**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**
**Faculdade de Medicina**
**Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde**
**Infectologia e Medicina Tropical**

# Estratégias de saúde digital comparadas com cuidado usual no manejo da anticoagulação oral: impacto em eventos tromboembólicos e sangramentos maiores – uma revisão sistemática de estudos randomizados

Letícia Braga Ferreira

Belo Horizonte
2023

**Letícia Braga Ferreira**

# Estratégias de saúde digital comparadas com cuidado usual no manejo da anticoagulação oral: impacto em eventos tromboembólicos e sangramentos maiores – uma revisão sistemática de estudos randomizados

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Infectologia e Medicina Tropical da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre.

Orientadora: Profª. Drª. Milena Soriano Marcolino.

Belo Horizonte

2023

Ferreira, Letícia Braga.
F383e Estratégias de saúde digital comparadas com cuidado usual no manejo da anticoagulação oral [recurso eletrônico]: impacto em eventos tromboembólicos maiores - uma revisão sistemática de estudos randomizados / Letícia Braga Ferreira. - - Belo Horizonte: 2023.
84 f.: il.
Formato: PDF.
Requisitos do Sistema: Adobe Digital Editions.

Orientadora: Milena Soriano Marcolino.
Área de concentração: Infectologia e Medicina Tropical.
Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Estratégias de eSaúde 2. Anticoagulantes. 3. Telemedicina. 4. Sangramento. 5. Tromboembolia . 6. Dissertação Acadêmica. I. Marcolino, Milena Soriano. II. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. III. Título.

NLM: W 83

Bibliotecário responsável: Monaliza Maria da Silveira Caires Lima CRB-6/1707

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE INFECTOLOGIA E MEDICINA TROPICAL

**ATA DE DEFESA DE DISSERTAÇÃO**

Às **15:00** horas do dia 24 de maio de 2023, sala 340, 3º andar da Faculdade de Medicina, da Universidade Federal de Minas Gerais, realizou-se a sessão pública para a 418ª defesa de dissertação de **LETÍCIA BRAGA FERREIRA**, número de registro 2021677200, graduada no curso de MEDICINA, como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em CIÊNCIAS DA SAÚDE. A presidência da sessão coube a professora **MILENA SORIANO MARCOLINO**, orientadora. Inicialmente, a presidente fez a apresentação da Comissão Examinadora assim constituída: **PROFA. MELISSA ORLANDIN PREMAOR (UFMG), PROF. BRUNO RAMOS NASCIMENTO (UFMG), PROFA. MILENA SORIANO MARCOLINO - ORIENTADORA (UFMG).** Em seguida, a candidata fez a apresentação do trabalho que constitui sua **Dissertação de Mestrado**, intitulada: ***"Estratégias de saúde digital comparadas com cuidado usual no manejo da anticoagulação oral: impacto em eventos tromboembólicos e sangramentos maiores – uma revisão sistemática de estudos randomizados".*** Seguiu-se a arguição pelos examinadores e logo após, a Comissão reuniu-se, sem a presença da candidata e do público e decidiu considerar **APROVADA** a **DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**. O resultado final foi comunicado publicamente a candidata pela presidente da Comissão. Nada mais havendo a tratar, a presidente encerrou a sessão e lavrou a presente ata que, depois de lida, se aprovada, será assinada pela Comissão Examinadora.

**Belo Horizonte, 24 de maio de 2023.**

Assinatura dos membros da banca examinadora:

Documento assinado eletronicamente por **Melissa Orlandin Premaor**, **Professora do Magistério Superior**, em 25/05/2023, às 15:00, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020.

Documento assinado eletronicamente por **Milena Soriano Marcolino**, **Professora do Magistério Superior**, em 25/05/2023, às 17:55, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020.

Documento assinado eletronicamente por **Bruno Ramos Nascimento**, **Professor do Magistério Superior**, em 06/06/2023, às 10:08, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020.

A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **2290453** e o código CRC **8F2FF690**.

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**

**Reitora:** Profª. Sandra Regina Goulart Almeida
**Vice-Reitor:** Prof. Alessandro Fernandes Moreira
**Pró-Reitora de Pós-Graduação:** Profª. Isabela Almeida Pordeus
**Pró-Reitor Adjunto de Pós-Graduação:** Prof. Eduardo Soares Neves Silva
**Pró-Reitor de Pesquisa:** Prof. Fernando Marcos dos Reis
**Pró-Reitora Adjunta de Pesquisa:** Profª. Jacqueline Aparecida Takahashi
**Diretora da Faculdade de Medicina:** Profª. Alamanda Kfoury Pereira
**Vice-Diretora da Faculdade de Medicina:** Profª. Cristina Gonçalves Alvim
**Coordenador do Centro de Pós-Graduação:** Prof. Tarcizo Afonso Nunes
**Subcoordenadora do Centro de Pós-Graduação:** Profª. Eli Lola Gurgel Andrade
**Chefe do Departamento de Clínica Médica:** Profª. Eliane Viana Mancuzo
**Coordenador do Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde: Infectologia e Medicina Tropical:** Prof. Eduardo Antônio Ferraz Coelho
**Subcoordenador do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Infectologia e Medicina Tropical:** Prof. Vandack Alencar Nobre Júnior

**Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Infectologia e Medicina Tropical:**
Prof. Daniel Vitor de Vasconcelos Santos
Prof. Eduardo Antônio Ferraz Coelho
Prof. Unaí Tupinambás
Profª. Maria do Carmo Pereira Nunes
Profª. Mariana Costa Duarte
Prof. Vandack Alencar Nobre Júnior
Fernanda Fonseca Ramos – Representante Discente

Para minha filha, Clara. Talvez você não entenda isso hoje, mas tenho convicção de que cada ausência minha faz parte da construção de uma mulher que será digna da sua admiração.

## AGRADECIMENTOS

A contribuição de muitas pessoas foi essencial para que eu chegasse até aqui. Em primeiro lugar, agradeço a minha orientadora Prof. Dra. Milena Marcolino. Não poderia imaginar que, doze anos depois do nosso primeiro contato, justamente no ambulatório de anticoagulação do Hospital Odilon Behrens, estaríamos concluindo essa revisão sistemática sobre o assunto. Agradeço pela mentoria, pela enorme disponibilidade para revisões, correções e conselhos sempre oportunos, como também por ser uma incentivadora confiante, e colocar a mão na massa sempre que preciso. Espero ter aprendido um pouco com você uma das maiores virtudes de um líder genuíno: transformar indivíduos num verdadeiro time, que trabalha de forma cooperativa em busca do resultado almejado.

Ao Prof. Dr. Antonio Luiz Pinho Ribeiro, pelas sugestões mais cirúrgicas que um clínico poderia dar na revisão do nosso artigo.

Aos colegas e colaboradores que participaram em várias etapas dessa revisão, para que contruíssemos um trabalho de equipe que resultou em muito mais que a mera soma de muitos indivíduos.

Ao Reginaldo Valácio, responsável pelo meu primeiro contato real com uma revisão sistemática, durante a residência de clínica médica.

Aos meus colegas da cardiologia do Hospital das clínicas, Mater Dei, aos nossos residentes e aos nossos pacientes, que todos os dias me estimulam a chegar no trabalho com a intenção de fazer o meu melhor.

Aos meus pais, por incutirem em mim a sede pelo conhecimento. Guigui e Bela, por serem exemplos de pesquisadores. E a toda a nossa rede de apoio (titia, Heloísa, Flavinha) que me permitiu as ausências necessárias para levar esse projeto até o fim.

Ao André, colaborador anônimo em mais um projeto, que passou horas conferindo intermináveis planilhas e cálculos, leu e releu meus textos milhares de vezes, e teve sempre uma palavra de afeto para me animar.

## RESUMO

**Contexto:** Anticoagulação oral é um tratamento comum a várias condições de saúde. Seu manejo é frequentemente desafiador, e diferentes estratégias de saúde digital têm sido implementadas para apoiá-lo. No entanto, ainda não temos conhecimento pleno acerca do impacto dessas estratégias sobre os desfechos clínicos dos pacientes. **Objetivo:** Realizar uma revisão sistemática das evidências sobre o impacto das estratégias de saúde digital utilizadas para manejo da anticoagulação oral, comparadas ao cuidado usual, sobre eventos tromboembólicos e hemorrágicos. **Métodos:** Uma busca ampla foi realizada em cinco bases de dados eletrônicas em setembro de 2021. Estudos randomizados e controlados que comparassem estratégias de saúde digital com cuidado usual para maneio de anticoagulação oral e tivessem medido qualquer um dos desfechos de interesse foram incluídos. Dois revisores realizaram de forma independente a seleção dos estudos e a extração de dados. Foram avaliados os seguintes desfechos: eventos tromboembólicos totais, sangramentos maiores, mortalidade e tempo na faixa terapêutica (*time in therapeutic range* - TTR). Os resultados foram agrupados utilizando o modelo de efeitos aleatórios. **Resultados:** Vinte e cinco estudos foram incluídos, totalizando 25.746 pacientes e avaliando diferentes modalidades de saúde digital. A classificação dos estudos foi de moderado a alto risco de viés. Comparadas com cuidado usual, as estratégias de saúde digital resultaram em tendência a um menor risco de eventos tromboembólicos, apesar dessa diferença não ter atingido significância estatística (13 estudos, RR: 0,75 IC95%: 0,53-1,07; $I^2$= 42%), risco semelhante de sangramentos maiores (11 estudos, RR: 0,94, IC95%: 0,82-1,07; $I^2$= 0%) e de mortalidade (12 estudos, RR: 0,96, IC95%: 0,78-1,20; $I^2$= 11%) e melhor qualidade da anticoagulação, medida através do TTR (16 estudos, MD: 3,38, IC95%: 1,12-5,65; $I^2$: 90%). Na análise de subgrupos por modalidades de saúde digital, as intervenções multitarefas resultaram em importante redução de eventos tromboembólicos (RR 0,20, IC95%: 0,08-0,48). **Conclusão:** O manejo da anticoagulação oral utilizando estratégias de saúde digital resultou em um risco semelhante de sangramentos maiores e de mortalidade, uma tendência à redução de eventos tromboembólicos e uma melhor qualidade da anticoagulação, comparada com o cuidado usual. Diante de outros potenciais benefícios da saúde digital, tais como ampliar o acesso aos cuidados de saúde às populações remotas ou a pessoas com restrições de mobilidade, esses achados podem encorajar a implementação da saúde digital para manejo da anticoagulação, especialmente como parte de intervenções multifacetadas para o cuidado integrado de doenças crônicas. Enquanto isso, pesquisadores devem focar em desenvolver evidências de alta qualidade para avaliar desfechos clínicos relevantes, além de custo-efetividade e qualidade de vida.



Palavras-chave: anticoagulação oral, saúde digital, telemedicina, sangramentos, tromboembolismo

## ABSTRACT

**Background:** Oral anticoagulation is the cornerstone treatment of several diseases. Its management is often challenging, and different eHealth strategies have been implemented to support it. However, their impact on clinical outcomes is not fully comprehended. **Objective:** To systematically review the evidence on the impact of telemedicine-based oral anticoagulation management compared to usual care on thromboembolic and bleeding events. **Methods:** Randomized controlled trials (RCTs) were searched in five databases from inception to September 2021. Two independent reviewers performed study selection and data extraction. Total thromboembolic events, major bleeding, mortality, and time in therapeutic range (TTR) were assessed. Results were pooled using random-effects models. **Results:** Twenty-five RCTs were included (25,746 patients), assessing different eHealth modalities, and classified as moderate to high risk of bias. Compared to usual care, telemedicine resulted in a lower risk of thromboembolic events, though not statistically significant (13 studies, RR: 0.75 95% CI 0.53, 1.07; $I^2$= 42%), comparable risk of major bleeding (11 studies, RR: 0.94, 95% CI 0.82, 1.07; $I^2$= 0%) and mortality (12 studies, RR: 0.96, 95% CI 0.78, 1.20; $I^2$= 11%), and an improved TTR (16 studies, MD: 3.38, 95% CI 1.12, 5.65; $I^2$: 90%). In the subgroup of multitasking intervention, telemedicine resulted in an important reduction of thromboembolic events (RR 0.20, 95% CI 0.08, 0.48). **Conclusions:** Telemedicine-based oral anticoagulation management resulted in similar risks of major bleeding and mortality, a trend for fewer thromboembolic events, and better anticoagulation quality compared to standard care. Given the potential benefits of telemedicine-based care, such as greater access to remote populations or people with ambulatory restrictions, these findings may encourage further implementation of eHealth strategies for anticoagulation management, particularly as part of multifaceted interventions for integrated care of chronic diseases. Meanwhile, researchers should develop higher-quality evidence focusing on hard clinical outcomes, cost-effectiveness, and quality of life.



Keywords: oral anticoagulation, eHealth, telemedicine, hemorrhage, thrombembolism

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

| | |
|---|---|
| AVK | Antagonista de vitamina K |
| BVS | Biblioteca Virtual em Saúde |
| DOAC | Anticoagulante oral direto |
| EMBASE | *Excerpta Medica Database* |
| FA | Fibrilação atrial |
| GRADE | *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* |
| IC | Intervalo de confiança |
| LILACS | Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde |
| MD | Diferença de média |
| MEDLINE | *Medical Literature Analysis and Retrieval System On-line* |
| PRISMA | *Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses* |
| PubMed | Publicações Médicas |
| RNI | Razão normalizada internacional |
| RoB-2 | *Risk of Bias* 2 |
| RR | Risco relativo |
| TEV | Tromboembolismo venoso |
| TTR | *Time in therapeutic range* |
| UFMG | Universidade Federal de Minas Gerais |
| US-FDA | *United States Food and Drug Administration* |

## SUMÁRIO[1]


1 INTRODUÇÃO..... 11

2 BREVE REVISÃO DA LITERATURA..... 13
2.1 Anticoagulantes orais ..... 13
*2.1.1 Antagonistas da vitamina K*..... 13
*2.1.2 Anticoagulantes orais diretos*..... 15
2.2 Telessaúde e saúde digital..... 16
*2.2.1 Impacto da saúde digital no manejo de doenças crônicas*..... 19
*2.2.2 Potencial impacto da saúde digital no manejo da anticoagulação oral* ..... 19

3 JUSTIFICATIVA..... 22

4 OBJETIVOS..... 23
4.1 Objetivo geral..... 23
4.2 Objetivos específicos..... 23

5 MÉTODO..... 24
5.1 Desenho do estudo..... 24
5.2 Pergunta norteadora..... 24
*5.3 Estratégia de busca*..... 24
*5.3.1 Pacientes*..... 25
*5.3.2 Intervenção*..... 25
*5.3.3 Comparação*..... 26
*5.3.4 Desfechos*..... 26
*5.3.5 Critérios de exclusão*..... 26


[1] Este trabalho foi revisado de acordo com as novas regras ortográficas aprovadas pelo Acordo Ortográfico assinado entre os países que integram a Comunidade de Países de Língua Portuguesa (CPLP), em vigor no Brasil desde 2009. E baseou-se em Normas Nacionais da Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT) de 2021 para formato e texto e em Normas Internacionais do *International Committee of Medical Journals Editors* (ICMJE), estilo Vancouver, para as referências.

5.4 Seleção dos estudos..... 26
5.5 Extração de dados..... 27
5.6 Avaliação da qualidade dos estudos incluídos..... 28
5.7 Síntese e análise dos dados..... 29

6 RESULTADOS..... 33
6.1 Telemedicine-based management of oral anticoagulation therapy: a systematic review and meta-analysis..... 33

7 DISCUSSÃO..... 60

8 CONSIDERAÇÕES FINAIS..... 64

9 CONSIDERAÇÕES DA BANCA..... 65

REFERÊNCIAS..... 66

APÊNDICES..... 72

# 1 INTRODUÇÃO

A anticoagulação oral é um tratamento comum a diversas condições de saúde. As indicações mais frequentes do seu uso são a fibrilação atrial (FA), com prevalência mundial estimada em mais de 46 milhões de pessoas[1], e o tromboembolismo venoso (TEV), com incidência anual que varia de 115 a 269 por 100.000 pessoas, de acordo com a região[2].

Acredita-se, por exemplo, que mais de 8 milhões de pessoas façam uso de anticoagulantes orais atualmente, nos Estados Unidos da América[3]. Esse número tende a crescer com o aumento da prevalência de condições como fibrilação atrial e tromboembolismo venoso, em decorrência do envelhecimento da população e do aumento da sobrevida de pacientes portadores de doenças cardiovasculares e oncológicas.

Os anticoagulantes orais, tanto os antagonistas de vitamina K (AVKs) quanto os anticoagulantes orais diretos (DOACs), são considerados drogas de alta vigilância, por se associarem a elevado risco de dano significativo ao paciente em decorrência de alguma falha no processo de utilização[4], já que o uso inadequado pode resultar em eventos trombóticos, sangramentos graves e até em óbito.

Apesar do rápido crescimento do uso de DOACs em substituição aos antagonistas de vitamina K observado nas últimas décadas[5], estes últimos ainda são as drogas de primeira escolha para o tratamento de determinadas condições, como estenose mitral reumática[6], próteses valvares cardíacas mecânicas[7] e eventos tromboembólicos em pacientes com síndrome de anticorpo antifosfolipídeo[8]. Além disso, o alto custo dos DOACs limita seu uso, especialmente em países de baixa e média renda, como o Brasil, onde os AVKs ainda são os anticoagulantes mais frequentemente utilizados[9].

As estratégias de saúde digital têm importante papel em reduzir as desigualdades geográficas e sociais de acesso a um cuidado de qualidade, sendo especialmente úteis em regiões rurais ou remotas e em comunidades carentes de serviços de saúde. Elas podem também, a partir da disponibilização de informações,

homogeneizar a qualidade do cuidado entre serviços mais especializados e menos especializados.

Como cardiologista atuante na assistência tanto em serviço público, no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), quanto em serviços privados, na Rede Mater Dei de Saúde e em consultório próprio, lido diariamente com pacientes portadores de condições que requerem anticoagulação oral. Participo do cuidado desses pacientes em diferentes níveis, tanto no manejo ambulatorial da anticoagulação, quanto no tratamento de complicações decorrentes das condições subjacentes ou da própria anticoagulação, nas unidades de internação.

Desde 2020 a telessaúde também entrou na minha vida profissional, pois junto com a pandemia da doença do coronavírus 19 (COVID-19) e a regulamentação do Conselho Federal de Medicina dos atendimentos à distância, passei a atuar em atendimentos de teleinterconsulta a pacientes de Porto Trombetas, um distrito isolado no estado do Pará. E ao perceber como a tecnologia permite ampliar o acesso das populações à assistência de saúde de qualidade, tenho me interessado cada vez mais pela saúde digital.

Além da assistência, sempre me envolvi também em atividades de ensino nos serviços onde trabalhei, como preceptora de programas de residência em Cardiologia e Clínica Médica, e procuro ensinar e exercer prática de saúde baseada em evidências no meu dia a dia, o que significa buscar as respostas para as dúvidas cotidianas no melhor conjunto de evidências disponível.

O convite da Professora Milena para participar deste projeto de revisão sistemática sobre o impacto da saúde digital no manejo da anticoagulação oral veio, portanto, de encontro a essas três áreas de interesse e foi uma oportunidade de conhecer o outro lado de um tipo de pesquisa que já me era bastante familiar: consumidora frequente de revisões sistemáticas e metanálises para embasar minhas decisões na prática clínica diária, participar de todas as etapas da elaboração e execução de uma revisão sistemática na condição de pesquisadora trouxe-me uma compreensão muito mais profunda sobre esse tipo de pesquisa.

# 2 BREVE REVISÃO DA LITERATURA

## 2.1 Anticoagulantes orais

Anticoagulação oral é um tratamento comum a diversas condições de saúde. São indicados para prevenção e tratamento de tromboembolismo venoso, prevenção de eventos embólicos em portadores de fibrilação ou *flutter* atrial, trombos cardíacos intracavitários, estenose mitral reumática ou próteses valvares cardíacas, prevenção de eventos tromboembólicos em pacientes portadores de síndrome antifosfolipídeo e outras trombofilias[10].

### *2.1.1 Antagonistas da vitamina K*

A vitamina K atua como cofator para a carboxilação de resíduos específicos de ácido glutâmico nas regiões N-terminais de diversas proteínas hepáticas. Os fatores de coagulação II, VIII, IX e X são considerados dependentes de vitamina K, pois requerem a carboxilação mediada por ela para seu efeito pró-coagulante. Os AVKs, representados pela varfarina, acenocumarol, femprocumona, procumona e fluindiona, inibem e modulam essa carboxilação, resultando na produção hepática de proteínas parcialmente carboxiladas ou descarboxiladas, com atividade pró-coagulante reduzida. Os AVKs sofrem metabolismo hepático a partir de enzimas do complexo P450, e são medicações com janela terapêutica estreita, sendo suas concentrações terapêuticas muito próximas das concentrações tóxicas. O efeito anticoagulante dos AVKs é influenciado por uma série de fatores, tanto genéticos, por mutações nos genes que codificam os complexos enzimáticos responsáveis pelo seu metabolismo, quanto ambientais, devido a importantes interações com outras drogas, alimentos e fitoderivados[10].

Por isso, o manejo da terapia com AVK envolve a realização de exames seriados para monitorar a intensidade da anticoagulação periodicamente. Em geral, essa monitorização é feita com base no exame “tempo de protrombina”, que é convertido no

valor de razão normalizada internacional (RNI), com o uso de um modelo de calibração[11].

A qualidade da anticoagulação oral em pacientes tratados com antagonistas da vitamina K é geralmente avaliada pelo tempo na faixa terapêutica (ou *time in therapeutic range* - TTR), que pode ser calculado por diferentes fórmulas, sendo o método de interpolação linear proposto por Rosendaal o mais amplamente utilizado. O TTR é calculado na forma de porcentagem e representa uma estimativa da proporção de tempo em que o paciente se manteve dentro da faixa terapêutica[12]. O TTR se associa fortemente a desfechos clínicos relevantes. Estudos em diferentes populações mostraram que quanto mais baixo o TTR, maior a taxa de eventos hemorrágicos e tromboembólicos. Tais eventos podem ter consequências muito sérias: em geral, cursam com internações hospitalares, e em casos mais graves podem ser fatais. Portanto, quanto mais alto o TTR, maior o benefício para o paciente[10].

Estudo randomizado e multicêntrico que comparou dupla antiagregação plaquetária com AVKs para prevenção de eventos embólicos em pacientes com FA ilustra bem essa associação do TTR com os desfechos clínicos. Os resultados mostraram que, para a população total estudada, os AVKs foram significativamente superiores à dupla antiagregação plaquetária na redução de eventos tromboembólicos. No entanto, uma subanálise em que os centros participantes foram estratificados de acordo com o TTR médio de seus pacientes revelou que nos subgrupos em que o TTR se encontrava abaixo de 65% o benefício da anticoagulação sobre os antiplaquetários desaparecia[13].

Atingir TTR acima de 65% é um desafio para serviços e profissionais de saúde que cuidam de pacientes em uso de AVKs. Mesmo em situações muito controladas, como nos estudos multicêntricos que compararam DOACs com varfarina na fibrilação atrial, o TTR médio dos pacientes dos grupos controles (em uso de AVKs) não atingiu o alvo de 65%, tendo sido de 64% no estudo da dabigatrana[14], 55% no estudo da rivaroxabana[15], 62,2% no da apixabana e 64,9% no estudo da edoxabana[16.] Em alguns centros participantes dessas pesquisas, especialmente aqueles localizados em países de renda média ou baixa, os TTRs médios foram ainda mais baixos[17,18].

Estudos randomizados e não randomizados demonstraram que o manejo da anticoagulação oral em ambulatórios especializados resulta em melhor qualidade da anticoagulação[19], comparado ao manejo em centros de atenção básica. Alguns trabalhos observacionais sugerem ainda que o manejo em clínicas dedicadas possa reduzir a incidência de eventos hemorrágicos e tromboembólicos[20,21], apesar disso não ter se comprovado em estudos randomizados[22,23].

Apesar de virem sendo progressivamente substituídos pelos DOACs para a maior parte das condições em que são indicados, os AVKs continuam sendo a primeira opção de tratamento para certas condições clínicas relevantes, como a estenose mitral reumática[6], próteses valvares cardíacas mecânicas[7] e a síndrome de anticorpo antifosfolípide[8].

### *2.1.2 Anticoagulantes orais diretos*

Os anticoagulantes orais diretos surgiram como alternativa aos AVKs no início da década de 2010, quando a primeira droga dessa classe, a dabigatrana, foi aprovada pelo órgão americano *United States Food and Drug Administration* (US-FDA) para prevenção de eventos embólicos em pacientes portadores de fibrilação atrial. Desde então, outras quatro drogas dessa classe foram aprovadas para uso clínico por órgãos reguladores internacionais: rivaroxabana, apixabana, edoxabana e betrixabana[24].

Os DOACs têm diferentes mecanismos de ação: a dabigatrana age inibindo diretamente a trombina, enquanto a rivaroxabana, apixabana, edoxabana e betrixabana agem a partir da inibição do fator XA[25].

Apesar de ter um efeito mais previsível e apresentar menos interações medicamentosas que os AVKs, os DOACs podem ter seu efeito influenciado por alterações na função renal ou hepática e pelo peso corporal do paciente. Não existe atualmente qualquer método laboratorial aprovado para monitorar o efeito anticoagulante dos DOACs, mas ainda assim se recomenda que os pacientes em uso dessas medicações sejam monitorados regularmente quanto a sinais e sintomas de sangramentos e realizem periodicamente exames como hemograma completo e avaliação metabólica que inclua ao menos função renal, hepática e albumina. Essa

monitorização deve ser realizada antes do início do tratamento, um a três meses após o início do uso da droga, e posteriormente a cada seis a 12 meses ou a intervalos mais curtos, de acordo com as características de cada paciente[24].

Os DOACs foram comparados à terapia padrão em diversos ensaios clínicos randomizados, que estabeleceram sua não inferioridade ou superioridade em diferentes contextos e condições clínicas[24]. Atualmente, os DOACs têm eficácia comprovada por estudos randomizados de alta qualidade para:

a) Profilaxia de tromboembolismo venoso em pacientes submetidos à artroplastia total de quadril ou de joelho[26];
b) tratamento inicial e de longo prazo de tromboembolismo venoso, associados ou não a neoplasias[27,28];
c) prevenção secundária estendida de tromboembolismo venoso[29];
d) prevenção de eventos embólicos em pacientes portadores de fibrilação atrial[30];
e) prevenção de eventos embólicos em pacientes submetidos a implante de prótese mitral biológica[31];
f) prevenção de eventos cardiovasculares maiores após síndrome coronariana aguda[32].

Em outras determinadas condições clínicas, os DOACs foram avaliados em ensaios clínicos e se mostraram inferiores à varfarina, como na estenose mitral reumática[6], próteses valvares mecânicas[33] e síndrome antifosfolipídeo[34]. E há ainda outras condições em que a eficácia e a segurança dos DOACs não foram testadas de forma randomizada, como na cardiopatia chagásica[35], trombo intracardíaco[36], entre outras.

## 2.2 Telessaúde e saúde digital

Não existe consenso na literatura sobre as definições de termos relacionados à telessaúde. Cunhado na década de 1970, o termo telemedicina se referia, de forma mais abrangente, ao uso de tecnologias da informação e da comunicação para

promover melhores desfechos para os pacientes a partir da ampliação do acesso ao cuidado e à informação médica[37]. Com o passar dos anos e a evolução das tecnologias, esse termo se desdobrou em vários outros, como: telessaúde, teleconsulta, televigilância, saúde digital, citando alguns, que são usados ora de forma intercambiável, ora de forma complementar[38].

De acordo com a definição atualmente adotada pela Organização Mundial de Saúde, telessaúde significa:

> A prestação de serviços de saúde, onde a distância é um fator crítico, utilizando tecnologias de informação e de comunicação, para diagnóstico, tratamento e prevenção de doenças e lesões, pesquisa e avaliação, e para a educação continuada de profissionais de saúde, tudo isso com o intuito de promover a saúde dos indivíduos e de suas comunidades[37].

Do ponto de vista etimológico, o prefixo "tele" tem origem grega e significa "longe", o que levou muitos autores a reservarem termos com esse prefixo para intervenções que envolvam algum tipo de assistência remota e a adoção de termos como *eHealth*, geralmente traduzido como saúde digital para intervenções mais amplas que envolvam o uso de tecnologias da informação e da comunicação para o cuidado de saúde, mesmo que não necessariamente a distância[39].

Saúde digital abrange, portanto, múltiplas estratégias e recursos que vão desde a adoção de um prontuário eletrônico até teleconsultas, utilizando recursos de videoconferência, passando por alertas eletrônicos e algoritmos automatizados para auxiliar na prescrição e ajuste de doses de determinadas medicações[40].

Diferentes modalidades de saúde digital podem ser aplicadas no manejo da anticoagulação oral. Elas são classificadas pela Organização Mundial de Saúde nas seguintes categorias[41]:

a) Sistemas computadorizados de suporte à decisão: são ferramentas digitais que combinam informações individuais sobre um paciente com as evidências disponíveis na literatura científica, o conhecimento do profissional de saúde e protocolos clínicos, a fim de auxiliar os profissionais de saúde na tomada de decisões a respeito de diagnóstico, prevenção e tratamento. Essa foi a primeira

modalidade digital implementada e estudada no manejo da anticoagulação oral, por meio dos algoritmos eletrônicos utilizados para guiar o ajuste de doses dos AVKs;

b) telecomunicação entre paciente e prestador: prestação de assistência de saúde a distância por meio de telefone, *fax*, aplicativo de celular ou internet. A assistência remota pode servir para ajuste de doses de anticoagulantes, educação aos pacientes e cuidadores, vigilância e manejo de complicações, entre outros. Pode ainda estar inserida num programa de automanejo, em que os próprios pacientes são treinados para realizar o ajuste da dose do anticoagulante baseado no valor de RNI, contando com suporte a distância de profissionais de saúde para esclarecimento de dúvidas e manejo de complicações. Os resultados de RNI, nesses casos, podem ser obtidos a partir do autoteste (utilizando dispositivos portáteis) ou de exames laboratoriais convencionais;
c) telecomunicação entre prestadores de saúde: consulta a distância entre um profissional de saúde e outro, geralmente especialista, para suporte no manejo de condições específicas ou para segunda opinião;
d) comunicações direcionadas aos pacientes: transmissão de informações personalizadas a diferentes segmentos de pacientes, forma de lembretes, notificações ou alertas que visam a promover, por exemplo, adesão ao tratamento, assiduidade no seguimento e educação dos pacientes;
e) acompanhamento digital do *status* de saúde do paciente: sistemas inseridos em prontuários eletrônicos ou aplicativos de internet ou celular que registram e armazenam informações sobre saúde de um indivíduo, inseridas pelos profissionais de saúde ou pelos próprios indivíduos, facilitando o seguimento longitudinal da saúde.

Intervenções modernas de saúde digital muitas vezes reúnem várias dessas funções num mesmo sistema ou aplicativo. São chamadas intervenções multifacetadas ou multitarefas. Exemplos são aplicativos de celular ou de internet desenvolvidos para manejo integral de uma determinada doença, através de múltiplas funcionalidades: lembretes automáticos para promover o uso correto das medicações, acompanhamento

digital do status de saúde do paciente (monitoramento de sintomas, dados vitais e resultados de exames), inserção de algoritmos eletrônicos para apoiar o automanejo de medicações, comunicação remota com profissionais de saúde, entre outras tarefas.

### *2.2.1 Impacto da saúde digital no manejo de doenças crônicas*

Vários estudos avaliaram o efeito de diferentes estratégias de saúde digital utilizadas para manejo de diversas doenças crônicas. Uma "*overview*" de revisões sistemáticas sobre o impacto da saúde digital no manejo de diabetes, hipertensão arterial e dislipidemia, demostrou que as estratégias de saúde digital resultaram em significativa melhora no controle dessas condições, com reduções discretas nos valores de pressão arterial e nas dosagens de colesterol, e redução relevante da hemoglobina glicada entre os pacientes diabéticos. No entanto, nenhuma dessas evidências demonstrou impacto da saúde digital em desfechos clínicos[42].

Dessa forma, a diretriz da Associação Americana de Diabetes publicada em 2023 recomenda o uso de estratégias de saúde de digital de forma complementar aos atendimentos presenciais, tanto para ampliar o acesso à assistência às populações rurais e remotas, quanto para melhorar o controle do diabetes, com redução dos níveis de hemoglobina glicada, mesmo entre populações urbanas com amplo acesso aos serviços presenciais[43].

### *2.2.2 Potencial impacto da saúde digital no manejo da anticoagulação*

Resultados do primeiro registro multicêntrico brasileiro de fibrilação atrial, publicados de forma preliminar no Congresso Europeu de Cardiologia de 2022, registraram que os AVKs são as drogas mais frequentemente utilizadas por essa população (62%). A população avaliada tinha um risco elevado para eventos tromboembólicos, estimado pelo escore CHA2DS2Vasc médio de 3,2. Apesar disso, 22% não estavam recebendo tratamento com anticoagulante no início do seguimento, e a dificuldade no manejo foi a causa aventada para a não prescrição da anticoagulação em quase um quarto desses pacientes[9].

Visto que a antecipação de uma dificuldade no manejo é uma barreira frequente à prescrição dos AVKs para pacientes com indicação de utilizá-los, a ampliação do acesso a serviços de apoio a esse manejo, com base em estratégias de saúde digital, pode contribuir para que maior parcela da população receba o tratamento adequado.

Por outro lado, entre os pacientes anticoagulados com DOACs, o ajuste adequado da dose, baseado na *clearance* de creatinina, idade, peso e indicação da anticoagulação, também tem papel crucial em garantir a eficácia e minimizar o risco de sangramento[44].

Diversos estudos observacionais e randomizados buscaram avaliar o impacto das estratégias de saúde digital no manejo da anticoagulação oral. A maioria deles avaliou como desfecho principal a qualidade da anticoagulação. Dados sobre desfechos clínicos são escassos, devido às pequenas amostras incluídas ou aos curtos períodos de seguimento, que acabam tornando os resultados inconclusivos para desfechos como eventos tromboembólicos ou sangramentos[45–47].

Três revisões sistemáticas recentes reuniram estudos que avaliaram o impacto de estratégias de saúde digital no manejo da anticoagulação oral, e mostraram resultados divergentes (Quadro 1). A revisão de Lee *et al*. incluiu sete estudos, sendo apenas um deles randomizado, que compararam o manejo de anticoagulação oral através de consultas telefônicas com o cuidado usual, e mostrou redução significativa na taxa de eventos tromboembólicos, sem diferença para desfechos de sangramento ou de qualidade da anticoagulação. Já a revisão sistemática de Sakunrag *et al*. incluiu oito estudos que comparavam manejo de anticoagulação oral por telefone com cuidado usual, dos quais apenas um era randomizado, e não mostrou diferença significativa para nenhum dos desfechos avaliados. Uma outra revisão sistemática incluiu quinze estudos randomizados que avaliaram o impacto de intervenções baseadas em tecnologia no manejo de anticoagulação oral, e análise agrupada mostrou melhora da qualidade da anticoagulação, medida através do TTR, sem diferença significativa na incidência de eventos tromboembólicos ou hemorrágicos. Todas essas revisões tiveram limitações metodológicas importantes, como a inclusão de estudos não randomizados ou a falta de clara definição do comparador, incluindo estudos em que tanto o grupo-intervenção quanto o grupo-controle receberam intervenções baseadas em

tecnologia[48–50]. Não há, portanto, evidência definitiva e de alta qualidade sobre o impacto da saúde digital nos desfechos clínicos de pacientes tratados com anticoagulação oral.

A diretriz da Sociedade Americana de Hematologia para manejo de tromboembolismo venoso não recomenda o uso de lembretes automáticos eletrônicos para promover melhor adesão ao tratamento, e não faz recomendação específica alguma sobre o uso de outras modalidades de saúde digital no manejo da anticoagulação[51]. A diretriz sobre anticoagulação oral do *American College of Chest Physicians* faz uma recomendação fraca a favor do uso de sistemas computadorizados de suporte à decisão para ajuste de doses de AVKs, a fim de se atingirem melhores TTRs. Não faz, porém, recomendações sobre outras modalidades de saúde digital[10].

Quadro 1 - Revisões sistemáticas publicadas sobre o tema

| | **Lee *et al*., 2018** | **Sakunrag *et al*., 2020** | **Dai *et al*., 2020** |
|---|---|---|---|
| Número de estudos incluídos | 7 | 8 | 15 |
| Desenho dos estudos incluídos | Randomizados, coortes prospectivas e retrospectivas | Randomizados, ensaios clínicos não randomizados, estudos de antes e depois | Randomizados |
| Intervenção | Apenas por telefone | Apenas por telefone | Intervenções baseadas em tecnologia |
| Limitações | Inclusão de estudos não randomizados reduz a qualidade do conjunto das evidências | Inclusão de estudos não randomizados reduz a qualidade do conjunto das evidências | Incluiu estudos em que o grupo-controle também recebeu intervenções digitais. Interpretação inadequada da ferramenta da Cochrane para avaliação de risco de viés. |
| Resultados | Sem diferença na qualidade da anticoagulação<br>Sem diferença para sangramentos<br>Redução de eventos tromboembólicos | Sem diferença na qualidade da anticoagulação, eventos tromboembólicos ou hemorrágicos | Melhor qualidade da anticoagulação<br>Sem diferença para sangramentos<br>Tendência à redução de eventos tromboembólicos |

## 3 JUSTIFICATIVA

Diante da lacuna das evidências em relação ao impacto das estratégias de saúde digital sobre desfechos clínicos de pacientes em terapia de anticoagulação oral, justificava-se a execução da presente revisão sistemática. Procurávamos esclarecer os efeitos da saúde digital sobre os eventos tromboembólicos, sangramentos maiores e mortalidade dos pacientes em uso de anticoagulação oral. Outra lacuna que buscávamos preencher com este trabalho era uma estimativa mais precisa do tamanho do efeito da telemedicina sobre a qualidade da anticoagulação oral e, ainda, quais modalidades de telemedicina resultariam em mais benefícios para os pacientes.

Essas informações poderão ajudar a nortear a implementação de estratégias de tecnologia em saúde para o manejo da anticoagulação oral, tanto globalmente quanto mais especialmente no Brasil, onde milhares de pessoas convivem com condições que requerem anticoagulação e onde a vastidão do território muitas vezes dificulta o acesso de certas parcelas da população a serviços de saúde de qualidade.

# 4 OBJETIVOS

## 4.1 Objetivo geral

Avaliar, através de revisão sistemática e meta-análise, o impacto de estratégias de saúde digital na incidência de eventos tromboembólicos e hemorrágicos maiores em pacientes em uso de anticoagulação oral em comparação ao cuidado usual.

## 4.2 Objetivos específicos

a) Identificar o impacto das estratégias de saúde digital na qualidade da anticoagulação.
b) Identificar o impacto das estratégias de saúde digital na mortalidade dos pacientes em uso de terapia anticoagulante.
c) Sintetizar os resultados encontrados na forma de metanálise.

# 5 MÉTODO

## 5.1 Desenho do estudo

Trata-se de uma revisão sistemática de estudos randomizados que tenham comparado estratégias de saúde digital com o cuidado usual no manejo da anticoagulação oral. A metodologia segue o Manual da Cochrane de Revisões Sistemáticas de Intervenções[52] e o *Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses* (PRISMA)[53]. O protocolo foi registrado na plataforma PROSPERO (número do registro: 159208) – APÊNDICE E.

O protocolo inicial previa a inclusão também de estudos não randomizados. Após a primeira busca e seleção de títulos e resumos, porém, foi constatado que havia elevado número de estudos randomizados que preenchiam os critérios de inclusão da revisão sistemática. Seguindo a recomendação do manual da Cochrane, optou-se por incluir apenas esse desenho de estudo, a fim de conferir maior qualidade ao conjunto das evidências. Essa alteração do protocolo foi registrada na plataforma PROSPERO – APÊNDICE E.

## 5.2 Pergunta norteadora

A pergunta norteadora da presente revisão sistemática, elaborada no formato PICO, acrônimo para: Pacientes, Intervenção, Comparação e *Outcomes* (desfechos), foi a seguinte: “Em pacientes ambulatoriais tratados com anticoagulação oral, o manejo baseado em estratégias de saúde digital comparado ao cuidado usual reduz o risco de eventos tromboembólicos e sangramentos maiores?”

## 5.3 Estratégia de busca

Uma busca altamente sensível foi realizada nos seguintes bancos de dados: *Excerpta Medica Database* (EMBASE), *The Cochrane Library*, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) por meio da Biblioteca Virtual

em Saúde (BVS) do Ministério da Saúde e *Medical Literature Analysis and Retrieval System On-line* (MEDLINE) via Publicações Médicas (PubMed), para identificar todos os estudos potencialmente relevantes que houvessem avaliado o impacto das estratégias de saúde digital no manejo da anticoagulação oral.

A última busca foi realizada em setembro de 2021 e não houve restrição de idioma ou de data de publicação. O APÊNDICE A traz as estratégias de busca completas e detalhadas utilizadas em cada base de dados.

Foi realizada ainda busca manual nas listas de referências dos estudos incluídos e de outras revisões sistemáticas sobre o tema, a fim de encontrar estudos que poderiam não ter sido identificados pelas buscas eletrônicas, além de busca por "literatura cinza" utilizando o *Google Scholar*.

### *5.3.1 Pacientes*

Pacientes adultos ambulatoriais em uso de anticoagulação oral para tratamento de diversas condições, tais como: fibrilação atrial valvar e não valvar, tromboembolismo venoso, valvopatias cardíacas, trombos intracardíacos, oclusão arterial periférica, entre outros.

### *5.3.2 Intervenção*

Manejo da anticoagulação oral com suporte de qualquer estratégia de saúde digital, incluindo teleconsultas, sistemas computadorizados de suporte à decisão, chamadas telefônicas, mensagens de texto, aplicativos de telefone celular. As estratégias de saúde digital podem ser direcionadas aos profissionais de saúde ou aos pacientes/cuidadores.

### *5.3.3 Comparação*

Cuidado usual, definido como manejo da anticoagulação oral com base em consultas presenciais e prescrição e ajustes de doses feitos de forma manual, sem o suporte de recursos de tecnologia.

### *5.3.4 Desfechos*

Foram analisados dois desfechos primários, um de eficácia e um de segurança. O desfecho primário de eficácia foi a incidência de eventos tromboembólicos totais, conforme reportado por cada estudo, ou definido como a soma de todos os seguintes: acidente vascular encefálico isquêmico, ataque isquêmico transitório, qualquer embolia arterial sistêmica, trombose venosa profunda, embolia pulmonar, oclusão arterial periférica. O desfecho primário de segurança foi incidência de sangramentos maiores, conforme a definição de cada estudo

Os desfechos secundários analisados foram:

a) Mortalidade por qualquer causa;
b) qualidade da anticoagulação, medida por meio do TTR, nos estudos envolvendo antagonistas da vitamina K.

### *5.3.5 Critérios de exclusão*

Foram excluídos:

a) Estudos que utilizaram qualquer recurso de tecnologia para manejo da anticoagulação no grupo-controle;
b) estudos que incluíram população pediátrica;
c) estudos que incluíram pacientes hospitalizados;
d) estudos em que a indicação para o uso de anticoagulação oral era profilaxia de tromboembolismo venoso após cirurgias ou internações hospitalares;

e) estudos cuja intervenção de saúde digital se limitasse à indicação de anticoagulação oral, e não ao seu manejo;
f) estudos não reportados em texto completo.

### 5.4 Seleção dos estudos

Dois pesquisadores fizeram a seleção dos estudos de forma independente. As discordâncias foram resolvidas por consenso. E quando não se obteve consenso, por decisão de um terceiro pesquisador.

Foram incluídos estudos randomizados e controlados que reportassem comparações entre estratégias de saúde digital e cuidado usual para o manejo de pacientes adultos em uso de anticoagulação oral com AVKs ou DOACs para tratamento de qualquer condição e que tenham avaliado algum dos desfechos de interesse da presente revisão sistemática.

Os estudos poderiam ter o desenho de randomização individual ou em *cluster*. No caso de haver mais de uma publicação do mesmo estudo, foi selecionada aquela com a maior amostra e/ou maior tempo de seguimento.

### 5.5 Extração de dados

Foi elaborado um formulário padronizado para a extração de dados. A extração foi realizada de forma pareada utilizando o formulário padronizado no *Excel* e posteriormente conferida por um terceiro examinador. Foram extraídos dados referentes às características de cada estudo, sejam eles:

a) Unidade de randomização - pacientes individuais ou *cluster*;
b) número de centros participantes;
c) número de pacientes incluídos;
d) características demográficas dos pacientes incluídos: média de idade, porcentagem de pacientes de cada sexo;

e) porcentagem de pacientes com cada uma das diferentes indicações para o uso de anticoagulação oral;
f) tempo médio de seguimento;
g) descrição da intervenção de saúde digital testada;
h) desfechos avaliados.

Em relação aos resultados, foram extraídos os seguintes dados:

a) Para os desfechos dicotômicos (eventos tromboembólicos, sangramentos maiores e óbito), a ocorrência dos eventos de interesse e o total de pacientes analisados para cada desfecho, no formato de tabela 2x2;
b) para o desfecho contínuo (TTR), a média e sua medida de variância: desvio-padrão ou intervalo de confiança de 95%;
c) dados sobre as análises de custos, de forma descritiva.

Nos casos de dados faltantes, foram realizadas pelo menos três tentativas de contato com os autores solicitando complementação dos dados. Nos casos em que os resultados de desfechos de variáveis contínuas eram apresentados como mediana, também foram realizadas tentativas de contato por *e-mail* com os autores, solicitando complementação dos dados. Nos estudos para os quais esses dados não foram obtidos, a mediana e o intervalo interquartil foram utilizados para estimar o valor da média e desvio-padrão, de acordo com metodologia proposta por Wan *et al*.[54].

### 5.6 Avaliação da qualidade dos estudos incluídos

A avaliação do risco de viés dos estudos incluídos foi feita de forma sistematizada, utilizando ferramentas validadas pela literatura. Em conformidade com o manual de revisões sistemáticas da Cochrane, cada estudo foi avaliado individualmente adotando-se a versão mais recente da ferramenta estruturada para avaliação de risco de viés de estudos randomizados, *Risk of Bias* 2 (RoB-2)[55]. A versão adaptada dessa ferramenta para ensaios clínicos em *cluster* foi utilizada para análise de estudos com

esse desenho[56]. A ferramenta RoB-2 divide a avaliação do risco de viés em cinco grandes domínios:

a) Processo de randomização;
b) desvios da intervenção proposta;
c) dados de desfechos incompletos;
d) medida adequada do desfecho;
e) relato seletivo de resultados.

Dois autores realizaram de forma independente e pareada a avaliação do risco de viés dos estudos, classificando cada um desses domínios em três categorias: baixo risco de viés, risco de viés intermediário ou obscuro e alto risco de viés, que são representadas visualmente pelas cores verde, amarela e vermelha, respectivamente. O conjunto dos domínios resulta em uma classificação global para cada estudo (*overall risk of bias*). Caso um dos domínios seja classificado como alto risco de viés, todo o estudo é também classificado como alto risco de viés (vermelho). Para que o risco de viés global do estudo seja baixo (verde), todos os domínios precisam ser categorizados como baixo risco de viés. As demais combinações são classificadas como risco intermediário de viés (amarela). Em caso de divergências, um terceiro autor, mais experiente, foi acionado para sanar as discordâncias. Todas as análises de risco de viés foram realizadas utilizando o formulário próprio de Excel fornecido pela Colaboração Cochrane, que gera automaticamente os gráficos para apresentação visual dos resultados.

### 5.7 Síntese e análise dos dados

Metanálises foram conduzidas para os desfechos cujas características dos pacientes e das intervenções de saúde digital fossem similares o suficiente para permitir o agrupamento dos dados.

As análises estatísticas principais foram realizadas utilizando o *software Review Manager* (RevMan, Cochrane, version 5.4.1), que também gerou os gráficos de floresta exibidos na seção de resultados.

Por se tratar de estudos produzidos em populações diversas e com ampla gama de intervenções de saúde digital, com esperada heterogeneidade, os resultados foram combinados pelo modelo de efeitos aleatórios (*random effects model*), que produz estimativas mais conservadoras do efeito global.

As medidas de efeito foram calculadas na forma de risco relativo (RR) para os desfechos dicotômicos (eventos tromboembólicos, sangramentos maiores e óbito) e na forma de diferença de médias (MD) para o desfecho contínuo (TTR), com seus respectivos intervalos de confiança de 95%.

Dados de estudos de *cluster* foram agrupados após ajuste para o efeito *intracluster*. Quando os dados ajustados ou o coeficiente *intracluster* não eram fornecidos na publicação original ou após contato com os autores, os resultados eram ajustados empregando-se valores de coeficientes *intracluster* obtidos de estudos similares, conforme proposto pelo manual da *Cochrane*.

Heterogeneidade estatística entre os estudos incluídos foi avaliada a partir da medida de inconsistência ($I^2$), que indica a proporção de variabilidade entre os resultados dos estudos. Foi considerada baixa heterogeneidade quando o $I^2$ encontrado foi inferior a 25%, moderada heterogeneidade quando o $I^2$ foi de 25 a 50% e elevada heterogeneidade quando acima de 50%.

Pesquisa de viés de publicação foi realizada com o uso de gráficos de funil invertido "*funnel plot"*, com a estimativa de efeito de cada estudo representada no eixo X e o erro-padrão representada no eixo y. O teste de significância de Egger e o método de *Trim-and-fill* também foram usados para pesquisa de viés de publicação e de efeito de estudos pequenos. Todas as avaliações de viés de publicação foram feitas utilizando-se a planilha *Metaessentials*[57].

Análises de sensibilidade foram conduzidas para avaliar a robustez dos resultados, excluindo-se cada um dos estudos individuais e os estudos com alto risco de viés.

Análises de subgrupo foram realizadas de acordo com a modalidade de saúde digital estudada.

A qualidade global do conjunto das evidências foi avaliada com base na metodologia *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE)[58]. Essa metodologia prevê que cinco grandes domínios sejam avaliados para graduar a confiança nos resultados para cada desfecho:

a) Risco de viés dos estudos incluídos: a avaliação global do risco de viés, já descrita anteriormente com a ferramenta RoB-2, é o primeiro dos cinco domínios. A confiança no efeito estimado reduz se os estudos agrupados apresentam limitações importantes que possam resultar numa avaliação enviesada do efeito da intervenção;
b) inconsistência: refere-se a uma heterogeneidade não explicada dos resultados. A heterogeneidade estatística pode ser avaliada de diversas formas, sendo o $I^2$ a mais frequentemente utilizada. Quando as estimativas de efeito da intervenção variam amplamente entre os estudos agrupados, os revisores devem explorar explicações para tal variabilidade; e se uma explicação plausível não for encontrada, a qualidade da evidência deve ser rebaixada;
c) imprecisão: em geral, os resultados são considerados imprecisos quando as amostras são pequenas e, consequentemente, as taxas de eventos são baixas, resultando em um intervalo de confiança muito amplo em torno do efeito estimado;
d) dados indiretos: a confiança nos resultados é maior quando a evidência é direta. Evidência direta consiste em pesquisas que testam diretamente a intervenção na qual se está interessado na população de interesse e mede desfechos importantes para os pacientes;
e) viés de publicação: consiste na subestimativa ou superestimativa sistemáticas do efeito de uma intervenção, devido à publicação seletiva de estudos. O viés de publicação pode ser investigado por meio diferentes métodos estatísticos, e a confiança nos resultados deve ser rebaixada quando houver evidência de viés de publicação.

O resultado combinado desses cinco domínios qualifica o conjunto das evidências em uma escala de quatro níveis para cada desfecho: alta, moderada, baixa ou muito baixa. Essa classificação final é também chamada de confiança nos resultados. Quanto mais alta a confiança, maior a chance de o resultado estimado representar o efeito verdadeiro da intervenção. Tabela de sumário dos achados foi gerada utilizando o GRADEpro.

## 6 RESULTADOS

Os resultados serão reportados na forma de artigo, publicado na revista *Journal of Medical Internet Research*, Qualis A1.

### 6.1 Telemedicine-based management of oral anticoagulation therapy: a systematic review and meta-analysis

Letícia B. Ferreira[1, 8] (bragaferreira.leticia@gmail.com; 0000-0002-4370-8530)
Rodrigo L. de Almeida[2] (lanna.rodrigo@gmail.com; 0000-0002-8988-6578)
Alair J.R. Arantes[1] (alairr3@gmail.com; 0000-0001-6515-7437)
Hebatullah M.A. Abdulazeem[3] (dr.hebatullah.mohamed@gmail.com; 0000-0002-4529-7114)
Ishanka Weerasekara[4,5] (ishanka.Weerasekara@uon.edu.au; 0000-0002-8195-5057)
Letícia S.D.N. Ferreira[8] (leticiadnferreira@hotmail.com; 0000-0002-4370-8530)
Luana F.A. Messias[1] (luana.fonseca.almeida@gmail.com; 0000-0001-6934-298X)
Luciana S.F. Couto[6] (lucianasiuves@gmail.com; 0000-0002-7948-222X)
Maria Auxiliadora P. Martins[7] (auxiliadorapmartins@hotmail.com, 0000-0002-5211-411X)
Núbia S. Antunes[9] (suelen_nubia@yahoo.com.br; 0000-0001-9166-7588)
Raíssa C.F. Cândido[1, 7] (raissacfcandido@gmail.com, 0000-0002-5353-8125)
Samuel R. Ferreira[1] (samuelrosa97@gmail.com, 0000-0001-7051-4072)
Tati G.P. Assis[1, 10] (tatigpassis@gmail.com; 0000-0001-7650-318X)
Thais M. Pedroso[1,12] (thais.marques.pedroso@gmail.com; 0000-0003-0149-9731)
Eric Boersma[11] (h.boersma@erasmusmc.nl; 0000-0003-1159-7802)
Antonio Luiz P. Ribeiro[12, 13] (alpr@ufmg.br, 0000-0002-2740-0042)
Milena S. Marcolino[12,13] (milenamarc@gmail.com; 0000-0003-4278-3771)

Affiliations:
[1]Medical School and University Hospital, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil
[2]Laboratory of Respiratory Physiology, University of Brasília, Brasília, Brazil

[3]Department of Sport and Health Sciences, Technical University of Munich, Munich, Germany
[4]Faculty of Health Science, Youth and Community Studies, Holmesglen Institute, Morrabbin Campus, Morrabbin, Australia
[5]School of Health Sciences, College of Health, Medicine and Wellbeing, The University of Newcastle, Callaghan, Australia
[6]Medical School, Universidade Federal de Ouro Preto, Ouro Preto, Brazil
[7]Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil
[8]Cardiology and Cardiovascular Surgery Service, Mater Dei Healthcare Network, Belo Horizonte, Brazil
[9]Emergency Department, Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil
[10]Internal Medicine Service, Santa Casa de Belo Horizonte, Belo Horizonte, Brazil
[11]Department of Cardiology, Thoraxcenter, Erasmus MC, Rotterdam, The Netherlands
[12]Telehealth Center, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil
[13]Institute for Health Technology Assessment (IATS), Porto Alegre, Brazil.

Corresponding author: Letícia Braga Ferreira
Address: Professor Alfredo
Balena Avenue, 110. Santa Efigênia.
30130-100. Belo Horizonte, Brazil Telephone: +55 31 3224-6876.
Email: bragaferreira.leticia@gmail.com

**Keywords:** anticoagulation; telemedicine; eHealth; warfarin; DOACs; atrial fibrillation.

## Introduction

Oral anticoagulation is the cornerstone treatment of several diseases and has been prescribed to millions worldwide. Atrial fibrillation (AF) and venous thromboembolism (VTE) are the most common indications, with AF prevalence estimated at 46,3 million people worldwide[1] and VTE incidence that varies from 115 to 269 per 100000 population, depending on the country[2].

Direct oral anticoagulants (DOACs) have progressively replaced Vitamin K antagonists (VKA)[3]. However, in certain conditions, especially antiphospholipid syndrome, mechanical heart valves, and rheumatic mitral stenosis, VKAs remain the only drugs with established safety and efficacy[4,5]. Additionally, in low-income contexts, they are frequently the preferred option due to the high costs of DOACs. Management of VKA therapy involves serial testing for the international normalized ratio (INR) value to guide dose adjustment. The quality of oral anticoagulation therapy (OAT), often expressed as time in the therapeutic range (TTR), strongly correlates with the incidence of bleeding and thromboembolic events[6].

Different eHealth strategies have been implemented to support OAT management. Studies have usually focused on the impact of telemedicine on anticoagulation quality. Data on clinical outcomes are scarce due to the small number of patients enrolled or the short length of follow-up, both of which result in low event rates, often rendering the studies inconclusive[7–9]. Therefore, summarizing the best available evidence on the topic is necessary, especially in light of the substantial rise in telehealth use observed during the COVID-19 pandemic.[10].

This study aimed to systematically review the evidence that assesses the impact of telemedicine-based OAT management compared to usual care on relevant outcomes.

## Methods

This systematic review was conducted in accordance with the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, version 6.2[11], and reported according to the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses statement[12]. The protocol was registered on PROSPERO (CRD42020159208).

Search strategy

Medline, EMBASE, Cochrane Library, and LILACS were searched for relevant studies in September 2021, with no time or language restrictions. Google Scholar was used as a grey literature source, and reference lists of the included studies were hand-searched for additional studies of interest. The complete search strategy is provided in the supplementary material.

Outcomes

Primary outcomes included the incidence of total thromboembolic events (TTE) (efficacy outcome) and of major hemorrhagic events (safety outcome), as defined by each study, measured at any time point. Secondary outcomes were all-cause mortality and quality of anticoagulation (for VKA studies), measured by the TTR.

Studies selection

Two investigators independently screened the studies to include individual or cluster randomized controlled trials (RCTs) that bore comparisons between any telemedicine intervention and control groups of usual care for the management of adult outpatients on OAT for any condition.

Exclusion criteria were as follows: (1) trials that used any kind of telemedicine strategy in the control group; (2) studies not reported in full text; (3) in-hospital telemedicine intervention; (4) duplicate publications or substudies of included studies. In the latter case, we selected the publication with the largest sample and longest follow-up.

Disagreements were resolved by discussion with a third reviewer. Whenever necessary, we contacted corresponding authors to obtain data not included in the publication using email and Research Gate (www.researchgate.net).

Table 1 details the various types of telemedicine interventions included.

Table 1: Telemedicine categories

| Category of telemedicine intervention | Description |
|---|---|
| Computer-assisted dosing | Use of computerized algorithms for VKA dose adjustment |
| Laboratory testing with remote adjustment | Conventional laboratory testing for INR values and dose adjustment made by remote assistance (either by phone, fax, mobile app or internet-based system) |
| Self-testing | Self-testing for INR values using point-of-care devices and dose adjustment either by remote assistance or by self-management (with remote professional support). |
| Multitasking application | Mobile application or internet-based CDSS for atrial fibrillation care, including anticoagulation indication and management, rhythm or rate control, symptom control and cardiovascular risk factors management |

VKA: vitamin K antagonists; INR: international normalized ratio; CDSS: clinical decision support system

Data extraction and quality assessment

Data extraction and risk of bias analysis were independently performed by two investigators using the Cochrane risk of bias tool for randomized trials [13] and the Cochrane risk of bias for cluster-randomized trials[14]. The body of evidence's overall quality was rated using the Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) approach[15].

Data synthesis and analyses

Statistical analyses were performed with Review Manager Software (RevMan, Cochrane, version 5.4.1) using random-effect models. Mean differences (MD) were calculated for continuous outcomes and pooled relative risks (RRs) for binary outcomes, with respective 95% confidence intervals.

Data from cluster trials were pooled after adjusting for the intracluster effect. When adjusted data were not provided in the original publication or after contact with the study authors, we adjusted it using intracluster correlation coefficient values obtained from external studies with similar populations.

Statistical heterogeneity of the treatment effect among studies was investigated using the $I^2$ statistic. The funnel plot, Egger's test, and the Trim and Fill method were used to investigate publication bias and were calculated using the Meta-essentials worksheet [16].

Sensitivity analyses were conducted by excluding each individual study at a time, excluding studies with a high risk of bias, and adjusting cluster trial data using different

intracluster correlation coefficient values. Subgroup analyses were carried out for different modalities of telemedicine intervention.

## Results

### Search results and study selection

The electronic search identified 14376 records. We removed 916 duplicates and screened 13460 titles. Another thirteen records were identified by a manual search of the reference lists. After title and abstract screening, 109 full texts were retrieved. Of these, 84 did not meet the inclusion criteria and were excluded; thus, 25 articles were included (Figure 1).

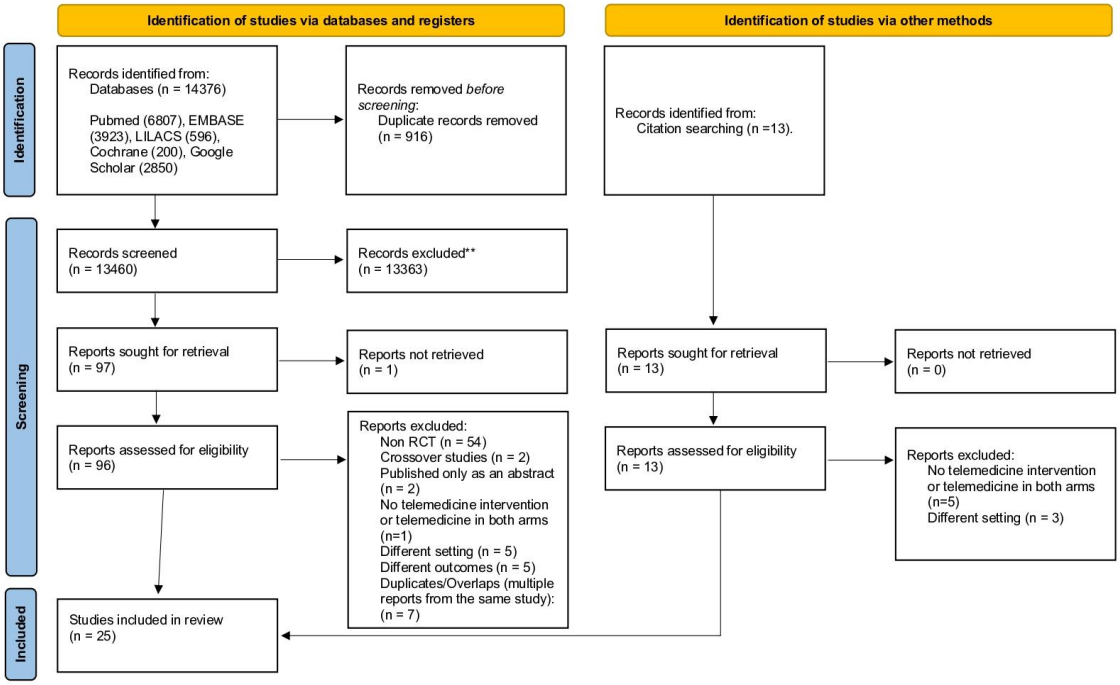



Figure 1. PRISMA flow diagram.

### Studies and patients' characteristics

The 25 studies included three cluster RCTs[17–19] and 22 individually randomized parallel-group trials[7–9,20–38], totaling 25746 patients. One study held two independent comparisons based on different INR target ranges, so these distinct pairs of comparisons are represented as "Vadher a" and "Vadher b" in some analyses [22]. Table 2 describes the main characteristics of the included studies.

Atrial fibrillation was the most prevalent indication for anticoagulation (55.3% of patients with known indication), followed by venous thromboembolism (16.0%) and valvular heart disease (15.7%). Most studies enrolled patients using VKAs. Patients receiving DOAC were included in two studies: they made up 29% of patients in the Cox trial and 60% of patients in the Guo trial. Only four studies had a mean follow-up period of more than a year.

Different types of telemedicine interventions were tested across the included studies. In eleven studies [17,20–22,25–29,31,35], the telemedicine intervention was mainly based on the use of Clinical Decision Support System (CDSS) for VKA dose adjustment or scheduling of the next visit. Twelve studies [7–9,23,24,30,32–34,36–38] involved some kind of remote support (either by telephone, mobile application, or internet-based systems) for VKA dose adjustment - eight used self-testing with point-of-care devices for INR measurement, and four used conventional laboratory testing. Two studies[18,19] assessed the impact of a multitasking intervention (via a mobile application or a web-based CDSS) for the management of AF in primary care, which included anticoagulation therapy indication and management, along with rate or rhythm control, symptom monitoring, and other cardiovascular risk factors management.

Most studies used the Rosendaal method to calculate TTR[39].

Four studies made cost analyses[9,17,24,27], which are qualitatively described in the supplementary material.

Table 2. Characteristics of included studies

| First author, publication year | Registration number | N | Meanage | % male sex | Indications for anticoagulation | Description of the intervention | Drug | Mean follow up (months) | Primary outcome | Thrombo-embolic events (intervention/ control) | Major bleeding (intervention control) | Mortality (intervention/ control) | TTR (intervention/ control) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Ageno, 1998 | NA | 101 | 52 | NA | Valvular heart disease: 100% | Computer-assisted algorithm for anticoagulant dose adjustment, made by phone or fax | Warfarin | 10 | Average number of INR tests | NA | NA | NA | 55.2/55.3 |
| Ayutthaya, 2018 | TCTR 20180614006 | 50 | 57.6 | 40 | AF: 62% DVT/PE: 30% Valvular heart disease: 34% | Telephone follow-up by pharmacists | Warfarin | 3 | TTR (Rosendaal method), number of patients with out-of-range INR | 12%/24% | 8%/4% | 0/4% | 49.8/28 |
| Borgman, 2012 | NCT00993200 | 26 | 53 | 54 | AF: 34.5% DVT: 46% Cerebrovas-cular disease: 7% | Computer-assisted algorithm for anticoagulant dose adjustment (genotype information added) | Warfarin | 3 | Time to first stable therapeutic INR | NA | NA | NA | 77.7/70.3 |
| Christensen, 2011 | NA | 123 | NA | 74.8 | AF: 53.4% Cerebrovas-cular disease: 9.7% DVT/PE: 16.3% Valvular heart disease: 12.5% Other: 13.2% | Self-testing and dose adjustments made through an online system | Warfarin | 11 | TTR (Rosendaal method) | NA | NA | 0/0 | 79.9/72.7 |

| | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Cox, 2020 | NCT01927367 | 1133 | 72,3 | 61,8 | AF: 100% | Web-based, point-of-care CDSS designed to enable rapid, evidence-based treatment of AF | Warfarin and DOAC (29%) | 12 | AF-related emergency department visit or unplanned cardiovascular hospitalization, and major bleeding | NA | 1.5%/1.2% | 4.7%/3.8% | NA |
| Fihn, 1994 | NA | 620 | 61 | 71 | AF: 17% Cerebrovas-cular disease: 10% Systemic embolism: 6% DVT/PE: 26% Other: 42% | Computer-generated recommendation for scheduling the next visit | Warfarin | 8 | Follow-up interval scheduled and the quality of anticoagula-tion control | 1.9%/0.9% | 4.3%/4.7% | 0/0 | NA |
| Fitzmaurice, 1996 | NA | 23 | NA | NA | AF: 13% Systemic embolism: 4.3% DVT/PE: 43.4% Valvular heart disease: 30.4% Other: 8.6% | Computer-assisted algorithm for anticoagulant dose adjustment | Warfarin | 12 | Percentage of INR results in therapeutic range | 7.1%/0 | 0/0 | 7.1%/14.3% | NA |
| Fitzmaurice, 2000 | NA | 367 | NA | 55 | AF: 48% Cerebrovas-cular disease: 4% Systemic embolism: 2% DVT/PE: 20% Valvular heart disease: 16% | Near-patient testing and computer-assisted algorithm for anticoagulant dose adjustment | Warfarin | 12 | INR control (point prevalence of patients achieving individual therapeutic INR targets) and TTR | 1.6%/4% | 0/0 | 2.4%/2.5% | 69/62 |

| | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Fitzmaurice, 2002 | NA | 49 | 65 | 75.5 | AF: 55.1% Other: 44.9% | Self-testing and self-management of anticoagulation. Remote support available through pager and telephone | Warfarin | 6 | TTR (method not mentioned) | NA | 0/3.8% | 0/3.8% | 74/77 |
| Gadisseur, 2003 | NA | 320 | 58.5 | 71.3 | AF: 21.3% Cerebrovas-cular disease: 1.3% Systemic embolism: 2.2% DVT/PE: 20.3% Valvular heart disease: 19.1% Other: 35.6% | Self-testing with or without self-management of OAT by patients (phone support by the anticoagulation clinic) | Phenpro coumon and acenoco umarol | 6 | Quality of anticoagulatio n therapy; thromboembolic and haemorrhagic events | 0/0 | 2% / 1.4% | NA | 67.7% /64.7% |
| Guo, 2020 | Chi CT R-OO C-170 141 38 | 2473 | 68,9 | 62 | AF: 100% | Use of mobile App for integrated management of AF, including anticoagulation management | AVKs and DOACs (60%) | 20 | Composite of stroke, thromboembolism, all-cause death, and rehospitalization | 0.8%/5% | 0/0.4% | 0.9%/2.6% | NA |
| Khan, 2004 | NA | 79 | 73 | 60 | AF: 100% | Self-testing and dose adjustment made by physician by telephone | Warfarin | 6 | TTR (Rosendaal method) | NA | NA | NA | 71.1/70.4 |
| Manotti, 2001 | NA | 1251 | 67.1 | 54.8 | Systemic embolism: 26% DVT/PE: 21.2% Valvular heart disease: 14.6% Other: 38.1% | Computer assisted algorithm for anticoagulant dose adjustment | Warfarin and acenoco umarol | 8.1 | Percentage of patients reaching a stable INR and TTR (Rosendaal method) | NA | NA | NA | 71.2/68.2 |

| | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Matchar, 2010 | NCT00032591 | 2922 | 67 | 98 | AF: 76.5% Valvular heart disease: 23.4% | Self-testing and dose adjustments made by phone, after communication of results using interactive voice-response system | Warfarin | 36 | Time to first major event (stroke, major bleeding episode, or death) | 4.8%/5.6% | 12.2%/13.6% | 10.3%/10.7% | 66.2/62.4 |
| Nieuwlaat, 2012 | NCT01024452 | 1298 | 68.6 | 62.3 | AF: 47.7% Cerebrovas-cular disease: 3.6% Valvular heart disease: 25.1%. VT/PE: 15.8% Other: 7.9% | Computer-assisted algorithm for anticoagulant dose adjustment and scheduling the next visit | Warfarin | 5.3 | TTR (Rosendaal method) | NA | NA | NA | 71/71.9 |
| Poller, 1993 | NA | 186 | 64,5 | 57,5 | AF: 12.4% Cerebrovas-cular disease: 5.4% Systemic embolism: 30.1% Valvular heart disease: 8.1% DVT/PE: 39.8% Other: 4.3% | Computer-assisted algorithm for anticoagulant dose adjustment | Warfarin | 6 | Binary indicator for out-of-range INR | NA | 0/0 | 0.8/0 | NA |
| Poller, 1998 | NA | 285 | NA | NA | NA | Computer-assisted algorithm for anticoagulant dose adjustment | Warfarin and acenoc-coumarol | NA | TTR (Rosendaal method) | NA | NA | NA | 63.3/53.2 |
| Poller, 2008 | NA | 13052 | 66.9 | 53.5 | AF: 45.6% DVT/PE: 24.5% Valvular heart disease: 13% Other: 16.8% | Computer-assisted algorithm for anticoagulant dose adjustment | Warfarin, acenoc-coumarol and phenpro-coumon | NA | Incidence of clinical events (bleeding or thrombotic) | 1.4%/1.6% | 1.4%/1.5% | 1.1%/0.9% | 65.9/64.7 |

| | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Rassmussen, 2012 | NA | 54 | 70 | 57 | NA | Computer-assisted algorithm for anticoagulant dose adjustment | Warfarin | 7 | TTR (Rosendaal method) | NA | NA | NA | 53.1/55 |
| Sidhu, 2001 | NA | 100 | 60.9 | 46 | Valvular heart disease: 100% | Self-testing and self-management of anticoagulation. Physician available remotely for doubts | Warfarin | 24 | Number of tests in therapeutic range and TTR (Rosendaal method) | 21.9%/22.9% | 2.4%/0 | 0/8.3% | 76.6/63.8 |
| Staresinic, 2006 | NA | 192 | 69.3 | 97.4 | AF: 41.1% Stroke: 9.9% DVT/PE: 12% Valvular heart disease: 18.8% Other: 18.2% | Laboratory testing of INR. Dose adjustment and counselling made by phone contact by the clinic staff | Warfarin | 36 | TTR (Rosendaal method) | 4%/9.5% | 49%/45.7% | 13.2%/9.5% | 57.8/55.1 |
| Vadher, 1997 | NA | 177 | 62.9 | 56.5 | NA | Computer-assisted algorithm for anticoagulant dose adjustment | Warfarin | NA | TTR (Rosendaal method) | 5.4%/2.2% | NA | NA | 60.7/51.6 |
| Verret, 2012 | NCT01033279 | 114 | 57.7 | 68 | AF: 50.8% Valvular heart disease: 42.1% Other: 7% | Self-testing and self-management of anticoagulation. Pharmacist supervision through voicemail messages and telephone contact | Warfarin | 4 | Anticoagulation-related quality of life | 0/0 | 3.4%/1.7% | 0/0 | NA |
| Vogeler, 2020 | NA | 30 | 61 | 93.5 | LVAD: 100% | Self-testing, results transmitted via telemedicine device and remote dose adjustment by clinic staff | Warfarin and phenprocoumon | 12 | TTR (Rosendaal method) | 26%/6.6% | NA | NA | 58/78 |

| | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Zhu, 2021 | ChiCTR1800016204 | 721 | 50.1 | 61 | Valvular heart disease: 100% | Internet-based anticoagulation management via a mobile user interface medical platform | Warfarin | 12 | TTR (Rosendaal method) | 0.2%/0.5% | 0.5%/1.1% | 0/0.5% | 53/46 |

NA: not available; AF: atrial fibrillation; CDSS: Clinical Decision Support System; DVT: deep venous thrombosis; INR: international normalised ratio; LVAD: left ventricular assist device; OAT: oral anticoagulation therapy; PE: pulmonary embolism; RCT: randomized controlled trial; TTR: time in therapeutic range

Risk of bias

Risk of bias in included studies is shown in Figures 2 and 3. Only three studies were considered to have a low risk of bias. No study was double-blinded, which could have caused deviations from the intended interventions in seven trials. The randomization process was poorly described in seventeen studies, and missing relevant outcome data were detected in five studies.

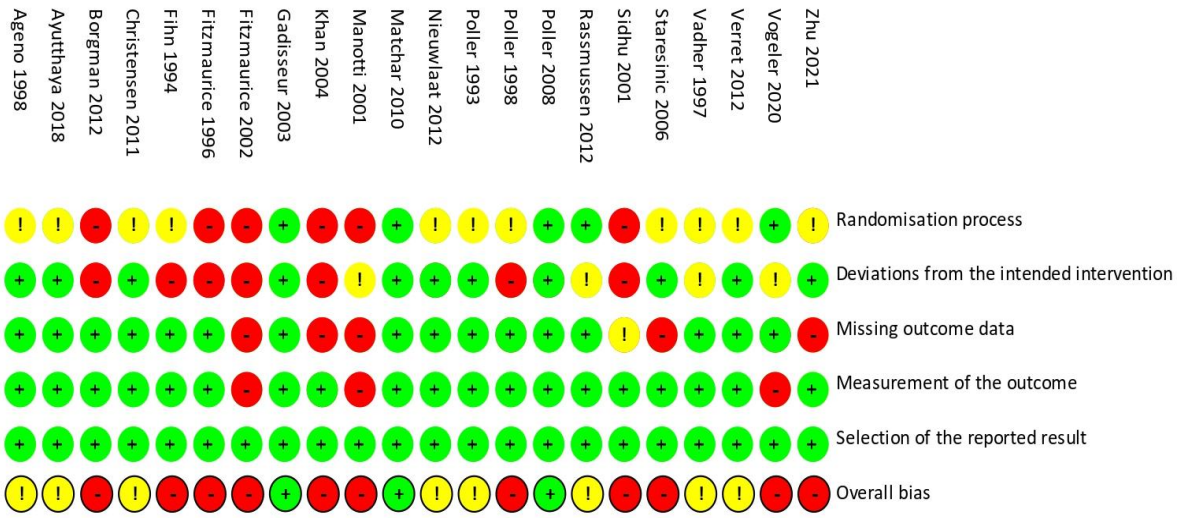



Figure 2. Risk of bias in individual randomized studies

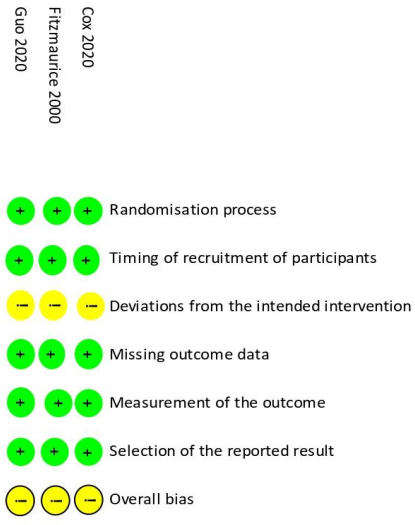



Figure 3. Risk of bias in cluster randomized studies

Primary and secondary outcomes

The main results of our pooled analyses are shown in the Summary of Findings Table (Table 3), and Forest Plots are shown in Figures 4-7.

Intracluster correlation coefficient values were not obtained for any of the cluster trials included in our meta-analysis. Therefore, we adjusted the results from these trials using an intracluster correlation coefficient of 0.02 before pooling data. This value was reported in similar primary care cluster studies[40] and was used for sample calculation in one of the included trials[41].

Telemedicine resulted in lower rates of TTE compared to usual care (13 studies, 19223 patients, RR: 0.75 95% CI 0.53, 1.07; $I^2$= 42%; Figure 4), although this difference was not statistically significant. The certainty of the evidence was graded as low due to the serious risk of bias in the included studies and imprecision. We decided not to downgrade the certainty for inconsistency, although $I^2$ suggested moderate heterogeneity because this was entirely explained by the inclusion of one trial, as discussed below.

Eleven studies reported rates of major bleeding, and pooled analysis showed that telemedicine is likely to have no impact on that outcome compared to usual care (11 studies, 19926 patients, RR: 0.94, 95% CI 0.82, 1.07; $I^2$= 0%; Figure 5). The confidence in that estimate was moderate due to the serious risk of bias in the included studies.

Telemedicine resulted in similar mortality compared to usual care (12 studies, 19694 patients, RR: 0.96, 95% CI 0.78, 1.20; $I^2$= 11%; Figure 6). The certainty of the evidence was graded as moderate due to the serious risk of bias in the included studies.

Moreover, telemedicine resulted in improved TTR compared to usual care (16 studies, 19609 patients, MD: 3.38, 95% CI 1.12, 5.65; $I^2$: 90%; Figure 7) though the certainty of the evidence was graded as low due to the serious risk of bias in included studies and inconsistency among studies.

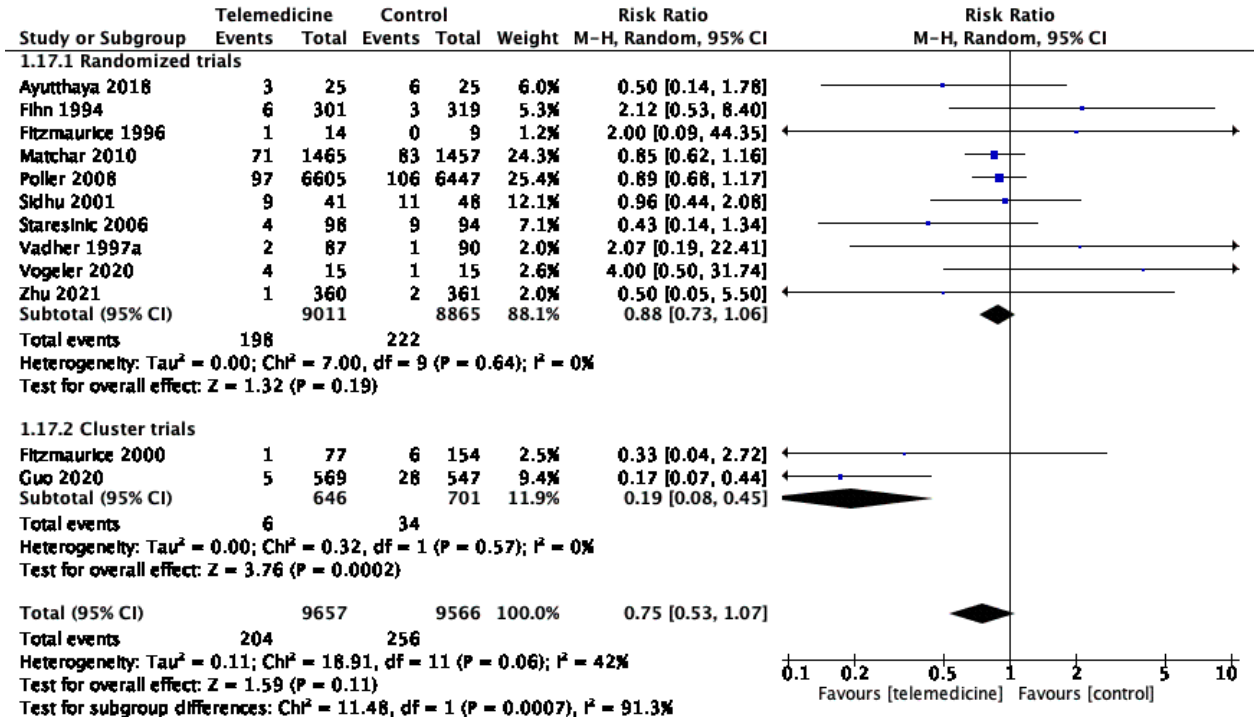



Figure 4: Forest plot of the comparison: Telemedicine interventions versus usual care. Outcome: Total thromboembolic events

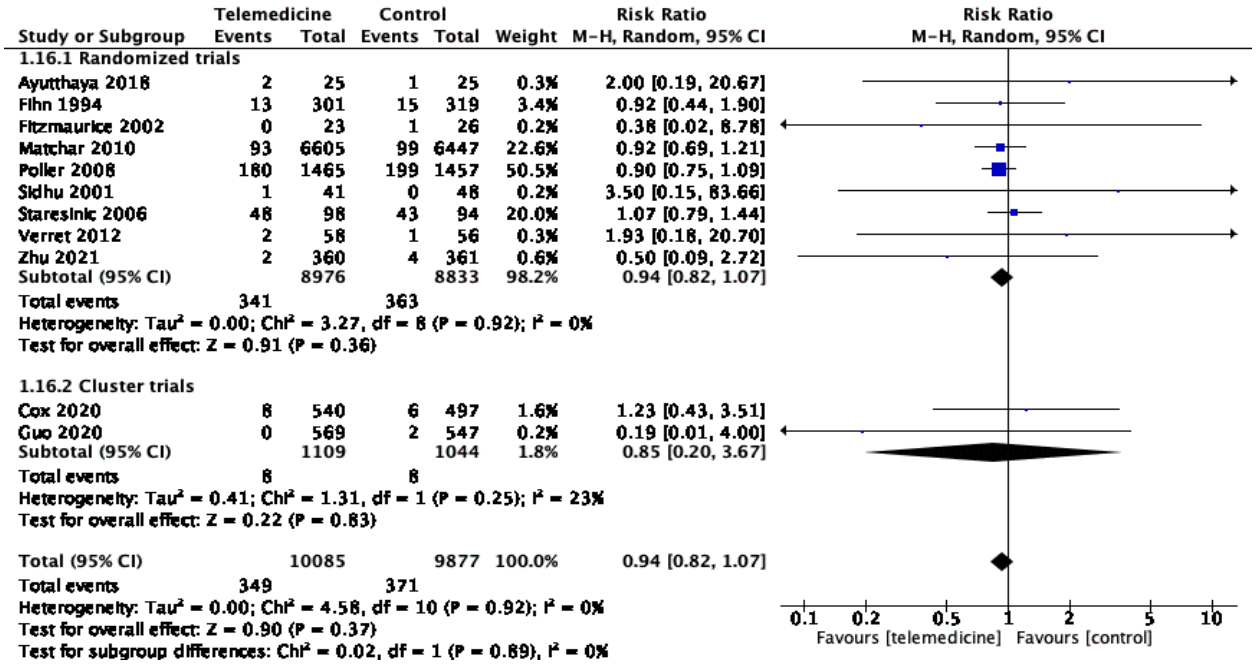



Figure 5: Forest plot of the comparison: Telemedicine interventions versus usual care. Outcome: Major bleeding

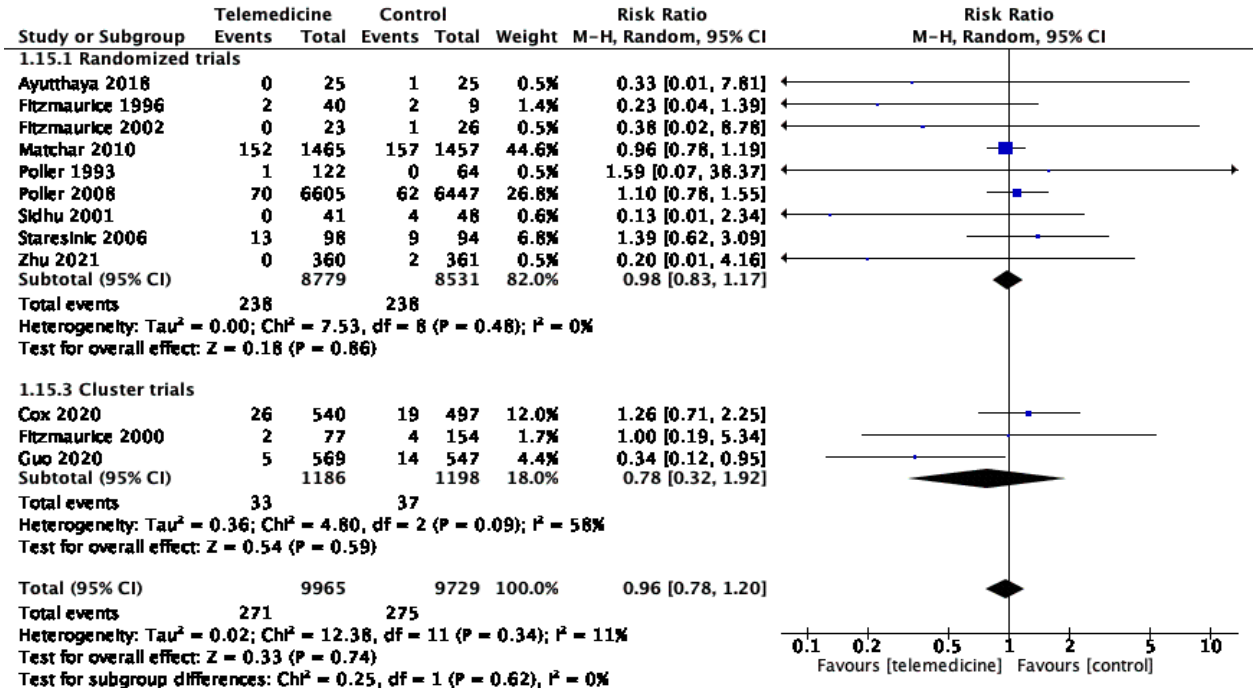



Figure 6: Forest plot of the comparison: Telemedicine interventions versus usual care. Outcome: All-cause death

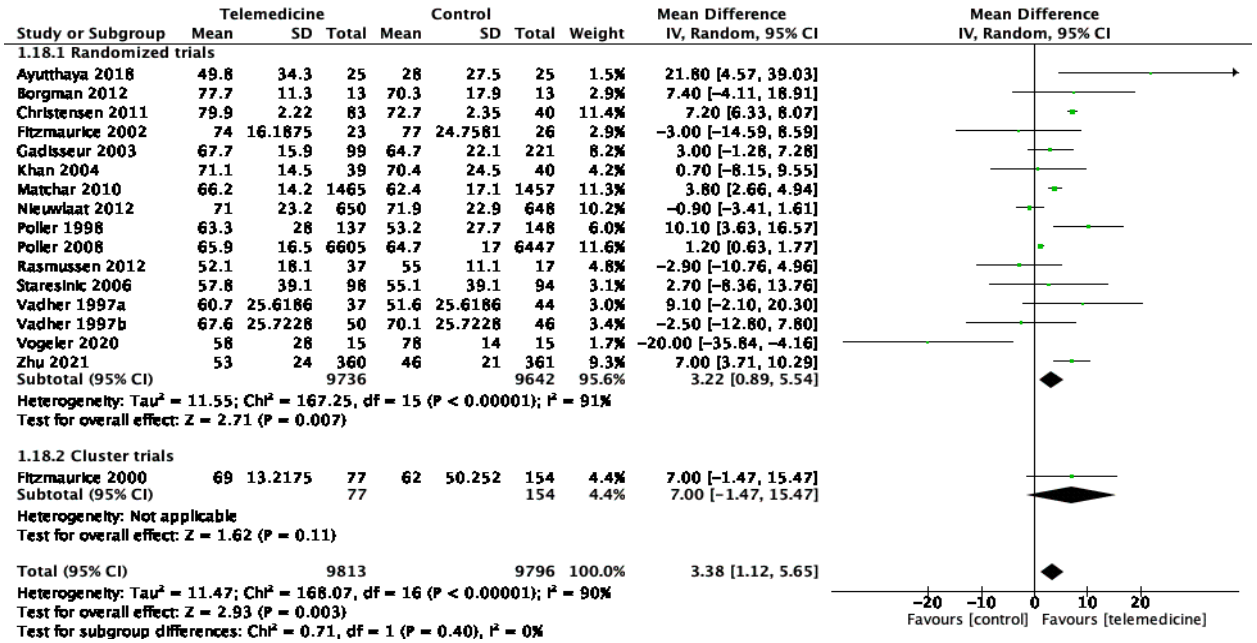



Figure 7: Forest plot of the comparison: Telemedicine interventions versus usual care. Outcome: Time in therapeutic range

Table 3. Summary of findings: Telemedicine compared to usual care for oral anticoagulation management in adult outpatients

| Certainty assessment | | | | | | | № of patients | | Effect | | Certainty |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **№ of studies** | **Study design** | **Risk of bias** | **Inconsistency** | **Indirectness** | **Imprecision** | **Other considerations** | **Telemedicine** | **usual care** | **Relative (95% CI)** | **Absolute (95% CI)** | |
| **Total thromboembolic events** | | | | | | | | | | | |
| 13 | randomised trials | Serious [a,b,c] | not serious [d] | not serious | serious [e] | none | 204/9657 (2.1%) | 256/9566 (2.7%) | **RR 0.75** (0.53 to 1.07) | **7 fewer per 1.000** (from 13 fewer to 2 more) | ⊕⊕◯◯ Low |
| **Major bleeding** | | | | | | | | | | | |
| 11 | randomised trials | Serious [a,b,c] | not serious | not serious | not serious [f] | none | 349/10085 (3.5%) | 371/9877 (3.8%) | **RR 0.94** (0.82 to 1.07) | **2 fewer per 1.000** (from 7 fewer to 3 more) | ⊕⊕⊕◯ Moderate |
| **Death** | | | | | | | | | | | |
| 12 | randomised trials | Serious [a,b,c] | not serious | not serious | not serious [f] | none [g] | 271/9965 (2.7%) | 275/9729 (2.8%) | **RR 0.96** (0.78 to 1.20) | **1 fewer per 1.000** (from 6 fewer to 6 more) | ⊕⊕⊕◯ Moderate |
| **TTR** | | | | | | | | | | | |
| 16 | randomised trials | Serious [a,b,c] | serious [h] | not serious | not serious | none | 9813 | 9796 | - | MD **3.38 higher** (1.12 higher to 5.65 higher) | ⊕⊕◯◯ Low |

CI: confidence interval; MD: mean difference; RR: risk ratio

a. A significant number of trials were not adequately masked. However this is due to the nature of the intervention and we judged that it would not significantly impact objective outcomes such as death, thromboembolic and hemorrhagic events or time in therapeutic range

b. Downgraded for unclear or inadequate randomization process

c. Downgraded for high or unclear risk of missing outcome data

d. Although $I^2$ suggested serious heterogeneity, we decided not to downgrade for inconsistency because this is completely explained by the inclusion of one study (Guo et al 2020)

e. The confidence interval includes an important benefit but also a small harm, since it slightly crosses the null effect.

f. We decided not to downgrade for imprecision although 95% confidence interval includes the null effect because the intervals are very narrow and centralized in the null effect, which corroborate similarity between telemedicine and usual care.

g. Funnel plot shows an asymmetrical distribution of studies, with significantly more studies published in favor of intervention. Egger's test resulted in a nonsignificant p-value (0.135) and the adjusted odds ratio, including the five missing studies estimated by Fill and Trim method, indicated that our conclusion would not be significantly altered by a potential publication (OR 0.99, 95% CI 0.83, 1.19). Therefore we decided not to downgrade for publication bias.

h. Despite $I^2$ of 90%, all but one trial results range from a null effect to a positive effect of telemedicine on TTR. Therefore, we decided to consider it only serious.

Although the 95% confidence intervals for major bleeding and mortality crossed the null effect, we decided not to downgrade the certainty for imprecision because the intervals were notably narrow, so we considered the true effect to lie in the similarity between both groups.

There was no evidence of publication bias for most evaluated outcomes, with a symmetrical distribution of trials across the funnel plots. Mortality was the only outcome with an asymmetrical distribution of studies in the funnel plot, with significantly more studies published in favor of intervention. In spite of that asymmetry, Egger`s test resulted in a nonsignificant *p* value (0.135). Also, adjusted odds ratio, including the five missing studies estimated by Fill and Trim method, indicated that our conclusion would not be significantly altered by a potential publication bias (adjusted OR 0.99, 95% CI 0.83, 1.19). Therefore, we decided not to downgrade the confidence in any of the outcomes for publication bias. A detailed analysis of publication bias can be found in Figure S1 and Table S1 in the supplementary material.

Sensitivity and subgroup analyses

Sensitivity analyses did not significantly affect the pooled estimated effect for any of the outcomes, neither by the exclusion of each individual study nor by excluding those with a high risk of bias. Likewise, similar pooled effect estimates were obtained when the results of cluster studies were adjusted using an intracluster correlation coefficient of 0.05 (Figure S2). Nevertheless, excluding Guo's study from the analysis of TTE reduced the $I^2$ statistics from 42% to 0%.

Subgroup analyses were carried out for different modalities of telemedicine intervention. Results are shown in Table 4. The only subgroup that yielded a significant result was the one of multitasking interventions, which resulted in a significant reduction of TTE (RR 0.20, 95% CI 0.08, 0.48) compared to usual care. Although a better TTR in telemedicine group had already been shown in overall results, the magnitude of the effect in the multitasking application subgroup was larger than in other subgroups.

Table 4. Subgroup analysis for different types of Telemedicine intervention

| Outcome | Computer assisted dosing | Lab testing + Remote adjustment | Self testing | Multitasking application | P value for subgroup differences |
|---|---|---|---|---|---|
| Total thromboembolic events, RR (95% CI) | 0.92 [0.71, 1.20] | 0.46 [0.20, 1.07] | 0.90 [0.65, 1.26] | 0.20 [0.08, 0.48] | 0.005 |
| Major bleeding, RR (95% CI) | 0.90 [0.75, 1.08] | 1.08 [0.80, 1.45] | 0.93 [0.70, 1.23] | 0.84 [0.36, 1.98] | 0.77 |
| Death, RR (95% CI) | 1.05 [0.76, 1.45] | 1.27 [0.58, 2.76] | 0.84 [0.44, 1.62] | 0.62 [0.20, 1.92] | 0.70 |
| TTR, MD (95% CI) | 2.19 [-0.44, 4.81] | 11.06 [-7.51, 29.63] | 3.24 [0.16, 6.32] | 7.00 [3.71, 10.29] | 0.12 |

## Discussion

This systematic review showed that telemedicine-based OAT management resulted in a better quality of anticoagulation compared to usual care, demonstrated by an improved TTR. The estimated effect for thromboembolic events was not statistically significant. Still, it did show a 25% relative risk reduction and a 95% confidence interval that barely crossed the null effect, indicating a trend for benefit. In the multitasking intervention subgroup, the reduction in TTE reached a greater magnitude (RR: 0.20 [95% CI 0.08, 0.48]). We also found similar rates of major bleeding and all-cause death in the telemedicine and usual care group. Despite the risk of bias in the included studies, the confidence in those estimates was considered moderate for major bleeding and mortality, as the results were robust and consistent. The confidence level for the other outcomes was low due to the high risk of bias in the included studies, as well as imprecision for TTE and inconsistency for TTR.

Three recent systematic reviews[42–44] aimed to answer a similar question, albeit two of those focused on telephone-based interventions only. All of them were limited by methodological issues, such as the inclusion of non-randomized studies, incorrect interpretation of the Cochrane risk of bias tool, classifying studies as having low risk of bias despite having a high or uncertain risk of bias in one of the domains, or a lack of a clear definition of the comparator, including trials in which both treatment and control groups received technology-based interventions[43]. Therefore, an appropriate evidence synthesis, with a comprehensive search, a judicious

selection of included studies, and strict methodological criteria, was warranted, and the present review meets that evidence gap.

The current research was innovative in demonstrating that multitasking telemedicine interventions significantly reduced thromboembolic events and improved anticoagulation quality. This emphasizes the importance of modern telemedicine interventions consisting of bundles of care rather than isolated interventions. Their impact stems from enhanced access to healthcare, higher quality of care, and better integration of various levels of health services[45]. Technology-based interventions may help implement integrated care of chronic diseases such as AF, heart valve disease, and VTE, beyond anticoagulation management.

Precisely, the Guo *et al.* trial[18], which tested a multitasking telemedicine intervention for managing patients with AF, found that telemedicine resulted in an important reduction in TTE and mortality. The intervention consisted of a mobile application for integrated management of AF, including anticoagulation indication and management, symptoms control, cardiovascular risk, and comorbidity management, as recommended in current guidelines. The multifaceted intervention, along with the longer follow-up period, may have greatly contributed to the observed effects. The larger impact of the Guo trial, significantly greater than the effect found in any other trial, was probably the reason for the heterogeneity observed in the pooled analysis for TTE, which was abolished after the Guo *et al.* trial exclusion.

The short length of follow-up of most trials may have hindered the impact on clinical outcomes. Nevertheless, it was enough to demonstrate that telemedicine resulted in a better quality of anticoagulation, expressed by an improved TTR. The pooled mean difference was 3.38 for the entire body of evidence and 7.0 for the multitasking intervention subgroup, highlighting the remarkable impact of multifaceted telemedicine interventions. High heterogeneity in TTR was already anticipated due to the wide range of settings and telehealth strategies in the included studies. Additionally, a higher heterogeneity is usually expected in meta-analyses of continuous outcomes[46]. Different baseline TTRs also could have influenced the impact of the intervention, as it is expected that populations with lower baseline TTRs derive a larger benefit from any intervention that promotes a better quality of therapy[7,34–36]. Even in recent clinical trials of DOAC versus warfarin, TTR in control groups varied widely across various geographical regions[47], reaching

values as low as 36% in India. Hence, eHealth implementation may positively impact the quality of anticoagulation, especially in underserved regions.

The complexity and potential hazards associated with OAT, especially VKAs, make it a still underused therapy, and anticipation of difficulty in management is a frequent barrier to an adequate prescription of OAT[48]. Data from different countries and regions show heterogeneous prescription patterns, ranging from 76% in high-income countries[49] to as low as 9% in low-income countries[50]. As a result, increasing access to appropriate anticoagulation treatment through telehealth strategies, particularly for underserved populations, may significantly impact their outcomes. This may not be apparent in our research because most studies were conducted in higher-income countries where baseline anticoagulation quality was already high.

Given the rapid uptake of DOAC prescribing worldwide, largely replacing VKAs in many countries, one could question if there will still be a place for telemedicine intervention in managing such treatment in the near future. First of all, VKAs remain the best anticoagulant drug choice in three important conditions, i.e., antiphospholipid syndrome[51], mechanical heart valves[4] and rheumatic valve disease, as confirmed in a recent trial[5]. Secondly, we included two trials addressing DOAC prescribing for AF patients [18,19]. The telemedicine strategy in both studies incorporated multitasking interventions such as calculating risk scores for thromboembolic and bleeding risks, recommending adjusted DOAC doses based on renal function, age, and other relevant variables, monitoring renal and liver function, suggesting switching from VKA to DOAC when deemed appropriate, and promoting drug adherence through patient diaries and reminders. Therefore, we believe that telemedicine-based OAT management can be beneficial even in the DOAC era, preferably as part of an integrated care pathway.

Concerning costs, evidence is still lacking. In a recently published cost analysis of the ThrombEVAL study[52], the rise in direct costs was outweighed by the lower frequency of adverse events and hospitalizations in patients managed by telemedicine-based intervention, which led to an important reduction in healthcare expenditures. As cost and reimbursement barriers continue to limit the implementation of telemedicine services, future studies should conduct in-depth cost-effective analyses of the various types of telemedicine strategies to support

anticoagulation management. This may help to support public health implementation and the discussion of reimbursement strategies.

The present research has some limitations. It included a broad range of different types of telemedicine interventions which may constrain the applicability of our results. However, subgroup analysis should overcome this flaw. The underlying conditions for which anticoagulation was prescribed were also variable, but this reflects the reality of most anticoagulation clinics. Overall, the risk of bias in individual studies was moderate to high. Nonetheless, it is crucial to consider that double-blinding is often impossible due to the nature of the intervention, i.e., patients followed remotely by telephone would always know they were allocated to the intervention. Moreover, since we analyzed objective outcomes, the lack of blinding was not considered a major issue. Another limitation was the substantial heterogeneity of TTE and TTR outcomes, as discussed above.

## Conclusion

Our systematic review provides evidence that telemedicine-based management of OAT results in similar rates of major bleeding and mortality compared to usual care, a trend for a benefit for TTE, and a better quality of anticoagulation, as measured by TTR. Furthermore, telemedicine resulted in an important reduction of TTE in the subgroup of multitasking intervention. Given the potential benefits of telemedicine-based management, such as greater access to remote populations or people with ambulatory restrictions, these findings may encourage further implementation of eHealth strategies for anticoagulation management, particularly as part of multifaceted interventions for integrated care of chronic diseases. Meanwhile, researchers should develop higher quality evidence focusing on hard clinical outcomes, cost-effectiveness, and quality of life.

## Addendum

L.B. Ferreira and M.S. Marcolino conceived and designed the study. L.B. Ferreira, M.S. Marcolino, R.L. Almeida, A.J.R. Arantes, H.M.A. Abdulazeem, I. Weerasekara, L.S.D.N. Ferreira, L.F.A. Messias, L.S.F. Couto, M.A.P. Martins, N.S. Antunes, R.S.F. Candido, S.R. Ferreira, and T.G.P. Assis participated in the study selection and data collection. L.B. Ferreira, M.S. Marcolino, A.L.P. Ribeiro and E. Boersma performed statistical data analysis and interpretation of

results. L.B. Ferreira wrote the draft of the manuscript and all the authors critically revised it. All authors approved the final version of the manuscript and agree to be accountable for the accuracy and integrity of the research**.**

**Footnotes**

Acknowledgements

The authors would like to thank Laura Caetano de Sá for her assistance in the study selection process.

**Funding**:

The present study is supported in part by National Council for Scientific and Technological Development (Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico - CNPq)[grant numbers 428433/2016-2, 465518/2014-1]. MM was supported in part by CNPq[grant 310561/2021–3]. LFdAM and TMP received scholarships from Pró-Reitoria de Extensão from Federal University of Minas Gerais (PROEX UFMG).

Competing interests:
The sponsors had no role in the study design; data collection, management, analysis, and interpretation; writing the manuscript; and decision to submit it for publication. The authors have no financial competing interests to declare.

Ethical approval:
Not applicable.

Data availability:
Data will be made available upon request.

**References**


1. Kornej J, Börschel CS, Benjamin EJ, Schnabel RB. Epidemiology of atrial fibrillation in the 21st Century: Novel methods and new insights. Circ Res. 2020;127(1):4–20. PMID:32716709.
2. Wendelboe AM, Raskob GE. Global burden of thrombosis: Epidemiologic aspects. Circ Res. 2016;118(9):1340–1347. PMID:27126645.
3. Yu AYX, Malo S, Svenson LW, Wilton SB, Hill MD. Temporal trends in the use and comparative effectiveness of direct oral anticoagulant agents versus warfarin for nonvalvular atrial fibrillation: A canadian population-based study. J Am Heart Assoc. 2017;6(11). PMID:29080863.
4. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, Milojevic M, Baldus S, Bauersachs J, *et al*. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. Eur Heart J. 2022;43(7):561–632. PMID:34453165.
5. Connolly SJ, Karthikeyan G, Ntsekhe M, Haileamlak A, El Sayed A, El Ghamrawy A, *et al*. Rivaroxaban in rheumatic heart disease-associated atrial fibrillation. N Engl J Med. 2022 Aug 28.
6. Ageno W, Gallus AS, Wittkowsky A, Crowther M, Hylek EM, Palareti G. Oral anticoagulant therapy: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis. 9. ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012;141(2 Suppl):e44S–e88S. PMID:22315269.
7. Ayutthaya NSN, Sakunrak I, Dhippayom T. Clinical outcomes of telemonitoring for patientson warfarin after discharge from hospital. Hindawi Int J Telemed App. 2018. Doi: 10.1155/2018/7503421.
8. Sidhu P, O'Kane HO. Self-managed anticoagulation: results from a two-year prospective randomized trial with heart valve patients. Ann Thorac Surg. 2001;72(5):1523–1527. PMID:11722037.
9. Fitzmaurice DA, Murray ET, Gee KM, Allan TF, Hobbs FDR. A randomised controlled trial of patient self management of oral anticoagulation treatment compared with primary care management. J Clin Pathol. 2002;55(11):845–849. PMID:12401823.
10. Samson LW, Tarazi W, Turrini G, Sheingold S. Medicare beneficiaries' use of telehealth in 2020: Trends by beneficiary characteristics and location. Washington, DC: Office of the Assistant Secretary for Planning and Evaluation 2021; Available from: http://aspe.hhs.gov/sites/default/files/documents/a1d5d810fe3433e18b192be42dbf2351/medicare-telehealth-report.pdf.
11. Higgins J, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page M, *et al*. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.2 (updated February 2021). Cochrane. 2021.
12. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, *et al*. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ. 2021;372:n71. PMID:33782057.
13. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, *et al*. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. BMJ. 2019. p. l4898. PMID:31462531.
14. Eldridge S, Campbell MK, Campbell MJ, Drahota AK, Giraudeau B, Reeves BC, *et al*. Revised Cochrane risk of bias tool for randomized trials (RoB 2): additional considerations for cluster-randomized trials (RoB 2 CRT). 2021.
15. Schünemann H. The GRADE handbook. Cochrane Collaboration. 2013.
16. Suurmond R, van Rhee H, Hak T. Introduction, comparison, and validation of meta-essentials: A free and simple tool for meta-analysis. Res Synth Wiley

Online Lib. 2017. https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jrsm.1260.
17. Fitzmaurice DA, Hobbs R, Murray ET, Holder RL, Allan TF, Rose PE. Oral anticoagulation management in primary care with the use of computadorized decision support and near-patient testing: a randomized, controlled trial. Arch Intern Med. 2000 Aug;160(15):2343.
18. Guo Y, Guo J, Shi X, Yao Y, Sun Y, Xia Y, *et al*. Mobile health technology-supported atrial fibrillation screening and integrated care: A report from the mAFA-II trial Long-term Extension Cohort. Eur J Intern Med. 2020;82:105–111. PMID:33067121.
19. Cox JL, Parkash R, Foster GA, Xie F, MacKillop JH, Ciaccia A, *et al*. Integrated Management Program Advancing Community Treatment of Atrial Fibrillation (IMPACT-AF): A cluster randomized trial of a computerized clinical decision support tool. Am Heart J. 2020;224:35–46. PMID:32302788.
20. Fihn SD, McDonell MB, Vermes D, Henikoff JG, Martin DC, Callahan CM, *et al*. A computerized intervention to improve timing of outpatient follow-up: a multicenter randomized trial in patients treated with warfarin. National Consortium of Anticoagulation Clinics. J Gen Intern Med. 1994;9(3):131–139. PMID:8195911.
21. Poller L, Keown M, Ibrahim S, Lowe G, Moia M, Turpie AG, *et al*. An international multicenter randomized study of computer-assisted oral anticoagulant dosage vs. medical staff dosage. J Thromb Haemost. 2008;6(6):935–943. PMID:18489430.
22. Vadher BD, Patterson DLH, Leaning M. Comparison of oral anticoagulant control by a nurse-practitioner using a computer decision- support system with that by clinicians. Clin Lab Haematol. 1997 Sep;19(3):203-7.
23. Gadisseur APA, Breukink-Engbers WGM, Meer V der, van den Besselaar AMH, Sturk A, Rosendaal FR. Comparison of the quality of oral anticoagulant therapy through patient self-management and management by specialized anticoagulation clinics in the Netherlands: A randomized clinical trial. Arch Int Med. 2003. Doi: 10.1001/archinte.163.21.2639.
24. Matchar DB, Jacobson A, Dolor R, Edson R, Uyeda L, Phibbs CS, *et al*. Effect of home testing of international normalized ratio on clinical events. N Engl J Med. 2010;363(17):1608–1620. PMID:20961244.
25. Nieuwlaat R, Hubers LM, Spyropoulos AC, Eikelboom JW, Connolly BJ, Van Spall HGC, *et al*. Randomised comparison of a simple warfarin dosing algorithm versus a computerised anticoagulation management system for control of warfarin maintenance therapy. Thromb Haemost. 2012;108(6):1228–1235. PMID:23015161.
26. Poller L, Shiach CR, MacCallum PK, Johansen AM, Münster AM, Magalhães A, *et al*. Multicentre randomised study of computerised anticoagulant dosage. Lancet. 1998;353(Issue 9130):1505-9.
27. Fitzmaurice DA, Hobbs FDR, Murray ET, Bradley CP, Holder R. Evaluation of computerized decision support for oral anticoagulation management based in primary care. NIH. 1996;46(Issue 410).
28. Borgman MP, Pendleton RC, McMillin GA, Reynolds KK, Vazquez S, Freeman A, *et al*. Prospective pilot trial of PerMIT versus standard anticoagulation service management of patients initiating oral anticoagulation. Thromb Haemost. 2012;108(3):561–569. PMID:22836303.
29. Rasmussen RS, Pernille Corell PM, Overgaard K. Effects of computer-assisted oral anticoagulant therapy. Thromb J. 2012;10(17).

30. Christensen H, Lauterlein J-J, Sørensen PD, Petersen ERB, Madsen JS, Brandslund I. Home management of oral anticoagulation via telemedicine versus conventional hospital-based treatment. Telemed J E Health. 2011;17(3):169–176. PMID:21254841.
31. Poller L, Wright D, Rowlands M. Prospective comparative study of computer programs used for management of warfarin. UK Reference Laboratory for Anticoagulant Reagents and Control, Withington Hospital, Manchester M20 8LR; 1993.
32. Ageno W, Turpie AGG. A randomized comparison of a computer-based dosing program with a manual system to monitor oral anticoagulant therapy. Hamilton Health Sciences Corporation-General Division, McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada: Elsevier Science. 1998.
33. Staresinic AG, Sorkness CA, Goodman BM, Pigarelli DW. Comparison of outcomes using 2 delivery models of anticoagulation care. Arch Intern Med. 2006;166:997-1002.
34. Vogeler E, Dieterlen M-T, Garbade J, Lehmann S, Jawad K, Borger MA, *et al*. Benefit of self-managed anticoagulation in patients with left ventricular assist device. Thorac Cardiovasc Surg. 2021;69(6):518–525. PMID:33260235.
35. Manotti C, Moia M, Palareti G, Pengo V, Ria L, Dettori AG. Effect of computer-aided management on the quality of treatment in anticoagulated patients: a prospective, randomized, multicenter trial of APROAT (Automated PRogramfor Oral Anticoagulant Treatment). Haematologica. 2001;1060–1070.
36. Zhu Z, Li C, Shen J, Wu K, Li Y, Liu K, *et al*. New internet-based warfarin anticoagulation management approach after mechanical heart valve replacement: Prospective, multicenter, randomized controlled trial. J Med Internet Res. 2021;23(8):e29529. PMID:34397393.
37. Khan TI, Kamali F, Kesteven P, Avery P, Wynne H. The value of education and self-monitoring in the management of warfarin therapy in older patients with unstable control of anticoagulation. Br J Haematol. 2004;126(4):557–564. PMID:15287950.
38. Verret L, Couturier J, Rozon A, Saudrais-Janecek S, St-Onge A, Nguyen A, *et al*. Impact of a pharmacist-led warfarin self-management program on quality of life and anticoagulation control: a randomized trial. Pharmacotherapy. 2012;32(10):871–879. PMID:23033226.
39. Rosendaal FR, Cannegieter SC, van der Meer FJ, Briët E. A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy. Thromb Haemost. 1993 Mar 1;69(3):236–239. PMID:8470047.
40. Adams G, Gulliford MC, Ukoumunne OC, Eldridge S, Chinn S, Campbell MJ. Patterns of intra-cluster correlation from primary care research to inform study design and analysis. J Clin Epidemiol. 2004 Aug;57(8):785–794. PMID:15485730.
41. Guo Y, Lane DA, Wang L, Chen Y, Lip GYH, mAF-App II Trial investigators. Mobile Health (mHealth) technology for improved screening, patient involvement and optimising integrated care in atrial fibrillation: The mAFA (mAF-App) II randomised trial. Int J Clin Pract. 2019 Jul;73(7):e13352. PMID:31002434.
42. Sakunrag I, Danwilai K, Dilokthornsakul P, Chaiyakunapruk N, Dhippayom T. Clinical outcomes of telephone service for patients on warfarin: A systematic review and meta-analysis. Telemed J E Health. 2020 Dec;26(12):1507–1521. PMID:32213010.
43. Dai H, Zheng C, Lin C, Zhang Y, Zhang H, Chen F, *et al*. Technology-based

interventions in oral anticoagulation management: Meta-analysis of randomized controlled trials. J Med Internet Res. 2020 Jul 15;22(7):e18386. PMID:32673227.
44. Lee M, Wang M, Liu J, Holbrook A. Do telehealth interventions improve oral anticoagulation management? A systematic review and meta-analysis. J Thromb. 2018 Apr;45(3):325–336. PMID:29350322.
45. Centers for Disease Control and Prevention. Telehealth interventions to improve chronic disease. CDC. 2022. Available from: https://www.cdc.gov/dhdsp/pubs/telehealth.htm.
46. Alba AC, Alexander PE, Chang J, MacIsaac J, DeFry S, Guyatt GH. High statistical heterogeneity is more frequent in meta-analysis of continuous than binary outcomes. J Clin Epidemiol. 2016 Feb;70:129–135. PMID:26386323.
47. Singer DE, Hellkamp AS, Piccini JP, Mahaffey KW, Lokhnygina Y, Pan G, *et al*. Impact of global geographic region on time in therapeutic range on warfarin anticoagulant therapy: data from the ROCKET AF clinical trial. J Am Heart Assoc. 2013 Feb 19;2(1):e000067. PMID:23525418.
48. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, Diener H-C, Hart R, Golitsyn S, *et al.* Averroes Steering Committee and Investigators. Apixaban in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011 Mar 3;364(9):806–817. PMID:21309657.
49. Adderley NJ, Ryan R, Nirantharakumar K, Marshall T. Prevalence and treatment of atrial fibrillation in UK general practice from 2000 to 2016. Heart. 2019 Jan;105(1):27–33. PMID:29991504.
50. Santos IS, Goulart AC, Olmos RD, Thomas GN, Lip GYH, Lotufo PA, *et al.* NIHR Global Health Group on Atrial Fibrillation Management. Atrial fibrillation in low- and middle-income countries: a narrative review. Eur Heart J Suppl. 2020 Dec;22(Suppl O):O61–O77. PMID:33380945.
51. Tektonidou MG, Andreoli L, Limper M, Amoura Z, Cervera R, Costedoat-Chalumeau N, *et al*. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. Ann Rheum Dis. 2019 Oct;78(10):1296–1304. PMID:31092409.
52. Eggebrecht L, Ludolph P, Göbel S, Panova-Noeva M, Arnold N, Nagler M, *et al*. Cost saving analysis of specialized, eHealth-based management of patients receiving oral anticoagulation therapy: Results from the thrombEVAL study. Sci Rep. 2021 Jan 28;11(1):2577. PMID:33510343.

## 7 DISCUSSÃO

A presente revisão sistemática demonstrou que o manejo da anticoagulação oral utilizando estratégias de saúde digital resultou em melhor qualidade do tratamento, tendência à redução de eventos tromboembólicos e taxas semelhantes de sangramentos maiores e mortalidade. A confiança nesses resultados foi moderada para os desfechos de segurança (mortalidade e sangramentos maiores) e baixa para os desfechos de eficácia (qualidade da anticoagulação, medida a partir do TTR, e eventos tromboembólicos totais). A análise de subgrupos de acordo com a modalidade de saúde digital evidenciou uma importante redução de eventos tromboembólicos (RR: 0.20 [IC 95% 0,08; 0,48]) no subgrupo "intervenção multifacetada".

Outras três revisões sistemáticas recentes tentaram responder perguntas semelhantes à nossa. Duas delas avaliaram apenas intervenções por telefone. Todas elas tiveram limitações metodológicas importantes, como a inclusão de estudos não randomizados ou a falta de clara definição do comparador, incluindo estudos em que tanto o grupo-intervenção quanto o grupo-controle receberam intervenções baseadas em tecnologia.

Um dos achados mais relevantes desta revisão sistemática foi o grande impacto das intervenções multifacetadas na redução de eventos tromboembólicos e na melhora da qualidade da anticoagulação. Isso enfatiza a importância de estratégias modernas de saúde digital que consistem em pacotes de cuidados, cujo efeito advém do maior acesso aos serviços de saúde, mais alta qualidade do cuidado e melhor integração entre os diferentes níveis de atenção à saúde[59]. Intervenções de saúde digital podem auxiliar na implementação de um cuidado integrado de doenças crônicas, como fibrilação atrial, valvopatias e tromboembolismo venoso, além do manejo da anticoagulação.

Precisamente, o estudo de Guo *et al.*[60] mostrou que uma estratégia multifacetada de saúde digital utilizada para o manejo de pacientes com FA reduziu de forma importante os eventos tromboembólicos e a mortalidade. Tal intervenção consistia em um aplicativo de celular para manejo integrado da FA, incluindo indicação e manejo da anticoagulação oral, controle de sintomas e manejo de comorbidades e de fatores de risco cardiovascular, conforme recomendado pelas diretrizes atuais. A intervenção multifacetada, além do tempo de seguimento mais

prolongado, provavelmente contribuiu para os efeitos observados. O grande impacto na redução de eventos tromboembólicos observado no estudo de Guo *et al*.[60], significativamente maior que o efeito encontrado em qualquer outro estudo incluído na nossa metanálise foi provavelmente a causa da heterogeneidade observada na análise agrupada do desfecho eventos tromboembólicos totais. Tal heterogeneidade foi completamente abolida após a exclusão desse estudo em uma análise de sensibilidade.

O curto período de seguimento da maioria das publicações incluídas pode ter atenuado o efeito da intervenção sobre desfechos clínicos. No entanto, foi suficiente para demonstrar que o emprego de saúde digital resultou em melhor qualidade da anticoagulação, refletida por um TTR mais alto. A diferença das médias agrupada foi de 3,38 no conjunto total dos estudos e de 7,0 no subgrupo de intervenções multifacetadas de telessaúde. A elevada heterogeneidade para o desfecho TTR já era antecipada devido à ampla diversidade de contextos e de estratégias de saúde digital dos estudos incluídos. Ademais, uma heterogeneidade mais elevada em geral é esperada em metanálises de variáveis contínuas[61].

Diferenças nos TTRs iniciais também podem ter influenciado os efeitos das intervenções, uma vez que é esperado que populações com TTRs iniciais mais baixos experimentem mais benefícios de qualquer intervenção que promova melhor qualidade da anticoagulação[46,62–64]. Mesmo em estudos clínicos recentes que compararam DOAC à varfarina, o TTR nos grupos-controle variou amplamente entre diferentes regiões, atingindo valores tão baixos quanto 36% na Índia, por exemplo[18]. Em vista disso, o impacto da saúde na melhora da qualidade da anticoagulação pode ser especialmente positivo em regiões menos favorecidas.

A complexidade e os potenciais riscos associados à anticoagulação, especialmente aos AVKs, tornam esse tratamento ainda subutilizado, e a antecipação de dificuldade no manejo é uma barreira frequente à prescrição adequada desse tratamento[65]. A subutilização é mais marcante em países de baixa ou médica renda[66].

Diante da rápida incorporação dos DOACs às terapias de anticoagulação em todo o mundo, substituindo largamente os AVKs em vários países, pode-se questionar se haverá papel para a saúde digital no manejo desse tratamento num futuro próximo. Primeiramente, os AVKs seguem sendo a primeira escolha de droga anticoagulante em três importantes condições, sejam elas: a síndrome

antifosfolipídeo[8], as prótese valvares mecânicas[7] e a doença valvar reumática[6]. Além disso, duas pesquisas incluídas na presente revisão sistemática abordaram o uso de DOAC para pacientes do FA[60,67]. A estratégia de saúde digital em ambos os estudos incorporava intervenções multifacetadas, como o cálculo de escores de risco de tromboembolia e de sangramento, recomendações de ajustes de doses baseado na função renal, idade e outras variáveis pertinentes, monitoramento das funções renal e hepática, sugerindo trocar AVK por DOAC quando julgado apropriado, e promoção da adesão ao uso do medicamento, por intermédio de diários e lembretes. Dessa forma, acredita-se que o manejo da anticoagulação oral utilizando estratégias de saúde digital pode ser benéfico mesmo na era dos DOACs, preferencialmente como parte de uma linha de cuidado integrado.

No que concerne ao custo-efetividade, ainda faltam evidências robustas. Numa análise recente do estudo ThrombEVAL[68], o aumento dos custos diretos gerados pela implantação e manutenção da saúde digital foi superado pela redução de eventos adversos e hospitalizações, o que levou à redução dos gastos totais com assistência de saúde. Uma vez que barreiras de custo e políticas de reembolso ainda limitam a implementação de serviços de saúde digital, estudos futuros devem conduzir análises profundas de custo-efetividade das várias modalidades de saúde digital utilizadas para o manejo da anticoagulação.

Esta revisão sistemática tem algumas limitações. A inclusão de ampla variedade de modalidades de saúde digital pode dificultar a aplicabilidade dos resultados. Por outro lado, a grande amostra de pacientes incluídos resultou na alta precisão dos efeitos estimados, com intervalos de confiança estreitos para todos os desfechos, e a análise de subgrupo permitiu compreender o impacto individual de cada tipo de intervenção. O risco de viés nos estudos incluídos foi, em geral, moderado a alto. Os dois itens das ferramentas da *Cochrane* para avaliação de risco de viés em que os estudos perderam ponto com mais frequência foram aqueles relacionados ao processo de randomização e ao cegamento. Foram 11 os estudos que não descreveram de forma clara o processo de randomização, e em outros seis esse processo foi considerado inadequado.

A falta de descrição clara da randomização pode ser apenas um reflexo das datas de publicação (14 estudos foram publicados até 2008, ano da publicação da primeira versão da ferramenta para análise de risco de viés da *Cochrane*) e até esse

período não era prática corrente descrever os métodos de randomização nas publicações.

Já a falta de cegamento foi, na maioria das vezes, inerente à natureza da intervenção: era impossível, por exemplo, ocultar o grupo para o qual haviam sido randomizados os indivíduos alocados para manejo remoto por meio de teleconsultas. Uma vez que os desfechos analisados foram todos objetivos, considera-se que a falta de cegamento não foi um problema maior.

Por último, a heterogeneidade calculada com base no $I^2$ foi elevada para o desfecho TTR. À exceção do estudo de Vogeler *et al.*[62], todos os incluídos na análise desse desfecho revelaram que as estratégias de saúde digital resultaram em TTR semelhante ou maior que o cuidado usual. Entende-se que o $I^2$ de 90% reflete, portanto, grande variabilidade na magnitude do efeito encontrado, mas não na direção do efeito.

## 8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esta revisão sistemática demonstrou a segurança da saúde digital para o manejo da anticoagulação oral, resultando em taxas semelhantes de mortalidade e de sangramentos maiores quando comparada ao cuidado usual. Quanto à eficácia, os dados revelaram que o uso da saúde digital resultou em melhor qualidade da anticoagulação e numa tendência à redução de eventos tromboembólicos, apesar de ter sido considerada baixa a confiança nesses achados. Até onde temos conhecimento, essa é a mais completa revisão sistemática sobre o tema, e também a de maior rigor metodológico.

Considerando outros potenciais benefícios da saúde digital, não avaliados nesta pesquisa, tais como mais acesso à assistência a populações remotas ou a pessoas com dificuldades de locomoção, tais achados podem encorajar mais ampla implementação de estratégias de saúde digital para o manejo da anticoagulação, especialmente como parte de intervenções multifacetadas para cuidado integral de doenças crônicas.

No Brasil, com sua vastidão territorial e a concentração dos serviços de saúde nos grandes centros, tais estratégias podem ter ainda o papel de reduzir as desigualdades geográficas no acesso e na qualidade dos serviços de saúde.

Uma vez que as diversas modalidades de saúde digital impactaram de forma diferente os desfechos dos pacientes sob terapia de anticoagulação oral, como demonstrado na nossa análise de subgrupo, pesquisas futuras deverão focar em desenvolver evidência de alta qualidade que avalie desfechos clínicos de eficácia, custo-efetividade e qualidade de vida, tentando identificar quais tipos de estratégia de saúde digital resultarão em mais benefícios para cada contexto ou condição clínica.

## 9 CONSIDERAÇÕES DA BANCA

Foi sugerida pelos integrantes da banca a realização de metarregressão a fim de explorar as causas da elevada heterogeneidade encontrada para o desfecho TTR. Recomendou-se analisar, através de metarregressão, se o TTR basal das populações estudadas, o período de tempo em que o estudo foi conduzido ou a região geográfica das populações estudadas teria associação significativa com os resultados encontrados para este desfecho.

No entanto, não foi possível obter os dados relacionados a essas covariáveis para a maioria dos estudos incluídos, mesmo após múltiplas tentativas de contato com os autores, o que impossibilitou a realização da metarregressão.

## REFERÊNCIAS


1. Kornej J, Börschel CS, Benjamin EJ, Schnabel RB. Epidemiology of atrial fibrillation in the 21st Century: Novel methods and new insights. Circ Res. 2020 Jun 19;127(1):4–20.

2. Wendelboe AM, Raskob GE. Global burden of thrombosis: Epidemiologic aspects. Circ Res. 2016;118(9):1340–7.

3. IBM Truven Health Analytics. 12 months ending December 31, 2018 for Commercial, Medicare and Medicaid patients. 2019 Oct 24; Available from: https://www.stoptheclot.org/news/bleeding-risk-survey/.

4. Nascimento TA, Anacleto JCM. Medicamentos potencialmente perigosos de uso ambulatorial e para instituições de longa permanência: listas atualizadas 2022. Boletim ISMP Brasil [Internet]. September 2022;11(1). Available from: https://www.ismp-brasil.org/site/wp-content/uploads/2022/09/MEDICAMENTOS-POTENCIALMENTE-PERIGOSOS-LISTAS-ATUALIZADAS-2022.pdf.

5. Yu AYX, Malo S, Svenson LW, Wilton SB, Hill MD. Temporal trends in the use and comparative effectiveness of direct oral anticoagulant agents versus warfarin for nonvalvular atrial fibrillation: A canadian population-based study. J Am Heart Assoc [Internet]. 2017;6(11). Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29080863.

6. Connolly SJ, Karthikeyan G, Ntsekhe M, Haileamlak A, El Sayed A, El Ghamrawy A, *et al.* Rivaroxaban in rheumatic heart disease-associated atrial fibrillation. N Engl J Med [Internet]. 2022 Aug 28. http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2209051.

7. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, Milojevic M, Baldus S, Bauersachs J, *et al*. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. Eur Heart J. 2022;43(7):561–632.

8. Tektonidou MG, Andreoli L, Limper M, Amoura Z, Cervera R, Costedoat-Chalumeau N, *et al*. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. Ann Rheum Dis. 2019 Oct;78(10):1296–304.

9. Lopes RD, Silva BE, Hoffmann Filho CR, Cavalvante MA, Miranda CM, Esper RB, *et al*. The first Brazilian cardiovascular registry of atrial fibrillation: The primary results of the RECALL study. Eur Heart J. 2022 Oct 3;43(Supplement_2):ehac544.523.

10. Ageno W, Gallus AS, Wittkowsky A, Crowther M, Hylek EM, Palareti G. Oral anticoagulant therapy: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis. 9. ed., American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012;141(2 Suppl):e44S – e88S.

11. Holbrook A, Schulman S, Witt DM, Vandvik PO, Fish J, Kovacs MJ, *et al*. Evidence-based management of anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis. 9. ed, American College of Chest Physicians

Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012 Feb;141(2 Suppl):e152S – e184S.

12. Rosendaal FR, Cannegieter SC, van der Meer FJ, Briët E. A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy. Thromb Haemost. 1993 Mar 1;69(3):236–9.

13. Connolly SJ, Pogue J, Eikelboom J, Flaker G, Commerford P, Franzosi MG, *et al*. Benefit of oral anticoagulant over antiplatelet therapy in atrial fibrillation depends on the quality of international normalized ratio control achieved by centers and countries as measured by time in therapeutic range. Circulation. 2008 Nov 11;118(20):2029–37.

14. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, *et al*. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2009 Sep 17;361(12):1139–51.

15. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, *et al*. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011 Sep 8;365(10):883–91.

16. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, *et al*. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2013 Nov 28;369(22):2093–104.

17. Avezum A, Oliveira GB de F, Diaz R, Hermosillo JAG, Oldgren J, Ripoll EF, *et al*. Efficacy and safety of dabigatran versus warfarin from the RE-LY trial. Open Heart. 2018 Jun 27;5(1):e000800.

18. Singer DE, Hellkamp AS, Piccini JP, Mahaffey KW, Lokhnygina Y, Pan G, *et al*. Impact of global geographic region on time in therapeutic range on warfarin anticoagulant therapy: data from the ROCKET AF clinical trial. J Am Heart Assoc. 2013 Feb 19;2(1):e000067.

19. van Walraven C, Jennings A, Oake N, Fergusson D, Forster AJ. Effect of study setting on anticoagulation control: a systematic review and metaregression. Chest. 2006 May;129(5):1155–66.

20. Chiquette E, Amato MG, Bussey HI. Comparison of an anticoagulation clinic with usual medical care: anticoagulation control, patient outcomes, and health care costs. Arch Intern Med. 1998;158(15):1641–7.

21. Rudd KM, Dier JG. Comparison of two different models of anticoagulation management services with usual medical care. Pharmacotherapy. 2010 Apr;30(4):330–8.

22. Entezari-Maleki T, Dousti S, Hamishehkar H, Gholami K. A systematic review on comparing 2 common models for management of warfarin therapy; pharmacist-led service versus usual medical care. J Clin Pharmacol. 2016 Jan;56(1):24–38.

23. Wilson SJA, Wells PS, Kovacs MJ, Lewis GM, Martin J, Burton E, *et al.* Comparing the quality of oral anticoagulant management by anticoagulation clinics and by family physicians: a randomized controlled trial. CMAJ. 2003 Aug 19;169(4):293–8.

24. Chen A, Stecker E, A Warden B. Direct oral anticoagulant use: A practical guide to common clinical challenges. J Am Heart Assoc. 2020 Jul 7;9(13):e017559.

25. Gómez-Outes A, Suárez-Gea ML, Lecumberri R, Terleira-Fernández AI, Vargas-Castrillón E. Direct-acting oral anticoagulants: pharmacology, indications, management, and future perspectives. Eur J Haematol. 2015 Nov;95(5):389–404.

26. Gómez-Outes A, Terleira-Fernández AI, Suárez-Gea ML, Vargas-Castrillón E. Dabigatran, rivaroxaban, or apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total hip or knee replacement: systematic review, meta-analysis, and indirect treatment comparisons. BMJ. 2012 Jun 14;344:e3675.

27. Su X, Yan B, Wang L, Cheng H, Chen Y. Comparative efficacy and safety of oral anticoagulants for the treatment of venous thromboembolism in the patients with different renal functions: a systematic. BMJ Open [Internet]. 2022. Available from: https://bmjopen.bmj.com/content/12/2/e048619.abstract.

28. Stevens SM, Woller SC, Kreuziger LB, Bounameaux H, Doerschug K, Geersing GJ, *et al*. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: Second Update of the CHEST Guideline and Expert Panel Report. Chest. 2021 Dec;160(6):e545–608.

29. Bhalla V, Lamping OF, Abdel-Latif A, Bhalla M, Ziada K, Smyth SS. Contemporary meta-analysis of extended direct-acting oral anticoagulant thromboprophylaxis to prevent venous thromboembolism. Am J Med. 2020 Sep;133(9):1074–81.e8.

30. Carnicelli AP, Hong H, Connolly SJ, Eikelboom J, Giugliano RP, Morrow DA, *et al.* Direct oral anticoagulants versus warfarin in patients with atrial fibrillation: Patient-level network meta-analyses of randomized clinical trials with interaction testing by age and sex. Circulation. 2022 Jan 25;145(4):242–55.

31. Guimarães HP, Lopes RD, Barros e Silva PGM, Liporace IL, Sampaio RO, Tarasoutchi F, *et al*. Rivaroxaban in patients with atrial fibrillation and a bioprosthetic mitral valve. N Engl J Med. 2020 Nov 26;383(22):2117–26.

32. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, Bassand JP, Bhatt DL, Bode C, *et al*. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. N Engl J Med. 2012 Jan 5;366(1):9–19.

33. Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, Granger CB, Kappetein AP, Mack MJ, *et al*. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. N Engl J Med. 2013 Sep 26;369(13):1206–14.

34. Khairani CD, Bejjani A, Piazza G, Jimenez D, Monreal M, Chatterjee S, *et al*. Direct oral anticoagulants vs vitamin k antagonists in patients with antiphospholipid syndromes: Meta-Analysis of randomized trials. J Am Coll Cardiol. 2023 Jan 3;81(1):16–30.

35. Marin-Neto JA, Rassi A Jr, Moraes Oliveira GM, Lemos Correia LC, Novaes Ramos A Jr, Hasslocher-Moreno AM, *et al*. Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Diagnóstico e Tratamento de Pacientes com Cardiomiopatia da Doença de Chagas [Internet]. 2022. Available from: https://preprints.scielo.org/index.php/scielo/preprint/view/4820/version/5112.

36. Dalia T, Lahan S, Ranka S, Goyal A, Zoubek S, Gupta K, *et al.* Warfarin versus direct oral anticoagulants for treating left ventricular thrombus: a systematic review and meta-analysis. Thromb J. 2021 Feb 1;19(1):7.

37. World Health Organization. Telemedicine: Opportunities and developments in Member States: Report on the Second Global Survey on EHealth. WHO; 2010. 93 p.

38. Bitar H, Alismail S. The role of eHealth, telehealth, and telemedicine for chronic disease patients during COVID-19 pandemic: A rapid systematic review. Digit Health. 2021 Apr 19;7:20552076211009396.

39. World Health Organization. Classification of digital health interventions v1. 0: a shared language to describe the uses of digital technology for health [Internet]. [cited 2023 Apr 22]. Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/260480/WHO-RHR-18.06-eng.pdf.

40. World Health Organization. Global strategy on digital health 2020-2025. WHO. 2021. 60 p.

41. World Health Organization. Guideline WHO. Recommendations on digital interventions for health system strengthening. WHO. 2019;2020–2010.

42. Timpel P, Oswald S, Schwarz PEH, Harst L. Mapping the evidence on the effectiveness of telemedicine interventions in diabetes, dyslipidemia, and hypertension: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. J Med Internet Res. 2020;22(3):e16791.

43. El Sayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, *et al*. Improving care and promoting health in populations: Standards of care in diabetes - 2023. Diabetes Care. 2022 Dec 12;46(Supplement_1):S10–8.

44. Reis AMM, Nascimento MMG, Cândido RCF. Uso seguro de anticoagulantes orais de ação direta. Instituto para Práticas Seguras no Uso de Medicamentos, Brasil; 2020 Feb;9(1).

45. Sidhu P, O'Kane HO. Self-managed anticoagulation: results from a two-year prospective randomized trial with heart valve patients. Ann Thorac Surg. 2001;72(5):1523–7.

46. Ayutthaya NSN, Sakunrak I, Dhippayom T. Clinical outcomes of telemonitoring for patientson warfarin after discharge from hospital [Internet]. Vol. 2018. Hindawi Int J Telemed App. 2018. http://dx.doi.org/10.1155/2018/7503421.

47. Fitzmaurice DA, Murray ET, Gee KM, Allan TF, Hobbs FDR. A randomised controlled trial of patient self management of oral anticoagulation treatment compared with primary care management. J Clin Pathol. 2002;55(11):845–9.

48. Sakunrag I, Danwilai K, Dilokthornsakul P, Chaiyakunapruk N, Dhippayom T. Clinical outcomes of Telephone service for patients on warfarin: A systematic review and meta-analysis. Telemed J E Health. 2020 Dec;26(12):1507–21.

49. Dai H, Zheng C, Lin C, Zhang Y, Zhang H, Chen F, *et al*. Technology-based interventions in oral anticoagulation management: Meta-Analysis of randomized controlled trials. J Med Internet Res. 2020 Jul. 15;22(7):e18386.

50. Lee M, Wang M, Liu J, Holbrook A. Do telehealth interventions improve oral anticoagulation management? A systematic review and meta-analysis. J Thromb Thrombolysis. 2018 Apr;45(3):325–36.

51. Witt DM, Nieuwlaat R, Clark NP, Ansell J, Holbrook A, Skov J, *et al*. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: optimal management of anticoagulation therapy. Blood Adv. 2018 Nov 27;2(22):3257–91.

52. Higgins JPT, Green S. (ed.). Cochrane Handbook for Systematic reviews of interventions [Internet]. 1. ed. Nashville, TN: John Wiley & Sons; 2011 [cited 2021 Mar 23]. 672 p. (Wiley Cochrane Series). Available from: https://play.google.com/store/books/details?id=NKMg9sMM6GUC.

53. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, *et al.* The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ. 2021;372:n71.

54. Wan X, Wang W, Liu J, Tong T. Estimating the sample mean and standard deviation from the sample size, median, range and/or interquartile range. BMC Med Res Methodol. 2014 Dec. 19;14:135.

55. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, *et al*. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. BMJ. 2019 Aug. 28;366:l4898.

56. Eldridge S, Campbell MK, Campbell MJ, Drahota AK, Giraudeau B, Reeves BC, *et al*. Revised Cochrane risk of bias tool for randomized trials (RoB 2): additional considerations for cluster-randomized trials (RoB 2 CRT). 2021.

57. Suurmond R, van Rhee H, Hak T. Introduction, comparison, and validation of Meta Essentials: A free and simple tool for meta-analysis. Research synthesis [Internet]. 2017; Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/

10.1002/jrsm.1260

58. Schünemann H. The GRADE handbook. Cochrane Collaboration; 2013.

59. Centers for Disease Control and Prevention. Telehealth interventions to improve chronic disease [Internet]. CDC. 2022 [cited 2022 Aug 25]. Available from: https://www.cdc.gov/dhdsp/pubs/telehealth.htm.

60. Guo Y, Guo J, Shi X, Yao Y, Sun Y, Xia Y, *et al.* Mobile health technology-supported atrial fibrillation screening and integrated care: A report from the mAFA-II trial long-term extension cohort. Eur J Intern Med. 2020;82:105–11.

61. Alba AC, Alexander PE, Chang J, MacIsaac J, DeFry S, Guyatt GH. High statistical heterogeneity is more frequent in meta-analysis of continuous than binary outcomes. J Clin Epidemiol. 2016 Feb;70:129–35.

62. Vogeler E, Dieterlen MT, Garbade J, Lehmann S, Jawad K, Borger MA, *et al*. Benefit of Self-Managed Anticoagulation in Patients with Left Ventricular Assist Device. Thorac Cardiovasc Surg. 2021;69(6):518–25.

63. Manotti C, Moia M, Palareti G, Pengo V, Ria L, Dettori AG. Effect of computer-aided management on the quality of treatment in anticoagulated patients: a prospective, randomized, multicenter trial of Automated PRogramfor Oral Anticoagulant Treatment (APROAT). 2001;1060–70.

64. Zhu Z, Li C, Shen J, Wu K, Li Y, Liu K, *et al*. New internet-based warfarin anticoagulation management approach after mechanical heart valve replacement: Prospective, Multicenter, randomized controlled trial. J Med Internet Res. 2021;23(8):e29529.

65. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, Diener HC, Hart R, Golitsyn S, *et al.* Apixaban in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011 Mar 3;364(9):806–17.

66. Santos IS, Goulart AC, Olmos RD, Thomas GN, Lip GYH, Lotufo PA, *et al*. Atrial fibrillation in low- and middle-income countries: a narrative review. Eur Heart J Suppl. 2020 Dec;22(Suppl O):O61–77.

67. Cox JL, Parkash R, Foster GA, Xie F, MacKillop JH, Ciaccia A, *et al*. Integrated management program advancing community treatment of atrial fibrillation (IMPACT-AF): A cluster randomized trial of a computerized clinical decision support tool. Am Heart J. 2020;224:35–46.

68. Eggebrecht L, Ludolph P, Göbel S, Panova-Noeva M, Arnold N, Nagler M, *et al*. Cost saving analysis of specialized, eHealth-based management of patients receiving oral anticoagulation therapy: Results from the thrombEVAL study. Sci Rep. 2021 Jan 28;11(1):2577.

# APÊNDICES

## Apêndice A - Estratégias de busca

### Search strategy Medline Pubmed

("Anticoagulants"[Mesh] OR (Anticoagulation Agents) OR (Agents, Anticoagulation) OR (Anticoagulant Agents) OR (Agents, Anticoagulant) OR (Anticoagulant Drugs) OR (Drugs, Anticoagulant) OR (Anticoagulant) OR (Indirect Thrombin Inhibitors) OR (Inhibitors, Indirect Thrombin) OR (Thrombin Inhibitors, Indirect) OR "Warfarin"[Mesh] OR (4-Hydroxy-3-(3-oxo-1-phenylbutyl)-2H-1-benzopyran-2-one) OR (Apo-Warfarin) OR Aldocumar OR (Gen-Warfarin) OR (Warfant) OR Coumadin OR Marevan OR (Warfarin Potassium) OR (Potassium, Warfarin) OR (Warfarin Sodium) OR (Sodium, Warfarin) OR Coumadine OR Tedicumar OR "Dabigatran "[Mesh] OR (N-((2-(((4-(aminoiminomethyl)phenyl)amino)methyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)carbonyl)-N-2-pyridinyl-beta-alanine) OR (BIBR 1048) OR Pradaxa OR (Dabigatran Etexilate) OR (Etexilate, Dabigatran) OR (Dabigatran Etexilate Mesylate) OR (Etexilate Mesylate, Dabigatran) OR (Mesylate, Dabigatran Etexilate) OR "Rivaroxaban"[Mesh] OR (5-chloro-N-(((5S)-2-oxo-3-(4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl)-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)thiophene-2-carboxamide) OR Xarelto OR (BAY 59-7939) OR (BAY 59 7939) OR (BAY 597939) "4-Hydroxycoumarins"[Mesh] OR (4 Hydroxycoumarins) OR Phenprocoumon[Mesh] OR (Phenylpropylhydroxycumarinum) OR Phenprocoumalol OR Phenprocoumarol OR Phenprogramma OR Marcoumar OR Marcumar OR Falithrom OR Liquamar OR "Acenocoumarol"[Mesh] OR Nicoumalone OR Acenocoumarin OR Sinthrome OR Synthrom OR Syncoumar OR Syncumar OR Sinkumar OR Sintrom OR (Mini-Sintrom) OR (Mini Sintrom) OR (MiniSintrom) OR "Dicumarol"[Mesh] OR Bishydroxycoumarin OR Dicoumarol OR Dicoumarin OR "Factor Xa Inhibitors"[Mesh] OR (Direct Factor Xa Inhibitors) OR Apixaban OR Edoxaban OR Betrixaban)

AND

("Telemedicine"[Mesh] OR (mobile health) OR (health, mobile) OR (health) OR (telehealth) OR (ehealth) OR Telenursing[Mesh] OR tele cardiology OR tele neurology OR "Medical Informatics"[Mesh] OR (health informatics) OR (informatics, health) OR (informatics, medical) OR (clinical informatics) OR (informatics, clinical) OR (medical computer science) OR (computer science, medical) OR (medical computer sciences) OR (science, medical computer) OR (health information technology) OR (health information technologies) OR (information technology, health) OR (technology, health information) OR (information science, medical) OR (medical information sciences) OR (medical information science) OR "Information Systems"[Mesh] OR (information system) OR (system, information) OR (systems, information) OR (information retrieval systems) OR (information retrieval system) OR (system, information retrieval) OR (systems, information retrieval) OR (ancillary information systems) OR (ancillary information systems) OR (information system, ancillary) OR (information systems, ancillary) OR (system, ancillary information) OR (systems, ancillary information) OR (emergency care information systems) OR "Remote Consultation"[Mesh] OR (consultation, remote) OR teleconsultation OR teleconsultations OR "Telephone"[Mesh] OR (telephones) OR (switchboard service) OR (service, switchboard) OR (services, switchboard) OR (switchboard services) OR "Videoconferencing"[Mesh] OR (videoconferencing) OR (videoconference) OR (videoconferences) OR telediagnosis OR telediagnosis OR "Decision Making, Computer-Assisted"[Mesh] OR (decision making, computer assisted) OR (computer-assisted decision making) OR (computer assisted decision making) OR (medical decision making, computer-assisted) OR (medical decision making, computer assisted) OR "Clinical Decision Making"[Mesh] OR (clinical decision making) OR (decision-making, clinical) OR (medical decision-making) OR (decision-making, medical) OR (medical decision making) OR (tele cardiology) OR (tele neurology) OR "digital health")

**Search strategy EMBASE**

('Telemedicine'/exp OR 'tele medicine' OR 'telenursing'/exp OR 'tele-nursing' OR 'telecardiology'/exp OR 'tele-cardiology' OR 'Medical informatics'/exp OR 'health informatics' OR 'health information technology' OR 'medical data processing' OR 'medical informatics applications' OR 'medical informatics computing' OR 'medical information technology' OR 'public health informatics' OR 'Health information systems'/exp OR 'clinical information system' OR 'clinical pharmacy information systems' OR 'health information exchange' OR 'health information management' OR 'health information manager' OR 'health information network' OR 'health information system' OR 'health information systems' OR 'IS-H med' OR 'medical information service' OR 'Information System'/exp OR 'information management' OR 'information systems' OR 'integrated advanced information

management systems' OR 'management information system' OR 'management information systems' OR 'management, information' OR 'personnel staffing and scheduling information systems' OR 'teleconsultation'/exp OR 'remote consultation' OR 'tele-consultation' OR 'telephone consultation' OR 'mobile phone'/exp OR 'cell phone' OR 'cell phones' OR 'cellphone' OR 'cellphones' OR 'cellular phone' OR 'cellular telephone' OR 'mobile telephone' OR 'Telephone'/exp OR 'dataphone' OR 'telephone line' OR 'clinical decision support system'/exp OR 'CDS system (clinical decision support system)' OR 'clinical decision support (CDS) system' OR 'clinician decision support system' OR 'decision support systems' OR 'clinical' 'videoconferencing'/exp OR 'video conference' OR 'video conferencing' OR 'videoconference' OR 'decision support system'/exp OR 'decision making, computer-assisted' OR 'decision support' OR 'decision support systems, management' OR 'decision support techniques' OR 'clinical decision making'/exp OR 'clinical decision-making' OR 'Reminder System'/exp OR 'reminder systems' OR 'Telecardiology'/exp OR 'tele-cardiology' OR 'Tele neurology' OR 'Information and communication technologies')
AND
('anticoagulant agent'/exp OR 'anti coagulant' OR 'anti coagulant agent' OR 'anti coagulant drug' OR 'anti coagulating agent' OR 'anticoagulant' OR 'anticoagulant drug' OR 'anticoagulants' OR 'anticoagulating agent' OR 'anticoagulation agent' OR 'anticoagulative agent' OR 'antithrombotic' OR 'antithrombotic agent' OR 'antithrombotic drug' OR 'oral anticoagulant' OR 'oral anticoagulant agent' OR 'Warfarin'/exp OR '1 (4 hydroxy 3 coumarinyl) 1 phenyl 3 butanone' OR '3 (alpha acetonylbenzyl) 4 hydroxycoumarin' OR '3 acetonylbenzonyl 4 hydroxy coumarinedimethylaminoethanol' OR '3 alpha phenyl beta acetylethyl 4 hydroxycoumarin' OR '3 (alpha acetonylbenzyl) 4 hydroxycoumarin' OR 'acetonylbenzylhydroxycoumarin' OR 'adoisine' OR 'aldocumar' OR 'alpha acetonylbenzyl 4 hydroxycoumarin dimethylaminoethanol' OR 'antrombin k' OR 'athrombin' OR 'athrombin k' OR 'athrombin-k' OR 'athrombine k' OR 'athrombinek' OR 'befarin' OR 'carfin' OR 'circuvit' OR 'compound 42' OR 'coumadan' OR 'coumadan sodico' OR 'coumadin' OR 'coumadin sodium' OR 'coumadine' OR 'coumafene' OR 'coumaphene' OR 'd warfarin' OR 'dagonal' OR 'dextro warfarin' OR 'farin' OR 'jantoven' OR 'kumatox' OR 'l warfarin' OR 'levo warfarin' OR 'maforan' OR 'marevan' OR 'orfarin' OR 'panwarfarin' OR 'panwarfin' OR 'potassium warfarin' OR 'prothromadin' OR 'r warfarin' OR 'simarc-2' OR 'sodium warfarin' OR 'sodium warfarinum' OR 'sofarin' OR 'tintorane' OR 'uniwarfin' OR 'wafarin' OR 'waran' OR 'warf compound 42' OR 'warfar' OR 'warfarin 2 (dimethylamino) ethanol' OR 'warfarin potassium' OR 'warfarin sodium' OR 'warfarine' OR 'warfarinum sodium' OR 'warfil 5' OR 'warfilone' OR 'warnerin' OR 'Dabigatran'/exp OR 'bibr 953; bibr953' OR 'n [ [2 [ (4 amidinoanilino) methyl] 1 methyl 5 benzimidazolyl] carbonyl] n (2 pyridyl) beta alanine' OR 'n [ [2 [ [[4 (aminoiminomethyl) phenyl] amino] methyl] 1 methyl 1h benzimidazol 5 yl] carbonyl] n (2 pyridyl) beta alanine' OR 'Rivaroxaban'/exp OR '5 chloro n [ [2 oxo 3 [4 (3 oxomorpholin 4 yl) phenyl] 1, 3 oxazolidin 5 yl] methyl] thiophene 2 carboxamide' OR '5 chloro n [ [2 oxo 3 [4 (3 oxomorpholin 4 yl) phenyl] oxazolidin 5 yl] methyl] thiophene 2 carboxamide' OR '5 chloro n [ [2 oxo 3 [4 (3 oxomorpholino) phenyl] 5 oxazolidinyl] methyl] 2 thiophenecarboxamide' OR 'bay 59 7939' OR 'bay 59-7939' OR 'bay 597939' OR 'bay59 7939' OR 'bay59-7939' OR 'bay597939' OR 'xarelto' OR '4 hydroxycoumarin derivative'/exp OR '4 hydroxycoumarins' OR '4-hydroxycoumarins' OR 'phenprocoumon'/exp OR '3 (1 phenylpropyl) 4 hydroxycoumarin' OR '3 (alpha ethylbenzyl) 4 hydroxycoumarin' OR '4 hydroxy 3 (1 phenylpropyl) coumarin' OR 'falithrom' OR 'falithrome' OR 'fenprocoumon' OR 'liquamar' OR 'marcoumar' OR 'marcumar' OR 'phenprocouman' OR 'phenprocoumarol' OR 'phenprocoumom' OR 'phenprocumarol' OR 'phenylpropylhydroxycoumarin' OR 'phenylpropyloxycoumarin' OR 'Acenocoumarol'/exp OR '3 (alpha acetonyl 4 nitrobenzyl) 4 hydroxycoumarin' OR '3 (alpha acetonyl para nitrobenzyl) 4 hydroxycoumarin' OR '3 (alpha para nitrophenyl beta acetylethyl) 4 hydroxycoumarin' OR '3 [2 acetyl 1 (para nitrophenyl) ethyl] 4 hydroxycoumarin' OR '3 [alpha (4 nitrophenyl) beta acetylethyl] 4 hydroxycoumarin' OR '3alpha (4 nitrophenyl) beta (acetylethyl) 4 oxycoumarine' OR 'acenocoumarin' OR 'acenocoumarine' OR 'acenocoumarole' OR 'acenocoumarolum' OR 'acenocumarol' OR 'acenocumarolo' OR 'acenocumerol' OR 'acenokumarin' OR 'acitrom' OR 'ascumar' OR 'coumarin g 23350' OR 'g 23, 350' OR 'g 23350' OR 'g-23, 350' OR 'g-23350' OR 'g23, 350' OR 'g2335' OR 'g23350' OR 'neo sintrom' OR 'neo-sintrom' OR 'neosintrom' OR 'neositron' OR 'nicoumalone' OR 'nicumalon' OR 'niffcoumar' OR 'nitrovarfarian' OR 'nitrowarfarin' OR 'sincoumar' OR 'sincumar' OR 'sinkumar' OR 'sinthrom' OR 'sinthrome' OR 'sintrom' OR 'sintroma' OR 'sintron' OR 'syncoumar' OR 'syncumar' OR 'syntrom' OR 'trombostop' OR 'zotil' OR 'Dicumarol'/exp OR '3, 3 methylenebis (4 hydroxy 1, 2 benzopyrone)' OR '3, 3 methylenebis (4 hydroxycoumarin)' OR 'bis hydroxycoumarin' OR 'biscumarolum' OR 'bishydroxy coumarin' OR 'bishydroxycoumarin' OR 'bishydroxycumarin' OR 'cumaphos' OR 'cumarene' OR 'cumid' OR 'dicoumarin' OR 'dicoumarine' OR 'dicuman' OR 'dicumarol' OR 'dicumol' OR 'discoumarol' OR 'dufalone' OR 'embolin' OR 'kumoran' OR 'melitoxin' OR 'temparin' OR 'blood clotting factor 10a inhibitor'/exp OR 'blood clotting factor xa

inhibitor' OR 'direct factor Xa inhibitor' OR 'direct factor Xa inhibitors' OR 'factor Xa inhibitor' OR 'factor Xa inhibitors' OR 'apixaban'/exp OR '1 (4 methoxyphenyl) 7 oxo 6 [4 (2 oxopiperidin 1 yl) phenyl] 4, 5, 6, 7 tetrahydro 1h pyrazolo [3, 4 c] pyridine 3 carboxamide' OR '4, 5, 6, 7 tetrahydro 1 (4 methoxyphenyl) 7 oxo 6 [4 (2 oxo 1 piperidinyl) phenyl] 1h pyrazolo [3, 4 c] pyridine 3 carboxamide' OR 'bms 562247' OR 'bms 562247 01' OR 'bms 562247-01' OR 'bms562247' OR 'bms562247 01' OR 'bms562247-01' OR 'eliques' OR 'eliquis' OR 'Edoxaban' OR 'du 176' OR 'du 176b' OR 'du176' OR 'du176b' OR 'edoxaban tosilate' OR 'edoxaban tosilate hydrate' OR 'edoxaban tosylate' OR 'edoxaban tosylate hydrate' OR 'endoxaban' OR 'lixiana' OR 'n (5 chloro 2 pyridinyl) n [4 (n, n dimethylcarbamoyl) 2 (5 methyl 4, 5, 6, 7 tetrahydrothiazolo [5, 4 c] pyridine 2 carboxamido) cyclohexyl] oxamide' OR 'roteas' OR 'savaysa' OR 'Betrixaban'/exp OR 'bevyxxa' OR 'dexxience' OR 'n (5 chloro 2 pyridinyl) 2 [4 (n, n dimethylcarbamimidoyl) benzamido] 5 methoxybenzamide' OR 'n (5 chloropyridin 2 yl) 2 [ [4 (n, n dimethylcarbamimidoyl) benzoyl] amino] 5 methoxybenzamide' OR 'prt 054021' OR 'prt054021')

**Search strategy Cochrane**

| ID | Search Hits |
|---|---|
| #1 | MeSH descriptor: [Telenursing] explode all trees 30 |
| #2 | MeSH descriptor: [Medical Informatics] explode all trees 9757 |
| #3 | MeSH descriptor: [Medical Informatics Applications] explode all trees 9696 |
| #4 | MeSH descriptor: [Health Information Systems] explode all trees 11 |
| #5 | MeSH descriptor: [Information Systems] explode all trees 2256 |
| #6 | MeSH descriptor: [Remote Consultation] explode all trees 374 |
| #7 | MeSH descriptor: [Decision Support Systems, Clinical] explode all trees 350 |
| #8 | MeSH descriptor: [Electronic Health Records] explode all trees 337 |
| #9 | MeSH descriptor: [Artificial Intelligence] explode all trees 994 |
| #10 | MeSH descriptor: [Patient Portals] explode all trees 8 |
| #11 | MeSH descriptor: [Videoconferencing] explode all trees 187 |
| #12 | MeSH descriptor: [Decision Making, Computer-Assisted] explode all trees 5173 |
| #13 | MeSH descriptor: [Clinical Decision-Making] explode all trees 185 |
| #14 | MeSH descriptor: [Reminder Systems] explode all trees 893 |
| #15 | MeSH descriptor: [Anticoagulants] explode all trees 4474 |
| #16 | MeSH descriptor: [Warfarin] explode all trees 1581 |
| #17 | MeSH descriptor: [Dabigatran] explode all trees 266 |
| #18 | MeSH descriptor: [Rivaroxaban] explode all trees 423 |
| #19 | MeSH descriptor: [4-Hydroxycoumarins] explode all trees 1788 |
| #20 | MeSH descriptor: [Phenprocoumon] explode all trees 105 |
| #21 | MeSH descriptor: [Acenocoumarol] explode all trees 129 |
| #22 | MeSH descriptor: [Dicumarol] explode all trees 22 |
| #23 | MeSH descriptor: [Factor Xa Inhibitors] explode all trees 502 |
| #24 | Apixaban 910 |
| #25 | Edoxaban 577 |
| #26 | Betrixaban 118 |
| #27 | Telecardiology 34 |
| #28 | Tele cardiology 45 |
| #29 | Information and communication technologies 564 |
| #30 | Tele neurology 26 |
| #31 | Teleneurology 2 |
| #33 | #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 9786 |
| #34 | #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 2877 |
| #35 | #11 OR #12 OR #13 OR #14 |
| #36 | #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 |
| #37 | #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 |
| #38 | #33 OR #34 OR #35 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR 31 |
| #39 | #36 OR #37 |
| #40 | #38 AND #39 |

**Search strategy LILACS**

(("Telemedicine") OR ("Telemedicina") OR ("Telemedicina") OR ("Connected Health") OR ("Digital Health") OR ("Health 2.0") OR ("Health Tele-Services") OR ("Health Teleservices") OR ("Health, Mobile") OR ("Medicine 2.0") OR ("Mobile Health") OR ("Pervasive Computing Technologies for Healthcare") OR ("Pervasive Health") OR ("Telecare") OR ("Telecure") OR ("Telehealth") OR ("Teleservices in the Health Sector") OR ("Ubiquitous Health") OR ("eHealth") OR ("mHealth") OR

("mHealth Alliance") OR ("u-Health") OR ("Telenursing") OR ("Teleenfermería") OR ("Telenfermagem") OR ("Medical Informatics") OR ("Informática Médica") OR ("Informática Médica") OR ("Clinical Informatics") OR ("Computer Science, Medical") OR ("Health Informatics") OR ("Health Information Technologies") OR ("Health Information Technology") OR ("Informatics, Clinical") OR ("Informatics, Health") OR ("Informatics, Medical") OR ("Information Science, Medical") OR ("Information Technology, Health") OR ("Medical Computer Science") OR ("Medical Computer Sciences") OR ("Medical Information Science") OR ("Medical Information Sciences") OR ("Science, Medical Computer") OR ("Technology, Health Information") OR ("Information Systems") OR ("Sistemas de Información") OR ("Sistemas de Informação") OR ("Ancillary Information System") OR ("Ancillary Information Systems") OR ("Emergency Care Information Systems") OR ("Information Retrieval System") OR ("Information Retrieval Systems") OR ("Information System") OR ("Information System, Ancillary") OR ("Information Systems, Ancillary") OR ("System, Ancillary Information") OR ("System, Information") OR ("System, Information Retrieval") OR ("Systems, Ancillary Information") OR ("Systems, Information") OR ("Systems, Information Retrieval") OR ("Remote Consultation") OR ("Consulta Remota") OR ("Consulta Remota") OR ("Asynchronous Teleconsultation") OR ("Consultation, Remote") OR ("Synchronous Teleconsultation") OR ("Teleconsultation") OR ("Teleconsultations") OR ("Telephone") OR ("Teléfono") OR ("Telefone") OR ("Fixed-Line") OR ("Home Phone") OR ("Land Line") OR("Land-Line") OR ("Landline") OR ("Service, Switchboard") OR ("Services, Switchboard") OR ("Switchboard Service") OR ("Switchboard Services") OR ("Telephone Call") OR ("Telephone Calls") OR ("Telephones") OR ("Wireline") OR ("Videoconferencing") OR ("Videoconferencia") OR ("Videoconferência") OR ("Videoconference") OR ("Videoconferences") OR ("Videoconferencings") OR ("Decision Making, Computer-Assisted") OR ("Toma de Decisiones Asistida por Computador") OR ("Tomada de Decisões Assistida por Computador") OR ("Computer Assisted Decision Making") OR ("Computer-Assisted Decision Making") OR ("Decision Making, Computer Assisted") OR ("Medical Decision Making, Computer Assisted") OR ("Medical Decision Making, Computer-Assisted") OR ("Clinical Decision-Making") OR ("Toma de Decisiones Clínicas") OR ("Tomada de Decisão Clínica") OR ("Clinical Decision Making") OR ("Decision-Making, Clinical") OR ("Decision-Making, Medical") OR ("Medical Decision Making") OR ("Medical Decision-Making"))

AND

(("Anticoagulants") OR ("Anticoagulantes") OR ("Anticoagulantes") OR ("Agents, Anticoagulant") OR ("Agents, Anticoagulation") OR ("Anticoagulant") OR ("Anticoagulant Agents") OR ("Anticoagulant Drugs") OR ("Anticoagulation Agents") OR ("Drugs, Anticoagulant") OR ("Indirect Thrombin Inhibitors") OR ("Inhibitors, Indirect Thrombin") OR ("Thrombin Inhibitors, Indirect") OR ("Warfarin") OR ("Warfarina") OR ("Varfarina") OR ("4-Hydroxy-3-(3-oxo-1-phenylbutyl)-2H-1-benzopyran-2-one") OR ("Aldocumar") OR ("Apo-Warfarin") OR ("Coumadin") OR ("Coumadine") OR ("Gen-Warfarin") OR ("Marevan") OR ("Potassium, Warfarin") OR ("Sodium, Warfarin") OR ("Tedicumar") OR ("Warfant") OR ("Warfarin Potassium") OR ("Warfarin Sodium") OR ("Dabigatran") OR ("Dabigatrán") OR ("Dabigatrana") OR ("BIBR 1048") OR ("Dabigatran Etexilate") OR ("Dabigatran Etexilate Mesylate") OR ("Etexilate Mesylate, Dabigatran") OR ("Etexilate, Dabigatran") OR ("Mesylate, Dabigatran Etexilate") OR ("N-((2-(((4-(aminoiminomethyl)phenyl)amino)methyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)carbonyl)-N-2-pyridinyl-beta-alanine") OR ("Pradaxa") OR ("Rivaroxaban") OR ("Rivaroxabán") OR ("Rivaroxabana") OR ("5-chloro-N-(((5S)-2-oxo-3-(4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl)-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)thiophene-2-carboxamide") OR ("BAY 59 7939") OR ("BAY 59-7939") OR ("BAY 597939") OR ("Xarelto ") OR ("4-Hydroxycoumarins") OR ("4-Hidroxicumarinas") OR ("4-Hidroxicumarinas") OR ("4 Hydroxycoumarins") OR ("Phenprocoumon") OR ("Fenprocumón") OR ("Femprocumona") OR ("Falithrom") OR ("Liquamar") OR ("Marcoumar") OR ("Marcumar") OR ("Phenprocoumalol") OR ("Phenprocoumarol") OR ("Phenprogramma") OR ("Phenylpropylhydroxycumarinum") OR ("Acenocoumarol") OR ("Acenocumarol") OR ("Acenocumarol") OR ("Acenocoumarin") OR ("Mini Sintrom") OR ("Mini-Sintrom") OR ("MiniSintrom") OR ("Nicoumalone") OR ("Sinkumar") OR ("Sinthrome") OR ("Sintrom") OR ("Syncoumar") OR ("Syncumar") OR ("Synthrom") OR ("Dicumarol") OR ("Dicumarol") OR ("Dicumarol") OR ("Bishydroxycoumarin") OR ("Dicoumarin") OR ("Dicoumarol") OR ("Factor Xa Inhibitors") OR ("Inhibidores del Factor Xa") OR ("Inibidores do Fator Xa") OR ("Direct Factor Xa Inhibitors") )

**Seach strategy Google Scholar**

Anticoagulation

AND

(telemedicine OR "health information system" OR "Decision support system" OR "Remote Consultation" OR "Medical informatics" OR telehealth)

## Apêndice B – Análise descritiva de custos

### Costs

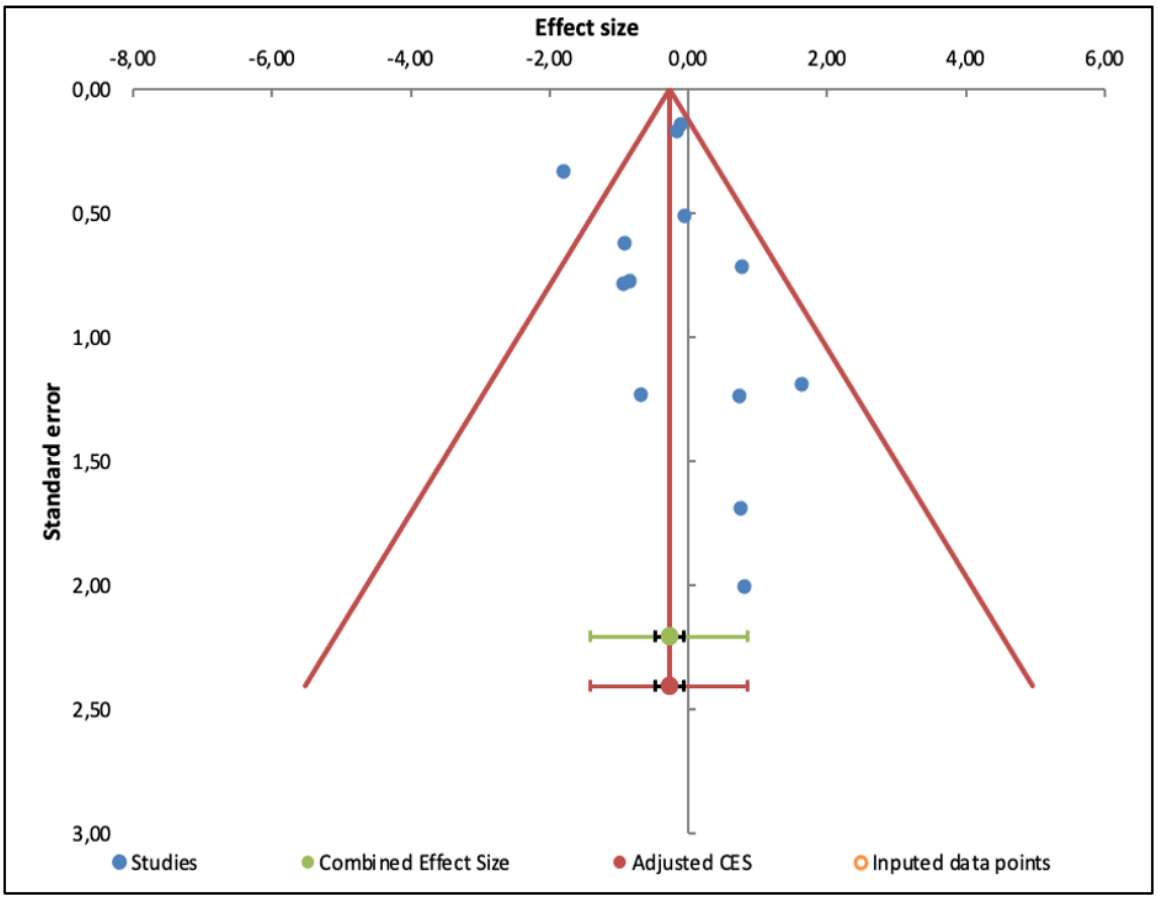
Only five of the studies included in this systematic review mentioned cost comparisons between telemedicine and control groups. Matchar et al[20] found that telemedicine intervention associated with self-testing resulted in higher costs, although not significantly different from those in the usual care group (difference, $1,249; 95% CI, −1,205 to 3,703; P = 0.32). An economic analysis by Fitzmaurice[13] also detected a higher cost in the telemedicine group, which costs on average approximately $160 per patient per year more than usual care. The excess costs mainly resulted from capital investment in equipping clinics and the higher frequency of testing found within the telemedicine practices. Fitzmaurice (1996)[23] showed a higher cost in the telemedicine group due to the purchase of the software, which was offset by the savings that resulted from the reduction in outpatient hospital visits. In Fitzmaurice's 2002 trial[34], the mean cost per patient-year in the intervention arm was £425 compared with £90 for patients in the control arm ($p < 0.001$). Intervention costs were based on capital costs and running costs of the equipment, quality control, training, and support from the practice.

A recently published cost analysis of the ThrombEVAL study[52] also showed that direct costs were increased in the telemedicine arm (€311 per patient-year versus €101 per patient-year in usual care) but the intervention resulted in a reduction of hospitalizations, which led to an important reduction in healthcare expenditures. Hospitalization costs were €3,261 per patient-year in the usual care group and €683 per patient-year in the Telemedicine group.

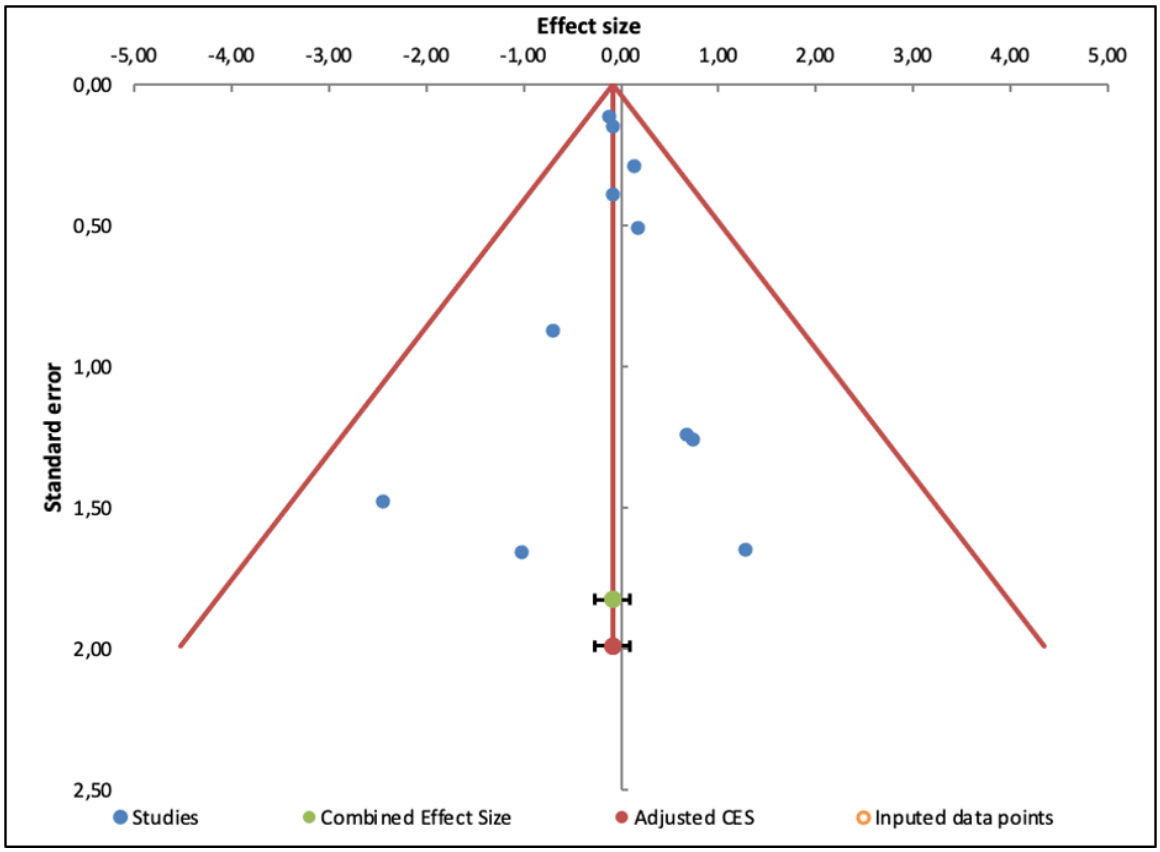
## Apêndice C – Análise de viés de publicação

### Figure S1: Funnel plots for different outcomes

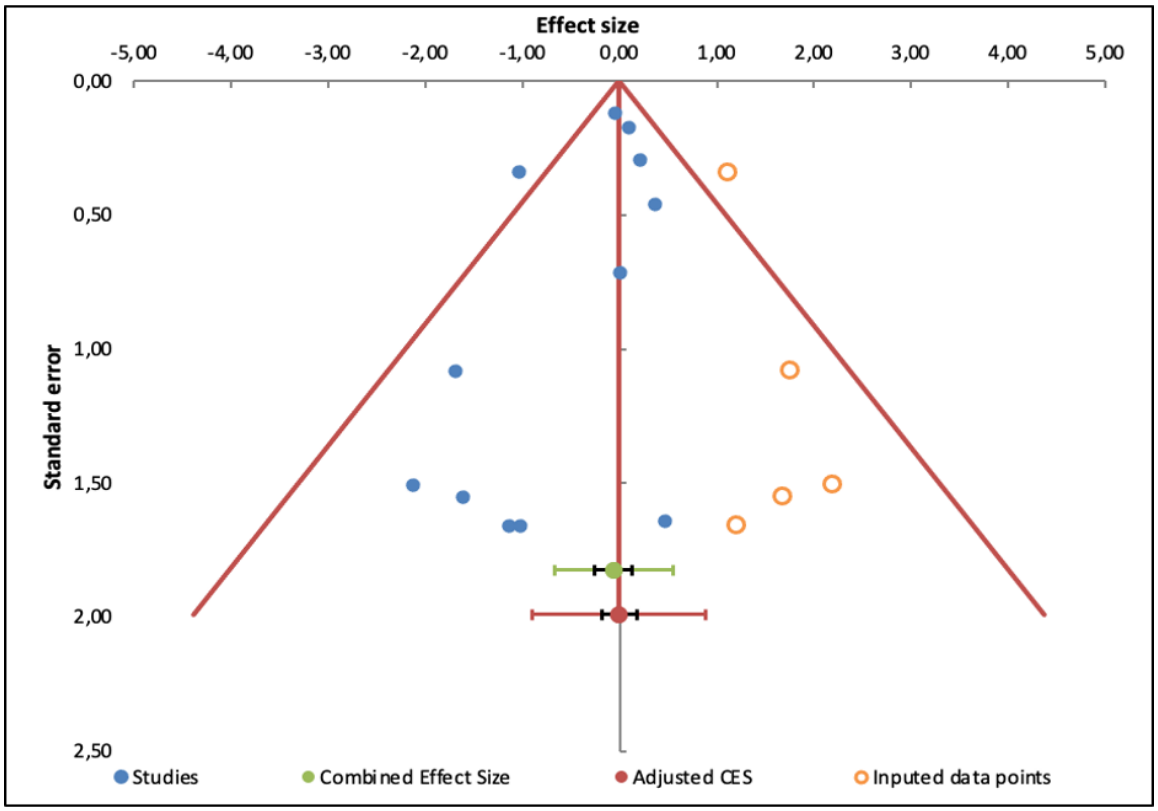
#### A. Total thromboembolic events



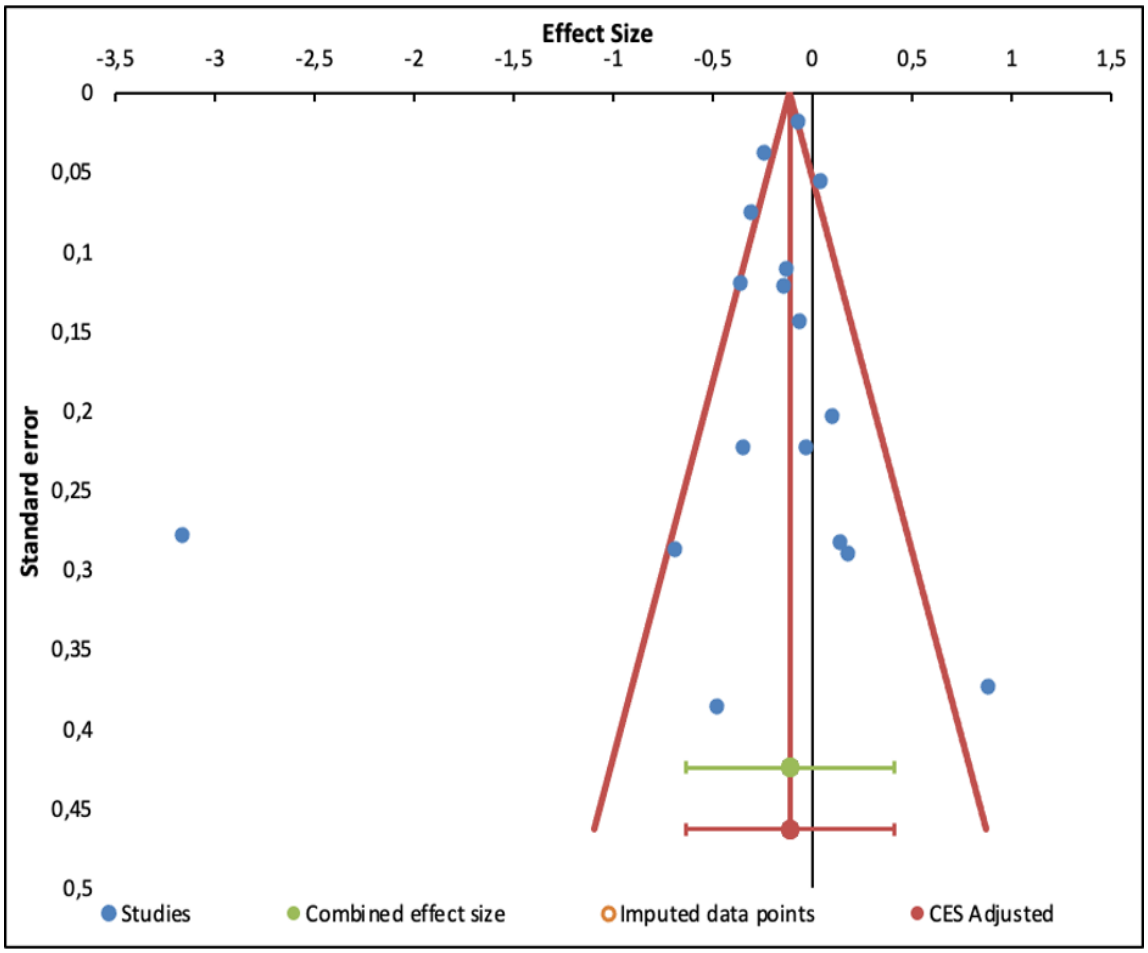
**B. Major Bleeding**




**All-cause death**



### D. Time in therapeutic range (TTR)

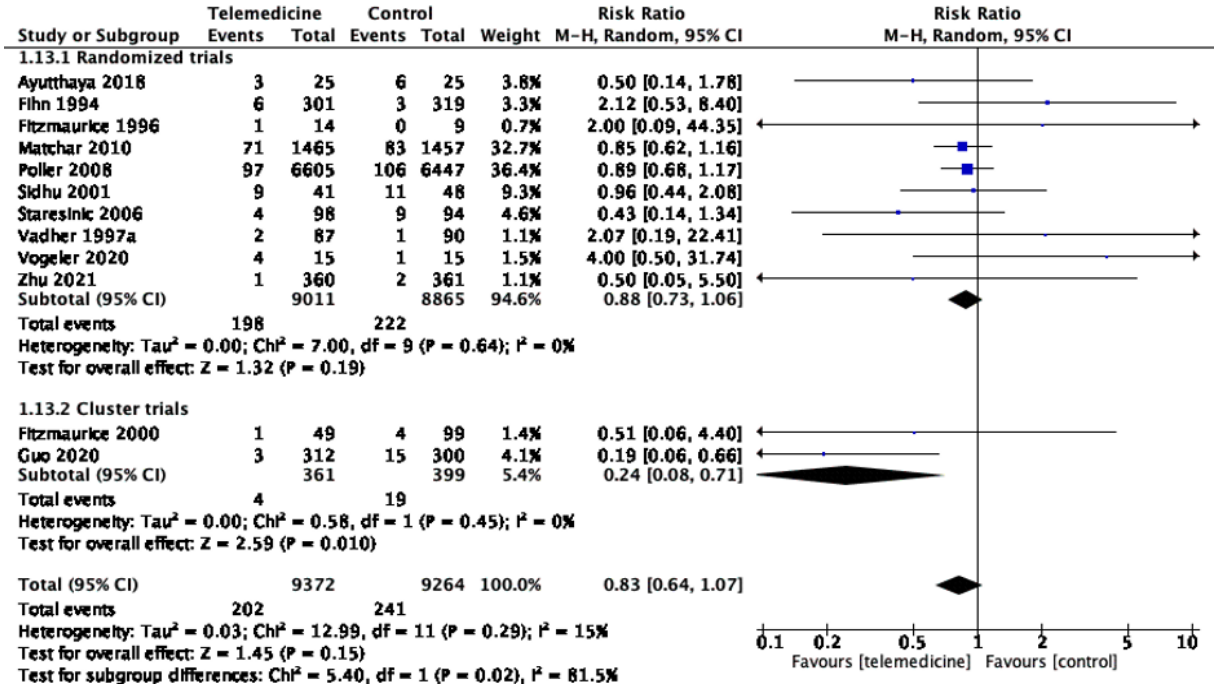



### Table S1: Publication Bias Analysis

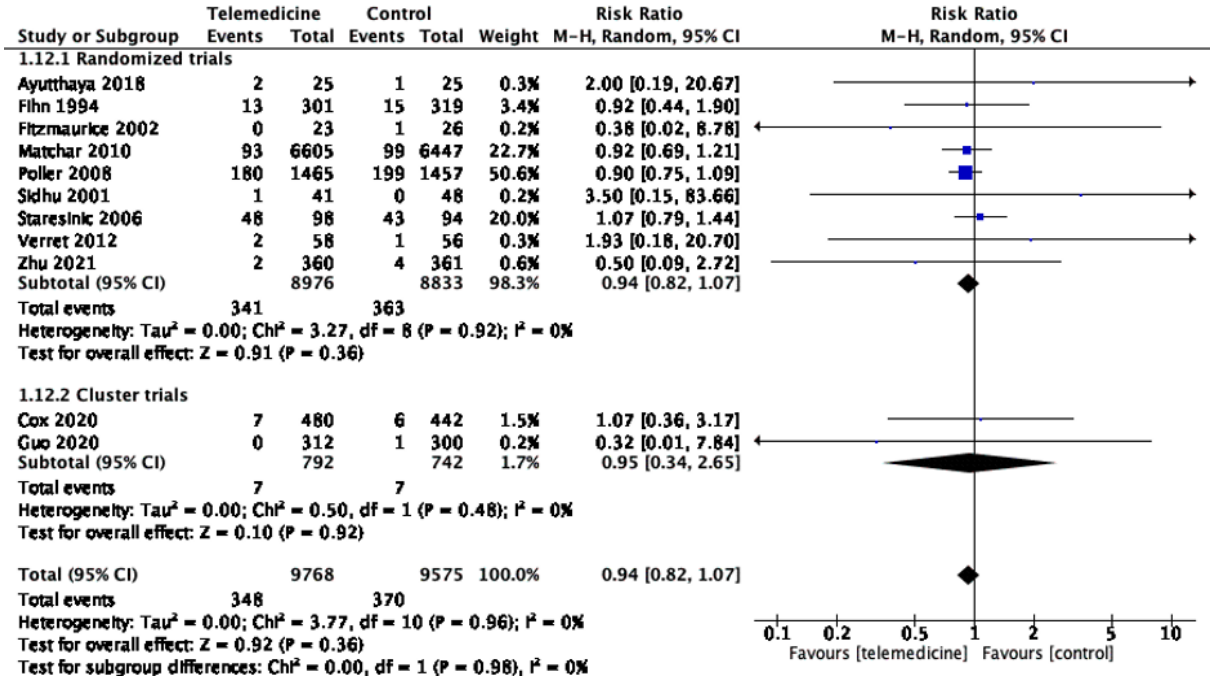
| | Egger Regression - p value | Trim and Fill - number of missing studies |
|---|---|---|
| **Total Thromboembolic Events** | 0.965 | 0 |
| **Major Bleeding** | 0.928 | 0 |
| **All-cause death** | 0.135 | 5 |
| **Time in therapeutic range** | 0.251 | 0 |

**Apêndice D – Análise de sensibilidade: ajuste dos resultados de estudos em *cluster* utilizando-se coeficiente de correlação intracluster de 0,05**

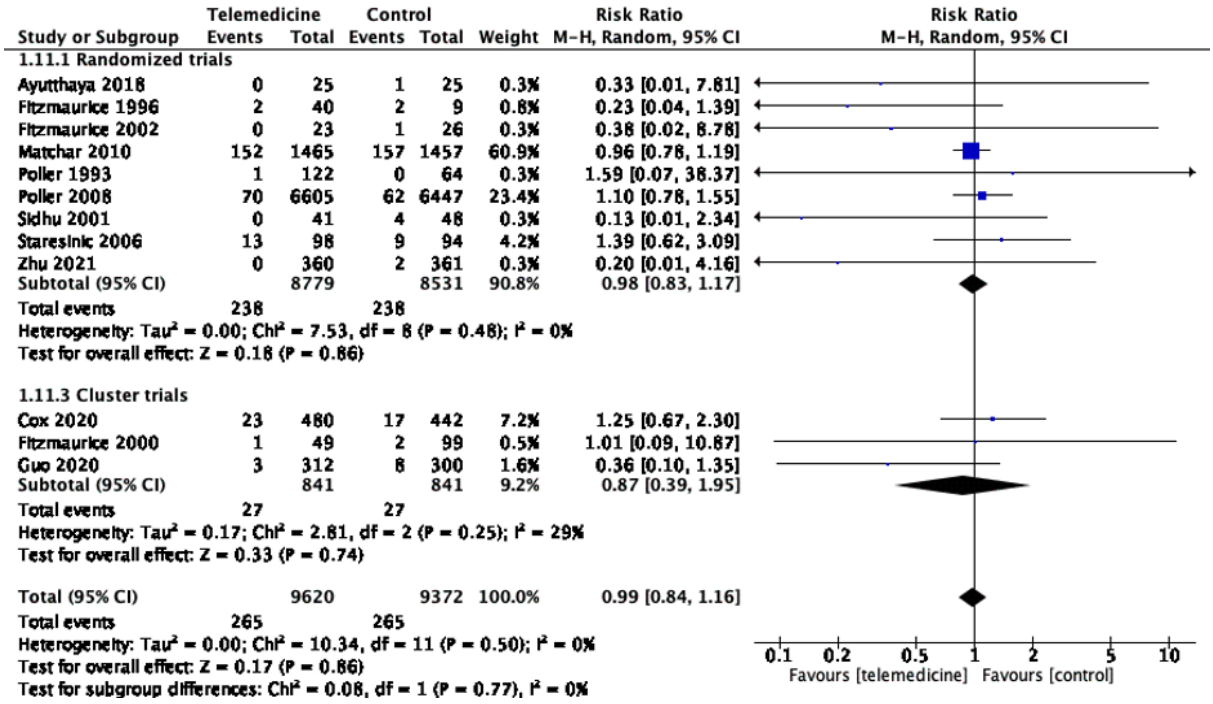
## A. Total thromboembolic events




## B. Major bleeding



## All-cause death




## C. Time in therapeutic range

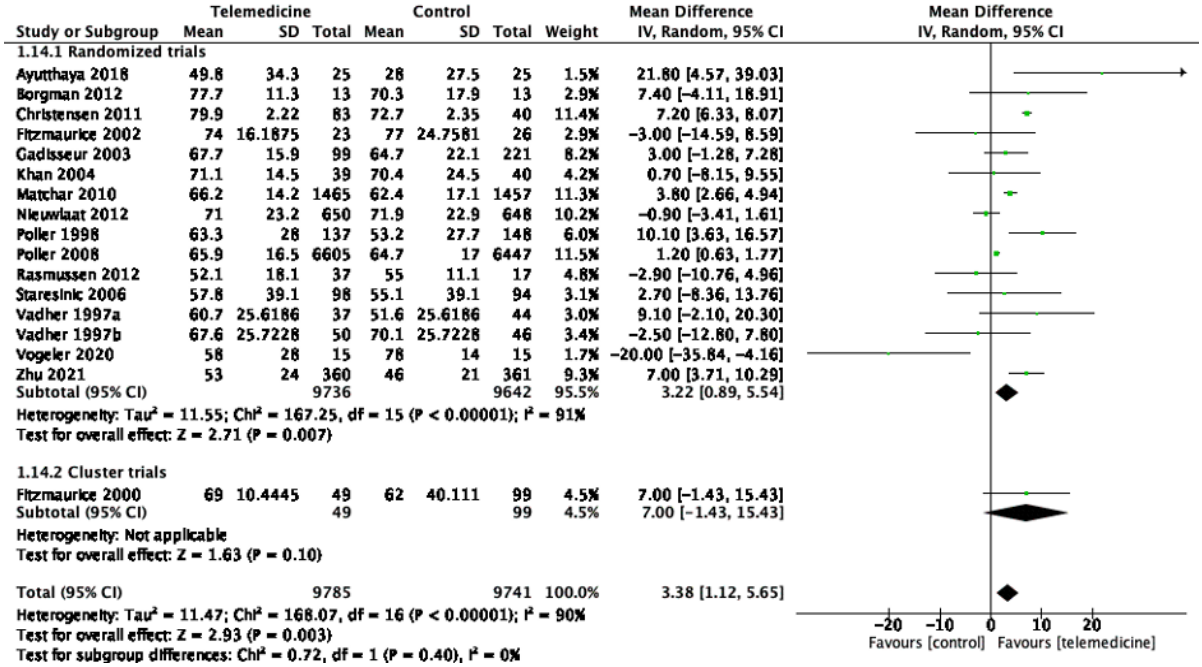



**Figure S2:** Forest plots of the comparison: Telemedicine interventions versus usual care. Sensitivity analysis with cluster studies data adjusted using an intracluster correlation coefficient of 0.05. Outcomes: A. Total thromboembolic events B. Major bleeding C. Death D. Time in therapeutic range.

**Apêndice E – Protocolos registrados na Plataforma PROSPERO: primeira versão (abril/2020) e última versão (agosto/2022).**