

Desafios na Realização de Estudos de Evidências do Mundo Real em Países de Renda Média-Baixa: O Estudo EdoBRA

Challenges in Performing Real-World Evidence Studies in Low-Middle Income Countries: the EdoBRA Study

Ayrton Roberto Massaro¹ 

Hospital Sírio-libanês – Neurologia,¹ São Paulo, SP – Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Efetividade e Segurança da Edoxabana nos Cuidados Clínicos de Rotina de Pacientes com Fibrilação Atrial no Brasil: Estudo Prospectivo de Acompanhamento de 1 Ano – EdoBRA

Em 1991, Wolf et al. no estudo de Framingham demonstraram que a fibrilação atrial (FA) constitui um fator de risco independente para acidente vascular cerebral (AVC) isquêmico.¹ Hart et al., em uma metanálise, confirmaram a eficácia da varfarina na redução do risco de AVC em 64% em pacientes com FA.² Observou-se um ligeiro aumento na hemorragia extracraniana grave, o que não impactou a eficácia geral. Farmacocinética imprevisível, interações e necessidades de monitoramento do INR limitaram o uso da varfarina. Em países de baixa e média renda, como o Brasil, as disparidades socioeconômicas afetaram o uso da varfarina em pacientes com FA.³

Os anticoagulantes orais diretos (ACODs) foram introduzidos para superar as barreiras associadas à varfarina. Todos os ACODs demonstraram forte prevenção de AVC em comparação com a varfarina. A edoxabana, no estudo ENGAGE AF-TIMI 48, não foi inferior à varfarina em segurança e foi superior na prevenção de AVC hemorrágico.⁴ Pacientes latino-americanos apresentaram taxas de hemorragia e mortalidade mais elevadas em comparação com outras regiões.⁵ Além disso, considerações sobre custo, monitoramento renal, ACODs em subpopulações com FA e agentes de reversão para hemorragia destacam a importância de adaptar a terapia com base nos riscos específicos do paciente.

O século XXI testemunhou um progresso substancial no tratamento do AVC isquêmico agudo por meio de técnicas diagnósticas aprimoradas. A eficácia do tratamento do AVC agudo exigiu centros especializados, beneficiando pacientes em vários estágios da doença, incluindo a prevenção, onde as famílias participam de programas multidisciplinares. O aumento da longevidade global, devido à melhoria dos cuidados de saúde, resultou na sobrevivência de pacientes com condições cardiovasculares

diferentes das gerações anteriores, frequentemente com múltiplas comorbidades. Portanto, o risco e a gravidade dos sintomas de FA aumentam com as comorbidades, sugerindo que a prevenção do AVC pode ser mais eficaz se forem abordadas etiologias concorrentes em pacientes com AVC com FA.⁶

A tomada de decisão clínica para FA atualmente depende da classificação binária. No entanto, o desenvolvimento de conceitos para subgrupos de FA pode melhorar a comparabilidade dos resultados em ensaios clínicos. A carga de FA, definida como o tempo gasto em FA durante o monitoramento, é recomendada para avaliação de risco e decisões de tratamento em condições relacionadas à FA, comparando-a com eventos cardiovasculares adversos graves.⁷ Ainda não se sabe se o menor risco de AVC em pacientes com FA pós-AVC justifica diferentes limiares de carga de FA para anticoagulação em comparação à prevenção primária.⁸ Portanto, avaliar a carga de FA em relação à relação risco-benefício é crucial para revisar os achados recentes na epidemiologia de pacientes com FA.⁷

Nesta edição do ABC Cardiol, Précoma et al.⁹ apresentamos o estudo EdoBRA, uma investigação prospectiva conduzida em 30 centros brasileiros que avaliou a edoxabana em pacientes com FA ao longo de 1 ano. De 713 pacientes, 590 concluíram o estudo. A taxa de descontinuação do tratamento foi de 21%, superior à de outros estudos de edoxabana em contexto real, o que pode afetar a interpretação dos desfechos.¹⁰ O estudo incluiu pacientes em uso de edoxabana por 14 a 90 dias antes do recrutamento, introduzindo viés de seleção ao excluir descontinuações precoces.⁹ Não houve um cronograma específico para avaliação de prontuários com dados ausentes, particularmente para depuração de creatinina.

Eventos adversos foram o principal motivo da descontinuação, com restrições financeiras também contribuindo. Esses achados apresentam limitações, incluindo o impacto da COVID-19. O estudo carece de uma análise de custo-efetividade, o que é particularmente relevante em um país onde fatores socioeconômicos impactam significativamente o acesso à saúde.⁹ A omissão de variáveis críticas pelo estudo limita sua compreensão do impacto socioeconômico na população.

A população do estudo era jovem, predominantemente masculina, não branca e sem plano de saúde, com altas taxas de comorbidades, especialmente insuficiência cardíaca e AVC, refletindo pacientes complexos do mundo real.⁹ A

Palavras-chave

Fibrilação Atrial; Inibidores do Fator Xa; Acidente Vascular Cerebral

Correspondência: Ayrton Roberto Massaro •

Hospital Sírio-libanês – Neurologia – Rua Pais de Araujo, 29 cj 94. CEP 04531-940, São Paulo, SP – Brasil

E-mail: ayrton.massaro@gmail.com

Artigo recebido em 14/05/2025, revisado em 21/05/2025, aceito em 21/05/2025

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20250353>

população era predominantemente do Nordeste do Brasil, o que limitou a generalização dos resultados. Esse perfil confirma os achados sobre as características da carga de FA em países com disparidades socioeconômicas, como países de baixa e média renda LMIC (ELSA).¹¹ Nessas regiões, quando comparadas a países de alta renda, a doença tende a se manifestar mais precocemente e está associada a uma alta concentração de fatores de risco vascular, que facilitam a ocorrência de comorbidades vasculares adicionais.

A baixa incidência de eventos cardiovasculares e hemorrágicos neste estudo, apesar da população de alto risco, sugere que o edoxaban pode ser particularmente eficaz e seguro para esta coorte, conforme demonstrado anteriormente entre pacientes com latino-americanos no estudo ENGAGE AF-TIMI 48.^{5,9} No entanto, essas descobertas exigem interpretação cautelosa, considerando as implicações de um período de acompanhamento limitado a apenas um ano para uma condição crônica como a FA.

Referências

1. Wolf PA, D'Agostino RB, Belanger AJ, Kannel WB. Probability of Stroke: A Risk Profile from the Framingham Study. *Stroke*. 1991;22(3):312-8. doi: 10.1161/01.str.22.3.312.
2. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-Analysis: Antithrombotic Therapy to Prevent Stroke in Patients who Have Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Ann Intern Med*. 2007;146(12):857-67. doi: 10.7326/0003-4819-146-12-200706190-00007.
3. Fornari LS, Calderaro D, Nassar IB, Lauretti C, Nakamura L, Bagnatori R, et al. Misuse of Antithrombotic Therapy in Atrial Fibrillation Patients: Frequent, Pervasive and Persistent. *J Thromb Thrombolysis*. 2007;23(1):65-71. doi: 10.1007/s11239-006-9012-9.
4. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, et al. Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2013;369(22):2093-104. doi: 10.1056/NEJMoa1310907.
5. Corbalán R, Nicolau JC, López-Sendon J, García-Castillo A, Botero R, Sotomora G, et al. Edoxaban versus Warfarin in Latin American Patients with Atrial Fibrillation: The ENGAGE AF-TIMI 48 Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(13):1466-75. doi: 10.1016/j.jacc.2018.07.037.
6. Zietz A, Polymeris AA, Helfenstein F, Schaedelin S, Hert L, Wagner B, et al. The Impact of Competing Stroke Etiologies in Patients with Atrial Fibrillation. *Eur Stroke J*. 2023;8(3):703-11. doi: 10.1177/23969873231185220.
7. Romoli M, Urbinati G, Tudisco V, Toscano A, Eusebi P, Giammello F, et al. Risk of Recurrent Stroke, Mortality, and Intracerebral Hemorrhage in Patients with Atrial Fibrillation Detected Before or after a Stroke. *Neurology*. 2025;104(6):e213426. doi: 10.1212/WNL.00000000000213426.
8. Doehner W, Boriani G, Potpara T, Blomstrom-Lundqvist C, Passman R, Sposato LA, et al. Atrial Fibrillation Burden in Clinical Practice, Research, and Technology Development: A Clinical Consensus Statement of the European Society of Cardiology Council on Stroke and the European Heart Rhythm Association. *Europace*. 2025;27(3):euaf019. doi: 10.1093/europace/euaf019.
9. Precoma DB, Silva RP, Passos LCS, Conrado Roberto Hoffman Filho CR,4 Silveira FS, et al. Effectiveness and Safety of Edoxaban in the Routine Clinical Care of Atrial Fibrillation Patients in Brazil: Prospective 1-Year Follow-Up Study – EdoBRA. *Arq Bras Cardiol*. 2025; 122(4):e20240589. DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20240589i>.
10. De Caterina R, Unverdorben M, Chen C, Choi EK, Koretsune Y, Morrone D, et al. Two-Year Follow-Up of Patients with Atrial Fibrillation Receiving Edoxaban in Routine Clinical Practice: Results from the Global ETNA-AF Program. *Clin Cardiol*. 2025;48(3):e70091. doi: 10.1002/clc.70091.
11. Boccalon B, Foppa M, Brant LCC, Pinto MM Filho, Ribeiro AL, Duncan BB, et al. Characteristics Associated with Prevalent Atrial Fibrillation and Risk Profile for Incident Atrial Fibrillation an Elderly Population from ELSA-Brasil. *Arq Bras Cardiol*. 2025;122(1):e20240487. doi: 10.36660/abc.20240487.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons