta-analysis. **JAMA Cardiol**, 5, n. 5, p. 1-8, Feb 26 2020.

LU, G.; ADES, A. E. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. **Stat Med**, 23, n. 20, p. 3105-3124, Oct 30 2004.

MARSH, K.; LANITIS, T.; NEASHAM, D.; ORFANOS, P. *et al.* Assessing the value of healthcare interventions using multi-criteria decision analysis: a review of the literature. **PharmacoEconomics**, 32, n. 4, p. 345-365, 2014/04// 2014.

MAURA, G.; BILLIONNET, C.; DROUIN, J.; WEILL, A. *et al.* Oral anticoagulation therapy use in patients with atrial fibrillation after the introduction of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: findings from the French healthcare databases, 2011–2016. 9, n. 4, p. e026645, 2019.

MBUAGBAW, L.; ROCHWERG, B.; JAESCHKE, R.; HEELS-ANDSELL, D. *et al.* Approaches to interpreting and choosing the best treatments in network meta-analyses. **Syst Rev**, 6, n. 1, p. 79, Apr 12 2017.

MCKENZIE, J. E.; BRENNAN, S. E.; RYAN, R. E.; THOMSON, H. J. *et al.* Defining the criteria for including studies and how they will be grouped for the synthesis. *In: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, 2019. p. 33-65.

MICHNIEWICZ, E.; MLODAWSKA, E.; LOPATOWSKA, P.; TOMASZUK-KAZBERUK, A. *et al.* Patients with atrial fibrillation and coronary artery disease - Double trouble. **Adv Med Sci**, 63, n. 1, p. 30-35, Mar 2018.

MILLER, C. S.; GRANDI, S. M.; SHIMONY, A.; FILION, K. B. *et al.* Meta-analysis of efficacy and safety of new oral anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) versus warfarin in patients with atrial fibrillation. **Am J Cardiol**, 110, n. 3, p. 453-460, Aug 1 2012.

MORGAN, A.; JOSHY, G.; SCHAFFER, A.; LABA, T. L. *et al.* Rapid and substantial increases in anticoagulant use and expenditure in Australia following the introduction of new types of oral anticoagulants. **PLoS One**, 13, n. 12, p. e0208824, 2018.

MUSSEN, F.; SALEK, S.; WALKER, S. A quantitative approach to benefit-risk assessment of medicines - part 1: the development of a new model using multicriteria decision analysis. **Pharmacoepidemiol Drug Saf**, 16 Suppl 1, p. S2-s15, Jul 2007.

NACI, H.; VAN VALKENHOEF, G.; HIGGINS, J. P.; FLEURENCE, R. *et al.* Evidence-based prescribing: combining network meta-analysis with multicriteria decision analysis to choose among multiple drugs. **Circ Cardiovasc Qual Outcomes**, 7, n. 5, p. 787-792, Sep 2014.

TANAKA-ESPOSITO, C.; CHUNG, M. K. Selecting antithrombotic therapy for patients with atrial fibrillation. **Cleveland Clinic journal of medicine**, 82, n. 1, p. 49-63, 2015.

TERVONEN, T.; VAN VALKENHOEF, G.; BUSKENS, E.; HILLEGE, H. L. *et al.* A stochastic multicriteria model for evidence-based decision making in drug benefit-risk analysis. 30, n. 12, p. 1419-1428, 2011.

VAN VALKENHOEF, G.; LU, G.; DE BROCK, B.; HILLEGE, H. *et al.* Automating network meta-analysis. 3, n. 4, p. 285-299, 2012.

VAN VALKENHOEF, G.; TERVONEN, T.; ZHAO, J.; DE BROCK, B. *et al.* Multicriteria benefit-risk assessment using network meta-analysis. **J Clin Epidemiol**, 65, n. 4, p. 394-403, Apr 2012.

VERONIKI, A. A.; VASILADIS, H. S.; HIGGINS, J. P.; SALANTI, G. Evaluation of inconsistency in networks of interventions. **Int J Epidemiol**, 42, n. 1, p. 332-345, Feb 2013.

VRANCKX, P.; VALGIMIGLI, M.; ECKARDT, L.; TIJSSEN, J. *et al.* Edoxaban-based versus vitamin K antagonist-based antithrombotic regimen after successful coronary stenting in patients with atrial fibrillation (ENTRUST-AF PCI): a randomised, open-label, phase 3b trial. **Lancet**, 394, n. 10206, p. 1335-1343, Oct 12 2019.

YUAN, J. Efficacy and safety of adding rivaroxaban to the anti-platelet regimen in patients with coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **BMC Pharmacol Toxicol**, 19, n. 1, p. 19, May 2 2018.

ZONI-BERISSO, M.; LERCARI, F.; CARAZZA, T.; DOMENICUCCI, S. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective. **Clin Epidemiol**, 6, p. 213-220, 2014.

3 CAPÍTULO 3: TRADUÇÃO TRANSCULTURAL PARA O PORTUGUÊS BRASILEIRO E VALIDAÇÃO DA FERRAMENTA DE CONHECIMENTO DE ANTICOAGULAÇÃO ORAL - AKT-BR

Aceite para publicação em: 05 de Janeiro de 2021

Felipe F. Mainka, Vinicius L. Ferreira, Gustavo L. Marques, Antonio M. Mendes, Cassyano J. Correr, Fernanda S. Tonin, Roberto Pontarolo. Cross-Cultural Translation into Brazilian Portuguese and Validation of the Oral Anticoagulation Knowledge Tool – AKT-Br. Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery - 2021

3.1 INTRODUÇÃO

As terapias ACO são altamente eficazes para o tratamento de distúrbios tromboembólicos; contribuindo para redução do risco de AVC e embolia sistêmica em cerca de dois terços dos pacientes (CHUA; CHEN; SHYU; CHENG *et al.*, 2020; MAINKA; FERREIRA; MENDES; MARQUES *et al.*, 2020). No entanto, essas terapias são consideradas medicamentos de alto risco, como já comentado nos capítulos 1 e 2. Embora os VKA tenham sido usados por mais de 50 anos, eles requerem monitoramento intensivo da coagulação, são caracterizados por ampla variação nas relações dose-resposta e já foram associados a múltiplas interações medicamentosas com outros medicamentos e alimentos, que pode ser justificado devido sua metabolização hepática, podendo sofrer aumento ou redução da sua biodisponibilidade, bem como pelo seu amplo tempo de meia vida (~40 horas). Além disso, atua inibindo a conversão da vitamina K em 2,3 epóxido, sendo esta vitamina fundamental para a síntese dos fatores de coagulação. Conseqüentemente, ao ingerir alimentos ricos em vitamina K esse mecanismo de ação fica descompensado, dificultando o controle da coagulação (HOLBROOK; PEREIRA; LABIRIS; MCDONALD *et al.*, 2005; SHEARER; FU; BOOTH, 2012).

Os DOAC foram recentemente introduzidos na prática clínica com o objetivo de superar algumas das limitações do VKA; no entanto, alguns DOAC apresentam janelas terapêuticas estreitas, fator esse que contribui para reduzir as taxas de adesão (DI MINNO; FRIGERIO; SPADARELLA; RAVANI *et al.*, 2017).

Há evidências de que pacientes com grande conhecimento de sua medicação e condição clínica podem participar do autocuidado e são mais propensos a aderir ao tratamento e ter controle positivo de sua coagulação em comparação com aqueles com conhecimento inadequado, nos quais é comum observar aumento do risco de sangramento e maior número de readmissões hospitalares (CAO, HUA; WU, TINGTING; CHEN, WENJUN; FU, JINGNAN *et al.*, 2020; FERGUSON; HENDRIKS, 2017; ROLLS; OBAMIRO; CHALMERS; BEREZNICKI, 2017; TANG, E. O.; LAI, C. S.; LEE, K. K.; WONG, R. S. *et al.*, 2003; WYNESS, 1989). Nesse contexto, uma série de ferramentas foram desenvolvidas para avaliar o conhecimento do paciente sobre as terapias ACO (OBAMIRO, K. O.; CHALMERS, L.; BEREZNICKI, L. R. E., 2016; ZEOLLA; BRODEUR; DOMINELLI; HAINES *et al.*,

2006), incluindo a Anticoagulation Knowledge Tool (AKT) que cobre pacientes que estão em uso de DOAC ou VKA.

A ferramenta AKT mede o conhecimento do paciente sobre seu tratamento. De acordo com os resultados obtidos com essa ferramenta, os profissionais de saúde podem selecionar outras intervenções para as necessidades de cada paciente, como orientações sobre alimentação, possíveis interações medicamentosas e a importância de manter o índice normalizado internacional (INR) em um intervalo ideal. No entanto, as evidências sobre as propriedades psicométricas do AKT, validade e confiabilidade não estão disponíveis em ambientes que não falam inglês, como por exemplo para a população que fala português brasileiro. Sendo assim, se faz necessário a utilização de métodos de tradução e validação intercultural, pois estes permitem traduções válidas de ferramentas psicométricas de um idioma para outro. Isso permite a aplicação de ferramentas válidas em diferentes contextos, contribuindo para compreensão do conhecimento da população local (JONES; LEE; PHILLIPS; ZHANG *et al.*, 2001; WILD; GROVE; MARTIN; EREMENCO *et al.*, 2005).

3.2 OBJETIVOS

3.2.1 OBJETIVO GERAL

Fornecer evidências adicionais sobre a validade do Anticoagulation Knowledge Tool (AKT) e desenvolver a versão português brasileira desta ferramenta (AKT- Br) para aplicação nacional

3.2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

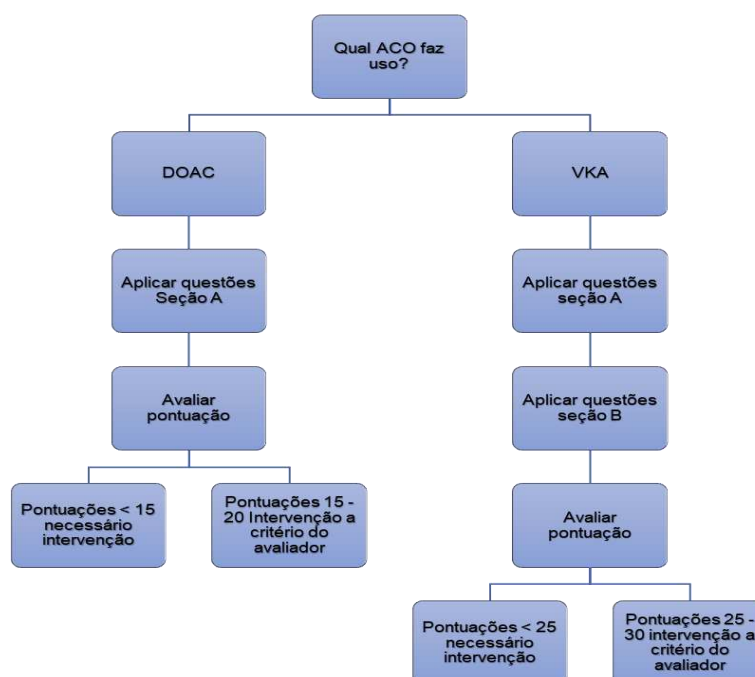
- a) Traduzir a ferramenta AKT para o português brasileiro;
- b) Identificar as propriedades psicométricas da ferramenta AKT traduzida para o português do Brasil;
- c) Desenvolver uma ferramenta válida e confiável para acompanhamento de pacientes em uso de anticoagulantes orais no contexto brasileiro

3.3 MÉTODOS

3.3.1 DESCRIÇÃO DA AKT

O AKT é um instrumento com evidências de validade e confiabilidade de construto desenvolvido por Obamiro et al. (OBAMIRO, K. O.; CHALMERS, L.; BEREZNICKI, L. R. E., 2016) que mede o conhecimento do paciente sobre sua terapia anticoagulante por meio de perguntas autoaplicáveis e pontuações calculadas. O AKT possui 28 itens (questões abertas e de múltipla escolha) divididos em duas seções (A e B) com pontuação máxima de 35 pontos e 25 pontos, respectivamente. Essa diferença entre as pontuações ocorre porque a seção B da ferramenta é dedicada exclusivamente aos usuários do VKA. A seção B possui 8 itens e pontuação máxima de 10 pontos. A seção A (aplicada a todos os usuários de anticoagulante oral - VKA ou DOAC) apresenta 20 itens e tem pontuação máxima de 25 pontos. Esta seção aborda questões gerais sobre anticoagulantes. De forma geral, as pontuações obtidas em cada questão vão de zero (resposta incorreta) a um (resposta correta), com exceção das questão 6 da seção A que a resposta correta vale 2 pontos e das questões 18, 19 da seção A e 6 da seção B, que as respostas corretas equivalem a três pontos (OBAMIRO, K. O.; CHALMERS, L.; BEREZNICKI, L. R. E., 2016). Na figura 13 é apresentado o fluxo da aplicação da ferramenta.

FIGURA 13 – FLUXOGRAMA FERRAMENTA AKT



FONTE: O autor (2021)

3.3.2 VALIDAÇÃO CULTURAL E LINGUÍSTICA

Realizamos uma tradução culturalmente aceitável do AKT para o português brasileiro. Esta etapa seguiu as recomendações da International Society of Pharmacoeconomics and Results Research (ISPOR) que em 1999, formou o Quality of Life Special Interest group (QoL-SIG) - Translation and Cultural Adaptation Group (grupo TCA), cujo objetivo foi criar diretrizes e padrões para a tradução e adaptação cultural de resultados relatados pelos pacientes. Na falta de consistência nos diferentes métodos e diretrizes publicadas até então, o grupo TCA, após avaliar os pontos fortes e fracos dos métodos publicados, buscou desenvolver uma perspectiva holística que sintetizasse todo o espectro de métodos publicados resultando no desenvolvimento do “*Principles of Good Practice for the Translation and Cultural Adaptation Process for Patient-Reported Outcomes (PRO)*” (Princípios de Boas Práticas para Tradução e Adaptação Cultural de Medidas de Resultados Relatados por Pacientes)(WILD; GROVE; MARTIN; EREMENCO *et al.*, 2005).

O processo de Tradução e Adaptação Cultural - Princípios de Boas Práticas é dividido em 10 etapas principais que compreendem preparação – tradução direta – reconciliação – retrotradução – revisão da retrotradução – harmonização - debriefing cognitivo – revisão do debriefing cognitivo – revisão geral – relatório final (WILD; GROVE; MARTIN; EREMENCO *et al.*, 2005). Para demais informações ver quadros em apêndice IV.

A tradução direta do inglês para o português foi realizada por dois tradutores independentes da língua materna portuguesa (V.F, K.S), ambos com conhecimento prévio sobre anticoagulação. O consenso nesta fase foi alcançado através de um painel de discussão envolvendo os dois tradutores e o consultor do país-chave (R.P) e o líder de projeto (F.M). O processo de retro tradução foi realizado de forma independente por dois outros tradutores (A.F, F.T), ambos sem conhecimento prévio do AKT, levando a uma tradução literal do documento. O consenso desta segunda etapa ocorreu por meio de um painel de discussão envolvendo R.P e F.M em que foi comparada a retro tradução com a ferramenta original para finalmente obter a versão final AKT-Br (ver apêndice V)

A validade quantitativa do AKT-Br foi alcançada por meio do conteúdo validity index (CVI) e seguiu as recomendações mínimas descritas por Lawshe (LAWSHE, 1975) e Lynn (LYNN, 1986). Essa fase envolveu um painel com cinco especialistas

em anticoagulação, para obter um nível de concordância sobre os itens da ferramenta. Foram discutidos: a clareza do texto, a relevância e a qualidade da retrotradução de cada item. A clareza e a relevância dos itens foram avaliadas por meio de uma escala Likert de 4 pontos (1 = não claro / não relevante; 4 = altamente claro / altamente relevante) e a correspondência da retro tradução em relação ao instrumento original (1 = não corresponde; 4 = corresponde totalmente)(LYNN, 1986).

O CVI foi calculado usando duas abordagens (nível de item [I-CVI] e nível de escala [S-CVI]), considerando a média das pontuações dos I-CVIs e escala de erro (POLIT; BECK, 2006). O I-CVI é o índice que expressa a proporção de concordância entre os avaliadores para um determinado item e, segundo LYNN, 1986, em um painel de “cinco ou menos especialistas, todos devem concordar com a validade do conteúdo para que sua classificação seja considerada uma representação razoável do universo de classificações possíveis”. Qualquer resultado inferior a 100% de concordância (<1) merece a devida atenção e possível reavaliação até chegar a uma concordância unânime entre os avaliadores. O S-CVI é equivalente ao percentual médio de concordância entre os itens e, segundo Waltz et al., o critério de aceitabilidade padrão recomendado é superior ou igual 0,90.

3.3.3 AVALIAÇÃO DAS PROPRIEDADES PSICOMÉTRICAS

Foi realizado um estudo transversal com amostragem por conveniência, seguindo o protocolo conduzido no AKT original (OBAMIRO, K. O.; CHALMERS, L.; BEREZNICKI, L. R. E., 2016). As amostras foram obtidas de forma não probabilística por amostragem de conveniência de três grupos com diferentes níveis de conhecimento sobre ACO: farmacêuticos (“Grupo de farmacêuticos”), usuários de anticoagulantes orais (“Grupo de pacientes”) e a população em geral (“Grupo populacional”). Os farmacêuticos elegíveis para participar deveriam ter pelo menos um ano de experiência clínica ou trabalhar em farmácias comunitárias. Os pacientes elegíveis foram aqueles maiores 18 anos de idade e em uso de qualquer ACO. Os indivíduos elegíveis do grupo população também deveriam ter mais de 18 anos, porém sem receber tratamento com ACO e não apresentar parentes ou amigos próximos em uso destas terapias. Todos os participantes, indiferente de grupo, foram informados do anonimato e sigilo de suas respostas. Para participar do

estudo, os participantes precisaram fornecer consentimento informado por escrito. Os critérios de exclusão de pacientes foram os seguintes: preenchimento incompleto do questionário e duração do tratamento com ACO inferior a 30 dias. Para pacientes analfabetos ou com dificuldades de leitura, as perguntas e opções de respostas foram lidas pelos entrevistadores exatamente como escritas, minimizando possíveis vieses, enquanto para os demais participantes, os questionários foram autoadministrados (FLOID JF, 1996).

Os questionários foram aplicados entre setembro de 2019 a janeiro de 2020. Os participantes do grupo dos farmacêuticos foram entrevistados por meio de formulário eletrônico, enquanto os participantes do grupo população em geral foram entrevistados sob a supervisão de um entrevistador; ambos os grupos foram solicitados a responder com base em seus conhecimentos sobre anticoagulação. Para o grupo de pacientes, os questionários foram aplicados na unidade de cardiologia e pneumologia do Hospital de Clínicas (HC) da Universidade Federal do Paraná (UFPR) -Região Sul do Brasil (Curitiba, PR) por meio da versão impressa do AKT-Br e sob supervisão de um entrevistador.

3.3.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A estrutura original de 28 itens do AKT foi mantida para todas as análises. Análises estatísticas descritivas foram realizadas para descrever as características da amostra. As variáveis idade, tratamento, sexo e escolaridade foram consideradas com distribuição não normal após avaliação gráfica dos dados por meio de histogramas. Os resultados são apresentados como frequências relativas e absolutas para variáveis categóricas e como mediana e intervalo interquartil (IQR, apresentado entre colchetes) para variáveis contínuas. A análise de grupo contrastado foi conduzida para avaliar as diferenças nas pontuações médias entre os três grupos. A análise de variância unilateral (ANOVA) com a análise post hoc de Tukey foi usada para explorar as diferenças estatísticas entre os grupos (WESTEN; ROSENTHAL, 2003).

Os testes estatísticos que avaliam a consistência interna e a confiabilidade teste-reteste são comumente usados em instrumentos autoadministrados para garantir a confiabilidade do instrumento (KESZEI; NOVAK; STREINER, 2010). A avaliação da consistência interna foi realizada por meio do coeficiente alfa de

Cronbach que usa uma escala de 0 a 1, onde valores próximos a 0,7 são considerados aceitáveis, porém valores acima de 0,9 podem ser considerados redundantes (FERKETICH, 1991; STREINER, 2003). Além disso, para instrumentos com mais de 15 itens, recomenda-se aplicar a correlação inter item (FERKETICH, 1991). A confiabilidade teste-reteste foi obtida pela reaplicação do teste ao mesmo grupo, considerando um intervalo de tempo adequado (14 dias). Coeficientes de confiabilidade entre 0,7 e 0,8 (em uma escala de 0 a 1) foram considerados aceitáveis e não necessitaram de revisões (KESZEI; NOVAK; STREINER, 2010). O nível de significância de cada teste foi estabelecido em 0,05 (bicaudal). Todas as análises estatísticas foram conduzidas usando o software R/RStudio (versão 1.3.1073).

3.3.5 ÉTICA

A pesquisa foi conduzida dentro dos padrões exigidos pela Declaração de Helsinque e aprovada pelo Comitê de Ética do Hospital das Clínicas da Universidade Federal do Paraná (Curitiba, PR, Brasil) sob o número de registro CAAE: 16858719.1.0000.0096.

3.4 RESULTADOS

3.4.1 VALIDAÇÃO CULTURAL E LINGUÍSTICA

A versão final do AKT-Br (ver apêndice V) foi obtida por meio da discussão do líder do projeto no país e o líder de projeto após o consenso de cinco especialistas em anticoagulação. Duzentos participantes foram convidados a participar do estudo (75 farmacêuticos, 75 pacientes e 50 da população em geral), dos quais 148 preencheram todos os critérios de elegibilidade e foram incluídos para análises estatísticas (55 farmacêuticos, 57 pacientes e 36 da população em geral) . Desta amostra, 96 eram mulheres (64,9%), com mediana de idade de 36 [IQR 28–53] anos. Cerca de 67% dos pacientes estavam em uso de ACO por mais de dois anos (ver Tabela 6).

TABELA 6 – CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DA AMOSTRA

<i>Grupo</i>	<i>N (total)</i>	<i>Mulheres, N (%)</i>	<i>Idade [IQR] (anos)</i>	<i>Nível educacional, N (%)</i>	<i>Tempo em tratamento, N (%)</i>
Farmacêuticos	55	44 (80)	28 [26–33]	Ensino superior 19 (34.5) Pós graduação 36 (65.5)	NA
Pacientes	57	32 (56.1)	58 [46–68]	Sem escolaridade 8 (14) Ensino fundamental (36.8) Ensino médio 14 (24.6) Tecnólogo 4 (7)	< 3 meses 2 (3.5) 3–12 meses 6 (10.5) 12–24 meses 9 (15.8) > 24 meses 40 (70.2)
População	36	20 (55.6)	29.5 [27–42.75]	Ensino médio 5 (13.9) Ensino superior 16 (44.4) Pós graduação 15 (41.7)	NA

FONTE: O autor (2021). Nota: NA = Não se aplica

3.4.2 VALIDADE DE CONTEÚDO QUANTITATIVA E QUALITATIVA

A ANOVA unilateral não revelou correlação entre o escore total e a idade ($F = 4,8365$; $p < 0,001$), mas houve correlações para sexo, escolaridade e grupo ($F =$

10,0121, 11,0706, 172,0956, respectivamente, $p < 0,001$), sendo que mulheres, indivíduos com ensino superior e farmacêuticos apresentaram as maiores pontuações na ferramenta.

Os itens avaliados apresentaram I-CVIs variando de 0,7 a 1 e um S-CVI de 0,92 (ver Tabela 7). O alfa de Cronbach para os grupos farmacêutico e de pacientes foi de 0,71 e 0,65, respectivamente. A confiabilidade teste-reteste resultou em $r = 0,99$ ($p < 0,001$). A análise textual mostrou que o AKT-Br apresenta itens claros e relevantes, sem a necessidade de novas modificações.

TABELA 7 - ÍNDICE DE VALIDADE DE CONTEÚDO

<i>Painelistas (N = 5)</i>				
ITEM	I-CVI – clareza	I-CVI – relevância	I-CVI – retro tradução	S-CVI
SEÇÃO A				
Item 1 What is the name of your anticoagulant medicine? (Qual é o nome do seu medicamento anticoagulante?)	1	0.85	1	0.92
Item 2 Why has your doctor prescribed you this medicine? (Por que seu médico prescreveu esse medicamento para você?)	0.95	1	1	
Item 3 How does this medicine work in your body? (Como esse medicamento age em seu corpo?)	0.95	0.95	1	
Item 4 How many times a day do you need to take this medicine? (Quantas vezes ao dia você precisa tomar esse medicamento?)	1	1	1	
Item 5 For how long do you need to take this medicine (for example, 3 months, 6 months, life-long)? (Por quanto tempo você precisa tomar esse medicamento (por exemplo, 3 meses, 6 meses, por toda vida?)	1	1	1	
Item 6 Why is it important to take this medicine exactly as your doctor has told you? (Por que é importante tomar esse medicamento exatamente como o seu médico lhe explicou?)	0.95	0.9	0.9	
Item 7 Is it important to take this medicine at the same time each day? (É importante tomar esse medicamento no mesmo horário todos os dias?)	1	1	1	
Item 8 Is it okay to double the next dose of this medicine if you miss a dose? (Existe algum problema se você dobrar a dose do anticoagulante caso tenha esquecido de tomar a dose	1	0.9	1	

anterior?)				
<i>Painelistas (N = 5)</i>				
ITEM	I-CVI – clareza	I-CVI – relevância	I-CVI – retro tradução	S-CVI
Item 9 Is it possible that skipping one dose of this medicine could worsen your condition? (É possível que esquecer uma dose do anticoagulante possa piorar a sua doença?)	0.85	0.85	1	
Item 10 Is it appropriate to stop taking this medicine once you feel better? (É apropriado parar de tomar o anticoagulante quando você se sente melhor?)	0.95	0.9	1	
Item 11 Is it safe to take anti-inflammatory medicines like ibuprofen (Nurofen® or Advil®) while you are taking this medicine? (É seguro tomar medicamentos anti-inflamatórios, como ibuprofeno, (Alivium®, Ibupril® ou Advil®) enquanto você está tomando este anticoagulante?)	0.95	0.95	1	
Item 12 Is it safe to take vitamin supplements and herbal medicines with this medicine without consulting your doctor? (É seguro tomar suplementos vitamínicos ou ervas medicinais com este medicamento sem consultar seu médico?)	0.9	0.85	0.95	
Item 13 Is there any benefit in taking more of this medicine than your doctor has told you to take? (Existe algum benefício em tomar doses acima da recomendada pelo seu médico?)	0.95	0.9	0.9	
Item 14 Will drinking too much alcohol increase the risk of side effects with this medicine? (Tomar bebidas alcoólicas em grandes quantidades com esse medicamento aumenta o risco de efeitos colaterais?)	0.9	0.9	0.9	
Item 15 Would you inform a surgeon, dentist or other health professional that you are taking this medicine before undergoing surgery or a procedure? (Você informaria um cirurgião, dentista ou outro profissional da saúde que está tomando esse medicamento antes de realizar uma cirurgia ou um procedimento?)	1	1	1	
Item 16 Is it important that all the health care practitioners you see know that you are taking this medicine? (É importante que todos profissionais da saúde pelos quais você é acompanhado saibam que você faz uso de anticoagulante?)	0.95	1	1	

Painelistas (N = 5)				
ITEM	I-CVI – clareza	I-CVI – relevância	I-CVI – retro tradução	S-CVI
Item 17 What is the most important side effect of this medicine? (Qual é o efeito colateral mais importante que seu anticoagulante pode causar?)	0.85	0.8	0.9	
Item 18 THREE signs of side effects that you should watch out for while taking this medicine are: (Cite TRÊS sinais de efeitos colaterais que você deve estar atento quando usa anticoagulante:)	0.75	0.75	0.9	
Item 19 THREE things you can do to reduce your risk of side effects are: (Cite TRÊS coisas que você pode fazer para reduzir os riscos de efeitos colaterais dos anticoagulantes:)	0.9	0.7	0.95	
Item 20 What is the best step to take if you accidentally take too much of this medicine? (Se acidentalmente você tomar uma dose de anticoagulante muito acima da prescrita, o que você faria?)	0.75	0.8	0.9	
SEÇÃO B				
Item 1 What is your target INR range? (Qual é o valor de RNI ideal para você?)	0.75	0.8	0.9	
Item 2 What was your last INR reading? (Qual foi seu último resultado de RNI?)	0.9	0.7	0.85	
Item 3 Are regular INR tests necessary to know how well this medicine is working? (São necessários exames regulares de RNI para saber se o anticoagulante está funcionando bem?)	0.9	0.95	0.95	
Item 4 Is an INR value above your target range good for your general wellbeing? (Um valor de RNI acima da sua faixa ideal é bom para o seu bem-estar geral?)	0.85	0.9	0.95	
Item 5 Is it possible for INR values below your target range to be bad for your health? (Valores de RNI abaixo da sua faixa ideal são ruins para a sua saúde?)	0.9	0.95	1	
Item 6a Is it possible for what you eat to affect your warfarin therapy? (É possível que sua alimentação afete o seu tratamento com varfarina?)	0.85	0.95	0.95	
Item 6b If you answered 'Yes' above, list THREE foods that can affect your anticoagulant therapy. (Se você respondeu 'Sim' na questão anterior. Você sabe dizer TRÊS alimentos que podem afetar o seu tratamento com anticoagulantes?)	0.9	1	0.9	

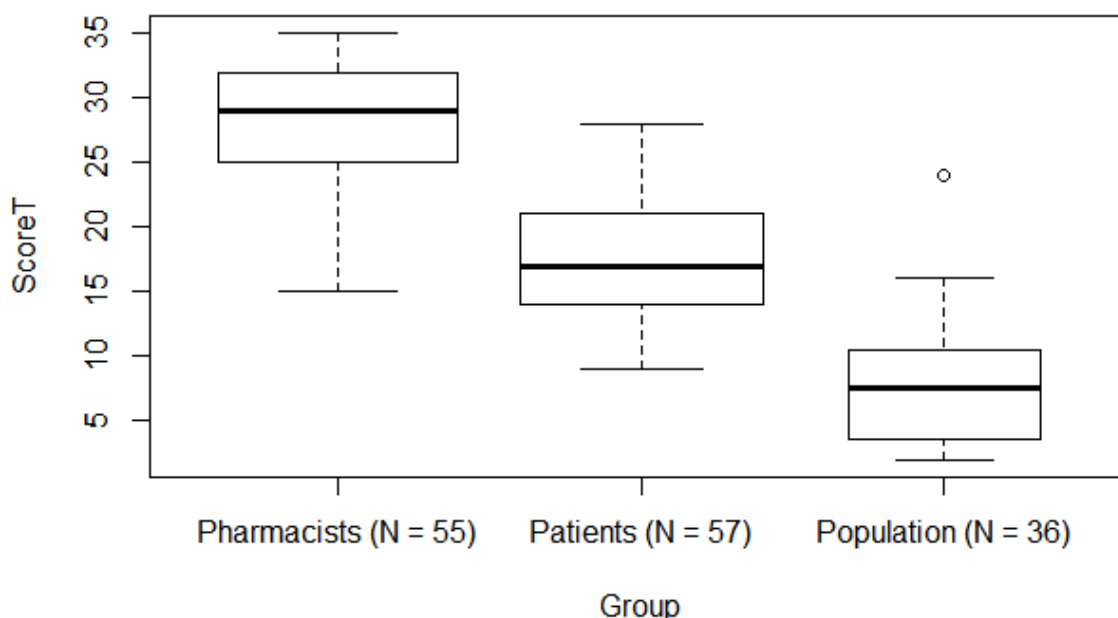
Painelistas (N = 5)				
ITEM	I-CVI – clareza	I-CVI – relevância	I-CVI – retro tradução	S-CVI
Item 7 List one vitamin that can significantly affect your anticoagulant therapy. (Cite uma vitamina que pode afetar significativamente o seu tratamento com anticoagulante.)	0.85	0.9	0.9	

FONTE: o autor (2021). Nota: I-CVI = índice de validade do conteúdo do item; S-CVI = índice de validade de conteúdo da escala; INR = razão normalizada internacional.

3.4.3 VALIDADE DO CONSTRUTO

Houve diferenças significativas entre os escores dos três grupos avaliados (N = 148) na validade de construto por meio da análise dos grupos contrastados (Figura 14). As pontuações médias totais do grupo dos farmacêuticos, grupo de pacientes e grupo populacional foram 29 [25–32], 17 [14–21] e 7,5 [3,75–10,25], respectivamente (F = 209,49, p <0,001). O teste post-hoc de Tukey mostrou diferenças significativas para todas as comparações (p <0,001).

FIGURA 14 – COMPARAÇÃO DE PONTUAÇÃO TOTAL ENTRE GRUPOS



FONTE: O autor (2021). Nota: O teste post hoc de Tukey mostrou diferenças significativas (p <0,001) na comparação das médias de todos os grupos (Farmacêuticos vs Pacientes; Farmacêuticos vs População; Pacientes vs População).

3.5 DISCUSSÃO

Desenvolvemos e validamos o AKT-Br e obtivemos evidências de suporte para validade e confiabilidade. Mostramos que o instrumento é útil em um ambiente diferente do inglês para avaliar objetivamente o conhecimento dos pacientes sobre anticoagulação.

A relação entre o conhecimento dos pacientes e a adesão ao ACO vem sendo discutida por mais de 30 anos (WYNESS, 1989), com impactos importantes nos resultados clínicos e econômicos dos pacientes (CAO, H.; WU, T.; CHEN, W.; FU, J. *et al.*, 2020; DAVIS; BILLET; COHEN; ARNSTEN, 2005; SILVA; SZNEJDER; VASCONCELLOS; CHARLES *et al.*, 2020). Deshpande *et al.* (DESHPANDE; KOGUT; WILLEY, 2018) mostrou uma redução significativa nos custos ajustados totais do tratamento de US \$ 29.742 para pacientes aderentes contra US \$ 33.609 para pacientes não aderentes. Embora os custos com medicamentos fossem maiores em pacientes aderentes (US \$ 5.595 contra US \$ 2.233), eles foram compensados pela redução nos custos médicos (US \$ 23.544 contra US \$ 30.485), que podem incluir readmissões ou hospitalizações. Fonseca *et al.* (FONSECA; SANDER; HESS; GHOSH, 2015) demonstraram que o tempo médio de internação de pacientes em uso de dabigatrana ou warfarina é de cerca de 4,8 e 5,5 dias, com custos de US \$ 9.803 e US \$ 9.755, respectivamente.

Esses números destacam o papel fundamental do automonitoramento dos pacientes e o uso de intervenções / serviços de saúde. Nesse contexto, Obamiro *et al.* (OBAMIRO, K. O.; CHALMERS, L.; BEREZNICKI, L. R., 2016) desenvolveram o AKT para ser um instrumento capaz de avaliar o conhecimento do paciente quanto ao seu tratamento anticoagulante, onde, de acordo com a pontuação obtida pelo paciente, os profissionais de saúde pudessem realizar intervenções educativas assertivas e personalizadas para melhores resultados. Além disso, os pesquisadores podem usar o AKT para medir os benefícios potenciais de diferentes intervenções em pacientes que usam ACO (MAGON; ARRIGONI; ROVEDA; GRIMOLDI *et al.*, 2018).

A disponibilidade desta ferramenta em outras línguas além do inglês - como o italiano, conforme previamente validado por Magon *et al.* (MAGON; ARRIGONI; ROVEDA; GRIMOLDI *et al.*, 2018), ou em português do Brasil - também nos permitiu padronizar a forma como os resultados são apresentados e comparar os dados

entre as populações de países diferentes. No Brasil, várias ferramentas, traduzidas e validadas para o português, já estão disponíveis na prática clínica. Os exemplos incluem a Morisky Medication Adherence Scale (DE OLIVEIRA-FILHO; MORISKY; NEVES; COSTA *et al.*, 2014) - uma ferramenta de oito itens que avalia a adesão terapêutica de pacientes em tratamento para hipertensão - e o Diabetes Quality Of Life Measure (CORRER; PONTAROLO; MELCHORS; ROSSIGNOLI *et al.*, 2008) - um instrumento de 46 perguntas que avalia a qualidade de vida de pacientes com diabetes tipo II.

A validade de um instrumento não se limita a uma medição de suas propriedades; é também uma interação da escala com a população testada. Os resultados, quando representados por números, permitem aos pesquisadores mensurar fenômenos populacionais específicos (ROACH, 2006) que podem variar de acordo com as características linguísticas-culturais dessa população. Em outras palavras, um instrumento nem sempre é válido ou aplicável de uma população para outra, ou de outro idioma em relação ao original. É por isso que os desafios relacionados à validade da ferramenta em pesquisas interculturais são principalmente devido à validade de conteúdo. Uma ferramenta é válida quando os itens de conteúdo, critérios e validade de construção são minimamente atendidos. A validade de conteúdo reflete o grau de adequação do instrumento que está sendo construído em relação à população do estudo. Isso ocorre por meio da discussão de painéis de especialistas (3–5 especialistas) e abordagens qualitativas que medem o índice de validade de conteúdo (KESZEI; NOVAK; STREINER, 2010; KIMBERLIN; WINTERSTEIN, 2008; LYNN, 1986; POLIT; BECK, 2006), conforme realizado em nosso estudo.

A validade do construto é avaliada por meio de previsões hipotéticas, geralmente suportadas por testes de hipótese usando uma abordagem de contraste de grupo. (WESTEN; ROSENTHAL, 2003) Resultados diferentes são esperados nos grupos avaliados, desfecho que permite aos pesquisadores confirmar a capacidade do instrumento em detectar diferenças na população. (KIMBERLIN; WINTERSTEIN, 2008; POLIT; BECK, 2006) Essa comparação entre os grupos não tem como objetivo ter implicações clínicas; destina-se apenas a avaliar a validade. Validamos o construto AKT-Br de acordo com as recomendações de Terwee. (TERWEE; BOT; DE BOER; VAN DER WINDT *et al.*, 2007) ANOVA unidirecional e a análise post hoc de Turquia demonstraram um nível de conhecimento significativamente maior no

grupo de farmacêuticos em comparação com o grupo de pacientes e no grupo de pacientes em comparação com a população em geral. Esses resultados estão de acordo com os achados de Obamiro et al. (OBAMIRO, K. O.; CHALMERS, L.; BEREZNICKI, L. R. E., 2016) e Magon et al., (MAGON; ARRIGONI; ROVEDA; GRIMOLDI *et al.*, 2018) que, além de esperar uma pontuação mais alta do grupo farmacêutico (especialistas), apresentaram diferenças significativas entre todas as comparações dos grupos. Esses dados fortalecem a teoria do método de comparação de grupos para validade de construto, (WESTEN; ROSENTHAL, 2003) em que os diferentes níveis de conhecimento sobre anticoagulação podem ser estratificados, validando a capacidade do contratante em distingui-los. Por fim, o AKT-Br apresentou coeficiente de correlação positivo e significativo na análise teste-reteste, reafirmando a estabilidade e confiabilidade do instrumento nos diferentes momentos de aplicação. Isso implica que a ferramenta pode ser útil para fornecer pontuações consistentes ao longo do tempo em um grupo estável de pacientes. Os itens do AKT-Br estão inter-relacionados, medindo o mesmo construto, que é semelhante aos resultados obtidos na pesquisa original. (OBAMIRO, K. O.; CHALMERS, L.; BEREZNICKI, L. R., 2016)

Os resultados obtidos com a ferramenta AKT-Br destacam a validade de sua tradução e adaptação transcultural para o português brasileiro. No entanto, nosso estudo tem algumas limitações. Em primeiro lugar, falta uma validade de critério usando uma medida de adesão (por exemplo, pontuação de Morisky) e testando a estrutura a priori, onde os pacientes com maior adesão devem ser aqueles com maior conhecimento. Os dados do grupo de pacientes foram obtidos de um hospital terciário de Curitiba, PR (Região Sul do Brasil) que pode não refletir as características culturais de todo o país e nem ser representativo da população brasileira em uso de ACO. Outras análises podem ser realizadas em outras regiões para garantir a validade da ferramenta. Além disso, algumas limitações educacionais da população levaram o entrevistador a auxiliar na interpretação das questões, fator que pode gerar viés. Além disso, 90% (n = 50) dos pacientes avaliados eram usuários de varfarina. Isso pode implicar em um possível viés de seleção, compatível com a amostragem de conveniência ou na necessidade de um reaproveitamento da estratégia de manejo de pacientes brasileiros com ACO prescritos. Este fator também pode limitar a avaliação de dados de pacientes apenas usando DOAC. O objetivo principal do estudo foi validar o AKT-Br como ferramenta de análise

psicométrica. No entanto, os médicos também podem se beneficiar do desenvolvimento de uma "escala de conhecimento" de acordo com as pontuações obtidas. Por exemplo, para minimizar problemas de adesão e eventos adversos de OAC, os pacientes que pontuam entre 5 e 10 pontos (em 35) provavelmente precisam receber intervenções educacionais diferentes em comparação com aqueles que pontuam de 20 a 25 pontos. Isso é especialmente importante em regiões ou países com maiores desigualdades socioeconômicas.

3.6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Foi possível demonstrar que a AKT-Br desenvolvido é uma ferramenta psicométrica válida para o português brasileiro. O uso da ferramenta AKT na prática clínica pode contribuir com a melhora da qualidade de vida e o cuidado dos pacientes em uso de anticoagulante oral. A partir dos escores obtidos pelos respondedores – que revelam seu grau de conhecimento sobre a terapia, é possível direcionar uma intervenção por parte do profissional de saúde - através, por exemplo, de metodologias ativas e personalizadas de educação em saúde, o que poderá minimizar os efeitos adversos e melhorar a adesão ao tratamento. Assim, recomendamos fortemente seu uso rotineiro da ferramenta AKT na prática clínica. A avaliação do conhecimento dos usuários especificamente de DOAC deve ser mais bem investigada no futuro devido ao número reduzido de respondedores na amostra. Além disso, deve-se avaliar a possibilidade da criação de linhas de cortes (thresholds) no escore do questionário, que apesar de mensurar o conhecimento do paciente, não apresenta uma estratificação do seu conhecimento (p. ex. muito, pouco, nenhum).

REFERÊNCIAS CAP 03

AGENO, W.; GALLUS, A. S.; WITTKOWSKY, A.; CROWTHER, M. *et al.* Oral Anticoagulant Therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. **Chest**, 141, n. 2, Supplement, p. e44S-e88S, 2012/02/01/ 2012.

ALBERTSEN, I. E.; RASMUSSEN, L. H.; OVERVAD, T. F.; GRAUNGAARD, T. *et al.* Risk of stroke or systemic embolism in atrial fibrillation patients treated with warfarin: a systematic review and meta-analysis. **Stroke**, 44, n. 5, p. 1329-1336, May 2013.

CAO, H.; WU, T.; CHEN, W.; FU, J. *et al.* The effect of warfarin knowledge on anticoagulation control among patients with heart valve replacement. **Int J Clin Pharm**, 42, n. 3, p. 861-870, Jun 2020.

CHUA, S. K.; CHEN, L. C.; SHYU, K. G.; CHENG, J. J. *et al.* Antithrombotic Strategies in Patients with Atrial Fibrillation Following Percutaneous Coronary Intervention: A Systemic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. **J Clin Med**, 9, n. 4, Apr 8 2020.

CORRER, C. J.; PONTAROLO, R.; MELCHIORS, A. C.; ROSSIGNOLI, P. *et al.* Tradução para o português e validação do instrumento Diabetes Quality of Life Measure (DQOL-Brasil) %J Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia. 52, p. 515-522, 2008.

CRONBACH, L. J. Coefficient alpha and the internal structure of tests. **Psychometrika**, 16, n. 3, p. 297-334, 1951/09/01 1951.

DAVIS, N. J.; BILLET, H. H.; COHEN, H. W.; ARNSTEN, J. H. Impact of adherence, knowledge, and quality of life on anticoagulation control. **Ann Pharmacother**, 39, n. 4, p. 632-636, Apr 2005.

DE OLIVEIRA-FILHO, A. D.; MORISKY, D. E.; NEVES, S. J. F.; COSTA, F. A. *et al.* The 8-item Morisky Medication Adherence Scale: Validation of a Brazilian-Portuguese version in hypertensive adults. **Research in Social and Administrative Pharmacy**, 10, n. 3, p. 554-561, 2014/05/01/ 2014.

DESHPANDE, C. G.; KOGUT, S.; WILLEY, C. Real-World Health Care Costs Based on Medication Adherence and Risk of Stroke and Bleeding in Patients Treated with Novel Anticoagulant Therapy. **J Manag Care Spec Pharm**, 24, n. 5, p. 430-439, May 2018.

DI MINNO, A.; FRIGERIO, B.; SPADARELLA, G.; RAVANI, A. *et al.* Old and new oral anticoagulants: Food, herbal medicines and drug interactions. **Blood Reviews**, 31, n. 4, p. 193-203, 2017/07/01/ 2017.

FERGUSON, C.; HENDRIKS, J. Partnering with patients in shared decision-making for stroke prevention in atrial fibrillation. **Eur J Cardiovasc Nurs**, 16, n. 3, p. 178-180, Mar 2017.

FERKETICH, S. Focus on psychometrics. Aspects of item analysis. 14, n. 2, p. 165-168, 1991.

FLOID, J. F., Jr. Data collection methods. Quality of Life and Pharmacoeconomics in Clinical Trials (2nd ed.). (1996). **B. Spilker (Ed.)**. Lippincott-Raven, Philadelphia. .1996. 381-386 p.

FONSECA, E.; SANDER, S. D.; HESS, G. P.; GHOSH, S. Hospital Admissions, Costs, and 30-Day Readmissions Among Newly Diagnosed Nonvalvular Atrial Fibrillation Patients Treated with Dabigatran Etexilate or Warfarin. **J Manag Care Spec Pharm**, 21, n. 11, p. 1039-1053, Nov 2015.

HOLBROOK, A. M.; PEREIRA, J. A.; LABIRIS, R.; MCDONALD, H. *et al.* Systematic Overview of Warfarin and Its Drug and Food Interactions. **Archives of Internal Medicine**, 165, n. 10, p. 1095-1106, 2005.

JONES, P. S.; LEE, J. W.; PHILLIPS, L. R.; ZHANG, X. E. *et al.* An adaptation of Brislin's translation model for cross-cultural research. **Nurs Res**, 50, n. 5, p. 300-304, Sep-Oct 2001.

KESZEI, A. P.; NOVAK, M.; STREINER, D. L. Introduction to health measurement scales. **J Psychosom Res**, 68, n. 4, p. 319-323, Apr 2010.

KIMBERLIN, C. L.; WINTERSTEIN, A. G. Validity and reliability of measurement instruments used in research. **Am J Health Syst Pharm**, 65, n. 23, p. 2276-2284, Dec 1 2008.

KIRCHHOF, P.; BENUSSI, S.; KOTECHA, D.; AHLSSON, A. *et al.* 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. **EP Europace**, 18, n. 11, p. 1609-1678, 2016.

LAWSHE, C. H. A QUANTITATIVE APPROACH TO CONTENT VALIDITY¹. 28, n. 4, p. 563-575, 1975.

LYNN, M. R. Determination and quantification of content validity. **Nurs Res**, 35, n. 6, p. 382-385, Nov-Dec 1986.

MAGON, A.; ARRIGONI, C.; ROVEDA, T.; GRIMOLDI, P. *et al.* Anticoagulation Knowledge Tool (AKT): Further evidence of validity in the Italian population. **PLOS ONE**, 13, n. 8, p. e0201476, 2018.

MAINKA, F. F.; FERREIRA, V. L.; MENDES, A. M.; MARQUES, G. L. *et al.* Safety and Efficacy of Oral Anticoagulants Therapies in Patients With Atrial Fibrillation Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: A Network Meta-Analysis. **J Cardiovasc Pharmacol Ther**, p. 1074248420930136, Jun 3 2020.

OBAMIRO, K. O.; CHALMERS, L.; BEREZNICKI, L. R. Development and Validation of an Oral Anticoagulation Knowledge Tool (AKT). **PLoS One**, 11, n. 6, p. e0158071, 2016.

OLESEN, J. B.; LIP, G. Y. H.; LANE, D. A.; KØBER, L. *et al.* Vascular Disease and Stroke Risk in Atrial Fibrillation: A Nationwide Cohort Study. **The American Journal of Medicine**, 125, n. 8, p. 826.e813-826.e823, 2012.

POLIT, D. F.; BECK, C. T. The content validity index: are you sure you know what's being reported? Critique and recommendations. **Res Nurs Health**, 29, n. 5, p. 489-497, Oct 2006.

ROACH, K. E. Measurement of Health Outcomes: Reliability, Validity and Responsiveness. 18, n. 6, p. P8-P12, 2006.

ROLLS, C. A.; OBAMIRO, K. O.; CHALMERS, L.; BEREZNICKI, L. R. E. The relationship between knowledge, health literacy, and adherence among patients taking oral anticoagulants for stroke thromboprophylaxis in atrial fibrillation. **Cardiovasc Ther**, 35, n. 6, Dec 2017.

SILVA, P. G. M. d. B. e.; SZNEJDER, H.; VASCONCELLOS, R.; CHARLES, G. M. *et al.* Anticoagulation Therapy in Patients with Non-valvular Atrial Fibrillation in a Private Setting in Brazil: A Real-World Study %J Arquivos Brasileiros de Cardiologia. 114, p. 457-466, 2020.

STREINER, D. L. Starting at the beginning: an introduction to coefficient alpha and internal consistency. **J Pers Assess**, 80, n. 1, p. 99-103, Feb 2003.

TANG, E. O.; LAI, C. S.; LEE, K. K.; WONG, R. S. *et al.* Relationship between patients' warfarin knowledge and anticoagulation control. **Ann Pharmacother**, 37, n. 1, p. 34-39, Jan 2003.

TERWEE, C. B.; BOT, S. D.; DE BOER, M. R.; VAN DER WINDT, D. A. *et al.* Quality criteria were proposed for measurement properties of health status questionnaires. **J Clin Epidemiol**, 60, n. 1, p. 34-42, Jan 2007.

WALTZ, C. F., Strickland, O.L., & Lenz, E.R. **Measurement in nursing and health research**. 3 ed. New York: Springer Publishing Co., 2005.

WESTEN, D.; ROSENTHAL, R. Quantifying construct validity: two simple measures. **J Pers Soc Psychol**, 84, n. 3, p. 608-618, Mar 2003.

WILD, D.; GROVE, A.; MARTIN, M.; EREMENCO, S. *et al.* Principles of Good Practice for the Translation and Cultural Adaptation Process for Patient-Reported Outcomes (PRO) Measures: report of the ISPOR Task Force for Translation and Cultural Adaptation. **Value Health**, 8, n. 2, p. 94-104, Mar-Apr 2005.

WYNESS, M. A. Warfarin patient education: are we neglecting the program design process? **Patient Educ Couns**, 14, n. 2, p. 159-169, Oct 1989.

ZEOLLA, M. M.; BRODEUR, M. R.; DOMINELLI, A.; HAINES, S. T. *et al.* Development and validation of an instrument to determine patient knowledge: the oral anticoagulation knowledge test. **Ann Pharmacother**, 40, n. 4, p. 633-638, Apr 2006.

APÊNDICE I – ESTRATÉGIAS DE BUSCA UTILIZADAS NAS BASES DE DADOS PARA A REALIZAÇÃO DA REVISÃO SISTEMÁTICA

ESTRATÉGIA DE BUSCA PUBMED

#1 Clopidogrel[MH] OR Aspirin[MH] OR Warfarin[MH] OR “vitamin k” [MH] OR “dual antiplatelet” [MH] OR DAPT [MH] OR Clopidogrel[TIAB] OR Aspirin [TIAB] OR Warfarin[TIAB] OR “vitamin k” [TIAB] OR “dual antiplatelet” [TIAB] OR DAPT [TIAB]

#2 Dabigatran[MH] OR Dabigatran[TIAB] OR Pradaxa [TIAB] OR Rivaroxaban[MH] OR Rivaroxabam[TIAB] OR Xarelto[TIAB] OR Apixaban[MH] OR Apixaban[TIAB] OR Eliquis[TIAB] OR Edoxaban[MH] OR Edoxaban[TIAB] OR Lixiana[TIAB] OR New Direct Oral Anticoagulants[MH] OR New Direct Oral Anticoagulants[TIAB] OR DOAC[MH] OR DOAC[TIAB]

#3 Atrial Fibrillation[MH] OR “Atrial Fibrillation”[TIAB] OR cardiac arrhythmia[MH] OR cardiac arrhythmia[TIAB] OR arrhythmia[MH] OR arrhythmia[TIAB] OR fibrillation[MH] OR fibrillation[TIAB] OR twitching[MH] OR twitching[TIAB] OR twitch[MH] OR twitch[TIAB] OR ventricular fibrillation[MH] OR ventricular fibrillation[TIAB] OR vellication[MH] OR vellication[TIAB]

#4 Stent[MH] OR Stent[TIAB] OR Stent*[MH] OR Stent*[TIAB] OR Stents[MH] OR Stents[TIAB] OR Stenting[MH] OR Stenting[TIAB] OR "Heart Valve"[MH] OR "Heart Valve"[TIAB] OR "percutaneous coronary intervention"[MH] OR "percutaneous coronary intervention" [TIAB] OR PCI[MH] OR PCI[TIAB]

#5 ((clinical[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]) OR clinical trials as topic[MeSH Terms] OR clinical trial[Publication Type] OR random*[Title/Abstract] OR random allocation[MeSH Terms] OR therapeutic use[MeSH Subheading])

#1 AND #2 AND #3 AND #4 AND #5

n° artigos = 110

ESTRATÉGIA DE BUSCA SCOPUS

#1 "Clopidogrel" OR "Aspirin" OR "Warfarin" OR "vitamin k" OR "dual antiplatelet" OR "DAPT"

#2 "Dabigatran" OR "Pradaxa" OR "Rivaroxaban" OR "Xarelto" OR "Apixaban" OR "Eliquis" OR "Edoxaban" OR "Lixiana" OR "New Direct Oral Anticoagulants" OR "DOAC"

#3 "Atrial Fibrillation" OR "cardiac arrhythmia" OR "arrhythmia" OR "fibrillation" OR "twitching" OR "twitch" OR "ventricular fibrillation" OR "vellication"

#4 "Stent" OR "Stents" OR "Stenting" OR "Heart Valve" OR "percutaneous coronary intervention" OR "PCI"

#5 TITLE-ABS-KEY ((clinical) AND (trial)) OR TITLE-ABS-KEY ("clinical trial*") OR TITLE-ABS-KEY ("Randomized Controlled Trial") OR TITLE-ABS-KEY ("Random Allocation") OR TITLE-ABS-KEY ("therapeutic use")

#6 (#1 AND #2 AND #3 AND #4 AND #5)

n° artigos = 96

ATUALIZADO = 11/11/2019

APÊNDICE II – ESTR LISTA DE ESTUDOS EXCLUÍDOS DURANTE A LEITURA NA INTEGRRA

Ako J, Okumura K, Nakao K, Kozuma K, Morino Y, Okazaki K, et al. Dual anti-thrombotic therapy with dabigatran after percutaneous coronary intervention in atrial fibrillation: Japanese and East-Asian Subgroup Analysis of the RE-DUAL PCI trial. *Circulation Journal*. 2019;83(2):327-33.

Amano H, Saito D, Yabe T, Okubo R, Toda M, Ikeda T. Efficacy and Safety of Triple Therapy and Dual Therapy With Direct Oral Anticoagulants Compared to Warfarin. *International heart journal*. 2017;58(4):570-6.

Avezum A, Lopes RD, Schulte PJ, Lanan F, Gersh BJ, Hanna M, et al. Apixaban in comparison with warfarin in patients with atrial fibrillation and valvular heart disease: Findings From the Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (Aristotle) trial. *Circulation*. 2015;132(8):624-32.

Cannon CP, Gropper S, Bhatt DL, Ellis SG, Kimura T, Lip GY, et al. Design and Rationale of the RE-DUAL PCI Trial: A Prospective, Randomized, Phase 3b Study Comparing the Safety and Efficacy of Dual Antithrombotic Therapy With Dabigatran Etxilate Versus Warfarin Triple Therapy in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation Who Have Undergone Percutaneous Coronary Intervention With Stenting. *Clin Cardiol*. 2016;39(10):555-64.

Chi G, Yee MK, Kalayci A, Kerneis M, AlKhalfan F, Mehran R, et al. Total bleeding with rivaroxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation receiving antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2018;46(3):346-50.

De Caterina R, Husted S, Wallentin L, Andreotti F, Arnesen H, Bachmann F, et al. Oral anticoagulants in coronary heart disease (Section IV). Position paper of the ESC Working Group on Thrombosis - Task Force on Anticoagulants in Heart Disease. *Thromb Haemost*. 2016;115(4):685-711.

Dzeshka MS, Brown RA, Lip GY. Patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention: current concepts and concerns: part II. *Pol Arch Med Wewn*. 2015;125(3):172-80.

Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, Granger CB, Kappetein AP, Mack MJ, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *New England Journal of Medicine*. 2013;369(13):1206-14.

Ezekowitz MD, Nagarakanti R, Noack H, Brueckmann M, Litherland C, Jacobs M, et al. Comparison of dabigatran and warfarin in patients with atrial fibrillation and valvular heart disease. *Circulation*. 2016;134(8):589-98.

Gao F, Shen H, Wang ZJ, Yang SW, Liu XL, Zhou YJ. Rationale and design of the RT-AF study: Combination of rivaroxaban and ticagrelor in patients with atrial fibrillation and coronary artery disease undergoing percutaneous coronary intervention. *Contemp Clin Trials*. 2015;43:129-32.

Gibson CM, Mehran R, Bode C, Halperin J, Verheugt F, Wildgoose P, et al. An open-label, randomized, controlled, multicenter study exploring two treatment strategies of rivaroxaban and a dose-adjusted oral vitamin K antagonist treatment strategy in subjects with atrial fibrillation who undergo percutaneous coronary intervention (PIONEER AF-PCI). *Am Heart J*. 2015;169(4):472-8.e5.

Gibson CM, Pinto DS, Chi G, Arbetter D, Yee M, Mehran R, et al. Recurrent Hospitalization Among Patients With Atrial Fibrillation Undergoing Intracoronary Stenting Treated With 2 Treatment Strategies of Rivaroxaban or a Dose-Adjusted Oral Vitamin K Antagonist Treatment Strategy. *Circulation*. 2017;135(4):323-33.

Hoshi T, Sato A, Nogami A, Gosho M, Aonuma K. Rationale and design of the SAFE-A study: SAFety and Effectiveness trial of Apixaban use in association with dual antiplatelet therapy in patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention. *J Cardiol*. 2017;69(4):648-51.

Kerneis M, Gibson CM, Chi G, Mehran R, AlKhalfan F, Talib U, et al. Effect of Procedure and Coronary Lesion Characteristics on Clinical Outcomes Among Atrial Fibrillation Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: Insights From the PIONEER AF-PCI Trial. *JACC Cardiovascular interventions*. 2018;11(7):626-34.

Kochar A, Hellkamp AS, Lokhnygina Y, Jones WS, Becker RC, Berkowitz SD, et al. Efficacy and safety of rivaroxaban compared with warfarin in patients with carotid artery disease and nonvalvular atrial fibrillation: Insights from the ROCKET AF trial. *Clin Cardiol*. 2018;41(1):39-45.

Kopin D, Jones WS, Sherwood MW, Wojdyla DM, Wallentin L, Lewis BS, et al. Percutaneous coronary intervention and antiplatelet therapy in patients with atrial

fibrillation receiving apixaban or warfarin: Insights from the ARISTOTLE trial. *Am Heart J.* 2018;197:133-41.

Lopes RD, Vora AN, Liaw D, Granger CB, Darius H, Goodman SG, et al. An open-Label, 2 x 2 factorial, randomized controlled trial to evaluate the safety of apixaban vs. vitamin K antagonist and aspirin vs. placebo in patients with atrial fibrillation and acute coronary syndrome and/or percutaneous coronary intervention: Rationale and design of the AUGUSTUS trial. *Am Heart J.* 2018;200:17-23.

Oldgren J, Steg PG, Hohnloser SH, Lip GYH, Kimura T, Nordaby M, et al. Dabigatran dual therapy with ticagrelor or clopidogrel after percutaneous coronary intervention in atrial fibrillation patients with or without acute coronary syndrome: a subgroup analysis from the RE-DUAL PCI trial. *Eur Heart J.* 2019;40(19):1553-62.

Ostroumova OD, Kochetkov AI, Orlova IY, Smolyarchuk EA, Pavlova JS. Approaches to the choice of anticoagulant therapy in the treatment of patients with combination of atrial fibrillation with coronary heart disease or peripheral atherosclerosis: Potential of apixaban. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2018;14(3):441-50.

Povsic TJ, Roe MT, Ohman EM, Steg PG, James S, Plotnikov A, et al. A randomized trial to compare the safety of rivaroxaban vs aspirin in addition to either clopidogrel or ticagrelor in acute coronary syndrome: The design of the GEMINI-ACS-1 phase II study. *Am Heart J.* 2016;174:120-8.

Russo V, Attena E, Mazzone C, Esposito F, Parisi V, Bancone C, et al. Nonvitamin K Antagonist Oral Anticoagulants Use in Patients with Atrial Fibrillation and Bioprosthetic Heart Valves/Prior Surgical Valve Repair: A Multicenter Clinical Practice Experience. *Semin Thromb Hemost.* 2018;44(4):364-9.

Russo V, Rago A, Proietti R, Attena E, Rainone C, Crisci M, et al. Safety and Efficacy of Triple Antithrombotic Therapy with Dabigatran versus Vitamin K Antagonist in Atrial Fibrillation Patients: A Pilot Study. *Biomed Res Int.* 2019;2019:5473240.

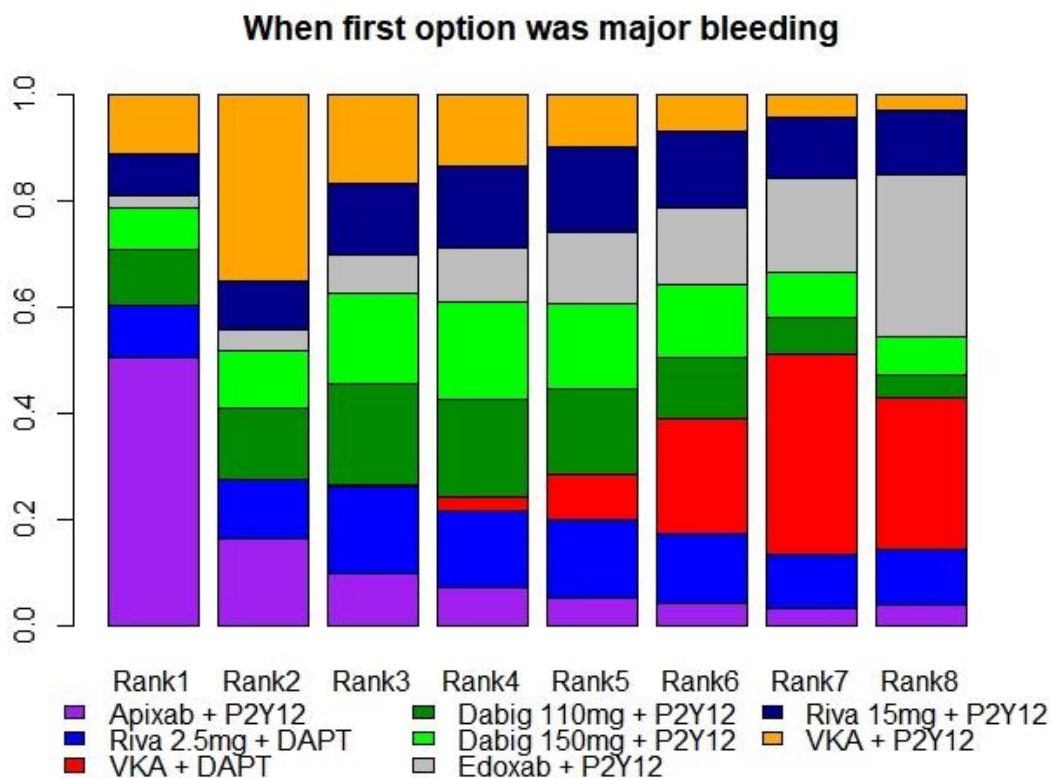
Sherwood MW, Cyr DD, Jones WS, Becker RC, Berkowitz SD, Washam JB, et al. Use of Dual Antiplatelet Therapy and Patient Outcomes in Those Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: The ROCKET AF Trial. *JACC Cardiovascular interventions.* 2016;9(16):1694-702.

Vranckx P, Lewalter T, Valgimigli M, Tijssen JG, Reimitz PE, Eckardt L, et al. Evaluation of the safety and efficacy of an edoxaban-based antithrombotic regimen in

patients with atrial fibrillation following successful percutaneous coronary intervention (PCI) with stent placement: Rationale and design of the ENTRUST-AF PCI trial. *Am Heart J.* 2018;196:105-12.

Yasuda S, Kaikita K, Ogawa H, Akao M, Ako J, Matoba T, et al. Atrial fibrillation and ischemic events with rivaroxaban in patients with stable coronary artery disease (AFIRE): Protocol for a multicenter, prospective, randomized, open-label, parallel group study. *Int J Cardiol.* 2018;265:108-12.

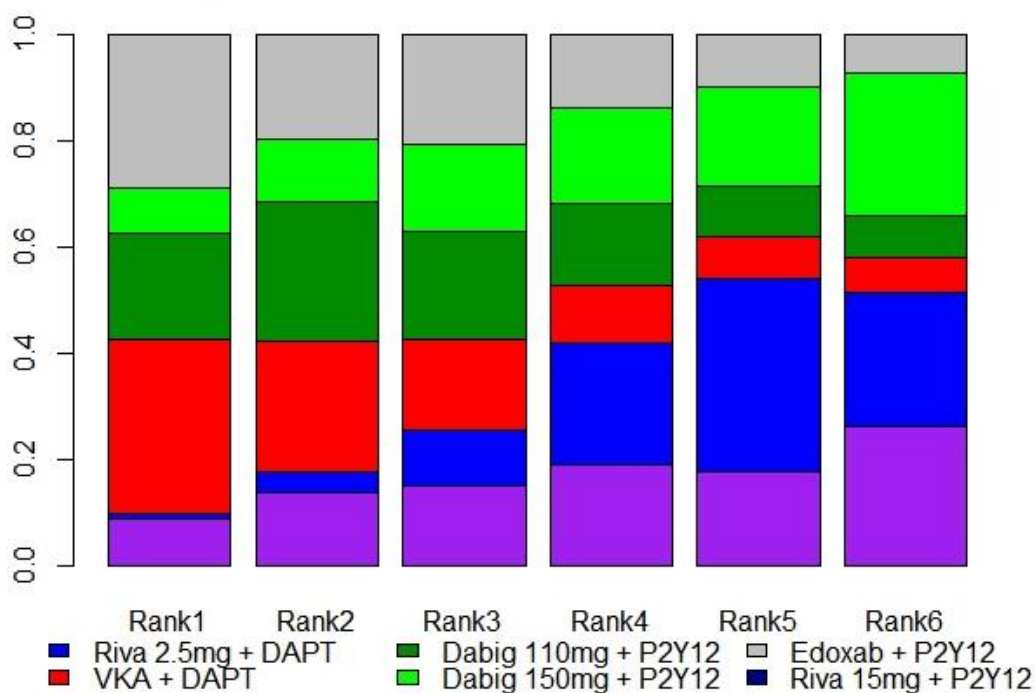
APÊNDICE III – RANK DE ACEITABILIDADE EM DIFERENTES CENÁRIOS



FONTE: o autor (2020). Nota: Rank de aceitabilidade a partir da análise de aceitabilidade multicritério estocástica quando a primeira opção de escolha for sangramento maior. Cada medicamento tem uma probabilidade de ser o melhor tratamento (Rank 1) ou o pior tratamento (Rank 8) considerando em geral seus benefícios e riscos.

<i>Alternativa</i>	<i>Rank 1</i>	<i>Rank 2</i>	<i>Rank 3</i>	<i>Rank 4</i>	<i>Rank 5</i>	<i>Rank 6</i>	<i>Rank 7</i>	<i>Rank 8</i>
Apixab + P2Y12	61%	17%	7%	5%	3%	2%	2%	2%
Riva 2.5mg + DAPT	7%	7%	15%	15%	14%	12%	13%	15%
VKA + DAPT	0.014%	0.06%	4%	10%	19%	24%	26%	15%
Dabig 110mg + P2Y12	4%	7%	13%	16%	15%	14%	14%	16%
Dabig 150mg + P2Y12	6%	9%	20%	18%	16%	13%	11%	7%
Edoxaban + P2Y12	2%	3%	9%	11%	14%	15%	18%	28%
Riva 15mg + P2Y12	6%	7%	16%	15%	14%	14%	14%	14%
VKA + P2Y12	14%	48%	15%	10%	6%	4%	2%	1%

When first option was ISTH clinically relevant non-major bleeding



FONTE: o autor (2020). Nota: : Rank de aceitabilidade a partir da análise de aceitabilidade multicritério estocástica quando a primeira opção de escolha foi ISTH com sangramento não maior clinicamente relevante. Cada medicamento tem uma probabilidade de ser o melhor tratamento (Rank 1) ou o pior tratamento (Rank 8) considerando em geral seus benefícios e riscos.

Alternative	Rank 1	Rank 2	Rank 3	Rank 4	Rank 5	Rank 6
Riva 2.5mg + DAPT	9%	14%	15%	18%	17%	26%
VKA + DAPT	0.08%	3%	11%	24%	36%	24%
Dabig 110mg + P2Y12	32%	25%	17%	11%	7%	6%
Dabig 150mg + P2Y12	20%	25%	20%	16%	10%	8%
Edoxab + P2Y12	9%	12%	16%	17%	18%	28%
Riva 15mg + P2Y12	29%	21%	19%	13%	10%	7%

APÊNDICE IV – ETAPAS DA TRADUÇÃO E ADAPTAÇÃO TRANSCULTURAL SEGUNDO RECOMENDAÇÕES DA ISPOR

ETAPA 1 - PREPARAÇÃO

Componentes críticos	Justificativa	Quem deve fazer isso?	Quais são os riscos de não fazer?
Obtenha permissão para usar o instrumento	Respeitar os direitos autorais.	O cliente ou o gerente de projeto contata o desenvolvedor do instrumento para pedir permissão para usar e traduzir o instrumento.	Ser processado por uso não autorizado de material protegido por direitos autorais
Convide o desenvolvedor do instrumento para se envolver.	Se o desenvolvedor do instrumento estiver envolvido, ele / ela geralmente é capaz de esclarecer quaisquer ambiguidades e esclarecer os conceitos por trás dos itens.	O gerente de projeto ou o cliente convida o desenvolvedor do instrumento a se envolver no processo de tradução. A extensão de seu envolvimento depende do seu próprio nível de interesse no instrumento.	Interpretação incorreta de itens ou conceitos
Desenvolver a explicação dos conceitos no instrumento	Para fortalecer a equivalência conceitual das traduções futuras e ajudar a evitar quaisquer ambiguidades	O gerente de projeto trabalha com o desenvolvedor do instrumento (sempre que possível) para produzir informações sobre a base conceitual para os itens na medida, para uso pelos tradutores no processo	Má interpretação de itens ou conceitos
Recrutar pessoas chave do país para o projeto	Ter uma pessoa chave no país de destino para trabalhar em estreita colaboração com o gerente de projeto durante o processo de tradução	O gerente de projeto recruta uma pessoa chave no país para cada idioma-alvo	Não aplicável

ETAPA 2 – TRADUÇÃO DIRETA

Componentes críticos	Justificativa	Quem deve fazer isso?	Quais são os riscos de não fazer?
Desenvolvimento de pelo menos duas traduções diretas independentes.	As traduções podem ser comparadas, permitindo a detecção de erros e interpretação divergente de itens ambíguos no original, reduzindo assim o potencial viés de cada pessoa chave no país e tradutores diretos.	Dois ou mais tradutores progressivos realizam traduções progressivas independentes do instrumento. É preferível que uma tradução direta seja realizada pela pessoa chave do país.	Uma tradução que inclui muito do próprio estilo de uma pessoa da escrita.
Fornecimento de explicação de conceitos no instrumento para a chave pessoas no país e tradutores diretos	Fornece às pessoas chave do país e a outros tradutores avançados uma explicação clara dos conceitos básicos, com a intenção que as traduções irão capturar o significado conceitual das questões ao invés de serem uma tradução literal	O gerente de projeto fornece à pessoa chave no país e aos outros tradutores avançados informações básicas sobre a base conceitual da medida. O gerente de projeto deve instruí-los a produzir traduções coloquiais que serão facilmente compreendidas pela população leiga em geral. Em algumas circunstâncias, pode ser necessário solicitar que o texto seja mantido compatível com certas leituras níveis ou idades	Falta de equivalência conceitual nas traduções devido a má interpretação de itens

ETAPA 3 - RECONCILIAÇÃO

Componentes críticos	Justificativa	Quem deve fazer isso?	Quais são os riscos de não fazer?
Reconciliação das traduções futuras em um único encaminhamento Tradução.	A reconciliação resolve discrepâncias entre as traduções independentes originais e busca um acordo entre os hábitos e preferências individuais de fala. Um consenso pode exigir que traduções alternativas sejam produzidas, mas resulta em uma tradução final reconciliada e pronta para voltar Tradução.	Sempre que possível, a reconciliação deve ser realizada por meio de discussão com a pessoa chave do país e o segundo tradutor direto, com a contribuição do gerente de projeto. Alternativamente, um tradutor independente pode ser usado para realizar a reconciliação. Como requisito mínimo, a pessoa chave no país pode comparar as duas traduções diretas e reconciliá-las por meio de discussões com o gerente de projeto, com referência ao segundo tradutor direto para itens difíceis.	Uma tradução tendenciosa escrita no estilo pessoal ou hábito de fala de uma pessoa; interpretações erradas que permanecem na tradução.

ETAPA 4 - RETROTRADUÇÃO

Componentes críticos	Justificativa	Quem deve fazer isso?	Quais são os riscos de não fazer?
Retro tradução da tradução reconciliada para o idioma de origem.	O objetivo principal do processo de tradução reversa é fornecer uma etapa de controle de qualidade demonstrando que a qualidade da tradução é tal que o mesmo significado não seja derivado quando a tradução for movida de volta para o idioma de origem. Alguns construtos (por exemplo, sintomas médicos) podem exigir uma retro tradução mais literal, enquanto construtos mais subjetivos (por exemplo, itens de QoL) podem precisar ser processados de forma mais conceitual.	Tradutores retroativos devem ser usados para realizar pelo menos uma tradução retroativa. Dependendo da natureza do conteúdo da medida, deve ser deixado claro pelo gerente de projeto se uma retro tradução literal ou conceitual é necessária.	Uma tradução na nova versão do idioma, que tem um conteúdo diferente e / ou base conceitual da medida de origem (e, portanto, menos provável de manter o desempenho psicométrico que a medida de origem demonstrou). Uma tradução que não respeita os padrões normais de fala e coloquialismos da cultura alvo.

ETAPA 5 – REVISÃO DA RETROTRADUÇÃO

Componentes críticos	Justificativa	Quem deve fazer isso?	Quais são os riscos de não fazer?
Revisão das retrotraduções em relação ao idioma de origem.	Para garantir a equivalência conceitual da tradução.	<p>O gerente de projeto e a pessoa chave no país devem revisar as retro traduções em relação ao instrumento de origem para identificar quaisquer discrepâncias.</p> <p>O gerente de projeto deve abordar os itens problemáticos e, em conjunto com a pessoa chave do país, refinar a tradução.</p> <p>Também pode ser útil envolver o desenvolvedor para ajudar a resolver problemas difíceis.</p>	Um erro de tradução ou omissão pode ser esquecido e, portanto, permanece na tradução.

ETAPA 6 – HARMONIZAÇÃO

Componentes críticos	Justificativa	Quem deve fazer isso?	Quais são os riscos de não fazer?
Harmonização de todas as novas traduções entre si e com a versão original.	Detectar e lidar com quaisquer discrepâncias de tradução que surjam entre as versões em diferentes idiomas, garantindo assim a equivalência conceitual entre as versões nos idiomas de origem e de destino e entre todas as traduções. Isso fornece uma etapa adicional de controle de qualidade e garante ainda que os dados de testes globais possam ser agregados com segurança	<p>A harmonização pode ser alcançada de duas maneiras principais:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Uma reunião de harmonização presidida pelo gestor do projeto, em que os retro tradutores que representam cada língua fornecem uma retro tradução verbal de cada item da medida. Deve-se prestar muita atenção à correspondência de cada item retro traduzido com a versão original, bem como a quaisquer ocorrências ou tendências de diferenças entre as versões linguísticas na tradução dos conceitos. 2. O gerente de projeto identifica os itens que são conceitualmente problemáticos em um ou mais idiomas. Ele / 	Traduções que incluem diferenças entre as versões de idioma podem tornar difícil agregar o conjunto de dados global

		<p>ela então compartilha soluções de tradução para esses itens com todas as outras pessoas importantes do país que trabalham na medida ao mesmo tempo. Essas soluções podem ser compartilhadas a qualquer momento durante o processo de tradução, mas são comunicadas principalmente no momento da revisão da retro tradução. Também pode ser útil encaminhar itens difíceis ao desenvolvedor para esclarecimento.</p>	
--	--	--	--

ETAPA 7 – DEBRIFING COGNITIVO

Componentes críticos	Justificativa	Quem deve fazer isso?	Quais são os riscos de não fazer?
<p>Debriefing cognitivo da nova tradução, geralmente com pacientes selecionados da população-alvo.</p>	<p>Avaliar o nível de compreensibilidade e equivalência cognitiva da tradução. Para testar quaisquer alternativas de tradução que não tenham sido resolvidas pelos tradutores. Para destacar quaisquer itens que possam ser inadequados em um nível conceitual. Para identificar quaisquer outros problemas que causam confusão.</p>	<p>A medida recém-traduzida deve ser testada quanto à equivalência cognitiva pela pessoa chave do país (ou outro consultor local) em um grupo de 5 a 8 respondentes no país-alvo. Os entrevistados devem ser falantes nativos da língua-alvo que representam adequadamente a população-alvo (sexo, idade, educação, diagnóstico). Em certas circunstâncias, pode ser apropriado incluir respondentes saudáveis.</p>	<p>Dados ausentes ou imprecisos resultantes da má compreensão dos itens pelos entrevistados</p>

ETAPA 8 – REVISÃO DOS DADOS DO DEBRIEFING COGNITIVO E FINALIZAÇÃO

Componentes críticos	Justificativa	Quem deve fazer isso?	Quais são os riscos de não fazer?
Os resultados do debriefing cognitivo são revisados e a tradução finalizada.	Para incorporar os resultados do processo de debriefing para melhorar o desempenho da tradução.	1. O gerente de projeto analisa os resultados do debriefing cognitivo e identifica as modificações de tradução necessárias para melhorias. Itens e opções de resposta podem ser reformulados onde os comentários dos entrevistados justificam tais mudanças 2. Após um acordo sobre as mudanças entre o gerente de projeto e a pessoa-chave no país, a tradução pode ser finalizada.	A tradução pode incluir palavras ou frases que não são familiares ou comumente usadas pelos entrevistados. Os dados subsequentes coletados podem incluir um alto nível de dados ausentes ou podem ser inadequados para agregar.

ETAPA 9 – REVISÃO

Componentes críticos	Justificativa	Quem deve fazer isso?	Quais são os riscos de não fazer?
A tradução finalizada é revisada.	Para verificar se há pequenos erros que foram perdidos durante o processo de tradução.	A pessoa responsável no país e / ou um revisor verifica a tradução final e corrige quaisquer erros ortográficos, diacríticos, gramaticais ou outros erros restantes.	Uma tradução final que contém erros ortográficos, gramaticais e / ou outros.

ETAPA 10 – RELATÓRIO FINAL

Componentes críticos	Justificativa	Quem deve fazer isso?	Quais são os riscos de não fazer?
Relatório é escrito sobre o desenvolvimento da tradução	1. Explicar claramente as razões para todas as escolhas de tradução / redação feitas durante o processo de tradução. 2. Isto é essencial para que futuras traduções da mesma medida sejam harmonizadas com versões linguísticas previamente desenvolvidas.	O gerente de projeto redige o relatório final, que deve incluir uma descrição completa da metodologia usada, além de uma representação item por item de todas as decisões de tradução tomadas ao longo do processo.	1. Traduções de medidas que não podem ser usadas devido a relatórios inadequados de métodos usados no desenvolvimento. 2. Desenvolvimento de traduções subsequentes que não estejam harmonizadas com versões linguísticas anteriores.

FONTE: (WILD; GROVE; MARTIN; EREMENCO *et al.*, 2005)

APÊNDICE V – AKT-BR - FERRAMENTA DE AVALIAÇÃO DO CONHECIMENTO SOBRE ANTICOAGULANTES

Introdução

Agradecemos sua colaboração em preencher esse questionário e por disponibilizar seu tempo para participar dessa pesquisa. Sua participação irá ajudar a validar essa ferramenta, que será útil no cuidado de pessoas que usam medicamentos anticoagulantes orais. Fique tranquilo que todas as suas respostas, incluindo informações pessoais, serão mantidas anônimas, e o sigilo e confidencialidade dos seus dados estará garantida.

Instruções para preenchimento do questionário se você está atualmente tomando um medicamento anticoagulante oral:

- ❖ Por favor, preencha as questões a seguir de modo que expressem o mais exatamente possível suas opiniões e da melhor maneira os seus conhecimentos.
- ❖ **Se você não souber a resposta de uma questão, não há problemas, por favor, escreva 'Eu não sei' no espaço fornecido.**
- ❖ Se você não estiver certo da resposta de uma pergunta de múltipla escolha, por favor, marque a opção 'Não tenho certeza'.

Seção 1: Informações demográficas

1. Qual o seu gênero?
 - a. Masculino
 - b. Feminino

2. Quantos anos você tem? anos

3. Qual é o seu nível de escolaridade?
 - a. Ensino fundamental
 - b. Ensino médio
 - c. Ensino técnico
 - d. Ensino superior
 - e. Pós-graduação
 - f. Sem formação educacional

4. A quanto tempo você está tomando anticoagulante?

- a. Menos de 3 meses
- b. 3-12 meses
- c. 1-2 anos
- d. Mais de 2 anos
- e. Eu não estou tomando anticoagulante

Seção 2: Conhecimento sobre anticoagulação

2.1 Questões gerais

1. Qual é o nome do seu medicamento anticoagulante?

.....

..

2. Por que seu médico prescreveu esse medicamento para você?

.....

..

3. Você sabe como esse medicamento age em seu corpo?

.....

..

4. Quantas vezes ao dia você precisa tomar esse medicamento?

.....

..

5. Por quanto tempo você precisa tomar esse medicamento (por exemplo, 3 meses, 6 meses, por toda vida)?

.....

..

6. Por que é importante tomar esse medicamento exatamente como o seu médico lhe explicou?

.....

..

16. É importante que todos profissionais da saúde pelos quais você é acompanhado saibam que você faz uso de anticoagulante?

- a) Sim b) Não c) Não tenho certeza

17. Qual é o efeito colateral mais importante que seu anticoagulante pode causar?

.....

..

18. Cite TRÊS sinais de efeitos colaterais que você deve estar atento quando usa anticoagulante:

.....

..

19. Cite TRÊS coisas que você pode fazer para reduzir os riscos de efeitos colaterais dos anticoagulantes:

.....

..

20. Se acidentalmente você tomar uma dose de anticoagulante muito acima da prescrita, o que você faria?

.....

Seção 2.2

1. Qual é o valor de RNI ideal para você?

2. Qual foi seu último resultado de RNI?

3. Você acha que são necessários exames regulares de RNI para saber se o anticoagulante está funcionando bem?

- a) Sim b) Não c) Não tenho certeza

4. Você acha que um valor de RNI acima da sua faixa ideal é bom para o seu bem-estar geral?

- a) Sim b) Não c) Não tenho certeza

5. Você acha que resultados de RNI abaixo da sua faixa ideal são ruins para a sua saúde?

- a) Sim b) Não c) Não tenho certeza

6a. Você acha que o que você come afeta o seu tratamento com varfarina?

- a) Sim b) Não c) Não tenho certeza

6b. Se você respondeu 'Sim' na questão anterior. Você sabe dizer TRÊS alimentos que podem afetar o seu tratamento com anticoagulantes?

.....

..

7. Cite uma vitamina que pode afetar significativamente o seu tratamento com anticoagulante.

.....

ANEXO A – VERSÃO ORIGINAL DO AKT

Anticoagulant Knowledge Tool Validation Survey (Patient Group)

Introduction

We thank you in advance for agreeing to fill in this questionnaire and we appreciate you taking the time to support this research. By completing this questionnaire, you will help in validating a tool that will be useful in caring for people taking anticoagulant medicines. Your responses, including demographic information will remain anonymous, and your confidentiality will be protected.

Instructions on completing the questionnaire if you are currently taking an oral anticoagulant medicine:

- Please complete the following questions to reflect your opinions as accurately as possible and to the best of your knowledge.

- If you do not know the response to a question, please write 'I don't know' in the space provided.

- If you are not sure of the response to a multiple choice question, please tick 'not sure' among the options provided.

Section 1: Demographic Information

1. What is your gender?

a. Male

b. Female

2. How old are you? years

3. What is the highest level of education you have completed?

a. High school or equivalent

b. College

c. Technical or vocational education

d. Bachelor's degree

e. Postgraduate degree

f. No formal education

4. How long have you been taking an oral anticoagulant medicine?

a. Less than 3 months

b. 3 -12 months

c. 1 -2 years

d. Greater than 2 years

e. I'm not taking an anticoagulant medication

Section 2: Anticoagulation Knowledge

2.1 General questions

1. What is the name of your anticoagulant medicine?

Warfarin; Coumadin; Marevan; Rivaroxaban; Xarelto; Dadigatran; Pradaxa; Eliquis; Apixaban

.....

2. Why has your doctor prescribed you this medicine?

Irregular heart rhythm, Atrial Fibrillation; Heart Disease

.....

3. How does this medicine work in your body?

Thins the blood; prevent clot

.....

4. How many times a day do you need to take this medicine?

Once a day (Warfarin; Coumadin; Marevan; Rivaroxaban; Xarelto)

Twice a day (Eliquis; Apixaban; Dadigatran; Pradaxa)

.....

5. For how long do you need to take this medicine (for example, 3 months, and 6 months, life-long)?

Lifelong; as long as the doctor tells me to

.....

6. Why is it important to take this medicine exactly as your doctor has told you?

To prevent stroke and to prevent bleeding. (2 marks- 1 mark for stroke; 1 mark for bleeding)

.....

7. Is it important to take this medicine at the same time each day?

a) Yes b) No c) Not sure

8. Is it okay to double the next dose of this medicine if you miss a dose?

a) Yes b) No c) Not sure

9. Is it possible that skipping one dose of this medicine could worsen your condition?

a) Yes b) No c) Not sure

10. Is it appropriate to stop taking this medicine once you feel better?

a) Yes b) No c) Not sure

11. Is it safe to take anti-inflammatory medicines like ibuprofen (Nurofen® or Advil®) while you are taking this medicine?

a) Yes b) No c) Not sure

12. Is it safe to take vitamin supplements and herbal medicines with this medicine without consulting your doctor?

a) Yes b) No c) Not sure

13. Is there any benefit in taking more of this medicine than your doctor has told you to take?

a) Yes b) No c) Not sure

14. Will drinking too much alcohol increase the risk of side effects with this medicine?

a) Yes b) No c) Not sure

15. Would you inform a surgeon, dentist or other health professional that you are taking this medicine before undergoing surgery or a procedure?

a) Yes b) No c) Not sure

16. Is it important that all the health care practitioners you see know that you are taking this medicine?

a) Yes b) No c) Not sure

17. What is the most important side effect of this medicine?

Bleeding

18. THREE signs of side effects that you should watch out for while taking this medicine are:

Blood in the stool; blood in the urine; bleeding gums; blood in the nostrils; easy bruising (3 marks – 1mark for each correct answer).

19. THREE things you can do to reduce your risk of side effects are:

- Avoid contact sports and other
- Avoid activities that may cause injury or bleeding.
- Report any falls, blows or injuries to your doctor
- Always wearing shoes outdoors.
- Wearing shoes or non-skid slippers indoors.
- Using a non-slip bath mat.
- Using a soft bristle toothbrush.
- Using an electric shaver.
- Wearing gloves while gardening.
- Being careful around pets.

- Taking care with sharp objects such as kitchen knives
- Ensure INR remains within acceptable range
- (3 marks – 1mark for each correct answer).

20. What is the best step to take if you accidentally take too much of this medicine?
Call doctor; call poison center; call health care practitioner

2.2 Section 2

1. What is your target INR range?
2. What was your last INR reading?
3. Are regular INR tests necessary to know how well this medicine is working?
a) Yes b) No c) Not sure
4. Is an INR value above your target range good for your general wellbeing?
a) Yes b) No c) Not sure
5. Is it possible for INR values below your target range to be bad for your health?
a) Yes b) No c) Not sure
- 6a. Is it possible for what you eat to affect your warfarin therapy?
a) Yes b) No c) Not sure
- 6b. If you answered 'Yes' above, list THREE foods that can affect your anticoagulant therapy.
Vegetables; greens; lettuce; cabbage, kale; broccoli
7. List one vitamin that can significantly affect your anticoagulant therapy.
...Vitamin K...

ANEXO B – PROTOCOLO AUXILIAR PARA INTERPRETAÇÃO DE RESPOSTAS – AKT-BR

Ferramenta de avaliação do conhecimento sobre anticoagulação

1 – Qual é o nome do seu medicamento anticoagulante?

É considerado correto = Varfarina ou qualquer NOAC, seja princípio ativo ou nome comercial. (1 ponto)

É considerado errado = Aspirina ou não soube responder. (0 ponto)

2 – Por que seu médico prescreveu esse medicamento para você?

É considerado correto = Para afinar o sangue, porque tive AVC, trombose ou qualquer outro tipo de problema circulatório – (1 ponto)

É considerado errado = Não soube responder ou respondeu de forma muito vaga, ex. “por que faz bem para saúde.” – (0 ponto)

3 – Você sabe como esse medicamento age no seu corpo?

É considerado correto = Afina o sangue, não deixa o sangue coagular ou formar trombos – (1 ponto)

É considerado errado = Não soube responder ou respondeu de forma muito vaga, ex. “age bem.” – (0 ponto)

4 – Quantas vezes ao dia você precisa tomar esse medicamento?

É considerado correto = Varfarina (1x ao dia), Rivaroxabana (1 – 2x ao dia), Dabigatrana (1 – 2x ao dia), Apixaban (2x ao dia), Edoxaban (1x ao dia). Alguns pacientes vão relatar que tomam meio cpr de varfarina ou até 2 cpr no mesmo dia. Importante é saber que, mesmo tomando 2cpr, eles são no mesmo horário. – (1 ponto)

É considerado errado = Quando paciente não soube responder ou respondeu de forma errada. Por exemplo. Varfarina de 12/12h ou 8/8h (pois o Tempo de $\frac{1}{2}$ vida dela é de 24h) – (0 ponto_

5 – Por quanto tempo você precisa tomar esse medicamento?

É considerado correto = Por toda a vida, ou segundo a recomendação do médico. – (1 ponto)

É considerado errado = Não soube responder. – (0 ponto)

6 – Por que é importante tomar esse medicamento exatamente como o seu médico lhe pediu? ** (nessa questão é possível pontuar até 2 pontos)

É considerado correto = Prevenção de derrame/AVC – (1 ponto)

Para reduzir risco de sangramento/ problemas com o sangue – (1 ponto)

É considerado errado = Não soube responder ou deu resposta muito vaga, ex. “por que se não dá problema né.”

7 - É importante tomar esse medicamento no mesmo horário todos os dias?

a) Sim b) Não c) Não tenho certeza

É considerado correto = SIM – (1 ponto)

É considerado errado = Não, Não tenho certeza – (0 ponto)

8 – Você acha que existe algum problema se você dobrar a próxima dose do anticoagulante caso tenha esquecido de tomar a dose anterior

a) Sim b) Não c) Não tenho certeza

É considerado correto = SIM – (1 ponto)

É considerado errado = Não, Não tenho certeza – (0 ponto)

9 – Você acha que esquecer uma dose do anticoagulante possa piorar a sua doença?

a) Sim b) Não c) Não tenho certeza

É considerado correto = SIM – (1 ponto)

É considerado errado = Não, Não tenho certeza – (0 ponto)

10 - Você acha apropriado parar de tomar o anticoagulante quando você se sente melhor?

- a) Sim b) Não c) Não tenho certeza

É considerado correto = NÃO – (1 ponto)

É considerado errado = Sim, Não tenho certeza – (0 ponto)

11 - Você acha seguro tomar medicamentos anti-inflamatórios como ibuprofeno (Alivium®, Ibupril® ou Advil®) enquanto você está tomando este anticoagulante?

- a) Sim b) Não c) Não tenho certeza

É considerado correto = NÃO – (1 ponto)

É considerado errado = Sim, Não tenho certeza – (0 ponto)

12 - Você acha seguro tomar suplementos vitamínicos ou ervas medicinais com este medicamento sem consultar o seu médico?

- a) Sim b) Não c) Não tenho certeza

É considerado correto = NÃO – (1 ponto)

É considerado errado = Sim, Não tenho certeza – (0 ponto)

13 - Você acha que existe algum benefício em tomar doses acima da recomendada pelo seu médico?

- a) Sim b) Não c) Não tenho certeza

É considerado correto = NÃO – (1 ponto)

É considerado errado = Sim, Não tenho certeza – (0 ponto)

14 - Você acha que tomar bebidas alcoólicas com esse medicamento aumenta o risco de efeitos colaterais?

- a) Sim b) Não c) Não tenho certeza

É considerado correto = SIM – (1 ponto)

É considerado errado = Não, Não tenho certeza – (0 ponto)

15 - Você informaria um cirurgião, dentista ou outro profissional da saúde que você está tomando esse medicamento antes de realizar uma cirurgia ou um procedimento?

- a) Sim b) Não c) Não tenho certeza

É considerado correto = SIM – (1 ponto)

É considerado errado = Não, Não tenho certeza – (0 ponto)

16 - É importante que todos profissionais da saúde pelos quais você é acompanhado saibam que você faz uso de anticoagulante?

- a) Sim b) Não c) Não tenho certeza

É considerado correto = SIM – (1 ponto)

É considerado errado = Não, Não tenho certeza – (0 ponto)

17 - Qual é o efeito colateral mais importante que seu anticoagulante pode causar?

É considerado correto = Sangramento, qualquer tipo de sangramento. Ex. “ah, ele me causa sangramento no nariz.” – (1 ponto)

É considerado errado = Não soube responder ou respondeu algo que não tem relação com nenhum tipo de sangramento

18 - Cite três sinais de efeitos colaterais que você deve estar atento quando usa esse medicamento? (é possível pontuar até 3 pontos)

É considerado correto = Sangue nas fezes; Sangue na urina; sangramento nas gengivas; sangue nas narinas; contusões fáceis (3 pontos – 1 ponto para cada resposta correta)

É considerado errado = Respostas não relacionadas a sangramento ou não soube responder (0 ponto)

19 – Cite três coisas que você pode fazer para reduzir os efeitos colaterais dos anticoagulantes?

*** (é possível pontuar até 3 pontos)

É considerado correto = Evitar esportes de contato e afins, Evitar atividades que possam causar ferimentos ou sangramento, Relatar quaisquer quedas, golpes ou ferimentos ao seu médico, Sempre usar sapatos fora de casa, Usar sapatos ou chinelos antiderrapantes dentro de casa, Usar um tapete de banho antiderrapante, Usar uma escova de dentes cerdas macia, Usar um barbeador elétrico, Usar luvas enquanto em atividades de jardinagem, Ter cuidado em torno de animais de estimação, Ter cuidado com objetos cortantes, como facas de cozinha, Garantir que o RNI permaneça dentro da faixa aceitável. - (3 pontos – 1 ponto para cada resposta correta)

É considerado errado = Não soube responder ou respostas não relacionadas a coagulação. Ex. “evitar comer fritura.”

20 – Se acidentalmente você tomar uma dose de anticoagulante muito acima da prescrita, o que você faria?

É considerado correto = Buscar ajuda médica ou de um profissional de saúde. – (1 ponto)

É considerado errado = Não soube responder ou não faria nada (0 ponto)

SEÇÃO 2 – EXCLUSIVO PARA USUÁRIOS DE VARFARINA

1. Qual é o valor de RNI para você?

É considerado correto = Se respondeu entre 2 e 3. – (1 ponto)

É considerado errado = Se não soube responder ou se respondeu com valores muito acima de 3 ou abaixo de 2. – (0 ponto)

2. Qual foi a seu último resultado de RNI?

É considerado correto = Soube responder – (1 ponto)

É considerado errado = Não soube responder – (0 ponto)

3. Você acha que são necessários exames regulares de RNI para saber se o anticoagulante está funcionando bem?

- a) Sim b) Não c) Não tenho certeza

É considerado correto = SIM – (1 ponto)

É considerado errado = Não, Não tenho certeza – (0 ponto)

4. Você acha que um valor de RNI acima da sua faixa alvo é bom para o seu bem estar geral?

- a) Sim b) Não c) Não tenho certeza

É considerado correto = NÃO – (1 ponto)

É considerado errado = Sim, Não tenho certeza – (0 ponto)

5- Você acha que resultados de RNI abaixo da sua faixa ideal sejam ruins para a sua saúde?

- a) Sim b) Não c) Não tenho certeza

É considerado correto = SIM – (1 ponto)

É considerado errado = Não, Não tenho certeza – (0 ponto)

6a. Você acha que o que você come afeta o seu tratamento com varfarina?

- a) Sim b) Não c) Não tenho certeza

É considerado correto = SIM – (1 ponto)

É considerado errado = Não; Não tenho certeza – (0 ponto)

6b. Se você respondeu 'Sim' na questão anterior. Você sabe citar TRÊS alimentos que podem afetar o seu tratamento com anticoagulantes?

(é possível pontuar até 3 pontos)

É considerado correto = Vegetais; folhas verdes; alface; repolho; couve; brócolis (3 pontos, 1 ponto para cada resposta correta)

É considerado errado = Não soube responder ou respondeu de forma errada.

Ex. “não pode gordura”

7. Cite uma vitamina que pode afetar significativamente o seu tratamento com anticoagulante.

É considerado correto = Vitamina K – (1 ponto)

É considerado errado = Se respondeu algo diferente de vitamina K – (0 ponto)