



**Instituto Nacional de Cardiologia**  
**Coordenação de Ensino e Pesquisa**  
**Programa de Pós-Graduação**

**Mestrado Profissional em Avaliação de Tecnologias em Saúde**

**Idarucizumabe: antídoto para reversão do  
anticoagulante oral dabigatrana**

**César Ricardo Simioni Campello**  
**Novembro / 2020**

## Sumário

1. CONDIÇÃO DE SAÚDE OU DOENÇA.....	3
2. TECNOLOGIA .....	9
4. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA .....	10
6. RESULTADOS.....	11
8. RECOMENDAÇÕES NACIONAIS E INTERNACIONAIS .....	17
9. RECOMENDAÇÃO .....	19
10. REFERÊNCIAS.....	19
11. APÊNDICE.....	23

## 1. CONDIÇÃO DE SAÚDE OU DOENÇA

O uso dos medicamentos anticoagulantes sempre foi um grande desafio na prática médica. Anticoagulantes são considerados aqueles medicamentos disponíveis para prevenção primária e secundária de eventos tromboembólicos arteriais e venosos e como medicamento profilático nos procedimentos cirúrgicos vasculares e cardíacos (1). Desde a década de 50, os antagonistas da vitamina K – cumarínicos (AVK) foram os únicos anticoagulantes disponíveis para uso clínico (2). Os estudos se concentraram em encontrar um medicamento anticoagulante que superasse algumas barreiras clínicas como a administração oral em dose única diária, janelas terapêuticas ampla, início de ação rápida, menor necessidade de monitorização laboratorial, previsibilidade de ação farmacológica, rápida reversibilidade em caso de sangramentos, baixo custo e pouca interação com outros medicamentos (3).

As heparinas não fracionadas (HNF) permanecem em uso desde a década de 80, mas sua principal limitação se dá pelo uso parenteral e por ser de produção biológica (1). Foram desenvolvidas pesquisas com as heparinas fracionadas (4) indicando o seu uso como profilaxia e tratamento do tromboembolismo venoso, especialmente na síndrome coronariana aguda, no AVC trombótico, nos transplantes e no tratamento de pacientes com câncer (5), entretanto, mantinham as mesmas limitações de uso clínico por serem de uso somente subcutâneo e de origem biológica.

Alguns outros tipos de medicamentos anticoagulantes foram desenvolvidos ao longo dos anos, mas manteve-se a busca por um tipo de medicamento ideal que evitasse a necessidade de controle laboratorial rigoroso, com menor risco de sangramento, ausência de efeitos colaterais e de interação com outros medicamentos. Deveria ser de fácil administração, confortável e seguro para o paciente e para a equipe médica, ter baixo custo e possuir um antídoto específico (6).

Dentro dessa perspectiva, após o ano 2000, foram desenvolvidos estudos de fase III para os novos anticoagulantes cuja ação se dá pela inibição do fator X. Este é um elemento estratégico e de intersecção das vias intrínsecas e

extrínsecas da cascata de coagulação, justificando os pesquisadores que as doses seriam menores para exercer seu poder de anticoagulação. Esses medicamentos também teriam menor ação sobre a trombina, no sistema complemento e nas ações regulatórias adicionais dos fatores V, VIII, XI, XIII, trombosmodulina, proteína C e agregação plaquetária (7).

Com o avanço das pesquisas um grupo novo de medicamentos surgiu e ficou conhecido como os novos anticoagulantes orais (NOACs). Esse grupo de medicamentos tinha como propósito contornar os problemas dos antigos como a farmacocinética variável e as múltiplas interações medicamentosas que exigiam ajuste de doses e controle laboratorial rigoroso (8). Essas novas moléculas promoviam uma ligação sitio específico dos fatores de coagulação, diminuindo os seus efeitos colaterais e permitindo a utilização de uma dose padrão via oral (8). O mercado apresentou três medicamentos com essas propriedades que foram o Dabigatran que apresenta um efeito direto sobre a trombina e os agentes anti-Xa representados pelos Apixaban, Rivaroxaban e Edoxaban (9).

Como a possibilidade de melhora na qualidade de vida, o uso desses medicamentos pareceu bem promissor e iniciou-se uma ampla discussão sobre as indicações de prescrição(9). Em pacientes com potencial cirúrgico ortopédico, os medicamentos apresentaram sua principal indicação na prevenção de tromboembolismo venoso pós-operatório. O medicamento Dabigatran foi avaliado no estudo RE-Mobilize que comparou o seu efeito com a enoxaparina, medicamento este amplamente usado na prática clínica. Os resultados mostraram que seu efeito não foi inferior ao da enoxaparina e além do mais apresenta perfil de segurança similar (10). Os autores descreveram não haver benefício clínico em longo prazo, assim como uma avaliação precisa dos efeitos colaterais no uso prolongado do medicamento.

Apesar da melhora na qualidade de vida e a melhor resposta no controle dos sangramentos, os NOACs necessitavam de um antídoto específico para reversão rápida do efeito anticoagulante, já que os pacientes poderiam sangrar quando expostos às situações de emergências, sejam clínicas ou cirúrgicas. Portanto, os antídotos estariam indicados no controle de sangramentos agudos

de grande porte ou em condutas pré-operatórias de emergência, devido ao seu rápido início de ação e a pouca interatividade com outros medicamentos (11).

O sangramento é um dos principais efeitos colaterais da terapia anticoagulante. Os principais fatores de risco de pacientes em uso desses medicamentos incluem a idade, os acidentes vasculares cerebrais prévios e o tempo de uso do medicamento (12). O risco de sangramento com o uso dos novos anticoagulantes orais foi avaliado nos estudos de fase III, RE-LY (13), ROCKET-AF (14), ARISTOTLE e ENGAGE AF-TIMI 48 (15). Os estudos mostraram que apenas a suspensão do medicamento já produz o efeito desejado no controle do sangramento, mas não em situações de emergências cirúrgicas ou na necessidade de reversão rápida do efeito.

Não existiam opções terapêuticas disponíveis no mercado do uso de antídotos dos novos anticoagulantes orais em situações de emergência. O medicamento Andexanet alfa (andexxa) tem como efeito promover uma ação direta e rápida sobre o fator de coagulação Xa neutralizando o efeito anticoagulante e restaurando a função da trombina. Tem ação específica sobre os medicamentos Apixaban e Rivaroxaban. Os estudos são promissores na reversão rápida do efeito e na formação do trombo (16). Ainda estão sendo desenvolvidos estudos de fase quatro de ensaios clínicos randomizados (Anexa-4). Nos Estados Unidos o medicamento foi aprovado para utilização em 2006, entretanto, no Brasil o medicamento ainda não teve o seu registro aprovado (17).

O outro medicamento conhecido e, com efeito, reversor sobre os mecanismos de coagulação é o Ciraparatang (Aripazine). Os estudos desse medicamento ainda estão em fase II de investigação. A maior importância no uso do Ciraparatang está no efeito não seletivo sobre os fatores de coagulação Xa e sobre o medicamento Dabigatran. Os primeiros ensaios têm mostrado um controle favorável sobre sangramentos, apresentando boa segurança, tolerabilidade, com amplo espectro de dosagens (5-300 mg), e o efeito observado com dose única (18). O produto ainda não tem seu registro liberado para comercialização no Brasil.

Os antídotos para os NOACs foram desenvolvidos com o objetivo de atingir uma estrutura alvo específica que é essencial na ação de um antídoto. Sua ação funcional é de inativar o efeito de uma molécula por uma ligação de alta afinidade a um sítio específico, representando assim o que existe de mais efetivo no controle do sangramento de pacientes em uso de NOACs.

Apesar dessa importância os ensaios clínicos são muito escassos na literatura. O seu uso na prática clínica não é frequente. A falta de protocolos clínicos é outro fator limitante para a prescrição pelos médicos. Em situação de sangramento o tempo é crucial, e por isso, muitos médicos optam pelo uso de protocolos já consolidados que garantam a segurança do atendimento ao paciente.

### **1.1 - Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença**

A trombose é uma condição clínica em que um coágulo pode obstruir o fluxo de sangue dentro de uma veia. Ele pode se formar dentro de qualquer ramo da trama vascular venosa tanto superficial quanto profunda (19).

Na história natural da doença sua evolução é insidiosa com sinais e sintomas comuns a outras patologias, e com isso o diagnóstico torna-se um desafio para os médicos, pois os casos negligenciados clinicamente podem trazer como consequência a embolia pulmonar (EP). A EP é uma condição grave do pulmão cuja obstrução maciça por coágulos leva a um quadro de insuficiência respiratória. Essa é uma causa importante de morbidade e mortalidade nesse grupo de pacientes (20).

Há uma estimativa anual de casos de tromboembolismo venoso (TEV) entre os países europeus de 104 a 183 por 100.000 habitantes (19). No mundo essa taxa oscila conforme sazonalidade, variando de 50 a 200 casos ao ano por 100.000 habitantes (21). A doença é mais prevalente no grupo afro-americano e mais baixa nos grupos asiáticos e nativos americanos (19).

No Brasil, o efeito de sazonalidade também foi estudado conforme a regionalidade (21). Foi demonstrado haver maior número de casos em climas temperados onde as temperaturas são mais baixas. Os dados no Brasil ainda

são escassos, mas tem-se descrito para os estados do sul uma média de 2,86 casos por 100.000 habitantes, enquanto nos estados do nordeste essa média é de 0,70 casos por 100.000 habitantes.

O entendimento da epidemiologia da doença é fundamental para se aplicar as medidas profiláticas direcionadas a cada fator de risco relacionado evitando as temíveis complicações.

Os fatores de risco relacionados podem ser hereditários e adquiridos (22). Ambos os fatores podem ser categorizados conforme a intensidade do risco medida pela maior frequência da associação com a condição. Nas condições adquiridas descrevem-se como fatores de risco forte a presença de fraturas de ossos longos, cirurgias de próteses em membros inferiores, cirurgias diversas de maior porte, traumas e lesão medular.

As condições hereditárias descritas podem ser ocasionadas pela deficiência de alguns inibidores naturais da coagulação incluindo a antitrombina, proteína C e seu cofator proteína S. As condições de maior risco estariam relacionadas à cascata de coagulação tais como a trombomodulina, o receptor C da proteína endotelial e os níveis elevados de fator VIII (22).

## **1.2 - Tratamento recomendado**

A prevenção é a melhor forma de abordar os pacientes com TEV, especialmente àqueles com forte fator de risco sejam eles hereditários ou adquiridos. As intervenções farmacológicas incluem os medicamentos tradicionais e o uso de NOACs (8) enquanto as medidas não farmacológicas incluem os dispositivos de compressão pneumática, meias de compressão e os filtros de veia cava inferior (23).

Dentre os medicamentos tradicionais descritos na literatura (8) temos a heparina não fracionada que tem alta ligação não específica às células endoteliais e fatores plaquetários resultando em ações farmacocinéticas e farmacodinâmicas imprevisíveis. Por essa razão, o seu monitoramento laboratorial é parte essencial desse tratamento. A heparina de baixo peso molecular veio em substituição às heparinas não fracionadas de

administração subcutânea e com maior segurança de aplicação numa dose fixa. Por fim, têm-se os antagonistas da vitamina K (varfarina) que compreende o principal medicamento via oral, tanto na prevenção quanto no tratamento. A maior dificuldade desse grupo de medicamentos está no ajuste preciso da dose exigindo o controle laboratorial adequado (5).

Preocupados com a segurança na prescrição dos medicamentos tradicionais desenvolveu-se uma nova geração de anticoagulantes. Os NOACs aumentaram a eficácia e a segurança e trouxeram maior conveniência aos pacientes pela facilidade de uso e acompanhamento longitudinal (3,6). Usando tecnologia de DNA recombinante, os medicamentos foram desenvolvidos como alvo específico aos componentes da cascata de coagulação, tais como o fator VIIa/fator tecidual, fator Xa, proteína C ativada, trombomodulina e trombina (1). Dentre eles o rivaroxaban, apixaban e dabigatran.

O rivaroxaban é um inibidor oral direto do fator Xa. Sua principal indicação ocorre nos pacientes submetidos a cirurgias de próteses articulares de membros inferiores. Os estudos mostram uma redução significativa no risco de TEV, sem aumentar o risco de sangramentos, do que nos outros grupos de medicamentos descritos (2). O apixaban é um inibidor ativo diretamente reversível do fator Xa e pode ser usado oralmente. Sua dose é fixa apresentando efeito importante na prevenção de TEV sem aumentar o risco de sangramentos (6). Por fim, tem-se o dabigatran que é um anticoagulante oral reversível que inibe a trombina diretamente após a conversão para sua forma ativa (13).

Todos os medicamentos descritos no tratamento da doença em questão possuem antídotos. Sua utilização é fundamental no atendimento de emergência dos pacientes que apresentam risco potencial de sangramentos, como os traumatismos por acidentes ou lesões vasculares cerebrais com sangramentos. Incluem os pacientes com indicação para tratamentos cirúrgicos eletivos ou não (8).

Atualmente, os antídotos disponíveis para os atendimentos de emergência não são específicos para qualquer grupo de medicamentos anticoagulantes, e com isso o risco de complicações é evidente (Hass,2009).



O uso dos antídotos específicos para os pacientes em uso de NOACs vem crescendo sua importância, e gradualmente os médicos vêm acrescentando na sua prescrição essa classe de medicamentos. Surge assim, a necessidade de desenvolver protocolos que incluam os antídotos específicos na prática clínica.

## 2. TECNOLOGIA

O idarucizumb é um agente reversor específico da dabigatrana e é indicado para pacientes tratados com dabigatrana nos casos em que se faz necessária uma reversão rápida dos efeitos anticoagulantes, como em cirurgias ou procedimentos de emergência e em casos de sangramento não controlado ou com ameaça à vida. Trata-se de um fragmento de anticorpo monoclonal que se liga à dabigatrana com afinidade muito alta, aproximadamente 300 vezes mais potente do que a afinidade de ligação da dabigatrana com a trombina. O complexo idarucizumabe-dabigatrana é caracterizado por associação rápida e dissociação extremamente lenta, o que resulta em um complexo muito estável (24)

A ligação de idarucizumabe à dabigatrana e seus metabólitos é potente e específica, e neutraliza seus efeitos anticoagulantes (24).

A dose recomendada é de 5 g (2 frascos de 2,5 g/50 mL cada). Deve ser administrado pela via intravenosa, com duas infusões consecutivas durante 5 a 10 minutos cada ou como uma injeção em bôlus. Em um número limitado de pacientes, a recorrência de dabigatrana livre (não ligada) no plasma e a concomitante prolongação dos testes de coagulação ocorreram em até 24 horas após a administração de idarucizumabe (24).

A administração de uma segunda dose de 5 g pode ser considerada nas seguintes situações:

- Recorrência de sangramento clinicamente relevante em conjunto com tempos de coagulação prolongados; ou

- Pacientes que requerem uma segunda cirurgia de emergência/procedimento de urgência e que apresentam tempos de coagulação prolongados.

É o único medicamento (antídoto dos NOACs) com registro liberado pela ANVISA (nº registro 1036701750010 com validade até 30/04/2027) para comercialização no Brasil. É distribuído pela empresa Boehringer Ingelheim do Brasil Química e Farmacêutica LTDA. Apresenta-se como uma solução injetável de 50 mg/ml em embalagens com dois frascos ampola de 50 ml, nome comercial: Praxbind (24).

O medicamento idarucizumabe foi aprovado pelo FDA (Food and Drug Administration) em outubro de 2015 para uso exclusivo em pacientes que fazem uso de dabigatran durante situações de emergências ou que tenham a necessidade de reversão rápida de seus efeitos (25). As agências europeias aprovaram em novembro de 2015 nas mesmas condições apresentadas pela agência americana FDA.

## **2.1 - Custos do Tratamento**

Preço médio praticado nos últimos 18 meses (18/03/2019 A 18/09/2020) segundo o Banco de Preços em Saúde (BPS): R\$ 5.082,14. Considerando a dose recomendada de 5 g (2 frascos), o custo do tratamento para reversão dos efeitos da dabigatrana seria em média R\$ 10.164,28. (26)

## **3. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA**

### **3.1 Pergunta estruturada**

O uso do medicamento Idarucizumabe apresenta bom controle do sangramento em situações de emergências ou pré-cirúrgicas em pacientes em uso de dabigatran, comparado ao uso do complexo concentrado protrombínico, outros reversores não específicos ou interrupção do tratamento?

Como o propósito de avaliação do medicamento consiste no seu impacto no controle clínico do sangramento, foi definido o desfecho sangramento para avaliar o efeito do idarucizumabe nos pacientes que fazem uso do medicamento dabigatran.

A pergunta estruturada encontra-se descrita na tabela 1.

**Tabela 1. Pergunta estruturada para elaboração do Relatório (PICO).**

População	Pacientes em uso de Dabigatran
Intervenção	Idarucizumabe
Comparação	Complexo Concentrado Protrombínico, outros reversores não específicos, interrupção do tratamento
Desfechos	Sangramento

#### 4. RESULTADOS

Na tabela 2 encontram-se descritas as bases de dados, respectivas estratégias de busca e número de artigos recuperados.

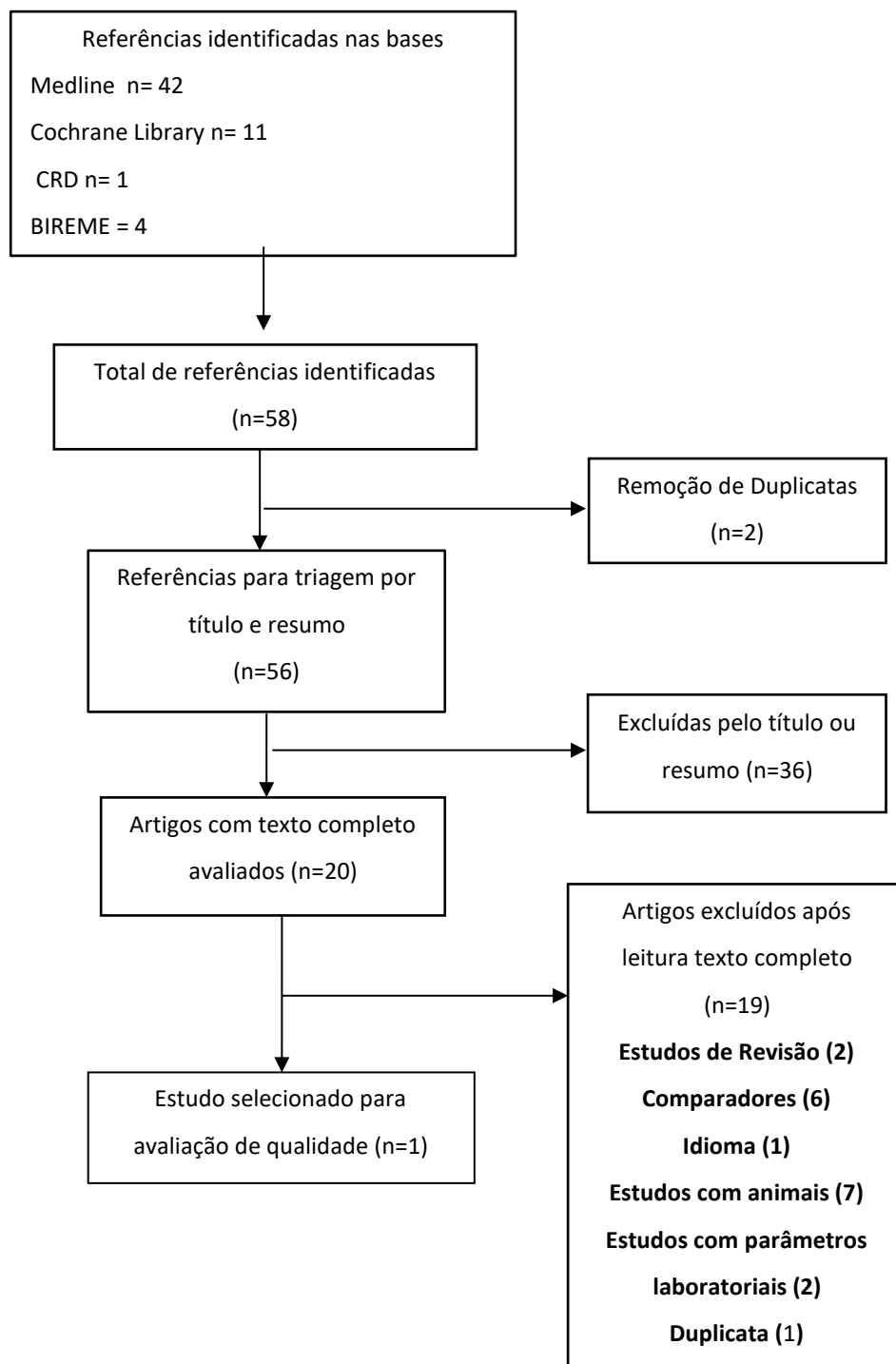
**Tabela 2. Bases bibliográficas, estratégias de busca e artigos recuperados para avaliação de idarucizumabe.**

<b>Bases consultadas</b>	<b>Estratégia de busca</b>	<b>Artigos recuperados (n°)</b>
<b>Meline</b> <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed</a>	("hemorrhage"[MeSH Terms] OR bleeding[Text Word]), recombinant FVIIa (text word), dabigatran (text word), Idarucizumab (text word), anticoagulant reversal (text word) AND Hemodialysis (text word) AND prothrombin complex concentrate	42
<b>Cochrane Library</b> <a href="https://www.cochrane.library.com">https://www.cochrane.library.com</a>	Bleeding [Text Word]), recombinant FVIIa (text word), dabigatran (text word), Idarucizumab (text word), anticoagulant reversal (text word), AND Hemodialysis (text word) AND prothrombin complex concentrate	11
<b>CRD databases</b>	Bleeding [Text Word]), recombinant FVIIa (text word), dabigatran (text word), Idarucizumab (text word), anticoagulant reversal (text word), AND Hemodialysis (text word) AND prothrombin complex concentrate	1
<b>Lilacs</b> <a href="http://bases.bireme.br">http://bases.bireme.br</a>	"Novel oral anticoagulants" AND "reversal" OR Novos anticoagulantes orais AND reversão	4

Fonte: elaboração própria.

Foram selecionados para leitura os artigos em língua inglesa, espanhol e português. Foram excluídos estudos experimentais. Foi selecionada uma revisão sistemática de publicação clínica dentro do desfecho sangramento para a realização das recomendações do parecer técnico científico (Figura 1).

Figura 1 - FLUXOGRAMA DE SELEÇÃO DOS ARTIGOS



Fonte: adaptado do Prisma Flow diagram (27)

A Tabela 3 apresenta um resumo da revisão sistemática selecionada para elaboração deste parecer.

**Tabela 3 - Estudo selecionado para elaboração do parecer**

<b>Estudo</b>	<b>Desenhos de estudo</b>	<b>População</b>	<b>Local de realização do estudo</b>	<b>Desfechos</b>	<b>Conclusão</b>
Da Luz et al., 2017 (28)	Revisão sistemática com metanálise	Pacientes com risco de sangramento ou na vigência de hemorragias intracranianas	Canadá	Reversão por sangramentos Reversão por formação de coágulos	PCC (prothrombin complex concentrate) apresenta reversão parcial do sangramento e reversão satisfatório da formação de coágulo. Os autores relataram risco aumentado de complicações tromboembólicas com o uso do PCC.  Estudo observacional da revisão demonstrou efeito reversor da anticoagulação (Pollack et al) na população alvo selecionada mostra que o efeito reversor, apesar da heterogeneidade do tipo de sangramento tem-se mostrado promissor na diminuição e controle de sangramentos nas diferentes situações clínicas que foram estudadas.

PCC = Concentrado de complexo protrombínico

## 4.2 - Interpretação dos resultados

A dabigatrana é um inibidor direto da trombina, impedindo a conversão do fibrinogênio em fibrina e prevenindo com isso a formação de trombos vasculares. O agente reversor, idarucizumabe, tem a propriedade de se ligar com afinidade 350 vezes maior do que a trombina, neutralizando assim, o efeito da anticoagulação. O estudo selecionado se concentrou em mostrar as evidências relacionadas com os testes sanguíneos de coagulação e na sua maioria utilizando na amostra, pacientes voluntários saudáveis.

Nesta revisão sistemática (28) foi considerado a utilização dos diferentes agentes reversores dos NOACs. O uso dos agentes específicos foi considerado com base nos resultados de estudos pré-clínicos, já que não havia estudos randomizados apropriados comparando esses medicamentos com fatores anticoagulantes não específicos.

O desfecho primário considerado foi o sangramento clínico, enquanto os desfechos secundários foram representados pelas alterações nos valores laboratoriais dos testes de coagulação. Nos estudos selecionados na revisão sistemática foram analisados quatro estudos observacionais de coortes em pacientes com risco de sangramento ou na vigência de hemorragias intracranianas (28).

Desses estudos observacionais, dois foram considerados para os agentes específicos e somente em um estudo foi avaliado o uso de idarucizumabe. Os autores concluíram que os resultados dos estudos têm se mostrado favoráveis no controle de sangramentos em pacientes com sangramentos clínicos ou que venham a ser submetidos a uma intervenção cirúrgica.

O perfil de segurança do idarucizumabe no atendimento de pacientes em risco de sangramento clínico e cirúrgico também foi considerado na literatura (28). A principal complicação associada ao uso deste medicamento é o evento tromboembólico. O estudo RE-VERSE AD, incluído na revisão sistemática, realizado com 90 pacientes (29), e feito em pacientes em situações de emergências cirúrgicas ou clínicas mostrou que em apenas um

paciente foi identificada a formação de trombo, demonstrando uma segurança satisfatória mesmo em pacientes com alto risco de eventos tromboembólicos.

Nesse mesmo estudo, nos pacientes com sangramento grave os eventos tromboembólicos ocorreram em 4,8% dos pacientes dentro dos primeiros 30 dias, e 6,8% dentro de 90 dias, mesmo após a reintrodução do medicamento anticoagulante. Outro fator de segurança considerado foram reações de hipersensibilidade identificadas pelas reações anafiláticas, que por sua vez poderiam estar associadas ao uso de outros medicamentos. Foram identificados anticorpos anti-idarucizumabe em 5,6% da amostra. Alguns outros eventos foram descritos, entretanto não foi possível associar com o medicamento reversor específico. Na amostra identificaram-se 2,3% de delírio, e 3,0 a 3,5% de choque séptico.

A revisão sistemática selecionada (28) para o parecer mostrou evidências de controle de sangramento em indivíduos em uso de dabigatran com o uso do medicamento reversor específico, idarucizumabe, e também do uso de outros agentes reversores não específicos ao medicamento em questão.

O uso dos medicamentos NOACs, como o dabigatran, veio modificar a forma de prescrição para os pacientes que se beneficiam do uso contínuo desses medicamentos. Entretanto, como são medicamentos novos os agentes reversores disponíveis não eram tão eficientes em promover a reversão do efeito anticoagulante. A apresentação no mercado farmacêutico do medicamento idarucizumabe (agente reversor específico) parece trazer a segurança exigida na prescrição de dabigatrana.

O uso amplamente difundido do medicamento ainda está sendo estudado na prática clínica, principalmente em pacientes com comorbidades associadas. As limitações metodológicas são muitas, especialmente nos ensaios clínicos randomizados, pois envolvem questões éticas na construção de grupos controle.

Como propostas são necessários mais estudos que comprovem a real eficácia e segurança do medicamento. Os estudos atuais são bastante promissores quanto aos benefícios da reversão rápida em situações de emergência, mas ainda não fica clara a segurança na prescrição desse medicamento. Uma prova disto é a dose prescrita que não é senso comum



entre as publicações estudadas já que a superdosagem pode levar a complicações tromboembólicas graves após a suspensão do anticoagulante.

#### **4.3 Avaliação da qualidade metodológica do artigo selecionada**

Para o estudo de revisão sistemática utilizou-se a ferramenta AMSTAR 2 (30) na avaliação da qualidade metodológica. A qualidade foi avaliada como baixa (Apêndice 1). Os principais pontos do estudo que reduzem a qualidade metodológica da revisão sistemática estão relacionados com a discussão sobre a heterogeneidade dos estudos selecionados, já que muitos deles apresentavam um perfil diferente de método para a utilização dos medicamentos e também da população selecionada. Quanto ao uso de agentes reversores específicos ou não, é relatada a falta de ensaios clínicos controlados comparando o uso dos reversores específicos com os diferentes tipos de medicamentos não específicos utilizados na prática clínica.

## **5. RECOMENDAÇÕES NACIONAIS E INTERNACIONAIS**

A agência britânica *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) apresentou uma publicação em 2016 (31) considerando o benefício do medicamento idarucizumabe com reversor específico para o dabigatran. A recomendação foi para uso nas situações de rápida reversão em procedimentos cirúrgicos ou sangramentos clínicos que ponham em risco a vida do paciente. O uso deve ser feito somente em ambiente hospitalar em conjunto com outras medidas de suporte.

Em 2017, a agência canadense *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) (32) apresentou uma publicação que mostrou os efeitos benéficos do medicamento idarucizumabe na reversão dos fatores de coagulação, especialmente em situações de emergências com risco de sangramento de pacientes em uso de dabigatran. Entretanto, os estudos

clínicos não utilizaram comparadores sendo que a evidência existente não dá suporte para os benefícios esperados de estabilidade hemodinâmica e hemostasia. A agência apresentou uma recomendação e não uma decisão de incorporação, orientando aos tomadores de decisão que o uso do idarucizumabe deve ser feito considerando os benefícios clínicos para os pacientes em uso de dabigatran.

A Agência Europeia de Medicamentos (*European Medicines Agency* - EMA) publicou em 2015 (33) um artigo com as recomendações do uso de idarucizumabe como agente reversor específico nas seguintes situações: procedimentos cirúrgicos em condições de emergências ou não; sangramentos de difícil controle. Foi feita uma consideração em relação ao perfil de segurança devido aos estudos apresentados serem feitos com uma amostra pequena de pacientes, não terem apresentando maiores tendências aos efeitos pró trombóticos e de comprometimento da função renal.

Em 2016, o departamento de saúde do governo australiano aprovou o uso do idarucizumabe nas mesmas condições anteriormente apresentadas (34), levantando, entretanto, considerações para pacientes que necessitam de reversão rápida do efeito de dabigatran. Foi apresentada também considerações sobre a dose recomendada para uso do medicamento evitando que superdosagens possam ser prescritas considerando a utilização de duas doses de 2,5 g em intervalos de 15 minutos sustentando o efeito por 24 horas, quando então pode ser considerando a reintrodução do medicamento dabigatran.

Em 2018, a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) (35) apresentou um relatório que considerou o uso de idarucizumabe como agente reversor de dabigatran na prevenção de acidente vascular cerebral em pacientes com fibrilação atrial não valvar. A recomendação apresentada para incorporação ao SUS mostrou incertezas nas evidências de ambos os medicamentos, além de limitações na modelagem econômica e no impacto orçamentário. Portanto, o medicamento não foi aceito para incorporação no SUS.

## 6. RECOMENDAÇÃO

O uso amplamente difundido do medicamento ainda está sendo estudado na prática clínica, principalmente em pacientes com comorbidades associadas. As evidências apresentadas no estudo apresentam incertezas relacionadas segurança do medicamento, além da baixa qualidade metodológica do estudo de revisão sistemática. A recomendação é pela não incorporação do agente reversor rápido, idarucizumabe, em situação de emergências cirúrgicas ou clínicas.

## 7. REFERÊNCIAS

1. Oliveira L., Franco R. Novas drogas anticoagulantes. *Medicina, Ribeirão Preto*. 2001; 34: 276-281.
2. Yoshida RA, Yoshida WB, Rollo HA. Novos anticoagulantes orais para a profilaxia e tratamento do tromboembolismo venoso em cirurgias ortopédicas de grande porte. *J Vasc Bras*. 2011;10(2):145-153.
3. Silvestre L, Ministro A. Evangelista A. Pedro LM. Novos anticoagulantes orais no tromboembolismo venoso e fibrilação auricular. *Angiol Cir Vasc*. 2012; 8(1): 6-11.
4. Dietrich, C.P., Paiva, J.F., Moraes, C.T.; Takahashi, H.K., Porcionatto, M.A. Isolation and Characterization of a heparin with high anticoagulant activity from *Anomalocardia brasiliana*. *Biochim. Biophys. Acta*. 843: 1-7, 1985.
5. Hirsh J., Guyatt G., Albers G.W., Harrington R., Schunemann H.J. Executive summary: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008; 133:71S-109S.
6. Haas S. New anticoagulants - towards the development of an "ideal" anticoagulant. *Vasa*. 2009; 38:13-29.
7. Turpie AG. Oral, direct factor Xa inhibitors in development for the prevention and treatment of thromboembolic diseases. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2007; 27(6) :1238-1247.
8. Crowter, M., Crowter, A. Antidotes for novel oral anticoagulants – Current Status and Future Potential. *Arterioscler. Thromb. Biol*. 2015 Aug; 35 (8) :1736-1745.

9. Harder, S, Graff, J. Novel oral anticoagulants: Clinical pharmacology, indications and practical considerations. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2013; 69 (9): 1617–1633.
10. Wolowacz SE, Roskell NS, Plumb JM, Caprini JA, Eriksson BI. Efficacy and safety of dabigatran etexilate for the prevention of venous thromboembolism following total hip or knee arthroplasty. A meta-analysis. *Thromb Haemost.* 2009; 101(1):77-85.
11. Ruff C.T., Giugliano R.P., Braunwald E., Hoffman, EB, Deenadayalu, N., Ezekowitz, MD, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a metaanalysis of randomised trials, *Lancet.* 2014. 383: 955–962.
12. Callego P., Roldan V., Márin, F., Romera, M., Valdés, M., Vicente, V., Lip, G.Y. Cessation of oral anticoagulation in relation to mortality and the risk of thrombotic events in patients with atrial fibrillation. *Thromb. Haemost* 2013. 110 (6): 1189 – 1198.
13. Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S., Eikelboom J., Oldgren J., Parekh, A., et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N. Eng. J. Med.* 2009. 361(12): 1139-1151.
14. Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J., Pan G., Singer D.E., Hacke W., et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 2013. 365 (10); 883-891.
15. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy S.S., Stephen D., Wiviott M.D., et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 2013. 369; 2093-2104
16. Ansell J, Laulicht B, Bakhru S, Steiner S., Noveck R, Brown K., et al. Aripazine reverses unfractionated and low molecular weight heparins, fondaparinux and new Xa and IIa oral anticoagulants: report of phase I/II clinical trial with edoxaban. *European Heart Journal*, Oxford Univ. Press Great Clarendon St, 6<sup>ed</sup>, England, 2014; 35 (supplement); 845-855.
17. Diário Oficial de União nº 73 em 17/04/2017, através da Resolução - nº 1027 de 13/04/2017, ANVISA.

18. Enrique A., Baranchuck A., Corbalán R. Manejo de hemorragia asociada a anticoagulantes orales directos: estado actual de las estrategias de reversión. *Rev Med Chile* 2019; 147: 73-82.
19. Heit, J.A. Epidemiology of venous thromboembolism. *Nat. Rev Cardiol.* 2015; 12(8): 464-474.
20. Silva, C. Epidemiologia do tromboembolismo venoso. *J.Vasc. Br* 2002, 1(2), 83-84.
21. Ohki, A.V. e Bellen, B.V. A incidência regional do tromboembolismo venoso no Brasil. *J. Vasc. Bras.*, 2017,16(3): 227-231.
22. Moheimani F., Jackson D. Venous Thromboembolism: Classification, Risk factors, Diagnosis and Management. Review article. *International Scholarly Research Network Hematology*. 2011, 1-7.
23. Ganger K.H., Nachbur B.H. e Ris H.B., Zurbrugg H. Surgical thrombectomy versus conservative treatment for deep venous thrombosis; Functional comparison of long-term results. *Europ. J. Vasc. Surg.* 1989. 3(6), 529-538.
24. Praxibind (bula). São Paulo: Boehringer Ingelheim do Brasil Quím. e Farm. Ltda.
25. FDA – Food and Drug Administration. [homepage na internet]. *Drugs Drug Trials Snapshots: PRAXBIND*. 2017 setembro. (acesso em 20 de novembro de 2019). Disponível em <https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/drug-trials-snapshots-praxbind>.
26. Brasil. Ministério da Saúde. Departamento de informática do Sistema Único de Saúde do Brasil(DATASUS). Banco de Preços em Saúde (BPS). Disponível em: <http://bps.saude.gov.br/login.jsf> . Acesso em: 18 de setembro de 2020.
27. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement*. *PLoS Med* 6(7): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097).
28. Da Luz, L., Marchand, M., Nascimento, B., Tien, H., Nathens, A., Shash, P.. Efficacy and safety of the drugs used to reverse direct oral anticoagulants: a systematic review and meta-analysis. *Transfusion*. 2017. 57(7) : 1834 – 1846.

29. Pollack C.V, Reilly, P.A., Bernstein, R., Eikelboom, J., Glund, S., Huisman, M.V. and et al., "Design and rationale for RE-VERSE AD: A phase 3 study of idarucizumab, a specific reversal agent for dabigatran", *Thrombosis and Haemostasis*, 2015.Jul;114(1):198-205.
30. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that included randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017; 358: j4008.
31. NICE – National Institute for Health and Care Excellence. Dabigatran etexilate for the prevention of stroke and systemic embolism in atrial fibrillation [periódico na Internet]. 2012 março (acesso em 30 de janeiro de 2020). Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta249>.
32. CADTH - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health - CADTH. Dabigatran etexilate. [periódico na Internet]. 2013 março. (Acesso em 30 de janeiro de 2020). Disponível em: [https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr\\_complete\\_Pradaxa-SPAFRfA\\_July-22-13\\_e.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_Pradaxa-SPAFRfA_July-22-13_e.pdf).
33. European Medicines Agency. Praxbind. . [periódico na Internet]. 2015. (Acessado em 30 de janeiro de 2020). Disponível em [https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/praxbind-epar-summary-public\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/praxbind-epar-summary-public_pt.pdf)..
34. PBAC. Novel Oral Anticoagulants: Predicted vs actual analysis . The Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. [periódico na Internet]. 2016. (Acessado em 30 de janeiro de 2020). Disponível em: <http://search.health.gov.au/s/search.html?query=Idarucizumab&collection>.
35. CONITEC – Comissão Nacional de Incorporação de tecnologias no SUS. Dabigatrana para prevenção de acidente vascular cerebral em pacientes com fibrilação atrial não valvar e Idarucizumabe para reversão do efeito anticoagulante do Dabigatrana. . [periódico na Internet]. Dezembro 2018. (acesso em 30 de janeiro de 2020) Disponível em

**Apêndice 1 – Avaliação pelo AMSTAR 2 do estudo Da Luz et al (28)**

**1. Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?**

For Yes:

Optional (recommended)

- |  |  |   |
|--|--|---|
| <input checked="" type="checkbox"/> Population       | <input type="checkbox"/> Timeframe for follow up | <input checked="" type="checkbox"/> Yes |
| <input checked="" type="checkbox"/> Intervention     |  | <input type="checkbox"/> No             |
| <input checked="" type="checkbox"/> Comparator group |  |   |
| <input checked="" type="checkbox"/> Outcome          |  |   |

**2. Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?**

For	Partial	Yes:	For	Yes:
The authors state that they had a written protocol or guide that included ALL the following:			As for partial yes, plus the protocol should be registered and should also have specified:	

- |   |  |  |
|---|--|--|
| <input type="checkbox"/> review question(s)           | <input type="checkbox"/> a meta-analysis/synthesis plan, if appropriate, and | <input type="checkbox"/> Yes           |
| <input type="checkbox"/> a search strategy            | <input type="checkbox"/> a plan for investigating causes of heterogeneity    | <input type="checkbox"/> Partial Yes   |
| <input type="checkbox"/> inclusion/exclusion criteria | <input type="checkbox"/> a plan for investigating causes of heterogeneity    | <input checked="" type="checkbox"/> No |
| <input type="checkbox"/> a risk of bias assessment    |  |  |

**3. Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?**

For Yes, the review should satisfy ONE of the following:



- Explanation for including only RCTs  Yes
- OR Explanation for including only NRSI  No
- OR Explanation for including both RCTs and NRSI
- 

**4. Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?**

For Partial Yes (all the following): For Yes, should also have (all the following):

- searched at least 2 databases (relevant to research question)  searched the reference lists / bibliographies of included studies  Yes
- provided key word and/or search strategy  searched trial/study registries  Partial Yes
- justified publication restrictions (e.g. language)  included/consulted content experts in the field  No
- where relevant, searched for grey literature
- conducted search within 24 months of completion of the review
- 

**5. Did the review authors perform study selection in duplicate?**

For Yes, either ONE of the following:

- at least two reviewers independently agreed on selection of eligible studies and achieved consensus on which studies to include  Yes
- OR two reviewers selected a sample of eligible studies and achieved good agreement (at least 80 percent), with the remainder selected by one reviewer.  No
- 

**6. Did the review authors perform data extraction in duplicate?**

For Yes, either ONE of the following:

- at least two reviewers achieved consensus on which data to extract from included studies  Yes
- OR two reviewers extracted data from a sample of eligible studies and achieved good agreement (at least 80 percent), with the remainder extracted by one reviewer.  No

---

**7. Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?**

For Partial Yes:

provided a list of all potentially relevant studies that were read in full-text form but excluded from the review

For Yes, must also have:

Justified the exclusion from the review of each potentially relevant study

Yes  
 Partial Yes  
 No

---

**8. Did the review authors describe the included studies in adequate detail?**

For Partial Yes (ALL the following):

described populations

described interventions

described comparators

described outcomes

described research designs

For Yes, should also have ALL the following:

described population in detail

described intervention in detail (including doses where relevant)

described comparator in detail (including doses where relevant)

described study's setting

timeframe for follow-up

Yes  
 Partial Yes  
 No

---

**9. Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?**

**RCTs**

For Partial Yes, must have assessed RoB from

unconcealed allocation, and

lack of blinding of patients and assessors when assessing outcomes (unnecessary for objective outcomes such as all-cause mortality)

For Yes, must also have assessed RoB from:

allocation sequence that was not truly random, and

selection of the reported result from among multiple measurements or analyses of a specified outcome

Yes  
 Partial Yes  
 No  
 Includes only NRSI

---

**NRSI**

For Partial Yes, must have assessed RoB:

For Yes, must also have assessed RoB:

- |   |   |   |
|---|---|---|
| <input checked="" type="checkbox"/> from confounding, and | <input type="checkbox"/> methods used to ascertain exposures and outcomes, and  | <input checked="" type="checkbox"/> Yes     |
| <input checked="" type="checkbox"/> from selection bias   | <input type="checkbox"/> selection of the reported result from among multiple measurements or analyses of a specified outcome | <input type="checkbox"/> Partial Yes        |
|   |   | <input type="checkbox"/> No                 |
|   |   | <input type="checkbox"/> Includes only RCTs |

**10. Did the review authors report on the sources of funding for the studies included in the review?**

For Yes

- |  |   |
|--|---|
| <input checked="" type="checkbox"/> Must have reported on the sources of funding for individual studies included in the review. Note: Reporting that the reviewers looked for this information but it was not reported by study authors also qualifies | <input checked="" type="checkbox"/> Yes |
|  | <input type="checkbox"/> No             |

**11. If meta-analysis was performed did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?**

**RCTs**

For Yes:

- |  |   |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> The authors justified combining the data in a meta-analysis   | <input type="checkbox"/> Yes                        |
| <input type="checkbox"/> AND they used an appropriate weighted technique to combine study results and adjusted for heterogeneity if present. | <input checked="" type="checkbox"/> No              |
| <input type="checkbox"/> AND investigated the causes of any heterogeneity  | <input type="checkbox"/> No meta-analysis conducted |

**For**

For Yes:

**NRSI**

- |   |   |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> The authors justified combining the data in a meta-analysis  | <input type="checkbox"/> Yes                        |
| <input type="checkbox"/> AND they used an appropriate weighted technique to combine study results, adjusting for heterogeneity if present   | <input checked="" type="checkbox"/> No              |
| <input type="checkbox"/> AND they statistically combined effect estimates from NRSI that were adjusted for confounding, rather than combining raw data, or justified combining raw data when adjusted effect estimates were not available | <input type="checkbox"/> No meta-analysis conducted |
| <input type="checkbox"/> AND they reported separate summary estimates for RCTs and NRSI separately when both were included in the review  |   |

**12. If meta-analysis was performed, did the review authors assess the potential**

**impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?**

For Yes:

- |   |   |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> included only low risk of bias RCTs  | <input type="checkbox"/> Yes                        |
| <input type="checkbox"/> OR, if the pooled estimate was based on RCTs and/or NRSI at variable RoB, the authors performed analyses to investigate possible impact of RoB on summary estimates of effect. | <input checked="" type="checkbox"/> No              |
|   | <input type="checkbox"/> No meta-analysis conducted |
- 

**13. Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/ discussing the results of the review?**

For Yes:

- |  |   |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> included only low risk of bias RCTs   | <input checked="" type="checkbox"/> Yes |
|  | <input type="checkbox"/> No             |
| <input checked="" type="checkbox"/> OR, if RCTs with moderate or high RoB, or NRSI were included the review provided a discussion of the likely impact of RoB on the results |   |
- 

**14. Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?**

For Yes:

- |   |   |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> There was no significant heterogeneity in the results  | <input checked="" type="checkbox"/> Yes |
|   | <input type="checkbox"/> No             |
| <input checked="" type="checkbox"/> OR if heterogeneity was present the authors performed an investigation of sources of any heterogeneity in the results and discussed the impact of this on the results of the review |   |
- 

**15. If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?**

For Yes:

- |   |   |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> performed graphical or statistical tests for publication bias and discussed the likelihood and magnitude of impact of publication bias | <input type="checkbox"/> Yes                        |
|   | <input checked="" type="checkbox"/> No              |
|   | <input type="checkbox"/> No meta-analysis conducted |
- 

**16. Did the review authors report any potential sources of conflict of interest,**

**including any funding they received for conducting the review?**

For Yes:

- The authors reported no competing interests OR  Yes
- The authors described their funding sources and how they managed potential conflicts of interest  No

**1. Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?**

For Yes:

Optional (recommended)

- Population  Timeframe for follow up  Yes
- Intervention  No
- Comparator group
- Outcome

---

**2. Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?**

For Partial Yes: For Yes:  
The authors state that they had a written protocol or guide that included ALL the following: As for partial yes, plus the protocol should be registered and should also have specified:

- review question(s)  a meta-analysis/synthesis plan, if appropriate, and  Yes
- a search strategy  a plan for investigating causes of heterogeneity  No
- inclusion/exclusion criteria  a plan for investigating causes of heterogeneity
- a risk of bias assessment

---

**3. Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?**

For Yes, the review should satisfy ONE of the following:

- Explanation for including only RCTs  Yes
- OR Explanation for including only NRSI  No
- OR Explanation for including both RCTs and NRSI

---

#### 4. Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?

For Partial Yes (all the following):

- |  |   |   |
|--|---|---|
| <input type="checkbox"/> searched at least 2 databases (relevant to research question) | <input checked="" type="checkbox"/> searched the reference lists / bibliographies of included studies | <input checked="" type="checkbox"/> Yes |
| <input type="checkbox"/> provided key word and/or search strategy                      | <input checked="" type="checkbox"/> searched trial/study registries                                   | <input type="checkbox"/> Partial Yes    |
| <input type="checkbox"/> justified publication restrictions (e.g. language)            | <input type="checkbox"/> included/consulted content experts in the field                              | <input type="checkbox"/> No             |
|  | <input type="checkbox"/> where relevant, searched for grey literature                                 |   |
|  | <input checked="" type="checkbox"/> conducted search within 24 months of completion of the review     |   |

---

#### 5. Did the review authors perform study selection in duplicate?

For Yes, either ONE of the following:

- |   |   |
|---|---|
| <input checked="" type="checkbox"/> at least two reviewers independently agreed on selection of eligible studies and achieved consensus on which studies to include             | <input checked="" type="checkbox"/> Yes |
| <input type="checkbox"/> OR two reviewers selected a sample of eligible studies and achieved good agreement (at least 80 percent), with the remainder selected by one reviewer. | <input type="checkbox"/> No             |

---

#### 6. Did the review authors perform data extraction in duplicate?

For Yes, either ONE of the following:

- |   |   |
|---|---|
| <input checked="" type="checkbox"/> at least two reviewers achieved consensus on which data to extract from included studies  | <input checked="" type="checkbox"/> Yes |
| <input type="checkbox"/> OR two reviewers extracted data from a sample of eligible studies and achieved good agreement (at least 80 percent), with the remainder extracted by one reviewer. | <input type="checkbox"/> No             |

---

#### 7. Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?

For Partial Yes:

For Yes, must also have:

- |   |  |   |
|---|--|---|
| <input type="checkbox"/> provided a list of all | <input checked="" type="checkbox"/> Justified the exclusion from | <input checked="" type="checkbox"/> Yes |
|---|--|---|

potentially relevant studies that the review of each potentially  Partial Yes  
 were read in full-text form but relevant study  No  
 excluded from the review

**8. Did the review authors describe the included studies in adequate detail?**

For Partial Yes (ALL the following):	For Yes, should also have ALL the following:	
<input checked="" type="checkbox"/> described populations	<input type="checkbox"/> described population in detail	<input checked="" type="checkbox"/> Yes
<input checked="" type="checkbox"/> described interventions	<input type="checkbox"/> described intervention in detail (including doses where relevant)	<input type="checkbox"/> Partial Yes
<input checked="" type="checkbox"/> described comparators	<input type="checkbox"/> described comparator in detail (including doses where relevant)	<input type="checkbox"/> No
<input checked="" type="checkbox"/> described outcomes	<input type="checkbox"/> described study's setting	
<input checked="" type="checkbox"/> described research designs	<input type="checkbox"/> timeframe for follow-up	

**9. Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?**

**RCTs**

For Partial Yes, must have assessed RoB from	For Yes, must also have assessed RoB from:	
<input type="checkbox"/> unconcealed allocation, and	<input type="checkbox"/> allocation sequence that was not truly random, and	<input type="checkbox"/> Yes
<input type="checkbox"/> lack of blinding of patients and assessors when assessing outcomes (unnecessary for objective outcomes such as all-cause mortality)	<input type="checkbox"/> selection of the reported result from among multiple measurements or analyses of a specified outcome	<input checked="" type="checkbox"/> Partial Yes
		<input checked="" type="checkbox"/> No
		<input type="checkbox"/> Includes only NRSI

**NRSI**

For Partial Yes, must have assessed RoB:	For Yes, must also have assessed RoB:	
<input checked="" type="checkbox"/> from confounding, and	<input type="checkbox"/> methods used to ascertain exposures and outcomes, and	<input checked="" type="checkbox"/> Yes
<input checked="" type="checkbox"/> from selection bias	<input type="checkbox"/> selection of the reported result from among multiple measurements or analyses of a	<input type="checkbox"/> Partial Yes
		<input type="checkbox"/> No
		<input type="checkbox"/> Includes

**10. Did the review authors report on the sources of funding for the studies included in the review?**

For Yes

- |                                     |  |                                     |     |
|-------------------------------------|--|-------------------------------------|-----|
| <input checked="" type="checkbox"/> | Must have reported on the sources of funding for individual studies included in the review. Note: Reporting that the reviewers looked for this information but it was not reported by study authors also qualifies | <input checked="" type="checkbox"/> | Yes |
| <input type="checkbox"/>            |  | <input type="checkbox"/>            | No  |

**11. If meta-analysis was performed did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?**

**RCTs**

For Yes:

- |                          |   |                                     |                            |
|--------------------------|---|-------------------------------------|----------------------------|
| <input type="checkbox"/> | The authors justified combining the data in a meta-analysis   | <input type="checkbox"/>            | Yes                        |
| <input type="checkbox"/> | AND they used an appropriate weighted technique to combine study results and adjusted for heterogeneity if present. | <input checked="" type="checkbox"/> | No                         |
| <input type="checkbox"/> | AND investigated the causes of any heterogeneity  | <input type="checkbox"/>            | No meta-analysis conducted |

**For**

For Yes:

- |                          |  |                                     |                            |
|--------------------------|--|-------------------------------------|----------------------------|
| <input type="checkbox"/> | The authors justified combining the data in a meta-analysis  | <input type="checkbox"/>            | Yes                        |
| <input type="checkbox"/> | AND they used an appropriate weighted technique to combine study results, adjusting for heterogeneity if present   | <input checked="" type="checkbox"/> | No                         |
| <input type="checkbox"/> | AND they statistically combined effect estimates from NRSI that were adjusted for confounding, rather than combining raw data, or justified combining raw data when adjusted effect estimates were not available | <input type="checkbox"/>            | No meta-analysis conducted |
| <input type="checkbox"/> | AND they reported separate summary estimates for RCTs and NRSI separately when both were included in the review  |                                     |                            |

**NRSI**

**12. If meta-analysis was performed, did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?**

For Yes:

- |                          |                                     |                          |     |
|--------------------------|-------------------------------------|--------------------------|-----|
| <input type="checkbox"/> | included only low risk of bias RCTs | <input type="checkbox"/> | Yes |
|--------------------------|-------------------------------------|--------------------------|-----|



- OR, if the pooled estimate was based on RCTs and/or NRSI at variable RoB, the authors performed analyses to investigate possible impact of RoB on summary estimates of effect.
- No  
 No meta-analysis conducted
- 

**13. Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/ discussing the results of the review?**

For Yes:

- included only low risk of bias RCTs
- Yes  
 No

- OR, if RCTs with moderate or high RoB, or NRSI were included the review provided a discussion of the likely impact of RoB on the results
- 

**14. Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?**

For Yes:

- There was no significant heterogeneity in the results
- Yes  
 No

- OR if heterogeneity was present the authors performed an investigation of sources of any heterogeneity in the results and discussed the impact of this on the results of the review
- 

**15. If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?**

For Yes:

- performed graphical or statistical tests for publication bias and discussed the likelihood and magnitude of impact of publication bias
- Yes  
 No  
 No meta-analysis conducted
- 

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

For Yes:

- The authors reported no competing interests OR
- Yes

The authors described their funding sources and how they managed potential conflicts of interest  No