

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA**

ANDRÉ MOREIRA NICOLAU

**Avaliação do impacto da fragilidade e da troca de anticoagulantes em pacientes idosos
com fibrilação atrial: uma análise do banco de dados COMBINE-AF**

**São Paulo
2026**

ANDRÉ MOREIRA NICOLAU

Avaliação do impacto da fragilidade e da troca de anticoagulantes em pacientes idosos com fibrilação atrial: uma análise do banco de dados COMBINE-AF

Versão Original

Tese apresentada à Faculdade de Medicina Da
Universidade de São Paulo para obtenção do título de
Doutor em Ciências.

Programa de Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. Maurício Ibrahim Scanavacca

Coorientador: Prof. Dr. Robert Patrick Giugliano

São Paulo

2026

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Nicolau, Andre Moreira

Avaliação do impacto da fragilidade e da troca de anticoagulantes em pacientes idosos com fibrilação atrial : uma análise do banco de dados COMBINE-AF / Andre Moreira Nicolau; Mauricio Ibrahim Scanavacca, orientador; Robert Patrick Giugliano , coorientador. -- São Paulo, 2026.

Tese (Doutorado) -- Programa de Cardiologia. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 2026.

1.Fibrilação atrial 2.Fragilidade 3.Anticoagulantes 4.Metanálise
I.Scanavacca, Mauricio Ibrahim , orient. II.Giugliano , Robert Patrick, coorient. III.Título

USP/FM/DBD-198/26

Responsável: Daniela Amaral Barbosa, CRB-8 7533

Nicolau AM. Avaliação do impacto da fragilidade e da troca de anticoagulantes em pacientes idosos com fibrilação atrial: uma análise do banco de dados COMBINE-AF. [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2026

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____
Instituição: _____
Julgamento: _____

Prof. Dr. _____
Instituição: _____
Julgamento: _____

Prof. Dr. _____
Instituição: _____
Julgamento: _____

DEDICATÓRIA

Ao meu pai Nicolau, por ser o maior exemplo de dedicação, amor e ética na medicina e na pesquisa. Por ser um norte a seguir e uma referência em todos os aspectos da vida. Por ter ajudado a moldar a cardiologia que posso exercer hoje.

Ao meu irmão Michel, exemplo de pesquisador e professor.

Às mulheres da minha vida:

- À minha mãe Celia, que tornou tudo isso possível para todos nós. Por ter sido nosso alicerce por toda a vida. Meu maior amor.

- À minha filha Alice, que já nasceu em meio a tudo isso. Minha fonte de energia, inspiração e vontade de ajudar na construção de algo melhor

- À minha amada esposa Aline. Minha parceira inabalável e apoiadora incondicional. Por ser um porto seguro em meio ao caos. Por me dar clareza e direção. Por ser uma esposa amorosa, uma mãe dedicada e uma companheira constante.

Obrigado por nos trazer até aqui.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador Prof. Maurício Scanavacca, pela orientação, paciência e suporte durante todo o processo.

Ao meu coorientador Prof. Dr. Robert P. Giugliano, que me abraçou ainda na faculdade e pavimentou, com muita paciência, minha trajetória acadêmica.

Ao Instituto do Coração, seus pacientes e seus mestres. Essa que é minha casa há anos e que me formou cardiologista, intervencionista e cientista.

NORMALIZAÇÕES ADOTADA

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Estrutura e apresentação: Diretrizes para Apresentação de Dissertação e Teses da USP - Parte IV Vancouver. Elaborado por Vania Martins Bueno de Oliveira Funaro, Maria Cláudia Pestana, Maria Cristina Cavarette Dziabas, Eliana Maria Garcia, Maria Fátima dos Santos, Maria Marta Nascimento e Suely Campos Cardoso. 3a ed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação/Faculdade de Medicina da USP; 2016.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

Nomes das estruturas anatômicas baseados na Terminologia Anatômica, aprovada em 1998 e traduzida pela Comissão de Terminologia Anatômica da Sociedade Brasileira de Anatomia - CTA-SBA. 1a ed. (Brasileira) São Paulo, Editora Manole; 2001.

Vocabulário ortográfico da língua portuguesa, 5a edição, 2009, elaborado pela Academia Brasileira de Letras, em consonância com o Acordo Ortográfico da Língua Portuguesa, promulgado pelo decreto no 6.583/2008.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – FI-18 e sua comparação com o Groningen Frailty Indicator (GFI)	28
Tabela 2 – Características basais das populações “Teste” vs. “Não-teste”	36
Tabela 3 – Desfechos de eficácia no COMBINE-AF	39
Tabela 4 – Desfechos de segurança e benefício líquido no COMBINE-AF	41
Tabela 5 – Características basais dos pacientes do COMBINE-AF estratificados de acordo com a mediana do FI-18	47
Tabela 6 – Taxas de eventos de acordo com a fragilidade (análise categórica e contínua). A mediana do FI foi 5	51
Tabela 7 – Taxa de eventos de acordo com os quartis do FI-18.....	52
Tabela 8 – Efeito do tratamento nos desfechos primários de eficácia e segurança, bem como na morte e no desfecho clínico composto líquido, de acordo com a fragilidade, usando o FI-18 como variável contínua	56
Tabela 9 – Efeito do tratamento nos desfechos secundários de eficácia e segurança, de acordo com a fragilidade, usando o FI-18 como variável contínua.....	58
Tabela 10 – Efeito do tratamento de SD-DOAC versus LD-DOAC de acordo com o índice FI-18 em quartis.....	64
Tabela 11 – Análise de calibração dos diferentes substitutos de fragilidade	67

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Desenho do estudo COMBINE-AF.....	21
Figura 2 – Comparação entre anticoagulantes orais diretos em dose padrão e dose reduzida versus varfarina quanto aos desfechos de eficácia, segurança e benefício clínico líquido	22
Figura 3 – Diagrama da população do estudo	25
Figura 4 – Ilustração de Kim et al. que demonstram, na coluna de <i>Frailty</i> diversas definições para a condição	27
Figura 5 – Distribuição do FI-18. (A) Distribuição do índice FI-18 entre os pacientes do COMBINE-AF. (B) Distribuição do FI-18 em pacientes idosos e previamente usuários de varfarina	29
Figura 6 – Diagrama da população da análise da população frágil, usuária de AVK e idosa.	31
Figura 7 – Resultados dos desfechos de eficácia e segurança de acordo com o grupo de tratamento (Mantém AVK vs. DOAC). (A) desfecho primário de eficácia (AVC/EES). (B) desfecho primário de segurança (sangramento maior). (C) hemorragia intracraniana. (D) mortalidade por todas as causas; (E) sangramento gastrointestinal maior	42
Figura 8 – Gráfico de floresta das análises de sensibilidade. (A) Mesmo DOAC-mix: simulação no COMBINE-AF com a mesma distribuição utilizada no FRAIL-AF. (B) Análise restrita aos estudos ARISTOTLE AF (apixabana vs varfarina) e ao ENGAGE AF-TIMI 48 (edoxabana vs varfarina)	45
Figura 9 – Efeito do tratamento de acordo com a carga de fragilidade. O eixo Y refere-se ao índice FI-18. Ptrend refere-se às tendências da razão de risco (hazard ratio). O valor de p refere-se ao teste de Greenwood-Nam-D’Agostino para calibração e qualidade de ajuste. (A) Efeito do tratamento sobre AVC e EES. (B) Efeito do tratamento sobre mortalidade por qualquer causa.....	48
Figura 10 – Eventos preditos vs observados de acordo com o FI-18. (A) AVC ou EES de acordo com FI-18. (B) Mortalidade de acordo com FI-18.....	49
Figura 11 –Efeito do tratamento de SD-DOAC vs Varfarina de acordo com quartis do FI-18. (A) AVC ou EES e sangramento maior de acordo com os quartis de FI-18. (B) Desfecho primário composto líquido e mortalidade de acordo com os quartis de FI-18	55
Figura 12 – Sangramento maior de acordo com FI-18.....	60

Figura 13 – Efeito do tratamento sobre sangramento maior.....	61
Figura 14 – Desfecho clínico líquido primário, de acordo com FI-18	62
Figura 15 – Efeito do tratamento sobre desfecho clínico líquido primário	63

LISTA DE ABREVIATURAS

AIT	Ataque isquêmico transitório
ARISTOTLE	Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation
AVC	Acidente vascular cerebral
AVERROES	Apixaban Versus Acetylsalicylic Acid to Prevent Stroke in Atrial Fibrillation Patients Who Have Failed or Are Unsuitable for Vitamin K Antagonist Treatment
AVK	Antagonista da vitamina K
CCI	Charlson Comorbidity Index
CHA₂DS₂-VASc	Escore de risco tromboembólico
COMBINE-AF	Collaboration Between Multiple Institutions to Better Investigate Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant Use in Atrial Fibrillation
CRNM	Clinically relevant non-major bleeding (sangramento não maior clinicamente relevante)
CV	Cardiovascular
DOAC	Anticoagulante oral direto
DP	Desvio padrão
ECG	Eletrocardiograma
EES	Evento embólico sistêmico
ENGAGE AF–TIMI 48	Effective Anticoagulation with Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation–Thrombolysis in Myocardial Infarction 48
FA	Fibrilação atrial
FI-18	Índice de fragilidade com 18 variáveis
GFI	Groningen Frailty Indicator
GI	Gastrointestinal
HIC	Hemorragia intracraniana
HR	Hazard ratio
IC	Intervalo de confiança
IF	Índice de fragilidade
IMC	Índice de massa corporal
INR	International normalized ratio

IQR	Intervalo interquartil
LD-DOAC	Anticoagulante oral direto em dose reduzida
NCO	Net clinical outcome (desfecho clínico líquido)
Pint	Valor de p para interação
Ptrend	Valor de p para tendência
RE-LY	Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy
ROCKET AF	Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation
SAS	Statistical Analysis System
SD-DOAC	Anticoagulante oral direto em dose padrão
TTR	Time in therapeutic range (tempo na faixa terapêutica)

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO	18
2.	OBJETIVOS.....	23
2.1.	OBJETIVO PRIMÁRIO.....	23
2.2.	OBJETIVOS SECUNDÁRIOS.....	23
3.	MATERIAIS E MÉTODOS	24
3.1.	DESENHO DO ESTUDO E POPULAÇÃO.....	24
3.2	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO.....	25
3.3	AVALIAÇÃO DA FRAGILIDADE.....	26
3.4	AVALIAÇÃO DO USO PRÉVIO DE AVK.....	30
3.5	DEFINIÇÃO DOS GRUPOS DE INTERESSE.....	30
3.6	DESFECHOS	32
3.7	ANÁLISE ESTATÍSTICA	32
3.7.1	Avaliação da troca de AVK para DOAC em pacientes idosos e frágeis.....	33
3.7.2	Análise do papel do FI-18 e outros escores de risco na predição de eventos e resposta ao tratamento.....	33
3.8	CONSIDERAÇÕES ÉTICAS.....	34
4.	RESULTADOS.....	35
4.1.	AVALIAÇÃO DA TROCA DE AVK PARA DOAC EM PACIENTES IDOSOS E FRÁGEIS.....	35
4.1.1	População	35
4.1.2	Eficácia.....	38
4.1.3	Segurança	40
4.1.4	Desfecho clínico líquido	40
4.1.5	Análise de sensibilidade	44
4.1.5.1	Mesma composição de DOACs do estudo FRAIL-AF.....	44
4.1.5.2	Apenas apixabana e edoxabana	44
4.2.	ANÁLISE DO PAPEL DO FI-18 E OUTROS ESCORES DE RISCO NA PREDIÇÃO DE EVENTOS E RESPOSTA AO TRATAMENTO.....	46
4.2.1.	População	46
4.2.2	Eficácia.....	48
4.2.3	Desfechos de segurança	60

4.2.4	Desfechos clínicos líquidos.....	62
4.2.5	Avaliação dos desfechos na comparação da dose padrão vs dose reduzida de DOAC	64
4.2.6	Avaliação de desfechos com SD-DOAC versus varfarina utilizando outros substitutos de fragilidade.....	66
4.2.6.1	Índice Charlson de Comorbidade (CCI).....	68
4.2.6.2	Escore CHA₂DS₂-VASc	68
4.2.6.3	Polifarmácia.....	68
4.2.6.4	Número de fatores de alto risco de Gencer	68
5.	DISCUSSÃO.....	69
5.	CONCLUSÕES	74
6.	SUGESTÕES DE TRABALHOS FUTUROS	75
	REFERÊNCIAS.....	76
	ANEXOS.....	82

RESUMO

Nicolau AM. Avaliação do impacto da fragilidade e da troca de anticoagulantes em pacientes idosos com fibrilação atrial: uma análise do banco de dados COMBINE-AF. [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2026

Introdução: A fragilidade é altamente prevalente em pacientes idosos com fibrilação atrial (FA) e está associada a maior risco de eventos isquêmicos, hemorrágicos e mortalidade. No entanto, seu impacto na escolha da estratégia de anticoagulação, particularmente na comparação entre antagonistas da vitamina K (AVK) e anticoagulantes orais diretos (DOACs), ainda não está completamente estabelecido. **Objetivos:** Avaliar o impacto da fragilidade na eficácia e na segurança dos DOACs em comparação aos AVK e investigar o papel do índice de fragilidade FI-18 na predição de eventos clínicos em pacientes com FA. **Métodos:** Foram analisados dados individuais de pacientes incluídos no consórcio COMBINE-AF, que reúne ensaios clínicos randomizados comparando DOACs e varfarina. A fragilidade foi avaliada por meio do índice FI-18. Foram conduzidas duas análises principais: (1) comparação entre DOAC em dose padrão (SD-DOAC) e varfarina em pacientes frágeis, idosos (≥ 75 anos) e com experiência prévia com AVK, e (2) avaliação do impacto da fragilidade, como variável contínua e categórica, na ocorrência de desfechos clínicos e na resposta ao tratamento. Os desfechos incluíram AVC ou evento embólico sistêmico (EES), sangramento maior, mortalidade e desfechos clínicos líquidos. **Resultados:** A fragilidade, avaliada pelo FI-18, esteve associada a um aumento progressivo do risco de todos os desfechos clínicos, incluindo eventos isquêmicos, hemorrágicos e mortalidade, apresentando boa calibração e desempenho preditivo superior ao de outros marcadores. Na análise de pacientes frágeis, idosos e com experiência prévia com AVK, o uso de SD-DOAC resultou em desfechos de AVC/EES e mortalidade semelhantes aos observados na população geral dos ensaios, sem diferença significativa em sangramento maior ou desfecho clínico líquido em comparação à varfarina. Observou-se aumento do risco de sangramento gastrointestinal com SD-DOACs, especialmente nesse subgrupo, enquanto houve redução significativa de hemorragia intracraniana e sangramento fatal. O benefício relativo dos DOACs em desfechos como mortalidade e desfechos clínicos líquidos foi atenuado com o aumento da carga de fragilidade. **Conclusões:** A fragilidade é um importante determinante prognóstico em pacientes com FA e modula a relação risco-benefício da anticoagulação. Embora os DOACs em dose padrão mantenham perfil favorável em relação a eventos mais

graves, seu benefício relativo é reduzido em pacientes extremamente frágeis. Esses achados reforçam a necessidade de incorporar a avaliação de fragilidade, particularmente por meio do FI-18, na tomada de decisão clínica, permitindo uma abordagem mais individualizada no manejo da anticoagulação em pacientes idosos com FA.

Palavras-chave: Fibrilação atrial. Fragilidade. Anticoagulantes. Metanálise.

ABSTRACT

Nicolau AM. Evaluation of the Impact of Frailty and Anticoagulant Switching in Older Patients with Atrial Fibrillation: An Analysis of the COMBINE-AF Database. [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2026

Background: Frailty is highly prevalent among older patients with atrial fibrillation (AF) and is associated with an increased risk of ischemic events, bleeding, and mortality. However, its impact on anticoagulation strategies, particularly when comparing vitamin K antagonists (VKAs) and direct oral anticoagulants (DOACs), remains incompletely understood.

Objectives: To evaluate the impact of frailty on the efficacy and safety of DOACs compared with VKAs and to investigate the role of the FI-18 frailty index in predicting clinical outcomes in patients with AF. **Methods:** Individual patient-level data from the COMBINE-AF collaboration, including randomized clinical trials comparing DOACs and warfarin, were analyzed. Frailty was assessed using the FI-18 index. Two main analyses were performed: (1) comparison of standard-dose DOACs (SD-DOACs) versus warfarin in frail, elderly (≥ 75 years), VKA-experienced patients, and (2) evaluation of frailty, as both a continuous and categorical variable, in relation to clinical outcomes and treatment effects. Outcomes included stroke or systemic embolic events (SEE), major bleeding, mortality, and net clinical outcomes.

Results: Frailty, as assessed by the FI-18, was strongly associated with a progressive increase in the risk of all clinical outcomes, including ischemic events, bleeding, and mortality, demonstrating good calibration and superior predictive performance compared with other commonly used surrogates. In frail, elderly, VKA-experienced patients, switching to SD-DOACs resulted in stroke/SEE and mortality outcomes consistent with those observed in the overall trial population, with no significant difference in major bleeding or net clinical outcomes compared with warfarin. Gastrointestinal bleeding was increased with SD-DOACs, particularly in this subgroup, whereas intracranial hemorrhage and fatal bleeding were significantly reduced. The relative benefit of DOACs for outcomes such as mortality and net clinical outcomes was attenuated with increasing frailty burden. **Conclusions:** Frailty is a key prognostic determinant in patients with AF and modifies the risk–benefit profile of anticoagulation strategies. While SD-DOACs maintain a favorable profile for severe bleeding outcomes, their relative benefit is reduced in highly frail patients. These findings support the

integration of frailty assessment, particularly using the FI-18 index, into clinical decision-making to enable a more individualized approach to anticoagulation in older patients with AF.

Keywords: Atrial fibrillation. Frailty. Anticoagulants. Meta-analysis.

1. INTRODUÇÃO

A fibrilação atrial (FA) é a arritmia sustentada mais prevalente na prática clínica, com impacto significativo em morbidade e mortalidade, particularmente em populações idosas. Sua relevância epidemiológica é amplificada pelo envelhecimento populacional, uma vez que a incidência de FA aumenta progressivamente com a idade. Mesmo em indivíduos que atingem os 80 anos livres da arritmia, o risco ao longo da vida de desenvolver FA permanece elevado, estimado em aproximadamente 22% (1–3). Nesse contexto, pacientes idosos, sobretudo aqueles com múltiplas comorbidades e fragilidade, têm maior risco de acidente vascular cerebral (AVC) ou eventos embólicos sistêmicos (EES), além de complicações hemorrágicas graves, como sangramento maior e sangramento intracraniano (HIC) (4,5).

A fragilidade constitui um importante determinante clínico nesse cenário. Trata-se de uma condição complexa, definida como o declínio das reservas biológicas e a deterioração dos mecanismos fisiológicos, resultando em maior vulnerabilidade destes indivíduos a eventos adversos (6–9). Diferentemente da idade cronológica, a fragilidade reflete com mais precisão o estado biológico do paciente, mostrando-se mais útil na tomada de decisões clínicas (10–12). A fragilidade eleva o risco de sangramentos e eventos isquêmicos e, entre outros fatores clínicos, está relacionada, de forma independente, à alta taxa de não utilização de anticoagulantes e ao abandono desses medicamentos, que é quase três vezes mais frequente em comparação com pacientes não frágeis (13–16). Assim, idosos frágeis com FA constituem um grupo especialmente desafiador para o manejo, com subuso de anticoagulantes atingindo 50% e taxas de descontinuação significativamente maiores (17).

A fragilidade pode ser avaliada por meio de duas abordagens distintas: por meio de um índice de fragilidade ou do reconhecimento de um fenótipo frágil. Um índice de fragilidade é a proporção de déficits em saúde sobre o total de déficits medidos. O fenótipo, por sua vez, avalia o desempenho do indivíduo segundo cinco critérios: perda de peso, cansaço, fraqueza, marcha e atividade. Existe uma sobreposição significativa entre estas duas abordagens (7,18–21).

A anticoagulação oral constitui o pilar fundamental na redução do risco de eventos embólicos relacionados à FA, com redução de 60% a 70% na incidência de AVC ou eventos embólicos sistêmicos. Durante décadas, o antagonista da vitamina K (AVK), notadamente a varfarina, foi o único agente disponível. Embora eficaz, a varfarina apresenta diversas limitações: estreita janela terapêutica, necessidade de monitoramento contínuo do INR, múltiplas interações medicamentosas e alimentares, além de grande variabilidade

interindividual. Em estudos de mundo real, apenas 50–60% dos pacientes mantêm tempo em faixa terapêutica adequado ($TTR \geq 70\%$) no médio-longo prazo (22).

A introdução dos anticoagulantes orais diretos (DOACs — dabigatrana, rivaroxabana, apixabana e edoxabana) representou um marco na prevenção da doença tromboembólica da FA. Esses fármacos demonstraram eficácia comparável ou superior à da varfarina, com redução consistente da hemorragia intracraniana (HIC) e da mortalidade. Além disso, oferecem farmacocinética previsível, início de ação rápido e ausência de necessidade de monitoramento rotineiro. Diversas meta-análises, como a de Ruff et al. (Lancet, 2014), confirmaram a superioridade global dos DOACs em termos de segurança (23).

Apesar desses benefícios bem estabelecidos na população geral, permanece incerto se tais vantagens se mantêm em pacientes frágeis, especialmente naqueles com idade avançada e em uso estável prévio de AVK. Esse subgrupo frágil representa um cenário clínico particularmente desafiador, no qual o risco de eventos tromboembólicos e hemorrágicos é simultaneamente elevado, o que resulta em decisões clínicas frequentemente complexas. De fato, estudos observacionais anteriores demonstraram que, mesmo entre pacientes extremamente idosos com FA e risco elevado tanto para eventos embólicos quanto para eventos hemorrágicos, o uso de varfarina está associado a um maior risco do desfecho composto de AVC, HIC, sangramento maior e mortalidade, em comparação com a ausência de anticoagulação. Por outro lado, os DOACs estão associados a um menor risco desses desfechos compostos (24).

Devido à ausência de avaliação prospectiva de fragilidade em ensaios clínicos randomizados sobre o tema, diversas análises de subgrupos utilizaram substitutos de fragilidade, como presença de múltiplas comorbidades (4), alto risco de quedas (25), polifarmácia (26,27) ou uma combinação de características de alto risco (28). Cada uma dessas análises em populações frágeis demonstrou resultados semelhantes ou mais favoráveis com DOACs em relação à varfarina, em comparação com os observados nas análises de populações gerais dos estudos.

Essa incerteza foi reforçada após a publicação do estudo aberto FRAIL-AF, que randomizou 1.330 pacientes com idade ≥ 75 anos, frágeis e em uso de AVK, para trocar o AVK por um DOAC (rivaroxabana 54%, apixabana 19%, edoxabana 18% ou dabigatrana 9%) ou manter o AVK (29,30). O ensaio foi interrompido precocemente por futilidade, uma vez que houve aumento significativo de sangramentos maiores ou clinicamente relevantes não maiores (CRNM), principalmente gastrointestinais, em pacientes que migraram para DOAC (HR: 1,69; IC95%: 1,23–2,32) (30). Não foram observadas diferenças em eventos isquêmicos nem na

mortalidade. Diversas limitações desse estudo foram apontadas como possíveis explicações para esses achados inesperados (31–33) e reforçaram a hipótese de que a fragilidade pode modificar o efeito do tratamento anticoagulante. Esses achados embasaram uma nova recomendação de Classe IIb nas Diretrizes de Fibrilação Atrial da Sociedade Europeia de Cardiologia de 2024, segundo a qual manter o tratamento com AVK, em oposição a mudar para um DOAC, pode ser considerado em pacientes com idade ≥ 75 anos, em uso estável de AVK e com polifarmácia, a fim de evitar risco excessivo de sangramento (34).

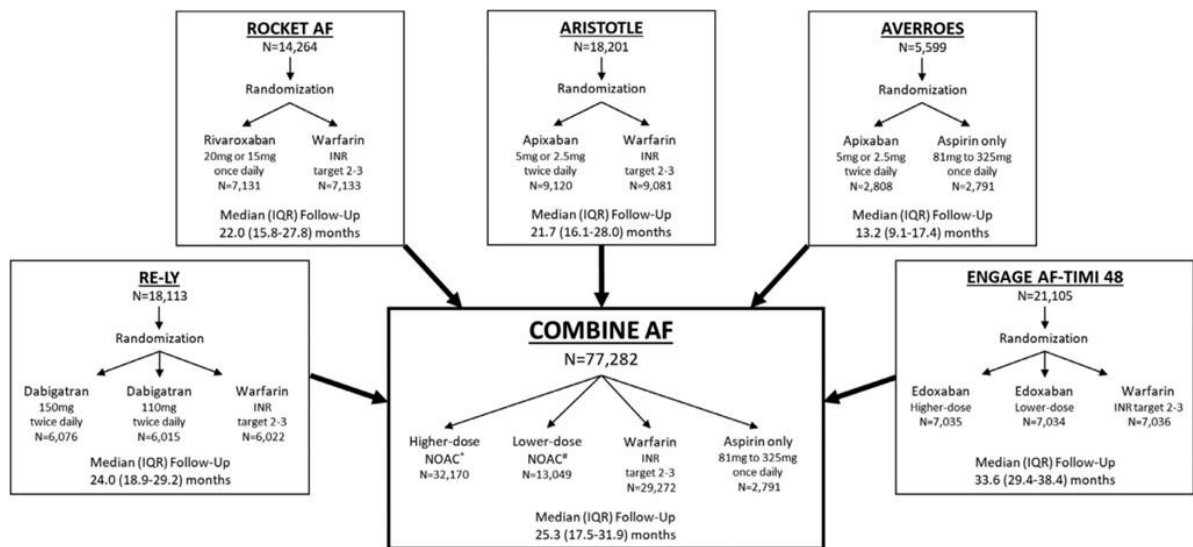
Nesse contexto, com o objetivo de acrescentar força às subanálises, gerar *insights* e auxiliar na tomada de decisões, em 2021, no periódico “*American Heart Journal*”, Carnicelli et al. publicaram o desenho e o racional da colaboração “*A Collaboration Between Multiple Institutions to Better Investigate Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant Use in Atrial Fibrillation*”, o COMBINE-AF. Trata-se de uma metanálise de dados individuais de todos os pacientes randomizados nos quatro grandes ensaios clínicos randomizados que estudaram AVK vs. DOAC, ou seja, RE-LY (Dabigatрана vs. Varfarina), ROCKET AF (Rivaroxabana vs. Varfarina), ARISTOTLE (Apixabana vs. Varfarina) e ENGAGE AF – TIMI 48 (Edoxabana versus varfarina), além do estudo AVERROES (Apixabana vs. Aspirina em pacientes não candidatos a AVK). Em conjunto, foram analisados os dados de 77,282 pacientes. Destes, 71,683 foram randomizados em estudos que avaliaram DOAC vs. Varfarina (excluindo os dados do estudo AVERROES). Dois estudos (RE-LY e ENGAGE AF – TIMI 48) avaliaram um esquema de dose reduzida, não comercialmente disponível (dabigatрана 110 mg para todos os pacientes, independentemente de critérios de redução de dose, e edoxabana 30/15 mg) (Figura 1).

No ano seguinte, em 2022, os resultados iniciais desse esforço colaborativo foram publicados na revista *Circulation*. Neste, os DOACs em dose comercial (“Standard Dose-DOAC) reduziram significativamente desfechos de eficácia, como AVC/EES, em 19%, mortalidade em 8%, morte cardiovascular em 11%, AVC hemorrágico em 51% e qualquer AVC em 18%. Além disso, demonstrou-se a segurança da classe, com redução de sangramentos graves, como sangramentos fatais em 40% e sangramentos intracranianos em 55%. Não houve diferença no desfecho primário de segurança de sangramento maior (HR (95% CI) 0.86 (0.74-1.01)). Houve, porém, um aumento significativo em sangramento gastrointestinal (HR (95% CI) 1.31 (1.08-1.57) (35,36) (Figura 2)). Uma diminuição ainda maior de AVC/EES foi observada em pacientes com 75 anos ou mais, em comparação com os mais jovens. O risco de sangramento maior em idosos foi semelhante entre os DOACs e a varfarina, enquanto a incidência de HIC foi reduzida em 50% com os DOAC.

Diante desse cenário, a presente tese foi concebida para investigar o papel da fragilidade como modificador da relação risco-benefício da anticoagulação em pacientes com fibrilação atrial. Para isso, foram utilizadas duas abordagens complementares: (1) a avaliação do impacto clínico da estratégia de troca de antagonistas da vitamina K para anticoagulantes orais diretos em pacientes idosos, frágeis e previamente anticoagulados; e (2) a análise da fragilidade, quantificada pelo índice FI-18, como variável contínua e categórica, na predição de eventos clínicos e na modulação da resposta ao tratamento.

Em conjunto, essas análises buscam determinar como a fragilidade deve ser incorporada de forma sistemática à tomada de decisão na anticoagulação de pacientes com fibrilação atrial, contribuindo para uma abordagem mais individualizada e alinhada aos princípios da medicina personalizada.

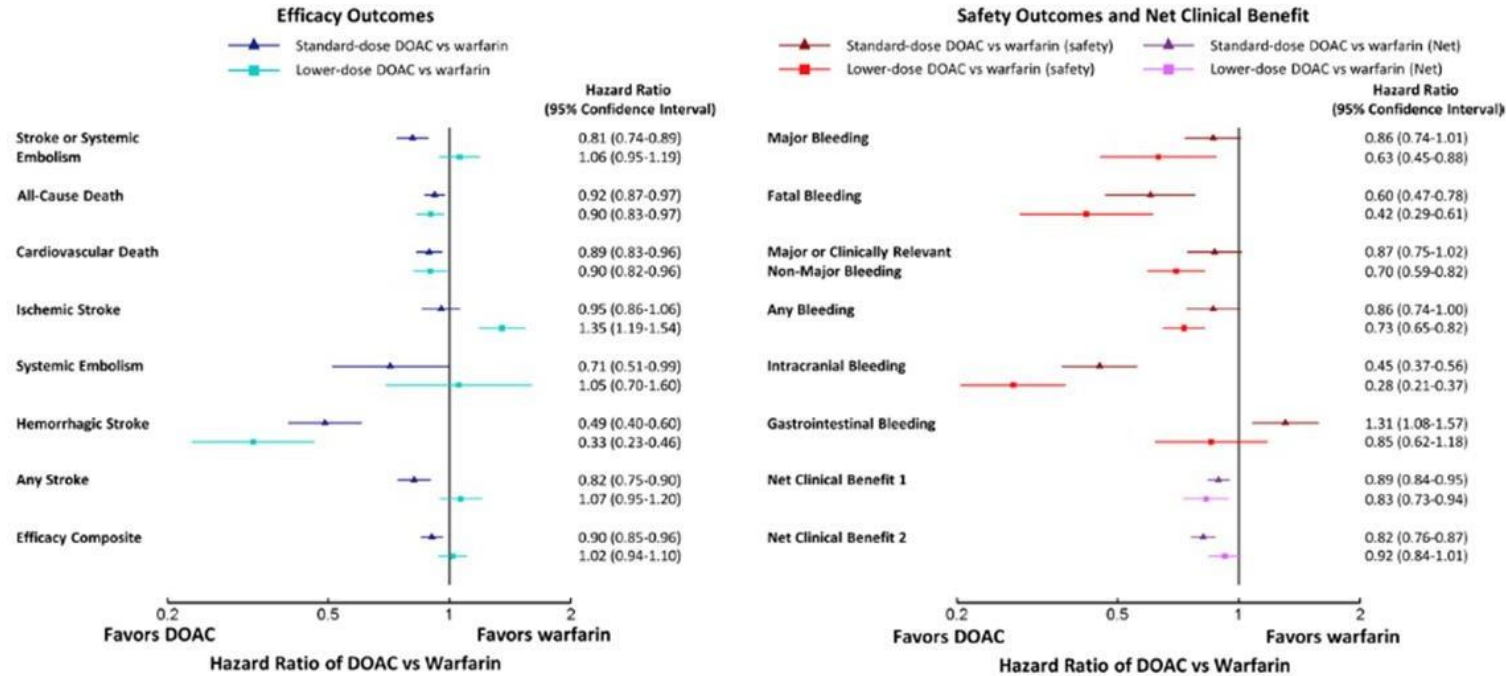
Figura 1 – Desenho do estudo COMBINE-AF



Fonte: Carnicelli et al., 2021 (25).

Ensaio incluído no COMBINE AF. *Doses padrão DOAC incluem dabigatrana 150 mg duas vezes ao dia do estudo RE-LY, rivaroxabana 20 mg ou 15 mg uma vez ao dia do ROCKET AF, apixabana 5 mg ou 2,5 mg duas vezes ao dia do ARISTOTLE, apixabana 5 mg ou 2,5 mg duas vezes ao dia do AVERROES e edoxabana em “dose mais alta” (60 mg ou 30 mg uma vez ao dia) do ENGAGE AF-TIMI 48. Observe que tanto os braços de randomização de “dose mais alta” quanto de “dose mais baixa” do ENGAGE AF-TIMI 48 incluem edoxabana 30 mg uma vez ao dia. Essa dose foi administrada a pacientes no braço de “dose mais alta” que atendiam a critérios específicos do estudo para redução de dose e a pacientes no braço de “dose mais baixa” que não atendiam a esses critérios.

Figura 2 – Comparação entre anticoagulantes orais diretos em dose padrão e dose reduzida versus varfarina quanto aos desfechos de eficácia, segurança e benefício clínico líquido



Fonte: Carnicelli et al., 2022 (26)

Gráficos de floresta mostrando as razões de risco (hazard ratios) comparando anticoagulantes orais diretos (DOACs) em dose padrão e dose reduzida versus varfarina para desfechos de eficácia (à esquerda) e desfechos de segurança e benefício clínico líquido (à direita).

2. OBJETIVOS

2.1. OBJETIVO PRIMÁRIO

Determinar se a fragilidade modifica o efeito do tratamento anticoagulante— anticoagulantes orais diretos em dose padrão (SD-DOAC) versus antagonistas da vitamina K (AVK) — em pacientes com fibrilação atrial, com foco na estratégia de troca de AVK para SD-DOAC em indivíduos idosos, frágeis e previamente anticoagulados.

2.2. OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

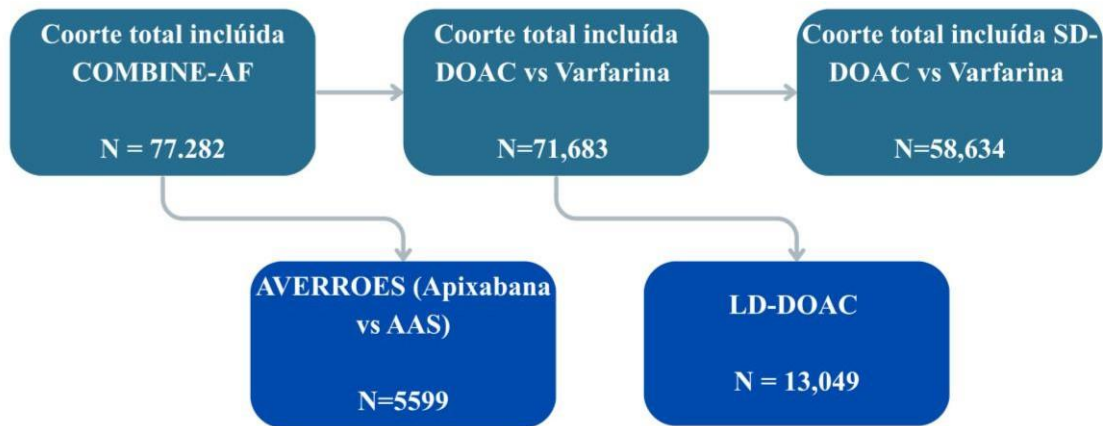
- Quantificar a associação entre a carga de fragilidade (FI-18) e o risco de eventos clínicos (AVC/EES, sangramento maior, mortalidade e desfechos clínicos líquidos).
- Avaliar a presença de modificação de efeito do tratamento com SD-DOAC em relação à varfarina ao longo do espectro contínuo de fragilidade.
- Comparar o desempenho do FI-18 com outros marcadores de risco na predição de eventos clínicos.
- Explorar a consistência dos efeitos do tratamento em subgrupos definidos por diferentes níveis de fragilidade.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1. DESENHO DO ESTUDO E POPULAÇÃO

Conforme mencionado, a metanálise de dados individuais COMBINE-AF inclui dados de 77.282 pacientes participantes de 5 grandes ensaios clínicos randomizados: ROCKET-AF (rivaroxabana vs. varfarina), RE-LY (dabigatрана vs. varfarina), ARISTOTLE (apixabana vs. varfarina), ENGAGE AF – TIMI 48 (edoxabana vs. varfarina) e AVERROES (apixabana vs. aspirina em pacientes não candidatos a AVK). Destes, 71.683 participaram dos quatro ensaios clínicos fundamentais que compararam DOACs e varfarina em pacientes com fibrilação atrial (FA) (Figura 1). O desenho e os principais resultados desses estudos já foram publicados e foram brevemente resumidos acima.

Nesta análise foram incluídos os pacientes dos quatro estudos que randomizaram pacientes para DOAC vs varfarina e que receberam as doses comercialmente disponíveis de DOACs ou varfarina. Ou seja, foram excluídos da análise aqueles que receberam regimes de baixa dose de DOACs (dabigatрана 110 mg ou edoxabana 30/15 mg), uma vez que esses esquemas não são universalmente aprovados para uso em pacientes com FA. Importaneamente, os pacientes que preencheram os critérios para redução de dose de apixabana, edoxabana e rivaroxabana, conforme descritos nos respectivos protocolos dos ensaios (ou seja, apixabana 2,5 mg, edoxabana 30 mg, rivaroxabana 15 mg) foram incluídos (Figura 3).

Figura 3 – Diagrama da população do estudo

Fonte: Arquivo pessoal do autor

São considerados SD-DOAC (*Standard Dose DOAC*) os esquemas universalmente disponíveis, ou seja, Apixabana 5mg/2,5mg 2x ao dia, Rivaroxabana 20/15mg 1x ao dia, Dabigatrana 150mg 2x ao dia e Edoxabana 60/30mg 1x ao dia. São considerados LD-DOAC (*Low-dose DOAC*) os esquemas dabigatrana 110 mg (sem critérios de redução) e Edoxabana 30/15 mg

Os dados anonimizados do banco COMBINE-AF estão disponíveis para os membros do Comitê Executivo do estudo, mas não podem ser compartilhados fora de suas instituições. Cada protocolo individual dos ensaios clínicos foi aprovado pelo respectivo Comitê de Ética local, e todos os participantes forneceram termo de consentimento livre e esclarecido por escrito. A criação do banco de dados COMBINE-AF foi aprovada pelo Comitê de Ética da Universidade Duke (Duke University Institutional Review Board).

3.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Foram incluídos pacientes adultos (≥ 18 anos) com FA não valvar, documentada por ECG ou monitoramento ambulatorial. Seguimento mínimo de 6 meses e informações completas sobre os desfechos. Os critérios particulares de cada estudo estão disponíveis nas publicações originais.

Excluíram-se da análise os pacientes randomizados para doses reduzidas de DOAC (conforme descrito acima) e os pacientes do estudo AVERROES. Os critérios específicos de cada estudo podem ser encontrados nas publicações originais.

3.3 AVALIAÇÃO DA FRAGILIDADE

Existem diversas abordagens para avaliar a fragilidade. Entre elas, destacam-se a avaliação da fragilidade como fenótipo, como no *Groningen Frailty Index* (GFI), e a compreensão da fragilidade como um estado de acúmulo de déficits de saúde. Esta última foi descrita anteriormente por Rockwood e Searle (18,19,37). Essa abordagem propõe que a fragilidade é consequência do acúmulo de déficits relacionados à idade e pode ser mensurada por meio de um índice de fragilidade (FI), que, para qualquer indivíduo, corresponde ao número de déficits presentes dividido pelo número total de déficits avaliados. O mesmo método já foi utilizado em estudos anteriores que avaliaram FA e AVC (38,39). Essas duas abordagens, conceptualmente distintas, podem classificar diferentes subpopulações de indivíduos como frágeis. No entanto, na ausência de consenso sobre como a fragilidade deve ser definida e avaliada (40), ambas as abordagens são amplamente utilizadas na pesquisa sobre fragilidade (20) para identificar indivíduos “frágeis”, que apresentam reserva fisiológica reduzida, o que leva a uma maior vulnerabilidade a desfechos adversos de saúde. A Tabela 1 apresenta uma comparação entre esses dois métodos de identificação de indivíduos frágeis e a Figura 4 ilustra, em publicação por Kim et al. no *New England Journal of Medicine* como as diversas formas de avaliação de fragilidade devem ser utilizadas e comparadas. Dentre elas, destaca-se a avaliação fenotípica (*Clinical Frailty Scale*) entre 5-7 e a avaliação de soma de déficits (*Deficit accumulation frailty index*) entre 0,20 e 0,55.

Figura 4 – Ilustração de Kim et al. que demonstram, na coluna de *Frailty* diversas definições para a condição

	Fit	Prefrailty	Frailty	End-Stage Frailty
Frailty Score	Fried frailty phenotype, 0 points Deficit-accumulation frailty index of <0.10 Score on Clinical Frailty Scale, 1–3	Fried frailty phenotype, 1 or 2 points Deficit-accumulation frailty index of 0.10 to <0.20 Score on Clinical Frailty Scale, 4	Fried frailty phenotype, 3 or 4 points Deficit-accumulation frailty index of 0.20 to <0.55 Score on Clinical Frailty Scale, 5–7	Fried frailty phenotype, 5 points Deficit-accumulation frailty index of ≥ 0.55 Score on Clinical Frailty Scale, 8 or 9
Goal	Increase physiological reserve	Increase physiological reserve	Preserve physiological reserve and prevent avoidable stressors	Provide comfort
Lifestyle	Exercise and physical activity High-quality diet Social engagement	Exercise and physical activity High-quality diet (protein intake) Social engagement	Less intense exercise may be better tolerated High-quality diet (protein intake) Social engagement	Physical activity as tolerated Diet as tolerated Social engagement as tolerated
Disease Management	Apply disease-based guidelines	Apply disease-based guidelines	Consider trade-off between disease and treatment burden	Deescalate treatments
Preventive Care	Vaccination Cancer screening	Vaccination Cancer screening	Vaccination Individualize cancer screening (time to benefit vs. remaining life expectancy)	Vaccination Stop cancer screening
Interventions for Frailty		Treat reversible causes of frailty Exercise and physical activity Nutritional counseling and supplementation CGA and multidisciplinary intervention Comprehensive medication review	Treat reversible causes of frailty Rehabilitation (PT and OT) Nutritional counseling and supplementation CGA and multidisciplinary intervention Comprehensive medication review	Comprehensive medication review
Patient Engagement	Patient-centered goal	Patient-centered goal	Patient-centered goal	Patient-centered goal
Social Support	Social support (family and caregiver)	Social support (family and caregiver)	Social support (family and caregiver)	Social support (family and caregiver)

Fonte: Kim et al., 2024 (15)

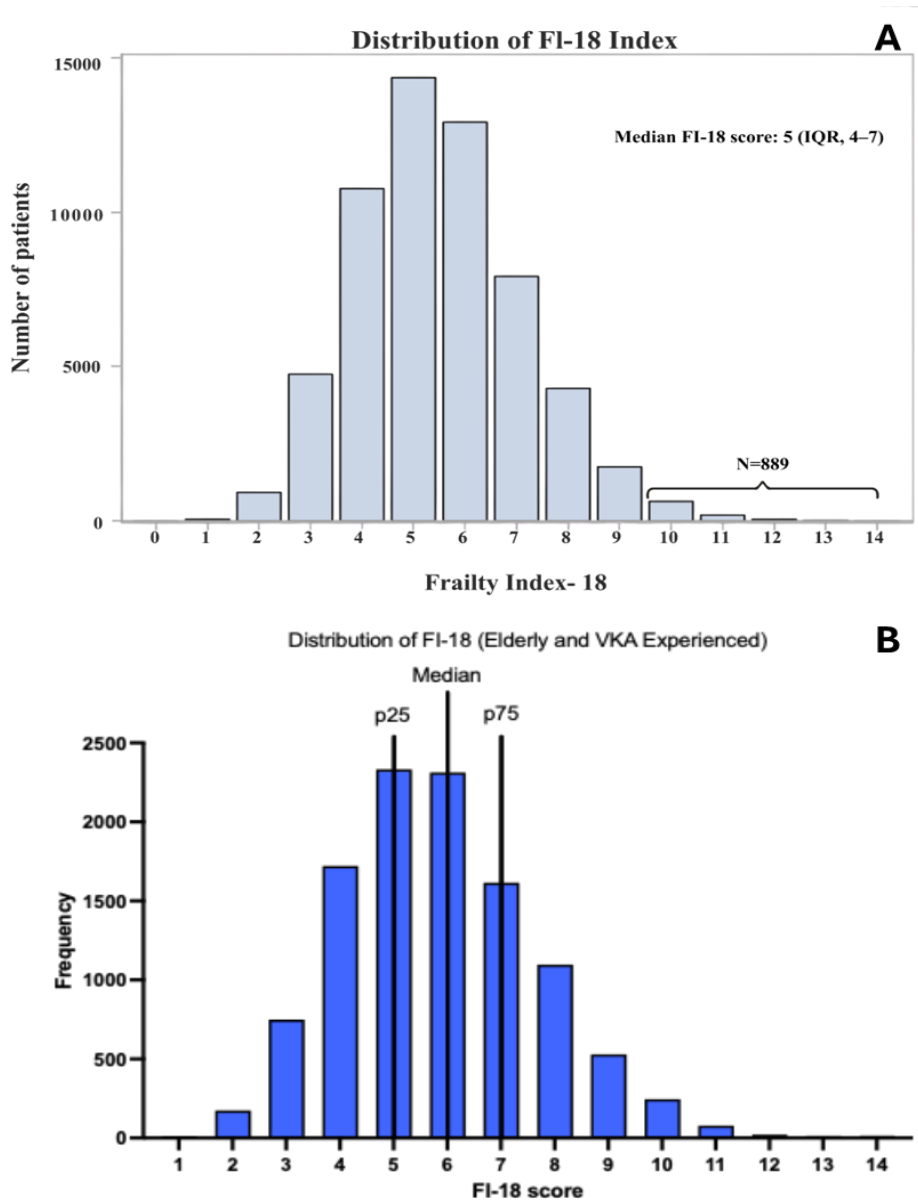
Tabela 1 – FI-18 e sua comparação com o Groningen Frailty Indicator (GFI)

Índice FI-18	Indicador de Fragilidade de Groningen (GFI)
Anemia	1. Domínio de mobilidade
Estenose ou insuficiência aórtica	O paciente consegue realizar as seguintes tarefas sem ajuda de outra pessoa (auxílios para marcha, como bengala ou cadeira de rodas, são permitidos): fazer compras de supermercado; caminhar fora de casa (ao redor da casa ou até um vizinho); vestir-se/despir-se; ir ao banheiro
Fibrilação atrial	
Câncer	
Doença cerebrovascular	
Doença renal crônica	2. Domínio de visão e audição
Doença de condução ou marca-passo	O paciente apresenta dificuldades na vida diária devido à deficiência visual? O paciente apresenta dificuldades na vida diária devido à deficiência auditiva?
Insuficiência cardíaca congestiva	
Doença arterial coronariana	
Diabetes	
Histórico de quedas	3. Domínio nutricional
Histórico de quedas	O paciente perdeu peso de forma não intencional nos últimos 6 meses (6 kg em 6 meses ou 3 kg em 3 meses)?
Hipertensão	
Hipertensão	4. Domínio de comorbidades
Estenose ou regurgitação mitral	O paciente utiliza 4 ou mais tipos diferentes de medicamentos?
Obesidade	5. Domínio de aptidão física
Doença arterial periférica	Como o paciente classificaria sua própria aptidão física?
	6. Domínio cognitivo e psicossocial
	O paciente tem alguma queixa relacionada à memória?
	O paciente alguma vez sente vazio ao seu redor?
	O paciente sente falta da presença de outras pessoas ao seu redor?
	O paciente se sente sozinho?
	O paciente tem se sentido desanimado ou deprimido recentemente?
Doença pulmonar	O paciente tem se sentido nervoso ou ansioso recentemente?

Fonte: Arquivo pessoal do autor

Desenvolvemos, para este específico estudo, o Índice de Fragilidade COMBINE-AF (FI-18), composto por 18 condições crônicas relacionadas à idade, atribuindo 1 ponto a cada condição (Tabela 1). Os indivíduos foram classificados como frágeis se apresentassem 6 ou mais características de fragilidade (ou seja, $FI-18 \geq 6$ ou $FI \geq 0,33$), uma vez que a mediana do FI-18 na população foi 5, e um valor de $FI \geq 0,33$ está acima do ponto de corte de 0,20 proposto para definir fragilidade (Figuras 4 e 5) (20).

Figura 5 – Distribuição do FI-18. (A) Distribuição do índice FI-18 entre os pacientes do COMBINE-AF. (B) Distribuição do FI-18 em pacientes idosos e previamente usuários de varfarina



Fonte: Arquivo pessoal do autor

Média (DP): 5,51 (1,66). IQR (intervalo interquartil).

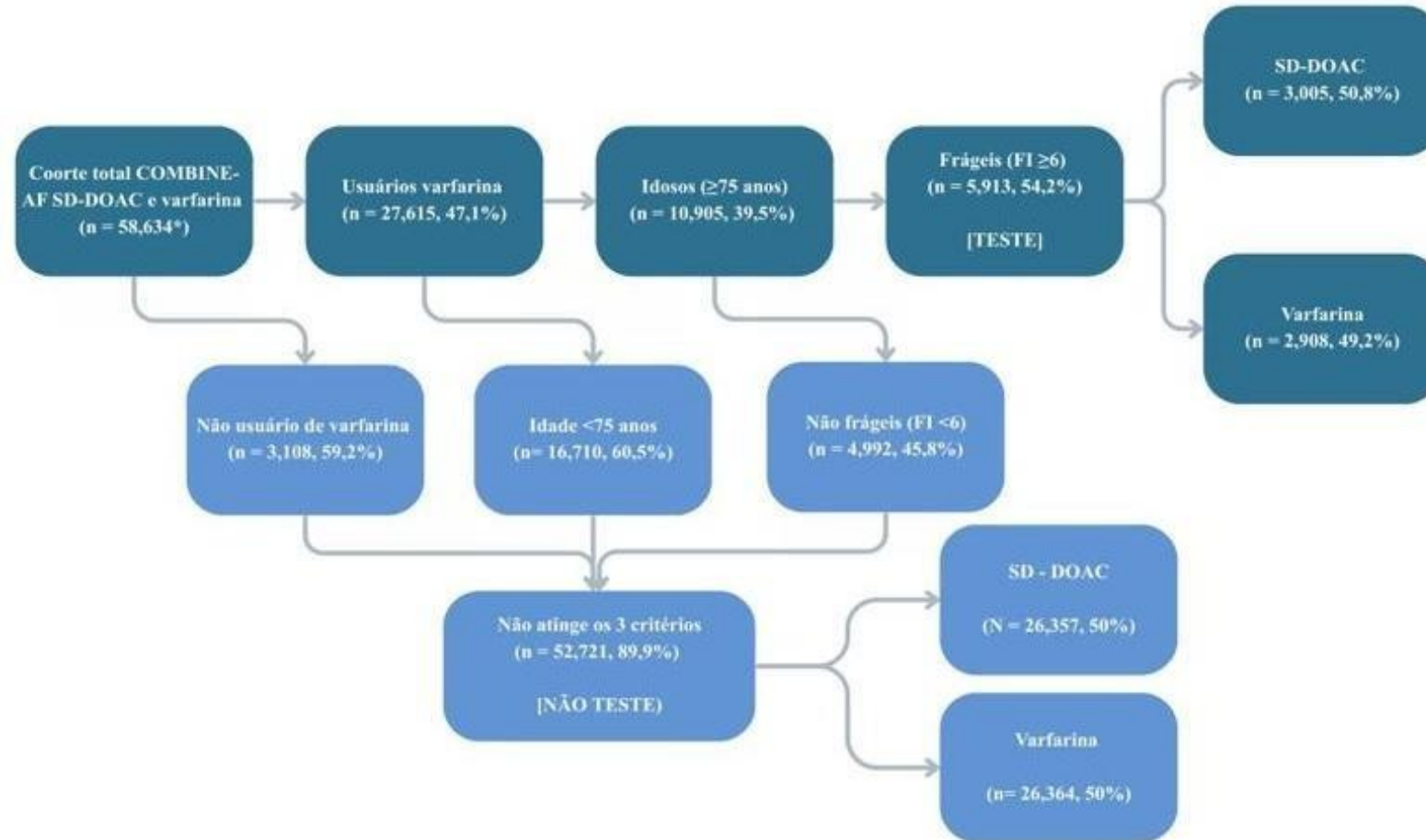
3.4 AVALIAÇÃO DO USO PRÉVIO DE AVK

A **experiência prévia com AVK** foi definida como uso contínuo de antagonista da vitamina K por mais de: **30 dias** no estudo ARISTOTLE , 60 dias no ENGAGE AF–TIMI 48 (*Effective Anticoagulation with Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation–Thrombolysis in Myocardial Infarction 48*), 6 semanas no ROCKET AF (*Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation*) e 62 dias de uso cumulativo ao longo da vida no RE-LY (*Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy*).

3.5 DEFINIÇÃO DOS GRUPOS DE INTERESSE.

Dados individuais de 58.634 pacientes randomizados para DOAC vs varfarina, acompanhados por uma mediana de 26,7 meses (intervalo interquartil 16,5-32,0 meses), foram incluídos na análise do impacto da troca de esquema de anticoagulação em pacientes idosos e frágeis. Os pacientes que eram frágeis, tinham idade ≥ 75 anos e experiência prévia com AVK constituíram o grupo de interesse (grupo teste) desta análise. Realizamos uma comparação com os demais pacientes (grupo não-teste) incluídos no COMBINE-AF, randomizados para DOAC em dose padrão (SD-DOAC) ou varfarina, que não atendiam simultaneamente aos três critérios acima (Figura 6).

Figura 6 – Diagrama da população da análise da população frágil, usuária de AVK e idosa



Fonte: Arquivo pessoal do autor

SD-DOAC (anticoagulante oral direto em dose padrão) inclui o braço de dabigatrana 150 mg do estudo RE-LY, o braço de rivaroxabana do ROCKET AF, o braço de apixabana do ARISTOTLE e o braço de edoxabana em dose padrão (60 mg, com redução para 30 mg) do ENGAGE AF-TIMI 48.

* Um paciente não possuía informação sobre o status prévio de uso de AVK.

3.6 DESFECHOS

Primário de eficácia: desfecho composto de AVC (isquêmico ou hemorrágico), ou evento embólico sistêmico (EES).

Primário de segurança: sangramento maior, definido de acordo com os critérios da *International Society of Thrombosis and Hemostasis (ISTH)*.

Desfechos clínicos líquidos (*Net Clinical Outcomes*): Primário: composto de AVC ou EES, sangramento maior e morte por qualquer causa. Secundário: AVC ou EES, hemorragia intracraniana (HIC) ou morte por qualquer causa.

Desfechos secundários de eficácia:

- AVC total
- AVC isquêmico
- AVC hemorrágico
- Evento embólico sistêmico (EES)
- Mortalidade por todas as causas
- Mortalidade cardiovascular

Desfechos secundários de segurança:

- Sangramento maior ou clinicamente relevante não maior (CRNM)
- Sangramento gastrointestinal
- Hemorragia intracraniana (HIC)
- Sangramento fatal

3.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Realizamos abordagens complementares em uma meta-análise em nível de dados individuais, comparando os efeitos do tratamento com anticoagulantes orais em dose padrão (SD-DOAC) versus varfarina. Em todas as análises, os desfechos foram censurados em 32 meses, em razão das diferentes durações de seguimento entre os estudos. Para as análises principais, foram geradas curvas de Kaplan-Meier para os principais desfechos e ajustados modelos univariados de riscos proporcionais de Cox, estratificados por estudo, incluindo a estratégia de tratamento como variável independente. A heterogeneidade do efeito do tratamento foi avaliada por meio de testes de interação. Na comparação entre os subgrupos definidos pelo perfil semelhante ao do FRAIL-AF e seus subgrupos complementares,

utilizamos a abordagem padrão de análise de subgrupos, testando inicialmente a interação estatística entre as razões de risco dos grupos comparados. Nas análises em que a fragilidade foi avaliada em categorias ordenadas, como mediana ou quartis do FI-18, a heterogeneidade do efeito do tratamento foi examinada por testes de tendência linear (P_{trend}), enquanto testes convencionais de interação (P_{int}) foram utilizados quando os grupos não apresentavam ordenação natural. Para os desfechos em que o valor de P para interação foi $< 0,05$, reportamos os hazard ratios e os respectivos valores de P de cada subgrupo separadamente, com interpretação individualizada. Todas as taxas de eventos foram expressas como taxas anualizadas. Todos os testes estatísticos foram bicaudais, e valores de $P < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos, sem correção para múltiplas comparações, por se tratarem de análises post hoc.

Todas as análises estatísticas foram realizadas utilizando o software SAS, versão 9.4 (SAS Institute, Cary, NC, Estados Unidos).

3.7.1 Avaliação da troca de AVK para DOAC em pacientes idosos e frágeis

Conduzimos uma análise de subgrupo não pré-especificada comparando pacientes frágeis (definidos como $FI \geq 6$), idosos (≥ 75 anos) e previamente expostos a antagonistas da vitamina K (AVK) com aqueles que não preenchiam simultaneamente esses três critérios, em linha com a população estudada no FRAIL-AF.

Para avaliar a robustez dos achados, realizamos ainda análises em três subgrupos clínicos relevantes definidos por características basais, com estratificação por idade, função renal e sexo, além de duas análises de sensibilidade. A primeira consistiu em modelar a mesma distribuição de utilização de DOACs observada no estudo FRAIL-AF (“same DOAC-mix population”), utilizando bootstrapping com 1.000 amostras. A segunda restringiu-se aos estudos ARISTOTLE e ENGAGE AF-TIMI 48, considerando que apixabana e edoxabana são os DOACs mais amplamente estudados e mais frequentemente utilizados em pacientes idosos, com maior carga de comorbidades e fragilidade.

3.7.2 Análise do papel do FI-18 e outros escores de risco na predição de eventos e resposta ao tratamento

Avaliamos a carga de fragilidade, tendo como principal abordagem a análise do índice FI-18 como variável contínua. Como análises secundárias, o FI-18 foi também avaliado por

pontos de corte pré-especificados, incluindo acima ou abaixo da mediana e nos quartis, de modo a explorar possíveis gradientes de risco e de efeito do tratamento conforme o aumento da carga de fragilidade. Para testar a robustez dessa definição, repetimos as análises utilizando outros substitutos de fragilidade comumente empregados, incluindo o índice de comorbidade de Charlson, o escore CHA₂DS₂-VASc, a polifarmácia e os fatores de alto risco de Gencer. Além disso, a calibração e o ajuste do índice FI-18 foram avaliados pelo teste de Greenwood-Nam-D'Agostino, sendo considerado indicativo de boa calibração um valor de $P > 0,05$.

Nota: A análise da troca de AVK para DOAC em pacientes idosos, frágeis e usuários prévios de varfarina foi publicada no periódico *JACC* (ANEXO A). O artigo foi escolhido pela revista *European Heart Journal* como um dos 10 artigos mais relevantes do ano de 2025 no tema “Trombose e terapia antitrombótica”.

3.8 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

Todos os estudos originais foram aprovados por comitês de ética locais e obtiveram consentimento informado dos participantes. A presente subanálise foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto do Coração (InCor-FMUSP).

4. RESULTADOS

4.1. AVALIAÇÃO DA TROCA DE AVK PARA DOAC EM PACIENTES IDOSOS E FRÁGEIS

4.1.1 População

Dados individuais de 58.634 pacientes randomizados para DOAC em dose padrão (SD-DOAC) ou varfarina, acompanhados por uma mediana de 26,7 meses (Q1–Q3: 18,5–32,0 meses), estavam disponíveis para esta análise (n = 29.362 randomizados para SD-DOAC; n = 29.272 para varfarina).

Havia 27.615 pacientes (47,1%) com experiência prévia em AVK, dos quais 10.905 (39,5%) tinham idade ≥ 75 anos. Finalmente, entre aqueles que eram idosos e com experiência prévia em AVK, 5.913 pacientes (54,2%) foram classificados como frágeis e constituíram o grupo teste — sendo 3.005 randomizados para SD-DOAC e 2.908 para varfarina (Figura 6).

As características basais, ao comparar os subgrupos teste e não-teste, mostraram diferenças importantes, como esperado (Tabela 2). No subgrupo de pacientes frágeis, idosos e com experiência prévia em AVK, as características basais foram semelhantes entre os grupos randomizados para SD-DOAC e varfarina.

Tabela 2 – Características basais das populações “Teste” vs. “Não-teste”

Variável	Frágeis, idosos e com experiência prévia em AVK (N = 5.913)		Não atenderam aos 3 critérios (N = 52.721)	
	SD-DOAC (n = 3.005)	Varfarina (n = 2.908)	SD-DOAC (n = 26.357)	Varfarina (n = 26.364)
Idade, anos	79,8 ± 3,7	79,7 ± 3,7	69,4 ± 9,3	69,4 ± 9,2
Sexo feminino, n (%)	1.239 (41,2%)	1.211 (41,6%)	9.730 (36,9%)	9.655 (36,6%)
FA paroxística, n (%)	469 (15,6%)	467 (16,1%)	5.881 (22,3%)	6.028 (22,9%)
Escore de comorbidades de Charlson (CCI)	2 (0–2)	2 (0–2)	1 (0–2)	1 (0–2)
Índice de fragilidade (FI-18)	7 (6–8)	7 (6–8)	5 (4–6)	5 (4–6)
Número de comorbidades	4 (3–5)	4 (3–5)	3 (2–4)	3 (2–4)
Escore CHA ₂ DS ₂ -VASc	5 (4–6)	5 (4–6)	4 (3–5)	4 (3–5)
Insuficiência cardíaca, n (%)	1.563 (52,0%)	1.462 (50,3%)	12.170 (46,2%)	12.165 (46,1%)
Doença arterial coronariana, n (%)	1.495 (49,8%)	1.444 (49,7%)	7.225 (27,4%)	7.267 (27,6%)
Hipertensão, n (%)	2.778 (92,4%)	2.716 (93,4%)	23.006 (87,3%)	23.050 (87,4%)
Diabetes, n (%)	1.111 (37,0%)	1.099 (37,8%)	8.012 (30,4%)	7.912 (30,0%)
Histórico de sangramento gastrointestinal, n (%)	179 (7,5%)	177 (7,4%)	697 (3,3%)	734 (3,5%)
Histórico de sangramento não gastrointestinal, n (%)	349 (14,5%)	333 (14,1%)	1.412 (6,8%)	1.372 (6,6%)
AVC ou AIT prévios, n (%)	950 (31,6%)	958 (32,9%)	7.519 (28,5%)	7.519 (28,5%)
Índice de massa corporal (kg/m ²)	28,8 ± 5,3	28,8 ± 5,4	29,2 ± 5,9	29,2 ± 5,9
Depuração de creatinina (mL/min)	56,9 ± 18,8	56,8 ± 18,5	77,8 ± 31,2	77,7 ± 36,7
Uso concomitante de antiagregante plaquetário, n (%)	775 (25,8%)	761 (26,2%)	9.101 (34,5%)	9.137 (34,7%)
TTR (% por paciente)		68,6 (56,6–78,4)	—	64,7 (50,5–75,8)

Continua

Variável	Frágeis, idosos e com experiência prévia em AVK (N = 5.913)		Conclusão	
	SD-DOAC (n = 3.005)	Varfarina (n = 2.908)	Não atenderam aos 3 critérios (N = 52.721)	
			SD-DOAC (n = 26.357)	Varfarina (n = 26.364)
DOAC Utilizado				
Rivaroxabana	554 (18,4%)		6577 (25,0%)	
Apixabana	845 (28,3%)		8271 (31,4%)	
Edoxabana	997 (33,2%)		6038 (22,9%)	
Dabigatrana	605 (20,1%)		5471 (20,8%)	

Fonte: Arquivo pessoal do autor

Características basais. Valores apresentados como média \pm DP, n (%) ou mediana (Q1–Q3). Fragilidade definida por índice de fragilidade (FI-18) ≥ 6 ou FI $> 0,33$. Idosos definidos como idade ≥ 75 anos. Todos os valores de p para comparação entre SD-DOAC e varfarina dentro de cada grupo não foram significativos ($p > 0,05$). A depuração de creatinina foi calculada pela fórmula de Cockcroft-Gault.

Todas as características basais diferiram significativamente ($p < 0,05$) entre os pacientes frágeis, idosos e com experiência prévia em AVK versus os que não apresentavam essas condições.

Abreviações: FA = fibrilação atrial; CCI = Índice de Comorbidades de Charlson; GI = gastrointestinal; AIT = acidente isquêmico transitório; TTR = tempo na faixa terapêutica.

4.1.2 Eficácia

Em pacientes frágeis, idosos e com experiência prévia em AVK, o hazard ratio (HR) para o desfecho primário de eficácia — AVC ou evento embólico sistêmico (EES) — em pacientes randomizados para SD-DOAC versus varfarina foi de 0,83 (IC95%: 0,65–1,07), semelhante ao observado no grupo não teste (HR: 0,81; IC95%: 0,73–0,89; $P_{\text{int}} = 0,75$). Não houve heterogeneidade significativa no efeito do tratamento entre SD-DOAC e varfarina em relação aos outros desfechos de eficácia nos grupos teste e não teste ($P_{\text{int}} > 0,35$ para todos) (Tabela 3, Figura 7), incluindo mortalidade por todas as causas. É importante destacar que o uso de SD-DOAC reduziu significativamente o risco de AVC hemorrágico, em magnitude semelhante nos grupos teste (HR: 0,37; IC95%: 0,19–0,70) e não teste (HR: 0,51; IC95%: 0,41–0,63), com $P_{\text{int}} = 0,36$.

Tabela 3 – Desfechos de eficácia no COMBINE-AF

Desfecho	Varfarina (n = 2.908)	SD-DOAC(n = 3.005)	HR (IC95%)	Varfarina (n = 26.364)	SD-DOAC(n = 26.357)	HR (IC95%)	P _{int}
	Frágeis, Idosos e com experiência prévia em AVK (N = 5.913)			Sem os 3 critérios (N = 52.721)			
AVC ou EES							
(primário de eficácia)	137 (2,39%/ano)	119 (1,99%/ano)	0,83 (0,65–1,07)	943 (1,84%/ano)	764 (1,48%/ano)	0,81 (0,73–0,89)	0,75
AVC total	125 (2,17%)	109 (1,82%)	0,84 (0,64–1,09)	881 (1,72%)	720 (1,39%)	0,81 (0,74–0,90)	0,79
AVC isquêmico	86 (1,49%)	93 (1,55%)	1,04 (0,78–1,40)	599 (1,16%)	565 (1,09%)	0,94 (0,84–1,05)	0,49
AVC hemorrágico	34 (0,58%)	13 (0,21%)	0,37 (0,19–0,70)	237 (0,46%)	121 (0,23%)	0,51 (0,41–0,63)	0,36
AVC incapacitante ou fatal	75 (1,29%)	65 (1,08%)	0,83 (0,59–1,16)	536 (1,04%)	437 (0,84%)	0,81 (0,72–0,92)	0,86
Evento embólico sistêmico (EES)	13 (0,22%)	13 (0,21%)	0,98 (0,46–2,09)	72 (0,14%)	48 (0,09%)	0,66 (0,46–0,96)	0,39
Mortalidade por todas as causas	387 (6,61%)	383 (6,30%)	0,95 (0,83–1,10)	2.073 (3,98%)	1.893 (3,62%)	0,91 (0,85–0,97)	0,54
Morte cardiovascular	228 (3,90%)	214 (3,52%)	0,91 (0,75–1,09)	1.318 (2,53%)	1.173 (2,25%)	0,89 (0,82–0,96)	0,82
Hospitalização	1.202 (27,23%)	1.229 (26,96%)	0,99 (0,92–1,07)	7.532 (17,57%)	7.281 (16,82%)	0,96 (0,93–0,99)	0,46

Fonte: Arquivo pessoal do autor
DOAC em dose padrão (SD-DOAC) versus varfarina

4.1.3 Segurança

Para o desfecho primário de segurança, relacionado a sangramento maior, observou-se heterogeneidade significativa nos efeitos do tratamento com SD-DOAC versus varfarina entre os grupos de teste e não-teste. Entre os pacientes frágeis, idosos e com experiência prévia em AVK, não houve diferença entre SD-DOAC e varfarina (HR: 1,06; IC95%: 0,90–1,25). No grupo não teste, o uso de SD-DOAC reduziu significativamente o risco de sangramento maior (HR: 0,82; IC95%: 0,76–0,89; $P_{\text{int}} = 0,007$). Resultados semelhantes foram observados para o desfecho combinado de sangramento maior ou clinicamente relevante não maior (CRNM): Grupo teste: HR: 1,00 (IC95%: 0,90–1,12); Grupo não teste: HR: 0,87 (IC95%: 0,83–0,91), $P_{\text{int}} = 0,018$. Por outro lado, o uso de SD-DOAC aumentou significativamente o risco de sangramento gastrointestinal em ambos os subgrupos, sendo maior entre os pacientes frágeis, idosos e com experiência prévia em AVK (HR: 1,83; IC95%: 1,42–2,36), em comparação ao grupo não teste (HR: 1,23; IC95%: 1,09–1,39; $P_{\text{int}} = 0,006$). Não foi observada heterogeneidade em outros desfechos de segurança. É importante destacar que o SD-DOAC reduziu de forma significativa a incidência de sangramento fatal (HR: 0,46; IC95%: 0,23–0,90 vs HR: 0,63; IC95%: 0,48–0,83) e de sangramento intracraniano (HR: 0,29; IC95%: 0,17–0,48 vs HR: 0,48; IC95%: 0,40–0,58) em magnitude semelhante entre os grupos teste e não teste, com $P_{\text{int}} = 0,38$ e 0,06, respectivamente (Tabela 4, Figuras 7).

4.1.4 Desfecho clínico líquido

Para o desfecho clínico líquido primário (NCO), composto por AVC/EES, sangramento maior e morte, observou-se heterogeneidade significativa no efeito do tratamento entre os subgrupos de teste e não de teste. Entre os pacientes frágeis, idosos e com experiência prévia em AVK, não houve diferença entre SD-DOAC e varfarina (HR: 1,01; IC95%: 0,91–1,13), enquanto, no subgrupo não-teste, observou-se redução significativa com SD-DOAC (HR: 0,89; IC95%: 0,85–0,93; $P_{\text{int}} = 0,028$).

Quanto ao desfecho clínico líquido secundário, composto por AVC/EES, sangramento intracraniano e morte, observou-se uma redução semelhante com o uso de SD-DOAC versus varfarina em ambos os subgrupos (Tabela 4).

Tabela 4 – Desfechos de segurança e benefício líquido no COMBINE-AF

Desfecho	Varfarina (n = 2.908)	SD-DOAC (n = 3.005)	HR (IC95%)	Frágeis, Idosos e com experiência prévia em AVK (N = 5.913)		P _{int}	
				Varfarina (n = 26.364)	SD-DOAC (n = 26.357)		
			Sem os 3 critérios (N = 52.721)				
Sangramento maior	269 (5,58%/ano)	282 (5,89%/ano)	1,06 (0,90–1,25)	1.464 (3,23%/ano)	1.197 (2,66%/ano)	0,82 (0,76–0,89)	0,007
Sangramento fatal	27 (0,54%)	12 (0,24%)	0,46 (0,23–0,90)	133 (0,29%)	83 (0,18%)	0,63 (0,48–0,83)	0,38
Sangramento intracraniano (HIC)	66 (1,33%)	19 (0,39%)	0,29 (0,17–0,48)	343 (0,74%)	165 (0,36%)	0,48 (0,40–0,58)	0,06
Sangramento maior ou CRNM	649 (14,67%)	634 (14,43%)	1,00 (0,90–1,12)	3.744 (8,77%)	3.271 (7,63%)	0,87 (0,83–0,91)	0,018
Sangramento gastrointestinal	91 (1,85%)	183 (3,61%)	1,83 (1,42–2,36)	478 (1,04%)	580 (1,29%)	1,23 (1,09–1,39)	0,006
Sangramento CRNM	432 (9,52%)	407 (8,97%)	0,97 (0,85–1,11)	2.501 (5,76%)	2.259 (5,19%)	0,90 (0,85–0,95)	0,32
¹ Desfecho clínico líquido primário (NCO primário)**¹	658 (11,92%)	682 (12,05%)	1,01 (0,91–1,13)	3.732 (7,47%)	3.349 (6,65%)	0,89 (0,85–0,93)	0,028
² Desfecho clínico líquido secundário (NCO secundário)**²	481 (8,39%)	457 (7,64%)	0,91 (0,80–1,03)	2.771 (5,41%)	2.443 (4,74%)	0,87 (0,83–0,92)	0,55

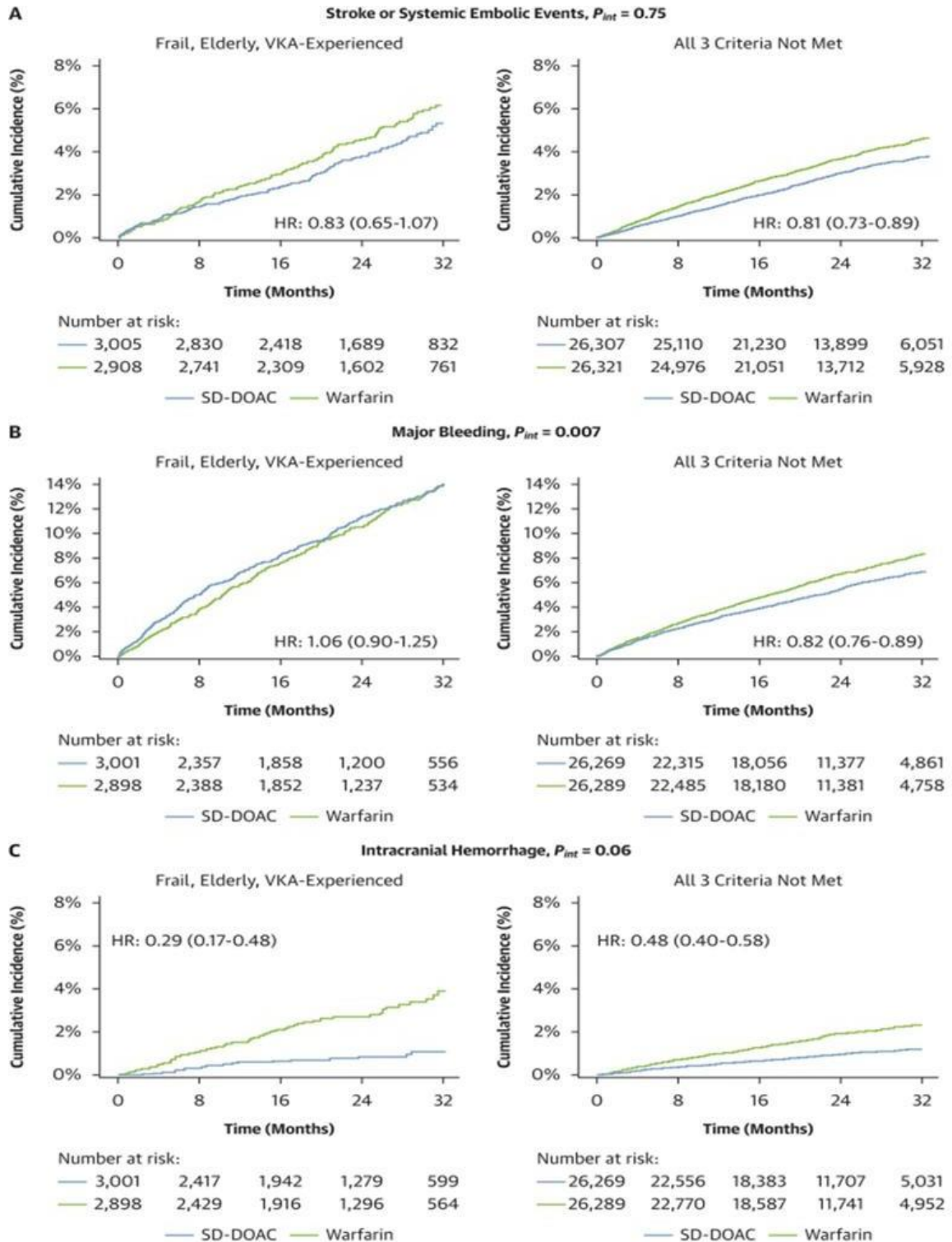
Fonte: Arquivo pessoal do autor

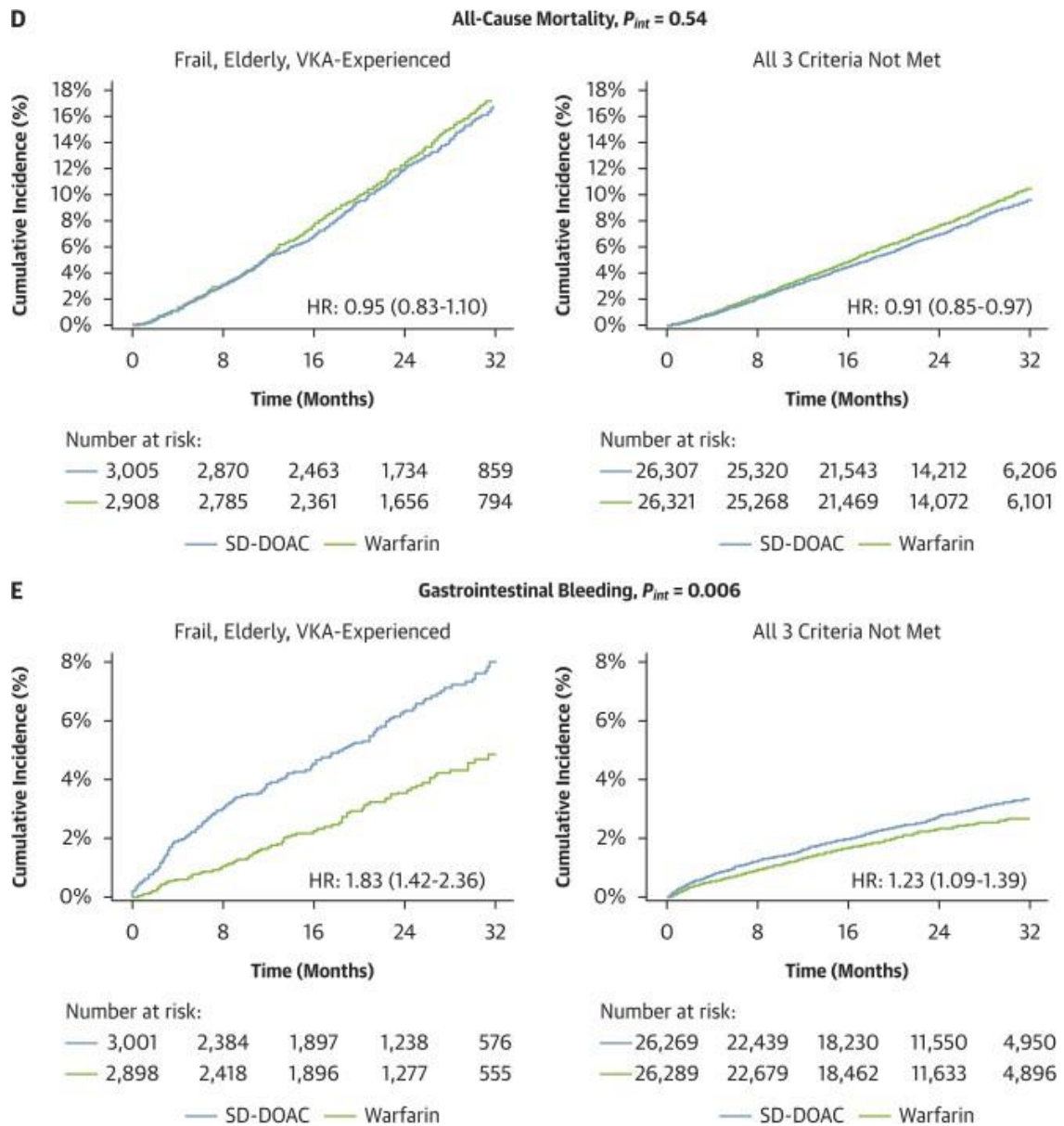
DOAC em dose padrão (SD-DOAC) versus varfarina

¹ NCO primário: AVC, evento embólico sistêmico, sangramento maior e morte.

² NCO secundário: AVC, evento embólico sistêmico, hemorragia intracraniana e morte.

Figura 7 – Resultados dos desfechos de eficácia e segurança de acordo com o grupo de tratamento (Mantém AVK vs. DOAC). (A) desfecho primário de eficácia (AVC/EES). (B) desfecho primário de segurança (sangramento maior). (C) hemorragia intracraniana. (D) mortalidade por todas as causas; (E) sangramento gastrointestinal maior





Fonte: Nicolau et al., (2025) (59)

As figuras à esquerda referem-se à coorte de pacientes frágeis, idosos e com experiência prévia em AVK. As figuras à direita referem-se aos pacientes que não atenderam aos três critérios. As curvas de Kaplan-Meier comparam SD-DOAC versus varfarina para os desfechos ilustrados.

4.1.5 Análise de sensibilidade

Foram conduzidas duas análises de sensibilidade no grupo de pacientes frágeis, idosos e com experiência prévia em AVK (Figura 8).

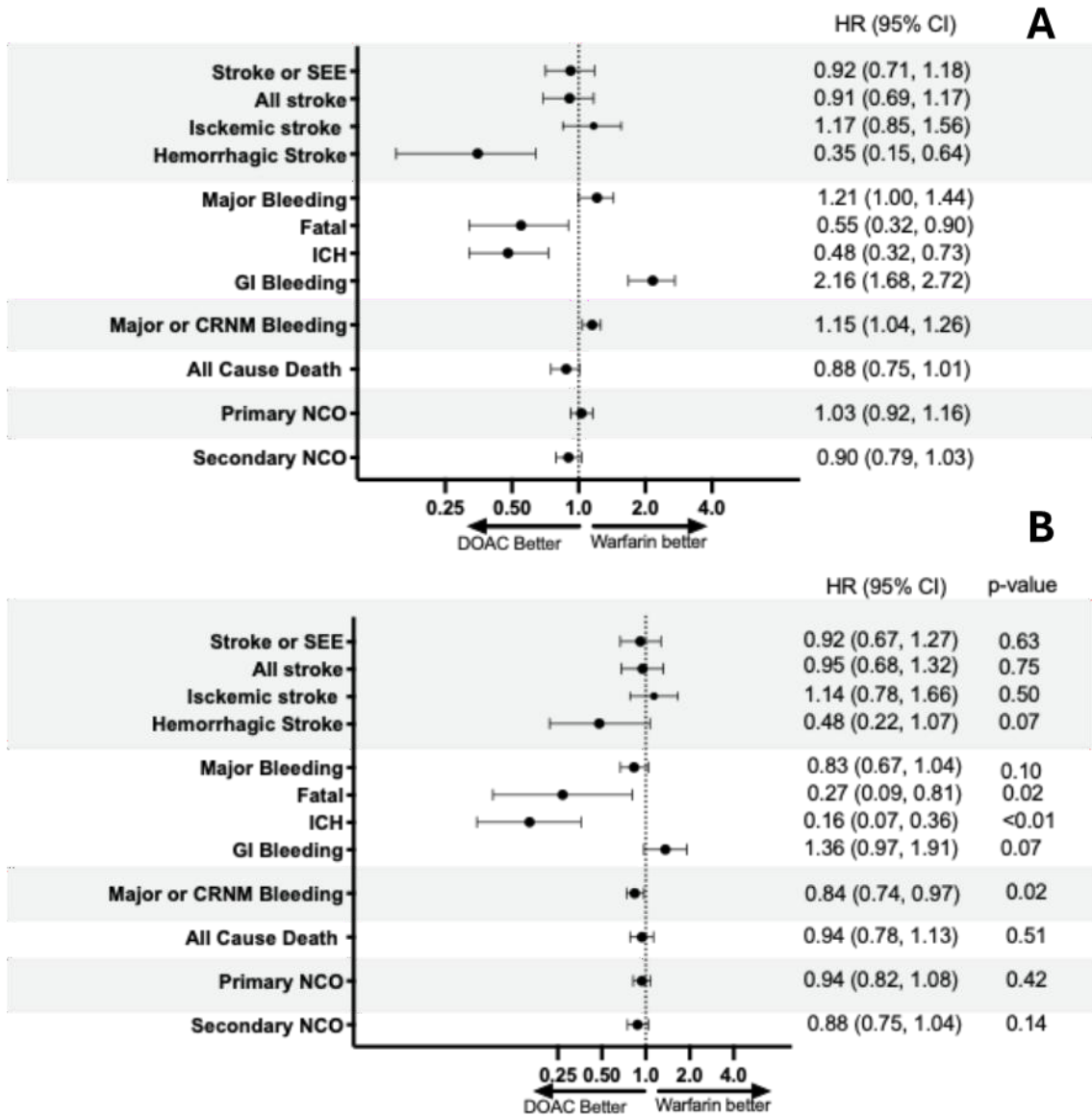
4.1.5.1 Mesma composição de DOACs do estudo FRAIL-AF

Uma análise que reproduziu a mesma distribuição dos quatro DOACs utilizada no ensaio FRAIL-AF (“mesma composição de DOACs”) não encontrou diferença significativa entre SD-DOAC e varfarina em relação ao AVC ou evento embólico sistêmico (EES) (HR: 0,92; IC95%: 0,71–1,18). No entanto, observou-se uma redução relevante nos riscos de AVC hemorrágico: HR 0,35 (IC95%: 0,15–0,64), sangramento fatal: HR 0,55 (IC95%: 0,32–0,90) e hemorragia intracraniana (HIC): HR 0,48 (IC95%: 0,32–0,73). Por outro lado, houve aumento no risco de sangramento maior: HR 1,21 (IC95%: 1,00–1,44), sangramento gastrointestinal: HR 2,16 (IC95%: 1,68–2,72) e sangramento maior ou clinicamente relevante não maior (CRNM): HR 1,15 (IC95%: 1,04–1,26). Esses aumentos foram observados com SD-DOAC em comparação à varfarina, quando a composição de DOACs foi ajustada para coincidir com a do ensaio FRAIL-AF. A mortalidade e os desfechos clínicos líquidos (NCOs) mostraram-se semelhantes entre SD-DOAC e varfarina (Figura 8A)

4.1.5.2 Apenas apixabana e edoxabana

Uma vez que apixabana e edoxabana são as drogas mais utilizadas em cenários de alto risco de sangramento e idosos, foi realizada uma análise de sensibilidade restringindo a análise aos estudos ARISTOTLE (apixabana vs varfarina) e ENGAGE AF – TIMI 48 (edoxabana vs varfarina). Restringindo a análise aos 3.637 pacientes incluídos nos estudos ARISTOTLE e ENGAGE AF–TIMI 48, os resultados de eficácia, mortalidade e desfecho clínico líquido foram consistentes com os obtidos ao considerar os quatro SD-DOACs versus varfarina. No entanto, nem o sangramento maior nem o sangramento maior ou CRNM aumentaram, o excesso de sangramento gastrointestinal foi menos acentuado, e a redução de HIC foi ainda mais pronunciada (Figura 8B).

Figura 8 – Gráfico de floresta das análises de sensibilidade. (A) Mesmo DOAC-mix: simulação no COMBINE-AF com a mesma distribuição utilizada no FRAIL-AF. (B) Análise restrita aos estudos ARISTOTLE AF (apixabana vs varfarina) e ao ENGAGE AF-TIMI 48 (edoxabana vs varfarina)



Fonte: Arquivo pessoal do autor

4.2. ANÁLISE DO PAPEL DO FI-18 E OUTROS ESCORES DE RISCO NA PREDIÇÃO DE EVENTOS E RESPOSTA AO TRATAMENTO

4.2.1. População

Dentre os 58 634 incluídos, a mediana do FI-18 foi 5 (intervalo interquartil de 4 a 7, Figura 5A). Houve 30.857 pacientes com índice igual ou abaixo da mediana ($FI \leq 5$) e 27.777 pacientes acima da mediana ($FI > 5$). As características basais entre os grupos acima e abaixo da mediana do escore FI-18 demonstraram diversas diferenças significativas, como esperado; entretanto, não houve diferenças nas características basais entre os pacientes randomizados para DOAC versus varfarina quando estratificados pelo índice FI-18 (Tabela 5).

Tabela 5 – Características basais dos pacientes do COMBINE-AF estratificados de acordo com a mediana do FI-18

Características	FI-18 ≤5 (N=30857)		FI-18 >5 (N=27777)	
	SD-DOAC (N=15434)	Varfarina (N=15423)	SD-DOAC (N=13928)	Varfarina (N=13849)
Idade – anos, média (DP)	69.6 (9.6)	69.6 (9.6)	71.4 (9.1)	71.4 (9.0)
Sexo feminino	5619 (36.4)	5549 (36)	5350 (38.4)	5317 (38.4)
FA paroxística	4064 (26.3)	4163 (27.0)	2286 (16.4)	2332 (16.8)
Escore CCI	0 (0-2)	0 (0-2)	2 (0-2)	2 (0-2)
FI-18	4 (4-5)	4 (4-5)	7 (6-7)	7 (6-8)
Número de comedições	3 (2-4)	3 (2-4)	4 (3-5)	4 (3-5)
CHA ₂ DS ₂ -VASc	3 (2-4)	3 (2-4)	5 (4-6)	5 (4-6)
Insuficiência cardíaca	4705 (30.5)	4753 (30.8)	9028 (64.8)	8874 (64.1)
Doença arterial coronária	2296 (14.9)	2308 (15)	6424 (46.1)	6403 (46.2)
Hipertensão	12625 (81.8)	12629 (81.9)	13159 (94.5)	13137 (94.9)
Diabetes	2747 (17.8)	2604 (16.9)	6376 (45.8)	6407 (46.3)
Sangramento GI prévio	339 (2.9)	329 (2.8)	537 (4.6)	585 (5)
Sangramento não GI prévio	816 (7)	809 (6.9)	945 (8.1)	896 (7.8)
AVC ou AIT prévio	3616 (23.4)	3633 (23.6)	4853 (34.8)	4844 (35)
IMC	28.1 (5.3)	28 (5.3)	30.4 (6.3)	30.4 (6.3)
Depuração de Creatinina, Média (DP)	77.4 (28.9)	77.3 (38.3)	73.7 (32.6)	73.8 (32.9)
Uso de antiplaquetário	4798 (31.1)	4751 (30.8)	5078 (36.5)	5147 (37.2)
TTR (% para cada paciente)	N/A	65.8 (51.7-76.5)	N/A	64.4 (50.5-75.5)
Anticoagulante oral de ação direta	2980 (19.3)		4151 (29.8)	
Rivaroxabana	5407 (35)	N/A	3713 (26.7)	N/A
Edoxabana	3295 (21.3)		3740 (26.9)	
Dabigatрана	3752 (24.3)		2324 (16.7)	

Fonte: Arquivo pessoal do autor

Frágil foi definido como FI-18 ≥ 6 ou FI $>0,33$ (ver Seção de Métodos para detalhes). O clearance de creatinina foi calculado pela fórmula de Cockcroft-Gault em mL/min.

As variáveis categóricas são apresentadas como N (%) e as variáveis contínuas como mediana (intervalo interquartil), salvo indicação em contrário.

Todos os valores de p comparando as características basais entre SD-DOAC e varfarina dentro do mesmo grupo de tratamento não foram significativos ($p>0,05$).

Todas as características basais diferiram significativamente ($p<0,05$) entre os pacientes acima e aqueles abaixo ou iguais à mediana do FI-18.

FA, fibrilação atrial; CCI, Índice de Comorbidades de Charlson; FI, índice de fragilidade; GI, gastrointestinal; IQR, intervalo interquartil; N/A, não aplicável; DP, desvio padrão; AIT, ataque isquêmico transitório; TTR, tempo na faixa terapêutica; AVK, antagonista da vitamina K.

4.2.2 Eficácia

Em uma análise do FI-18 como variável contínua, cada aumento de 1 unidade no índice FI-18 correlacionou-se com um aumento de 13% no risco de acidente vascular cerebral (AVC) ou de evento embólico sistêmico (EES) (razão de risco [HR] 1,13; IC 95%: 1,10–1,17); aumentos significativos de risco para todos os demais desfechos de eficácia também foram observados com o aumento do índice de fragilidade (Tabela 6). A calibração e o ajuste do modelo do escore FI-18 foram avaliados pelo teste de Greenwood-Nam-D’Agostino, demonstrando boa calibração nessas análises (valor de p 0,17 para AVC ou EES e 0,32 para mortalidade por todas as causas) (Figuras 9 e 10).

Figura 9 – Efeito do tratamento de acordo com a carga de fragilidade. O eixo Y refere-se ao índice FI-18. P_{trend} refere-se às tendências da razão de risco (hazard ratio). O valor de p refere-se ao teste de Greenwood-Nam-D’Agostino para calibração e qualidade de ajuste. (A) Efeito do tratamento sobre AVC e EES. (B) Efeito do tratamento sobre mortalidade por qualquer causa

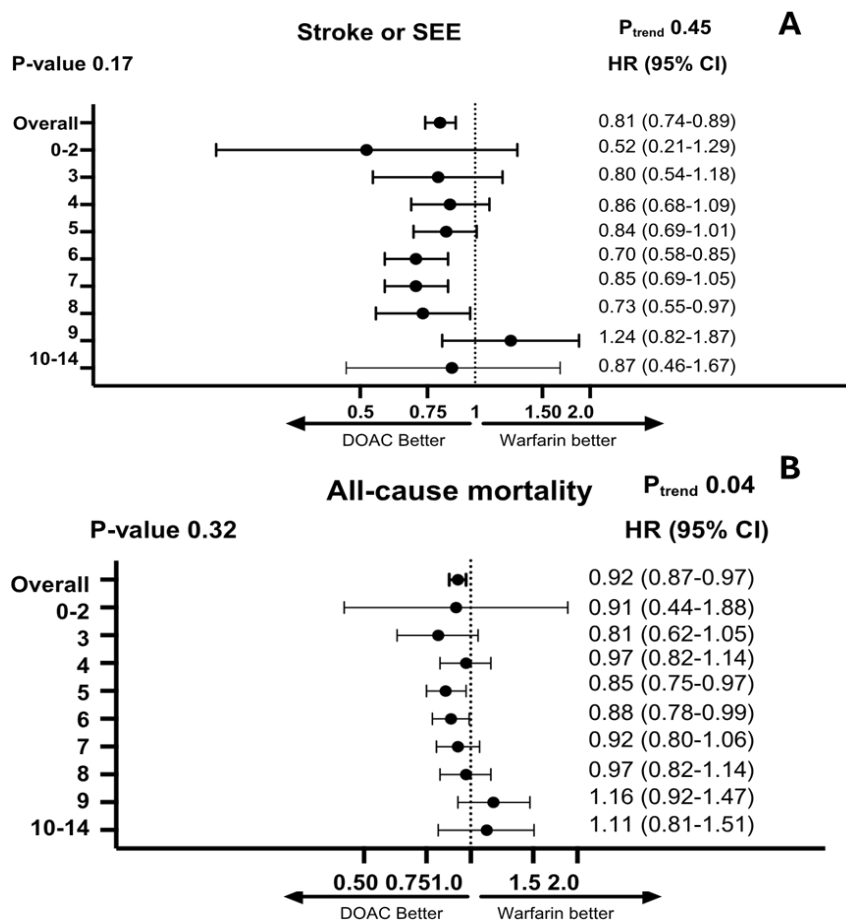
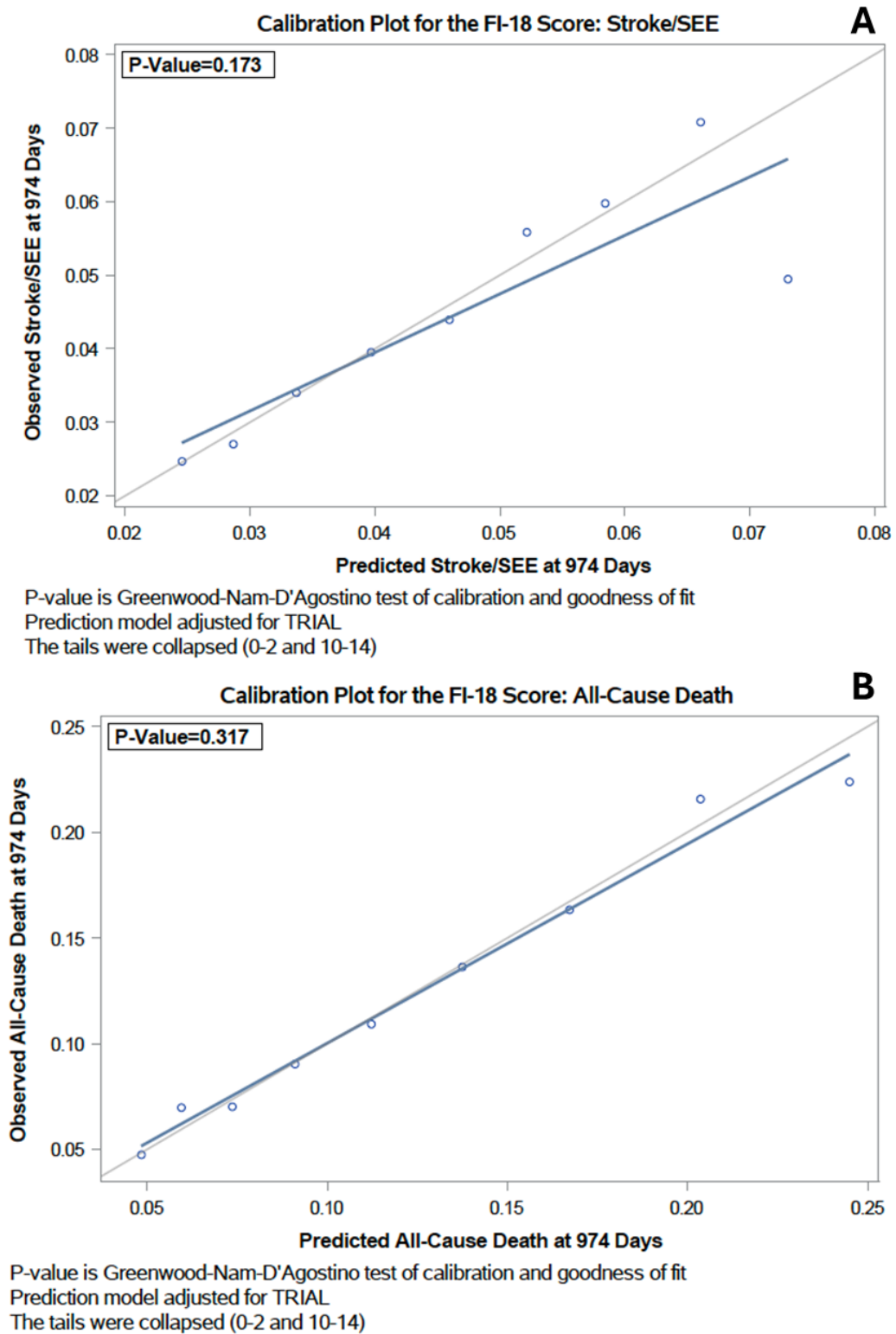


Figura 10 – Eventos preditos vs observados de acordo com o FI-18. (A) AVC ou EES de acordo com FI-18. (B) Mortalidade de acordo com FI-18



Fonte: Arquivo pessoal do autor

Ao avaliar pontos de corte pré-especificados, pacientes com índice FI-18 acima da mediana ($FI > 5$) apresentaram um aumento de 40% no risco do desfecho primário de eficácia (AVC ou EES) em comparação com aqueles com $FI \leq 5$ (HR 1,39; IC 95%: 1,27–1,53). De forma semelhante, os riscos para todos os demais desfechos de eficácia também foram maiores em pacientes com $FI > 5$ (Tabela 6). Por fim, análises que agruparam o índice FI-18 em quartis revelaram achados qualitativamente semelhantes para todos os desfechos de eficácia (Tabela 7).

Tabela 6 – Taxas de eventos de acordo com a fragilidade (análise categórica e contínua). A mediana do FI foi 5

	Análise contínua				Análise categórica			
	%ano	HR por unidade de acréscimo (95% IC)	FI ≤ 5* (N=30857)		FI > 5* (N=27777)		HR (95% IC)	
			n	%ano	n	%ano		
Desfechos de eficácia								
AVC ou EES	1963	1.71	1.13 (1.10-1.17)	852	1.40	1111	2.06	1.39 (1.27-1.53)
AVC	1835	1.60	1.12 (1.09-1.15)	804	1.32	1031	1.91	1.37 (1.25-1.50)
Isquêmico	1343	1.17	1.13 (1.10-1.17)	582	0.96	761	1.41	1.37 (1.23-1.53)
Hemorrágico	405	0.35	1.02 (0.96-1.09)	196	0.32	209	0.38	1.14 (0.94-1.39)
Disabilitante ou fatal	1113	0.96	1.15 (1.11-1.19)	477	0.78	636	1.17	1.47 (1.30-1.66)
EES	146	0.13	1.32 (1.20-1.45)	54	0.09	92	0.17	1.87 (1.33-2.63)
Morte por qualquer causa	4736	4.08	1.24 (1.22-1.26)	1804	2.94	2932	5.35	1.81 (1.70-1.92)
Morte CV	2933	2.53	1.27 (1.24-1.30)	1052	1.71	1881	3.43	1.93 (1.79-2.08)
Hospitalização	17244	18.13	1.17 (1.16-1.18)	7889	15.19	9355	21.66	1.51 (1.47-1.56)
Desfechos de segurança								
Sangramento maior	3212	3.21	1.18 (1.15-1.20)	1368	2.55	1844	3.99	1.55 (1.44-1.66)
Sangramento fatal	255	0.25	1.15 (1.07-1.24)	105	0.19	150	0.32	1.45 (1.12-1.86)
Sangramento intracraniano	593	0.58	1.05 (1.00-1.10)	288	0.53	305	0.65	1.20 (1.02-1.41)
Sangramento GI	1313	1.30	1.26 (1.22-1.30)	483	0.89	830	1.77	1.92 (1.71-2.15)
Sangramento maior ou CRNM	8298	8.79	1.12 (1.10-1.13)	3609	7.05	4689	10.86	1.30 (1.24-1.36)
Desfecho clínico líquido								
Primário*	8421	7.55	1.21 (1.19-1.22)	3434	5.78	4987	9.57	1.63 (1.56-1.71)
Secundário **	6152	5.37	1.21 (1.19-1.23)	2455	4.05	3697	6.87	1.67 (1.58-1.76)

Fonte: Arquivo pessoal do autor

Na análise contínua, os grupos de 0–2 e 10–14 pontos no índice FI-18 foram agrupados devido ao pequeno tamanho das células. n representa o número de eventos. CV, cardiovascular; NCO, desfecho clínico líquido; EES, eventos embólicos sistêmicos; CRNM, sangramento não maior clinicamente relevante; IC, intervalo de confiança; GI, gastrointestinal; No, número. *NCO primário = AVC, evento embólico sistêmico (EES), sangramento maior, morte ** NCO secundário = AVC, EES, hemorragia intracraniana (HIC), morte

Tabela 7 – Taxa de eventos de acordo com os quartis do FI-18

Desfecho	Q1 (<5) N=16498		Q2 (5) N=14359		Q3 (6-7) N=20842		Q4 (≥8) N=6935		P _{trend}
	%/ano	%/ano	HR (95% IC)	%/ano	HR (95% IC)	%/ano	HR (95% IC)		
AVE ou EES	1.25	1.58	1.20 (1.05-1.37)	1.93	1.43 (1.26-1.61)	2.48	1.85 (1.60-2.14)	<0.001	
AVC	1.19	1.48	1.17 (1.02-1.35)	1.81	1.40 (1.24-1.59)	2.23	1.74 (1.50-2.03)	<0.001	
Isquêmico	0.86	1.07	1.16 (0.98-1.36)	1.31	1.37 (1.19-1.59)	1.71	1.81 (1.52-2.16)	<0.001	
Hemorágico	0.31	0.34	1.05 (0.80-1.40)	0.40	1.22 (0.95-1.57)	0.33	1.02 (0.72-1.46)	0.34	
Incapacitante ou fatal	0.68	0.90	1.29 (1.07-1.54)	1.12	1.60 (1.36-1.88)	1.31	1.90 (1.56-2.32)	<0.001	
EES	0.07	0.11	1.65 (0.96-2.85)	0.13	1.94 (1.17-3.19)	0.28	4.06 (2.38-6.92)	<0.001	
Morte	2.52	3.42	1.35 (1.23-1.48)	4.67	1.83 (1.69-1.99)	7.43	2.93 (2.67-3.22)	<0.001	
Morte CV	1.34	2.14	1.55 (1.37-1.75)	2.99	2.12 (1.90-2.36)	4.80	3.40 (3.01-3.84)	<0.001	
Hospitalização	14.61	15.86	1.17 (1.12-1.22)	19.40	1.47 (1.41-1.53)	29.22	2.14 (2.04-2.25)	<0.001	
Sangramento maior	2.45	2.66	1.09 (0.98-1.21)	3.55	1.44 (1.31-1.58)	5.36	2.17 (1.94-2.42)	<0.001	
Sangramento fatal	0.16	0.23	1.27 (0.86-1.88)	0.30	1.57 (1.11-2.22)	0.36	1.90 (1.24-2.89)	<0.001	
Sangramento intracraniano	0.53	0.53	0.98 (0.78-1.24)	0.65	1.20 (0.98-1.48)	0.63	1.15 (0.86-1.52)	0.08	
Sangramento maior ou CRNM	6.28	7.95	1.07 (1.00-1.14)	9.98	1.24 (1.17-1.31)	13.69	1.69 (1.57-1.82)	<0.001	
Sangramento GI	0.79	1.01	1.24 (1.04-1.49)	1.53	1.84 (1.58-2.16)	2.55	3.06 (2.57-3.65)	<0.001	
Sangramento CRNM	4.01	5.49	1.04 (0.96-1.12)	6.72	1.13 (1.05-1.21)	8.68	1.46 (1.34-1.59)	<0.001	

Continua

								<i>Conclusão</i>
	Q1 (<5) N=16498		Q2 (5) N=14359		Q3 (6-7) N=20842		Q4 (≥8) N=6935	
Desfecho	%/ano	%/ano	HR (95% IC)	%/ano	HR (95% IC)	%/ano	HR (95% IC)	P_{trend}
NCO primário*	5.16	6.50	1.25 (1.17-1.33)	8.44	1.61 (1.52-1.71)	13.06	2.49 (2.33-2.67)	<0.001
NCO secundário **	3.54	4.63	1.29 (1.19-1.39)	6.07	1.68 (1.56-1.80)	9.30	2.58 (2.38-2.80)	<0.001

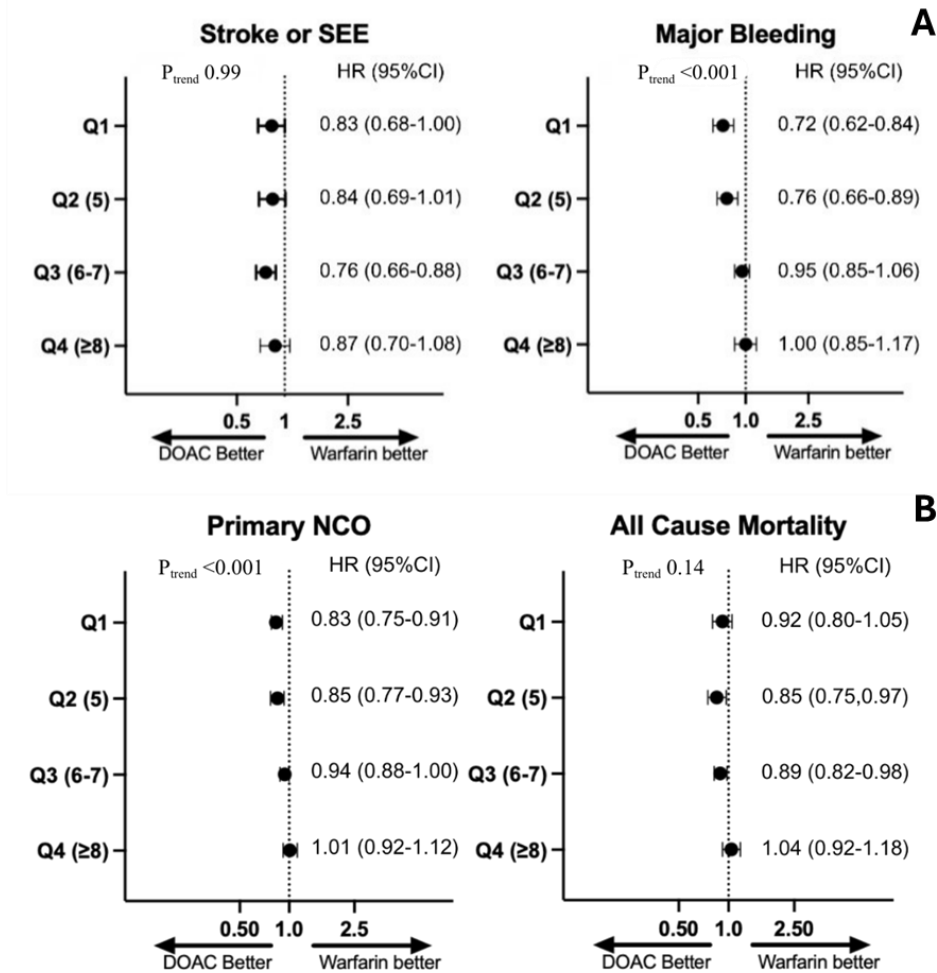
Fonte: Arquivo pessoal do autor

%/ano representa taxas de eventos anualizadas. CV, cardiovascular; NCO, desfecho clínico líquido; EES, eventos embólicos sistêmicos; Razão de risco com intervalo de confiança de 95% (HR, IC 95%) em relação ao primeiro quartil (Q1). Q1, Q2, Q3 e Q4 referem-se, respectivamente, ao primeiro, segundo, terceiro e quarto quartis.

CRNM, sangramento não maior clinicamente relevante; IC, intervalo de confiança; GI, gastrointestinal; No., número. *NCO primário = AVC, evento embólico sistêmico (EES) sangramento maior, morte ** NCO secundário = AVC, EES, hemorragia intracraniana (HIC), morte

Em relação às comparações de eficácia entre DOAC e varfarina, inicialmente avaliamos o índice FI-18 como variável contínua. Embora não tenha havido modificação significativa do efeito do tratamento ao longo do espectro do FI-18 no desfecho primário de eficácia, interações significativas foram observadas para os desfechos de mortalidade ao avaliar as tendências da razão de risco ($P_{\text{trend}} < 0,05$). Especificamente, o benefício dos DOACs sobre a mortalidade por todas as causas e a morte cardiovascular persistiu ao longo de toda a faixa de escores FI-18, porém foi menor em pacientes com maior grau de fragilidade (Tabelas 8 e 9 e Figura 9). Ao estratificar os pacientes pela mediana do FI-18, os achados permaneceram qualitativamente semelhantes. Por fim, as modificações do efeito do tratamento de acordo com os quartis do índice FI-18 também demonstraram resultados qualitativamente semelhantes (Figura 11).

Figura 11 –Efeito do tratamento de SD-DOAC vs Varfarina de acordo com quartis do FI-18. (A) AVC ou EES e sangramento maior de acordo com os quartis de FI-18. (B) Desfecho primário composto líquido e mortalidade de acordo com os quartis de FI-18



Fonte: Arquivo pessoal do autor

Ptrend refere-se à tendência das razões de risco (hazard ratios). Q1, Q2, Q3 e Q4 referem-se, respectivamente, ao primeiro, segundo, terceiro e quarto quartis do escore FI-18. HR, razão de risco; EES, evento embólico sistêmico

Tabela 8 – Efeito do tratamento nos desfechos primários de eficácia e segurança, bem como na morte e no desfecho clínico composto líquido, de acordo com a fragilidade, usando o FI-18 como variável contínua

Subgrupo	SD-DOAC (%/ano)	Varfarina (%/ano)	HR (SD-DOAC vs. Varfarina)	p-interaction	P _{trend} (HR)
AVC ou EES					
Global	1.53	1.90	0.81 (0.74-0.89)		
Desfechos estratificados por FI-18 (n/N)				0.38	0.45
0-2 (20/977)	0.72	1.39	0.52 (0.21-1.29)		
3 (102/4753)	0.96	1.23	0.80 (0.54-1.18)		
4 (285/10759)	1.24	1.44	0.86 (0.68-1.09)		
5 (445/14338)	1.44	1.72	0.84 (0.69-1.01)		
6 (440/12889)	1.44	2.05	0.70 (0.58-0.85)		
7 (343/7905)	2.05	2.40	0.85 (0.69-1.05)		
8 (199/4287)	2.04	2.80	0.73 (0.55-0.97)		
9(92/1748)	3.08	2.47	1.24 (0.82-1.87)		
10-14(37/885)	2.08	2.33	0.87 (0.46-1.67)		
Sangramento maior					
Global	2.97	3.46	0.86 (0.80-0.92)		
Desfechos estratificados por FI-18 (n/N)				0.008	<0.001
0-2 (32/972)	1.75	2.01	0.90 (0.45-1.80)		
3 (201/4734)	1.78	3.04	0.59 (0.44-0.79)		
4 (474/10731)	2.18	2.83	0.77 (0.64-0.93)		
5 (661/14316)	2.31	3.03	0.76 (0.66-0.89)		
6 (740/12890)	3.21	3.54	0.91 (0.78-1.05)		
7 (513/7897)	3.87	3.83	1.02 (0.86-1.21)		
8 (325/4284)	4.42	4.95	0.90 (0.73-1.13)		
9 (172/1747)	6.38	6.09	1.02 (0.76-1.38)		
10-14 (94/886)	8.21	6.06	1.36 (0.90-2.04)		
Mortalidade por qualquer causa					
Global	3.90	4.25	0.92 (0.87-0.97)		
Desfechos estratificados por FI-18 (n/N)				0.31	0.04
0-2 (29/977)	1.44	1.58	0.91 (0.44-1.88)		
3 (230/4753)	2.18	2.70	0.81 (0.62-1.05)		
4 (571/10759)	2.61	2.69	0.97 (0.82-1.14)		
5 (974/14338)	3.15	3.70	0.85 (0.75-0.97)		
6 (1089/12889)	3.98	4.54	0.88 (0.78-0.99)		
7 (838/7905)	5.13	5.55	0.92 (0.80-1.06)		
8 (553/4287)	6.46	6.69	0.97 (0.82-1.14)		
9 (290/1748)	9.19	7.89	1.16 (0.92-1.47)		
10-14 (162/885)	9.94	8.96	1.11 (0.81-1.51)		

Continua

					<i>Conclusão</i>	
Subgrupo	SD-DOAC (%/ano)	Varfarina (%/ano)	HR (SD- DOAC vs. Varfarina)	p-interaction	P _{trend} (HR)	
Desfecho composto primário líquido: AVC/EES, sangramento maior e morte						
Global	7.19	7.92	0.91 (0.87-0.95)			
Desfechos estratificados por FI-18 (n/N)				0.002	<0.001	
0-2 (67/977)	3.16	4.01	0.79 (0.49-1.29)			
3 (448/4753)	3.94	5.82	0.68 (0.56-0.82)			
4 (1129/10759)	5.13	5.72	0.90 (0.80-1.01)			
5 (1790/14338)	5.98	7.05	0.85 (0.77-0.93)			
6 (1906/12889)	7.40	8.13	0.91 (0.83-0.99)			
7 (1427/7905)	9.49	9.66	0.98 (0.89-1.09)			
8 (932/4287)	11.38	12.13	0.94 (0.83-1.07)			
9 (460/1748)	15.13	14.00	1.07 (0.89-1.29)			
10-14 (262/885)	18.53	14.92	1.23 (0.97-1.57)			

Fonte: Arquivo pessoal do autor

P_{trend} refere-se aos valores de p para tendência de interação.

HR, razão de risco; n/N representa número de eventos/número de pacientes agrupados; SD-DOAC, anticoagulação oral direta em dose padrão; EES, evento embólico sistêmico

Tabela 9 – Efeito do tratamento nos desfechos secundários de eficácia e segurança, de acordo com a fragilidade, usando o FI-18 como variável contínua

Subgrupo	SD-DOAC (%/ano)	Varfarina (%/ano)	HR (SD-DOAC vs. Varfarina)	p-interaction	P _{trend} (HR)
AVC					
Global	1.44	1.76	0.82 (0.75-0.90)		
Desfechos estratificados por FI-18 (n/N)				0.44	0.52
0-2	0.72	1.39	0.52 (0.21-1.29)		
3	0.91	1.16	0.80 (0.54-1.20)		
4	1.16	1.38	0.84 (0.66-1.07)		
5	1.36	1.59	0.86 (0.71-1.04)		
6	1.39	1.91	0.73 (0.60-0.88)		
7	1.93	2.21	0.87 (0.70-1.09)		
8	1.87	2.65	0.71 (0.53-0.95)		
9	2.64	2.05	1.27 (0.81-1.98)		
10-14	1.71	2.08	0.79 (0.39-1.59)		
AVC isquêmico					
Global	1.14	1.20	0.95 (0.86-1.06)		
Desfechos estratificados por FI-18 (n/N)				0.18	0.44
0-2	0.41	1.06	0.39 (0.12-1.25)		
3	0.72	0.63	1.16 (0.71-1.91)		
4	0.92	0.99	0.94 (0.72-1.24)		
5	1.05	1.08	0.97 (0.77-1.21)		
6	1.05	1.20	0.87 (0.69-1.10)		
7	1.62	1.59	1.01 (0.79-1.29)		
8	1.58	2.05	0.77 (0.56-1.07)		
9	2.14	1.11	1.88 (1.08-3.30)		
10-14	1.46	1.39	1.00 (0.45-2.23)		
AVC hemorrágico					
Global	0.23	0.47	0.49 (0.40-0.60)		
Desfechos estratificados por FI-18 (n/N)				0.99	0.83
0-2	0.21	0.42	0.48 (0.09-2.62)		
3	0.22	0.48	0.46 (0.22-0.96)		
4	0.20	0.37	0.53 (0.31-0.90)		
5	0.24	0.44	0.55 (0.37-0.84)		
6	0.23	0.57	0.41 (0.26-0.62)		
7	0.28	0.51	0.56 (0.33-0.94)		
8	0.17	0.36	0.46 (0.19-1.12)		
9	0.36	0.70	0.52 (0.20-1.40)		
10-14	0.12	0.46	0.27 (0.03-2.39)		

Continua

Subgrupo	SD-DOAC (%/ano)	Varfarina (%/ano)	HR (SD-DOAC vs. Varfarina)	Conclusão	
				p-interaction	P _{trend} (HR)
Morte cardiovascular					
Global	2.38	2.67	0.89 (0.83-0.96)		
Desfechos estratificados por FI-18 (n/N)				0.10	0.005
0-2	0.51	0.84	0.61 (0.20-1.89)		
3	1.18	1.38	0.86 (0.60-1.23)		
4	1.30	1.55	0.84 (0.67-1.05)		
5	1.94	2.35	0.82 (0.70-0.97)		
6	2.41	3.00	0.80 (0.69-0.93)		
7	3.35	3.55	0.94 (0.80-1.12)		
8	4.06	4.39	0.93 (0.75-1.14)		
9	6.19	4.91	1.26 (0.94-1.67)		
10-14	6.95	5.45	1.27 (0.86-1.86)		

Fonte: Arquivo pessoal do autor

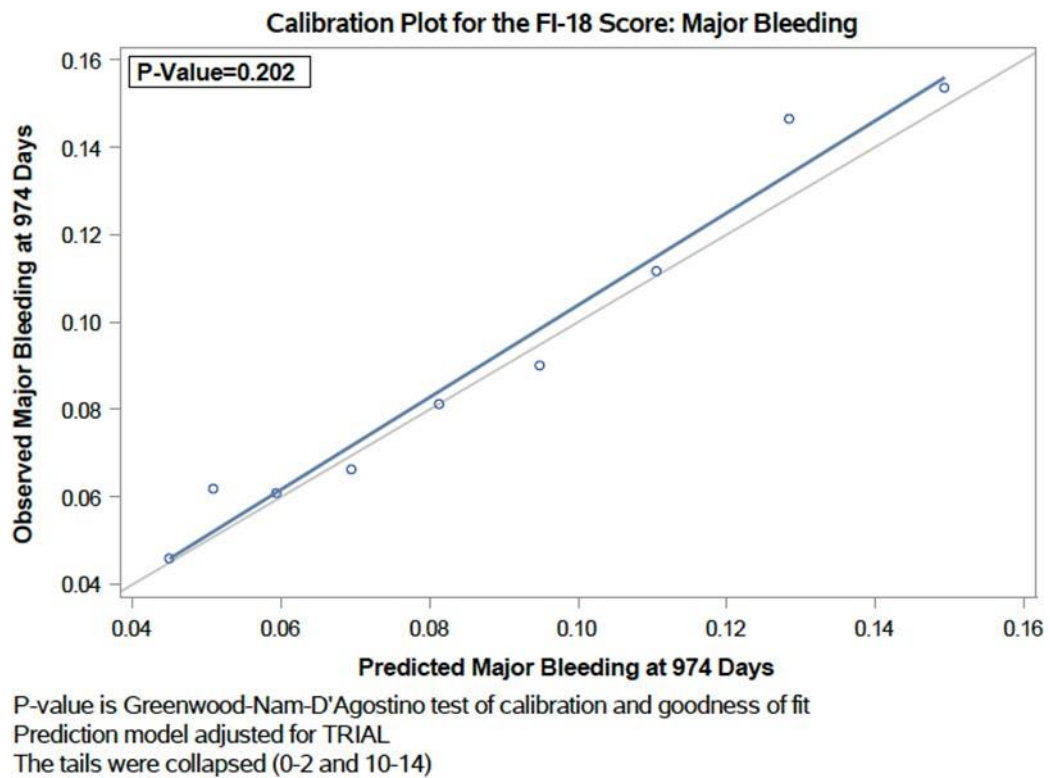
P_{trend} refere-se aos valores de p para tendência de interação.

HR, razão de risco; n/N representa número de eventos/número de pacientes agrupados; SD-DOAC, anticoagulação oral direta em dose padrão; EES, evento embólico sistêmico

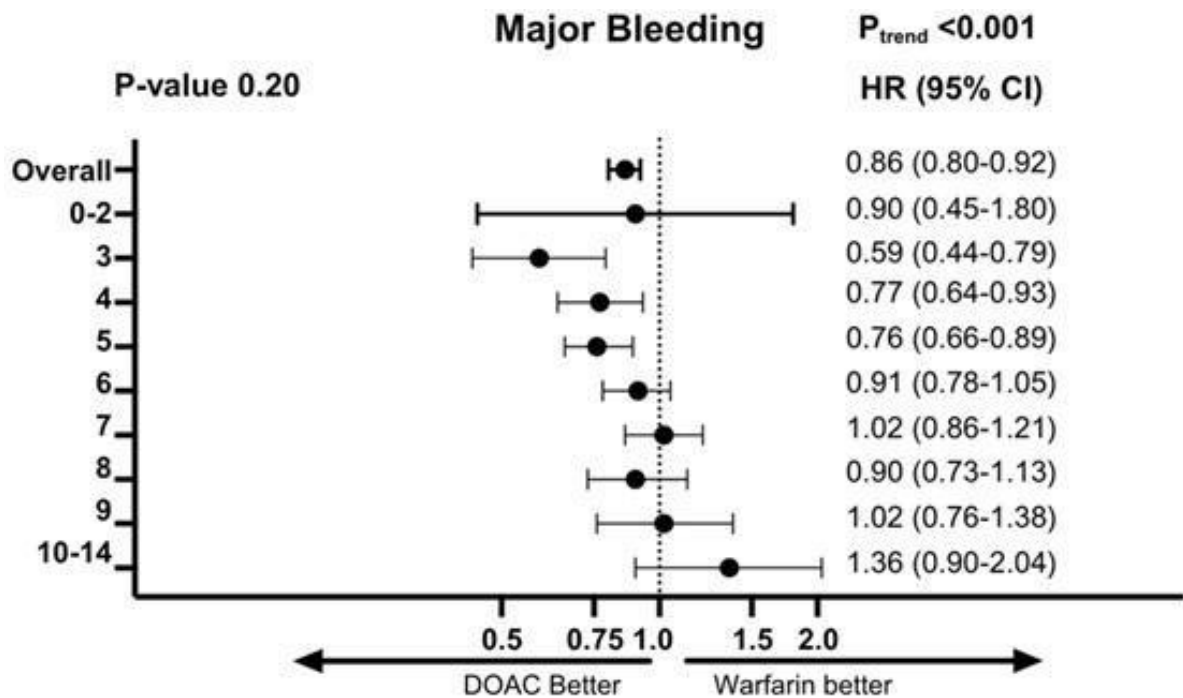
4.2.3 Desfechos de segurança

Na análise do índice FI-18 como variável contínua, o aumento do escore FI-18 esteve associado a maiores taxas de eventos para todos os desfechos de segurança analisados (Tabela 6 e Figura 12). Por exemplo, um aumento de 1 unidade no índice FI-18 correlacionou-se com um aumento de 18% no risco do desfecho primário de segurança, que foi sangramento maior (HR 1,18; IC 95%: 1,15–1,20). A calibração e o ajuste do modelo do escore FI-18 para desfechos de segurança demonstraram boa calibração nessas análises (valor de $p = 0,20$ para sangramento maior) (Figuras 12 e 13).

Figura 12 – Sangramento maior de acordo com FI-18



Fonte: Arquivo pessoal do autor

Figura 13 – Efeito do tratamento sobre sangramento maior

Fonte: Arquivo pessoal do autor

O eixo Y refere-se ao índice FI-18. P_{trend} refere-se às tendências da razão de risco (hazard ratio). O valor de p refere-se ao teste de Greenwood-Nam-D'Agostino para calibração e qualidade de ajuste.

Ao avaliar pontos de corte pré-especificados, pacientes com índice FI-18 acima da mediana ($FI > 5$) apresentaram maiores taxas de eventos para todos os desfechos de segurança em comparação com aqueles com $FI \leq 5$, incluindo um aumento de 55% no risco de sangramento maior (HR 1,55; IC 95%: 1,44–1,66) (Tabela 6). Por fim, análises agrupando o índice FI-18 em quartis revelaram achados qualitativamente semelhantes para as taxas de eventos de segurança (Tabela 7).

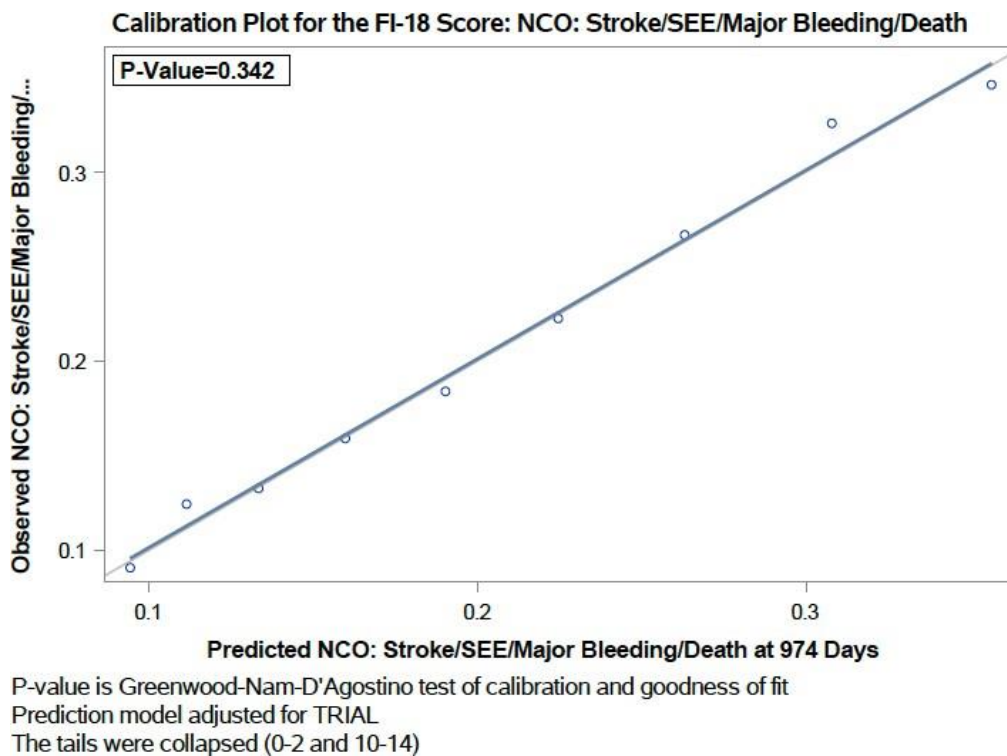
Em relação às comparações de segurança e aos efeitos do tratamento entre DOAC e varfarina, inicialmente avaliamos o índice FI-18 como variável contínua. Foram observadas modificações significativas do efeito do tratamento para diversos desfechos de sangramento. Especificamente, escores mais elevados de FI-18 estiveram associados a menor benefício do grupo DOAC para o desfecho primário de sangramento maior, bem como para sangramento maior ou sangramento não maior clinicamente relevante, e para sangramento gastrointestinal maior (P_{trend} < 0,001 para todos). No entanto, o benefício dos DOACs na redução dos tipos mais graves de sangramento — especificamente, hemorragia intracraniana e sangramento fatal — manteve-se ao longo de toda a faixa de escores FI-18 (Tabelas 8 e 9 e Figura 13). Ao

estratificar os pacientes pela mediana do índice FI-18, os achados em relação ao efeito do tratamento permaneceram qualitativamente semelhantes. Por fim, as modificações do efeito do tratamento de acordo com os quartis do índice FI-18 também demonstraram achados de segurança qualitativamente semelhantes (Figura 11A).

4.2.4 Desfechos clínicos líquidos

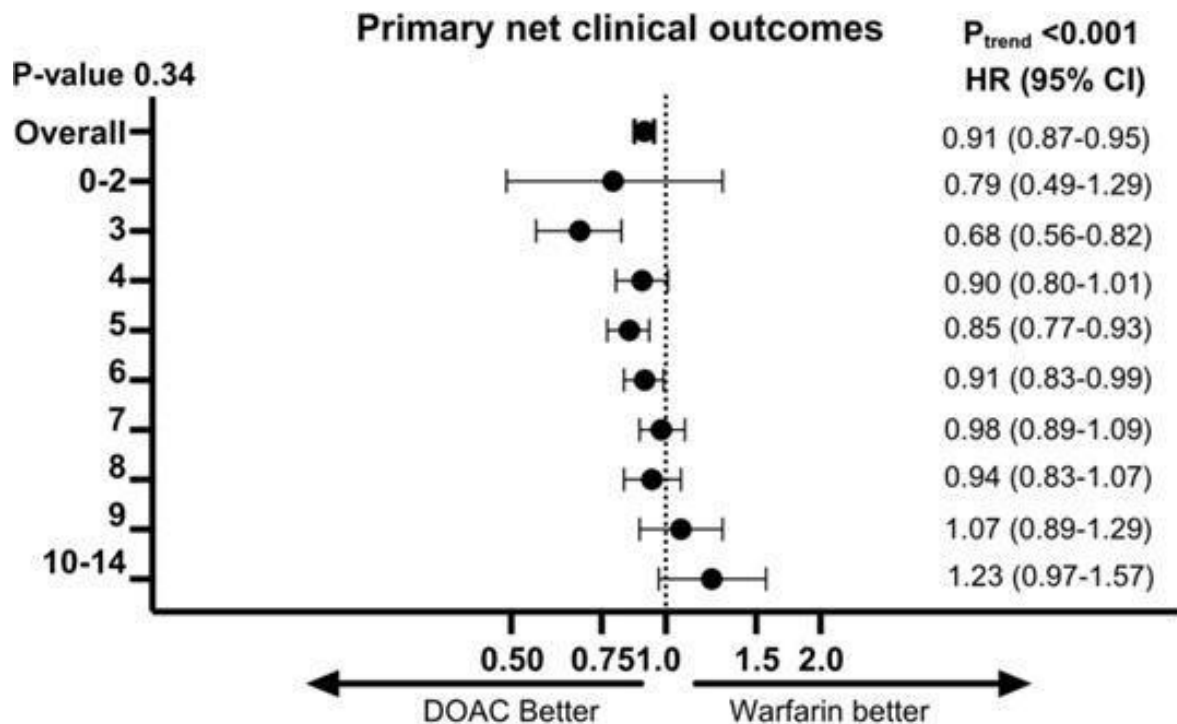
Na análise do índice FI-18 como variável contínua, um FI-18 mais elevado esteve associado a maiores taxas de eventos tanto para os desfechos clínicos líquidos (NCOs) primários quanto secundários (Tabela 6 e Figura 14). Como exemplo, um aumento de 1 unidade no índice FI-18 esteve associado a um aumento de 21% no risco do NCO primário (HR 1,21; IC 95%: 1,19–1,22). A calibração e o ajuste do modelo do escore FI-18 para NCOs demonstraram boa calibração nessas análises (valor de $p = 0,34$ para o NCO primário) (Figuras 14 e 15).

Figura 14 – Desfecho clínico líquido primário, de acordo com FI-18



Fonte: Arquivo pessoal do autor

Figura 15 – Efeito do tratamento sobre desfecho clínico líquido primário



Fonte: Arquivo pessoal do autor

O eixo Y refere-se ao índice FI-18. P_{trend} refere-se às tendências da razão de risco (hazard ratio). O valor de p refere-se ao teste de Greenwood-Nam-D'Agostino para calibração e qualidade de ajuste.

Ao avaliar pontos de corte pré-especificados, pacientes com índice FI-18 acima da mediana ($FI > 5$) apresentaram maiores taxas de eventos tanto para o NCO primário (HR 1,63; IC 95%: 1,56–1,71) quanto para o NCO secundário, em comparação com aqueles com $FI \leq 5$ (Tabela 6). Por fim, análises agrupando o índice FI-18 em quartis revelaram achados qualitativamente semelhantes para as taxas de eventos de NCO (Tabela 7).

Em relação aos efeitos do tratamento com DOAC e varfarina em NCOs, foram observadas alterações significativas no efeito do tratamento ao longo da faixa do índice FI-18. Especificamente, o benefício dos DOACs em relação à varfarina foi atenuado em níveis muito elevados do FI-18, tanto para o NCO primário quanto para o secundário ($P_{trend} < 0,001$ e $0,009$, respectivamente; Tabela 8 e 9 e Figura 15). Ao estratificar os pacientes pela mediana do índice FI-18, os achados em relação ao efeito do tratamento permaneceram qualitativamente semelhantes. Por fim, análises do índice FI-18 em quartis revelaram achados qualitativamente semelhantes para o NCO primário, embora nenhuma interação significativa tenha sido observada para o NCO secundário nessa análise por quartis ($P_{trend} = 0,09$) (Figura 11B).

4.2.5 Avaliação dos desfechos na comparação da dose padrão vs dose reduzida de DOAC

Conforme mencionado, dois estudos (ENGAGE AF – TIMI 48 e RE-LY) avaliaram o uso de doses reduzidas de DOAC (LD-DOAC, edoxabana 30/15mg e dabigatrana 110mg, respectivamente), que futuramente não foram aceitas universalmente e, portanto, foram excluídos das análises principais. Devido ao perfil de fragilidade estudado nesta análise, foi realizada uma análise comparativa entre os pacientes com doses padrão de DOAC (SD-DOAC, ou seja, apixabana 5/2,5mg 2x, edoxabana 60/30mg 2x, dagiatrana 150mg e rivaroxabana 20/15mg) e dose reduzida (LD-DOAC).

Nas comparações entre SD-DOAC e LD-DOAC, não foram observadas interações nos efeitos do tratamento para os desfechos primários de AVC/EES (Ptrend 0,77) e sangramento maior (Ptrend 0,90) (Tabela 10). Entre os desfechos secundários, à medida que a fragilidade aumentava, observaram-se potenciais benefícios dos LD-DOACs em comparação com os SD-DOACs para os desfechos de mortalidade por todas as causas (Ptrend 0,010), morte cardiovascular (Ptrend 0,016), hemorragia intracraniana (Ptrend 0,03) e hospitalização (Ptrend 0,012).

Tabela 10 – Efeito do tratamento de SD-DOAC versus LD-DOAC de acordo com o índice FI-18 em quartis

		SD-DOAC	LD-DOAC	LD- vs SD-DOAC	
	FI-18	Taxa eventos	Tava eventos	HR (95% IC)	P _{trend}
	Quartis	(%/year)	(%/year)		
AVC/EES	Q1 (≤4)	1.06	1.49	0.71 (0.54-0.94)	0.78
	Q2 (4-5)	1.35	1.55	0.87 (0.66-1.15)	
	Q3 (5-7)	1.40	2.14	0.65 (0.53-0.81)	
	Q4 (>7)	2.27	2.60	0.87 (0.64-1.18)	
Sangramento maior	Q1 (≤4)	2.50	1.70	1.46 (1.16-1.84)	0.90
	Q2 (4-5)	2.30	1.90	1.21 (0.95-1.55)	
	Q3 (5-7)	3.59	2.42	1.48 (1.24-1.77)	
	Q4 (>7)	6.04	4.27	1.39 (1.10-1.75)	
NCO primário*	Q1 (≤4)	4.82	4.85	0.99 (0.86-1.14)	0.13
	Q2 (4-5)	5.97	5.98	1.00 (0.87-1.15)	
	Q3 (5-7)	7.83	7.82	1.00 (0.90-1.11)	
	Q4 (>7)	13.36	11.36	1.17 (1.02-1.35)	

Continua

Continuação

	FI-18 Quartis	Taxa eventos (%/year)	Tava eventos (%/year)	HR (95% IC)	P _{trend}
NCO secundário*	Q1 (≤ 4)	3.05	3.62	0.84 (0.71-1.00)	0.012
	Q2 (4-5)	4.28	4.63	0.93 (0.79-1.08)	
	Q3 (5-7)	5.11	5.90	0.87(0.77-0.98)	
	Q4 (> 7)	9.10	7.54	1.20 (1.02-1.42)	
AVC	Q1 (≤ 4)	1.00	1.42	0.71 (0.53-0.94)	0.91
	Q2 (4-5)	1.25	1.44	0.87 (0.66-1.16)	
	Q3 (5-7)	1.37	1.98	0.69 (0.56-0.86)	
	Q4 (> 7)	1.98	2.47	0.80 (0.58-1.10)	
AVC hemorrágico	Q1 (≤ 4)	0.15	0.15	1.05 (0.48-2.31)	0.24
	Q2 (4-5)	0.20	0.18	1.10 (0.52-2.34)	
	Q3 (5-7)	0.22	0.10	2.23 (1.06-4.71)	
	Q4 (> 7)	0.23	0.15	1.56 (0.51-4.77)	
AVC incapacitante ou fatal	Q1 (≤ 4)	0.43	0.74	0.58 (0.38-0.88)	0.46
	Q2 (4-5)	0.69	0.58	1.20 (0.79-1.81)	
	Q3 (5-7)	0.71	0.93	0.76 (0.56-1.04)	
	Q4 (> 7)	1.13	1.32	0.85 (0.55-1.30)	
EES	Q1 (≤ 4)	0.06	0.07	0.81 (0.25-2.65)	0.55
	Q2 (4-5)	0.10	0.14	0.72 (0.27-1.89)	
	Q3 (5-7)	0.03	0.20	0.15 (0.05-0.51)	
	Q4 (> 7)	0.31	0.18	1.76 (0.65-4.76)	
Morte por qualquer causa	Q1 (≤ 4)	2.29	2.52	0.91 (0.75-1.11)	0.01
	Q2 (4-5)	3.24	3.41	0.95 (0.80-1.14)	
	Q3 (5-7)	4.17	4.28	0.97 (0.85-1.11)	
	Q4 (> 7)	7.40	5.62	1.31 (1.09-1.58)	
Morte CV	Q1 (≤ 4)	1.17	1.47	0.79 (0.61-1.04)	0.02
	Q2 (4-5)	2.17	2.27	0.96 (0.77-1.19)	
	Q3 (5-7)	2.80	2.99	0.93 (0.80-1.10)	
	Q4 (> 7)	5.05	4.03	1.25 (1.00-1.56)	
Hospitalizaç ão	Q1 (≤ 4)	19.73	20.21	0.98 (0.90-1.05)	0.01
	Q2 (4-5)	22.21	22.17	1.00 (0.93-1.08)	
	Q3 (5-7)	27.95	27.22	1.03 (0.96-1.09)	
	Q4 (> 7)	41.75	35.93	1.15 (1.05-1.27)	
Sangrametno fatal	Q1 (≤ 4)	0.14	0.09	1.62 (0.59-4.46)	0.77
	Q2 (4-5)	0.20	0.16	1.24 (0.54-2.87)	
	Q3 (5-7)	0.20	0.17	1.16 (0.58-2.33)	
	Q4 (> 7)	0.39	0.17	2.24 (0.78-6.44)	

					<i>Conclusão</i>
	FI-18	Taxa eventos	Tava eventos		
	Quartis	(%/year)	(%/year)	HR (95% IC)	P_{trend}
Sangramento intracraniano	Q1 (≤ 4)	0.26	0.30	0.89 (0.48-1.65)	0.03
	Q2 (4-5)	0.34	0.21	1.67 (0.84-3.33)	
	Q3 (5-7)	0.35	0.20	1.81 (1.00-3.28)	
	Q4 (> 7)	0.42	0.14	3.09 (1.00-9.57)	
Sangramento maior ou CRNM	Q1 (≤ 4)	5.66	4.30	1.34 (1.15-1.56)	0.74
	Q2 (4-5)	7.22	5.53	1.30 (1.12-1.50)	
	Q3 (5-7)	8.99	6.82	1.32 (1.18-1.48)	
	Q4 (> 7)	14.18	10.35	1.38 (1.18-1.61)	
Sangramento GI	Q1 (≤ 4)	1.20	0.57	2.11 (1.45-3.07)	0.55
	Q2 (4-5)	1.04	0.93	1.12 (0.79-1.61)	
	Q3 (5-7)	2.05	1.26	1.61 (1.27-2.05)	
	Q4 (> 7)	3.56	2.25	1.13-2.13)	

Fonte: Arquivo pessoal do autor

P_{trend} refere-se aos valores de p para tendência de interação. %/ano representa taxas de eventos anualizadas. CV, cardiovascular; NCO, desfecho clínico líquido; EES, eventos embólicos sistêmicos; Q1, Q2, Q3 e Q4 referem-se, respectivamente, ao primeiro, segundo, terceiro e quarto quartis. CRNM, sangramento não maior clinicamente relevante; IC, intervalo de confiança; GI, gastrointestinal; No., número. *NCO primário = AVC, evento embólico sistêmico (EES), sangramento maior, morte. ** NCO secundário = AVC, EES, hemorragia intracraniana (HIC), morte

4.2.6 Avaliação de desfechos com SD-DOAC versus varfarina utilizando outros substitutos de fragilidade

A análise de ajuste (*goodness-of-fit*) dos substitutos alternativos de fragilidade revelou graus variáveis de calibração em comparação com o desempenho consistentemente adequado do FI-18. Em contraste com as métricas estáveis do FI-18 em todos os desfechos, o CCI apresentou calibração ruim de forma uniforme (todos os valores de p $< 0,001$). Tanto o CHA₂DS₂-VASc quanto a polifarmácia divergiram desse padrão uniforme, demonstrando calibração mista, com ajuste adequado para AVC e mortalidade por todas as causas, mas com calibração ruim para sangramento maior e NCO primário.

Em paralelo aos achados robustos do FI-18, as características de alto risco mantiveram calibração consistentemente boa em todos os desfechos avaliados, com todos os valores de p de ajuste permanecendo $> 0,05$ (Tabela 11).

Tabela 11– Análise de calibração dos diferentes substitutos de fragilidade

	FI-18	CCI	CHA₂DS₂- VASC	Polifarmácia	Critérios de alto risco
AVC/EES	0.17	<0.001	0.23	0.60	0.12
Sangramento maior	0.20	<0.001	<0.001	0.008	0.42
NCO primário	0.34	<0.001	0.01	0.02	0.16
Mortalidade	0.32	<0.001	0.17	0.09	0.14

Fonte: Arquivo pessoal do autor

Valores de p de ajuste (goodness-of-fit) (valores de p >0,05 indicam boa calibração). Índice de Comorbidades de Charlson (CCI), Índice de Fragilidade-18 (FI-18); Desfecho Clínico Líquido (NCO); Evento Embólico Sistêmico (EES).

4.2.6.1 Índice Charlson de Comorbidade (CCI)

Em análises estratificando os pacientes pelo CCI, os efeitos do tratamento com SD-DOACs em comparação com varfarina foram, em geral, consistentes ao longo dos escores de CCI (Ptrend >0,05 para todos), de forma semelhante ao observado nas análises com o FI-18 (Tabela 11).

4.2.6.2 Escore CHA₂DS₂-VASc

Nas análises ao longo do escore CHA₂DS₂-VASc, os benefícios relativos dos SD-DOACs em comparação com a varfarina foram consistentes com aqueles observados com o índice FI-18, não havendo interações significativas do efeito do tratamento para nenhum dos desfechos analisados ao longo dos escores de CHA₂DS₂-VASc (Tabela 11).

4.2.6.3 Polifarmácia

Foram observadas interações significativas do efeito do tratamento para os desfechos de sangramento maior e sangramento maior/CRNM à medida que o número de comediações aumentava. Enquanto os SD-DOACs tenderam a reduzir esses desfechos hemorrágicos em pacientes com menor número de comediações, esse benefício não foi evidente em pacientes com alto grau de polifarmácia (Ptrend 0,001 e 0,007 para sangramento maior e sangramento maior/CRNM, respectivamente) (Tabela 11).

Esses achados podem ser explicados pelo risco progressivamente maior de sangramento gastrointestinal (GI) maior à medida que o número de comediações aumentava, o que provavelmente explica o benefício reduzido dos DOACs no NCO primário entre pacientes com alto grau de polifarmácia (Ptrend 0,026).

4.2.6.4 Número de fatores de alto risco de Gencer

Para pacientes com maior número de características de alto risco, não foram observadas interações significativas do efeito do tratamento para a maioria dos desfechos, exceto para o NCO primário (Ptrend 0,039) (Tabela 11).

5. DISCUSSÃO

Esta tese apresenta duas análises complementares baseadas no consórcio COMBINE-AF, proporcionando uma visão integrada sobre o papel da fragilidade em pacientes com fibrilação atrial (FA) sob anticoagulação oral. Os achados demonstram que a fragilidade não é apenas um indicador de vulnerabilidade clínica, mas também um fator central no risco de tromboembolismo, sangramento e mortalidade, além de influenciar significativamente o benefício líquido da anticoagulação. Uma análise inicial e específica focou em pacientes frágeis, idosos e previamente tratados com antagonistas da vitamina K (AVK), abordando a questão prática da substituição por DOAC, também abordada no trial anterior FRAIL-AF. Outra análise avaliou a fragilidade como variável contínua e categórica, avaliando seu impacto na incidência de eventos clínicos e sua interação com o efeito do tratamento anticoagulante. Juntos, esses achados reforçam a importância de incorporar a avaliação de fragilidade de forma mais sistemática às decisões terapêuticas na FA.

A combinação de envelhecimento, comorbidades e redução da reserva fisiológica aumenta o risco de AVC, embolia, sangramento e morte. A fragilidade caracteriza um declínio nas reservas biológicas e na capacidade de adaptação a estressores, sendo, muitas vezes, mais reveladora do que a idade cronológica. (6–12). No contexto da FA, isso é particularmente relevante porque pacientes frágeis não apenas apresentam maior risco de eventos adversos, mas também tendem a ser subtratados, descontinuar mais frequentemente a anticoagulação e a receber subdoses não recomendadas, fatores todos potencialmente associados a piores desfechos (14,41–43).

A fragilidade, medida pelo índice FI-18, mantém relação contínua e graduada com o risco clínico. Cada ponto adicional no FI-18 aumentou em 13% o risco de AVC/EES e em 18% o risco de sangramento maior, além de elevar de forma consistente as taxas de mortalidade e outros desfechos clínicos. Pacientes com FI-18 acima da mediana apresentaram pior prognóstico em todos os desfechos de eficácia, segurança e NCO, e essa associação persistiu ao analisar o índice em quartis. Isso sustenta uma importante interpretação fisiopatológica: a fragilidade não é simplesmente um estado dicotômico, mas um espectro de déficits acumulados que têm impacto progressivo sobre o risco clínico.

Outro aspecto importante dessa análise foi a comparação do FI-18 com outros indicadores de fragilidade. Embora escores como CCI, CHA₂DS₂-VASc, polifarmácia e o índice de alto risco de Gencer também tenham identificado grupos de maior risco, o FI-18 apresentou uma calibração mais consistente e confiável para diferentes desfechos. Em

contrapartida, o CCI mostrou uma calibração inadequada de forma uniforme, enquanto CHA₂DS₂-VASc e polifarmácia tiveram desempenho variável, sendo adequados para alguns desfechos e não para outros. Essa abordagem é relevante metodologicamente, pois indica que a fragilidade real é um fenômeno multidimensional que não pode ser plenamente representado por escores isolados de comorbidade ou de risco tromboembólico (4,44–46). Em outras palavras, embora esses marcadores possam funcionar como aproximações úteis, o FI-18 parece refletir de forma mais fiel a vulnerabilidade biológica global do paciente com FA, embora não seja útil como escore para a tomada de decisões individuais.

Do ponto de vista terapêutico, os resultados reforçam que os DOACs mantêm vantagens importantes em relação à varfarina, embora essas vantagens não sejam uniformes ao longo do espectro de fragilidade. Na análise geral do FI-18, os DOACs demonstraram um benefício claro para os tipos mais graves de sangramento, principalmente hemorragia intracraniana e sangramento fatal, independentemente do nível de fragilidade ou do uso prévio de varfarina. Este é um achado de grande relevância clínica, pois esses eventos têm maior potencial de causar incapacidade e mortalidade. No entanto, à medida que a fragilidade aumenta, observa-se uma redução do benefício relativo dos DOACs em relação à mortalidade por todas as causas, à morte cardiovascular, ao sangramento maior e aos desfechos clínicos líquidos. Assim, embora os DOACs continuem considerados seguros para os eventos hemorrágicos mais graves, o benefício líquido geral se torna menos evidente em pacientes com maior grau de fragilidade. A análise, restrita a pacientes frágeis, idosos e usuários de AVK, já publicada no periódico *JACC*, focou no subgrupo “FRAIL-AF-like”, com o objetivo de responder a uma questão clínica muito específica: em pacientes já estabilizados em AVK, vale a pena trocar para um DOAC? O estudo mostrou que, nesse subgrupo, não houve heterogeneidade significativa do efeito do tratamento para AVC/EES e mortalidade, de modo que os resultados permaneceram alinhados com os achados globais do COMBINE-AF. Além disso, a troca para DOAC em dose padrão reduziu significativamente hemorragia intracraniana, AVC hemorrágico e sangramento fatal, o que replica justamente as principais vantagens já conhecidas dos DOACs. Por outro lado, houve aumento de sangramento gastrointestinal, e os desfechos de sangramento maior global e NCO primário foram semelhantes entre DOAC e varfarina nesse subgrupo de maior fragilidade. Assim, a leitura integrada das duas análises sugere que o benefício dos DOACs nos pacientes mais frágeis não desaparece, mas muda de perfil: passa a se concentrar sobretudo na redução dos eventos hemorrágicos mais graves e menos no ganho líquido global clássico observado em populações menos frágeis.

Essa discussão inevitavelmente remete ao FRAIL-AF. Nossos achados foram explícitos ao apresentar seus resultados como uma reavaliação crítica daquela controvérsia. No FRAIL-AF, pacientes idosos e frágeis em uso prolongado de AVK foram randomizados para manter AVK ou trocar para DOAC, e o estudo foi interrompido precocemente por futilidade, devido ao aumento de sangramento maior ou de CRNM, em grande parte devido a sangramento gastrointestinal. Não houve diferença nos eventos isquêmicos, no sangramento fatal ou na mortalidade, mas o número de eventos foi baixo, o que reduziu o poder estatístico. Esses achados foram suficientemente influentes para embasar uma recomendação de classe IIb na diretriz europeia de 2024, sugerindo que manter AVK em pacientes ≥ 75 anos, estáveis e com polifarmácia poderia ser considerado para evitar sangramento excessivo (34). Entretanto, nossas análises fornecem explicações plausíveis para a divergência entre os resultados do FRAIL-AF e os do COMBINE-AF. A primeira é conceitual: os estudos utilizaram definições distintas de fragilidade. Nesta tese, baseada no COMBINE-AF, a fragilidade foi medida por um modelo de acúmulo de déficits baseado no FI-18, enquanto o FRAIL-AF utilizou o Groningen Frailty Indicator, mais próximo de uma abordagem sindrômica, incluindo dimensões como isolamento social, dificuldade de mobilidade e comprometimento cognitivo, variáveis que não estavam disponíveis no banco COMBINE-AF (47–49). Assim, embora ambos os métodos identifiquem pacientes frágeis, não necessariamente selecionam exatamente a mesma população.

A segunda explicação é clínica. Apesar do grupo testado no COMBINE-AF ser claramente muito vulnerável, havia diferenças de perfil em relação ao FRAIL-AF, como função renal, escore $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$, antecedentes hemorrágicos e qualidade do controle prévio com AVK. Além disso, o tempo em faixa terapêutica no FRAIL-AF não foi informado, enquanto no subgrupo correspondente do COMBINE-AF a mediana foi de 69%, sugerindo controle razoavelmente bom com varfarina. Essas diferenças podem ter contribuído para os resultados distintos entre os estudos (28,50–56).

Talvez a explicação mais atrativa, porém, tenha vindo das análises de sensibilidade relacionadas ao tipo de DOAC utilizado. No FRAIL-AF, mais da metade dos pacientes randomizados para DOAC receberam rivaroxabana. Já no COMBINE-AF, apenas 18% usaram rivaroxabana, e a maior parte recebeu apixabana ou edoxabana, drogas com perfil de segurança mais favorável em idosos e em pessoas frágeis. Quando o COMBINE-AF simulou a mesma distribuição de DOACs do FRAIL-AF, os HRs para sangramento maior e sangramento maior/CRNM tornaram-se significativamente menos favoráveis aos DOACs, com aumento também do sangramento gastrointestinal. Em contrapartida, quando a análise foi restrita a

apixabana e edoxabana, os resultados hemorrágicos se tornaram mais favoráveis, com menos sangramento maior, menos sangramento maior/CRNM e aumento gastrointestinal menos pronunciado. Isso sugere fortemente que, em pacientes frágeis e idosos, a pergunta clinicamente correta talvez não seja apenas “trocar ou não trocar de AVK para DOAC?”, mas também “qual DOAC escolher?”.

Assim, a tese como um todo converge para uma conclusão prática: em pacientes frágeis, a anticoagulação com DOAC continua sendo, em geral, uma estratégia válida e frequentemente preferível, mas seu benefício líquido depende do grau de fragilidade, da carga de medicações concomitantes e, possivelmente, do DOAC específico selecionado.

Outro aspecto relevante é que a comparação entre dose padrão e dose baixa de DOAC, explorada na análise do FI-18, não mostrou interação para os desfechos primários de AVC/EES e sangramento maior, mas sugeriu possíveis benefícios dos esquemas de menor dose em pacientes mais frágeis para desfechos como morte, morte cardiovascular, HIC e hospitalização. Esses dados são exploratórios, mas reforçam a percepção de que a extrema fragilidade talvez demande estratégias terapêuticas ainda mais individualizadas, sobretudo em pacientes com múltiplos fatores de risco concorrentes.

Em termos de implicações clínicas, a mensagem integrada é equilibrada. Os DOACs devem permanecer como escolha preferencial para a maioria dos pacientes com FA, inclusive para muitos pacientes com maior carga de fragilidade, sobretudo pela redução consistente de AVC/EES, hemorragia intracraniana, sangramento fatal e morte observada no conjunto das análises (35,36,57,58). Contudo, em pacientes com fragilidade extrema, polifarmácia marcante e alto risco de sangramento gastrointestinal, o benefício se torna menos claro, e a decisão deve ser individualizada, levando em conta o risco hemorrágico, o controle prévio com AVK e o tipo de DOAC considerado. Em outras palavras, medidas para reduzir o sangramento gastrointestinal seriam prudentes nesse cenário, e os benefícios são menos nítidos em pacientes com fragilidade extrema (34,59).

Por fim, os achados também apresentam limitações que precisam ser reconhecidas. As análises derivam de análises pós hoc de estudos originalmente desenhados para populações amplas com FA, e não especificamente para indivíduos frágeis. A fragilidade não foi avaliada prospectivamente nos ensaios originais, e o FI-18, embora apoiado em um modelo validado de acúmulo de déficits, não captura componentes como cognição, isolamento social e limitações funcionais específicas. Além disso, o número de pacientes em fragilidade extrema permaneceu relativamente limitado, e não houve correção para multiplicidade nas análises exploratórias. Ainda assim, o tamanho amostral, o seguimento prolongado e a adjudicação cega de desfechos

tornam o COMBINE-AF uma base particularmente robusta para examinar essas questões, inclusive com volume de eventos muito superior ao do FRAIL-AF.

Em síntese, os dados obtidos permitem concluir que a fragilidade é um eixo organizador da estratificação de risco em FA. O FI-18 mostrou-se uma ferramenta mais robusta do que os substitutos tradicionais para capturar esse risco. Os DOACs preservam vantagens importantes, especialmente em relação à hemorragia intracraniana, ao sangramento fatal e a eventos isquêmicos, mas o benefício líquido diminui à medida que a fragilidade aumenta. Nos pacientes frágeis, idosos e com experiência com AVK, os achados do COMBINE-AF não corroboram uma rejeição generalizada da troca para DOAC; ao contrário, sugerem que essa estratégia continua razoável, desde que se reconheça o maior risco de sangramento gastrointestinal e, possivelmente, a influência do DOAC selecionado. Portanto, mais do que uma oposição simplista entre DOAC e varfarina, os dados desta tese apontam para um modelo de decisão individualizado, no qual a avaliação formal da fragilidade deve desempenhar papel central.

5. CONCLUSÕES

A fragilidade, quantificada pelo índice FI-18 do COMBINE-AF, está fortemente associada a aumento do risco de eventos isquêmicos, sangramentos e mortalidade em pacientes com fibrilação atrial em uso de anticoagulação. Além disso, o FI-18 demonstrou melhor calibração e desempenho preditivo mais robusto quando comparado a outros substitutos comumente utilizados de fragilidade.

Os anticoagulantes orais diretos em dose padrão (SD-DOAC) mantiveram um perfil de segurança favorável em relação a desfechos mais graves, como hemorragia intracraniana e sangramento fatal, ao longo de todo o espectro de fragilidade. No entanto, observou-se redução do benefício relativo dos SD-DOACs em desfechos como mortalidade, sangramento maior e desfechos clínicos líquidos compostos em pacientes com maior grau de fragilidade.

Na análise de 5.913 pacientes com fibrilação atrial, idosos, frágeis e com experiência prévia com antagonistas da vitamina K, a estratégia de troca para SD-DOAC resultou em desfechos de AVC e mortalidade consistentes com aqueles observados na população global dos estudos. As taxas de sangramento maior, sangramento maior ou clinicamente relevante não maior e o desfecho clínico líquido primário foram semelhantes entre a estratégia de troca para SD-DOAC e a manutenção da varfarina, enquanto esses desfechos foram significativamente reduzidos com SD-DOAC nos pacientes que não apresentavam simultaneamente essas três características.

Por outro lado, o risco de sangramento gastrointestinal foi mais elevado com SD-DOACs, especialmente no subgrupo de pacientes frágeis, idosos e previamente expostos à varfarina. Em contraste, a ocorrência de AVC hemorrágico, hemorragia intracraniana e sangramento fatal foi significativamente reduzida com a utilização de SD-DOACs em comparação à manutenção do AVK.

Em conjunto, esses achados indicam que a fragilidade deve ser incorporada à tomada de decisão clínica em pacientes com fibrilação atrial. Embora os SD-DOACs devam ser considerados a estratégia padrão de anticoagulação para prevenção de eventos isquêmicos, hemorragia intracraniana, mortalidade e sangramentos mais graves, em pacientes extremamente frágeis, a magnitude do benefício pode ser atenuada, exigindo avaliação individualizada e tomada de decisão compartilhada.

6. SUGESTÕES DE TRABALHOS FUTUROS

Os achados desta tese levantam importantes questões que devem ser exploradas em estudos futuros.

Em primeiro lugar, há necessidade de ensaios clínicos randomizados especificamente desenhados para populações frágeis, com avaliação prospectiva e padronizada da fragilidade. A ausência dessa caracterização nos estudos pivotais limita a aplicabilidade direta de seus resultados a pacientes com maior vulnerabilidade clínica.

Além disso, estudos futuros devem investigar estratégias de anticoagulação individualizadas baseadas na carga de fragilidade, incluindo a possibilidade de diferentes abordagens terapêuticas conforme o grau de fragilidade, em vez de uma estratégia uniforme para todos os pacientes idosos.

Outra área de interesse é a comparação entre diferentes DOACs em pacientes frágeis. Os achados desta tese, especialmente nas análises de sensibilidade, sugerem possível heterogeneidade dentro da classe, particularmente no que se refere ao risco de sangramento gastrointestinal, o que pode ter implicações na escolha do agente mais apropriado em pacientes de alto risco.

Adicionalmente, a incorporação de índices de fragilidade em ferramentas clínicas de tomada de decisão deve ser avaliada em estudos prospectivos, com validação externa e análise de impacto clínico. A integração desses índices com escores tradicionais pode permitir uma estratificação de risco mais refinada.

Por fim, estudos que explorem a interação entre fragilidade e outros determinantes de risco — como polifarmácia, função renal, estado nutricional e fatores sociais — podem contribuir para o desenvolvimento de modelos mais abrangentes e alinhados com os princípios da medicina personalizada.

REFERÊNCIAS

1. Lloyd-Jones DM., Wang TJ., Leip EP., et al. Lifetime Risk for Development of Atrial Fibrillation. *Circulation* 2004;110(9):1042–6. Doi: 10.1161/01.CIR.0000140263.20897.42.
2. Heeringa J., Van Der Kuip DAM., Hofman A., et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: The Rotterdam study. *Eur Heart J* 2006;27(8):949–53. Doi: 10.1093/eurheartj/ehi825.
3. Pisters R., Lane DA., Nieuwlaat R. A Novel User-Friendly Score (HAS BLED) To Assesst 1-Year Risk of Major Bleeding in Patients With Atrial Fibrillation. *CHEST Journal* 2010;138:1093–100. Doi: 10.1378/chest.10-0134.
4. Nicolau AM., Corbalan R., Nicolau JC., et al. Efficacy and safety of edoxaban compared with warfarin according to the burden of diseases in patients with atrial fibrillation: insights from the ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2019;6(3):167–75. Doi: 10.1093/ehjcvp/pvz061.
5. Wilkinson C., Clegg A., Todd O., et al. Atrial fibrillation and oral anticoagulation in older people with frailty: a nationwide primary care electronic health records cohort study. *Age Ageing* 2021;50(3):772–9. Doi: 10.1093/ageing/afaa265.
6. Li X., Ploner A., Karlsson IK., et al. The frailty index is a predictor of cause-specific mortality independent of familial effects from midlife onwards: A large cohort study. *BMC Med* 2019;17(1). Doi: 10.1186/s12916-019-1331-8.
7. Rockwood K., Howlett SE. Fifteen years of progress in understanding frailty and health in aging. *BMC Med* 2018. Doi: 10.1186/s12916-018-1223-3.
8. Afilalo J., Alexander KP., Mack MJ., et al. Frailty assessment in the cardiovascular care of older adults. *J Am Coll Cardiol* 2014;747–62. Doi: 10.1016/j.jacc.2013.09.070.
9. Afilalo J., Lauck S., Kim DH., et al. Frailty in Older Adults Undergoing Aortic Valve Replacement The FRAILTY-AVR Study. 2017.
10. Farooqi MAM., Gerstein H., Yusuf S., Leong DP. Accumulation of Deficits as a Key Risk Factor for Cardiovascular Morbidity and Mortality: A Pooled Analysis of 154 000 Individuals. *J Am Heart Assoc* 2020;9(3). Doi: 10.1161/JAHA.119.014686.
11. Walker DM., Gale CP., Lip G., et al. Editor’s Choice - Frailty and the management of patients with acute cardiovascular disease: A position paper from the Acute Cardiovascular Care Association. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2018;7(2):176–93. Doi: 10.1177/2048872618758931.

12. Stow D., Matthews FE., Hanratty B. Frailty trajectories to identify end of life: A longitudinal population-based study. *BMC Med* 2018;16(1). Doi: 10.1186/s12916-018-1148-x.
13. Rockwood K. Conceptual Models of Frailty: Accumulation of Deficits. *Canadian Journal of Cardiology* 2016;32(9):1046–50. Doi: 10.1016/j.cjca.2016.03.020.
14. Rockwood K., Mitnitski A. Unconventional Views of Frailty Review Article Frailty in Relation to the Accumulation of Deficits. *J Gerontol* 2007;62A(7):722–7.
15. Kim DH., Rockwood K. Frailty in Older Adults. *New England Journal of Medicine* 2024;391(6):538–48. Doi: 10.1056/NEJMra2301292.
16. Rockwood K., Andrew M., Mitnitski A. A Comparison of Two Approaches to Measuring Frailty in Elderly People. *The Journals of Gerontology: Series A* 2007;62(7):738–43. Doi: 10.1093/gerona/62.7.738.
17. Bul M., Shaikh F., McDonagh J., Ferguson C. Frailty and oral anticoagulant prescription in adults with atrial fibrillation: A systematic review. *Aging Medicine* 2023:195–206. Doi: 10.1002/agm2.12214.
18. De Simone V., Mugnolo A., Zanotto G., Morando G. Direct oral anticoagulants for patients aged over 80 years in nonvalvular atrial fibrillation: The impact of frailty. *Journal of Cardiovascular Medicine* 2020;21(8):562–9. Doi: 10.2459/JCM.0000000000000986.
19. Caldeira D., Nunes-Ferreira A., Rodrigues R., Vicente E., Pinto FJ., Ferreira JJ. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in elderly patients with atrial fibrillation: A systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Arch Gerontol Geriatr* 2019;81:209–14. Doi: 10.1016/j.archger.2018.12.013.
20. Romiti GF., Proietti M., Bonini N., et al. Clinical Complexity Domains, Anticoagulation, and Outcomes in Patients with Atrial Fibrillation: A Report from the GLORIA-AF Registry Phase II and III. *Thromb Haemost* 2022;122(12):2030–41. Doi: 10.1055/s-0042-1756355.
21. Sogaard M., Jensen M., Højen AA., et al. Net Clinical Benefit of Oral Anticoagulation among Frail Patients with Atrial Fibrillation: Nationwide Cohort Study. *Stroke* 2024;55(2):413–22. Doi: 10.1161/STROKEAHA.123.044407.
22. Skeppholm M., Friberg L. Adherence to warfarin treatment among patients with atrial fibrillation. *Clinical Research in Cardiology* 2014;103(12):998–1005. Doi: 10.1007/s00392-014-0742-y.
23. Ruff CT., Giugliano RP., Braunwald E., et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *The Lancet* 2014;383(9921):955–62. Doi: 10.1016/S0140-6736(13)62343-0.

24. Chao TF., Chiang CE., Chan YH., et al. Oral anticoagulants in extremely-high-risk, very elderly (>90 years) patients with atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2021;18(6):871–7. Doi: 10.1016/j.hrthm.2021.02.018.
25. Carnicelli AP., Hong H., Giugliano RP., et al. Individual Patient Data from the Pivotal Randomized Controlled Trials of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation (COMBINE AF): Design and Rationale: From the COMBINE AF (A Collaboration between Multiple institutions to Better Investigate Non-vitamin K antagonist oral anticoagulant use in Atrial Fibrillation) Investigators. *Am Heart J* 2021;233:48–58. Doi: 10.1016/j.ahj.2020.12.002.
26. Carnicelli AP., Hong H., Connolly SJ., 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;145(4):242–55. Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056355.
27. Wilkinson C., Wu J., Searle SD., et al. Clinical outcomes in patients with atrial fibrillation and frailty: insights from the ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *BMC Med* 2020;18(1). Doi: 10.1186/s12916-020-01870-w.
28. Steffel J., Giugliano RP., Braunwald E., et al. Edoxaban Versus Warfarin in Atrial Fibrillation Patients at Risk of Falling: ENGAGE AF–TIMI 48 Analysis. *J Am Coll Cardiol* 2016;68(11):1169–78. Doi: 10.1016/j.jacc.2016.06.034.
29. Jaspers Focks J., Brouwer MA., Wojdyla DM., et al. Polypharmacy and effects of apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation: post hoc analysis of the ARISTOTLE trial. *BMJ* 2016;353:i2868. Doi: 10.1136/bmj.i2868.
30. Piccini JP., Hellkamp AS., Washam JB., et al. Polypharmacy and the efficacy and safety of rivaroxaban versus warfarin in the prevention of stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Circulation* 2016;133(4):352–60. Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018544.
31. Gencer B., Eisen A., Berger D., et al. Edoxaban versus Warfarin in high-risk patients with atrial fibrillation: A comprehensive analysis of high-risk subgroups. *Am Heart J* 2022;247:24–32. Doi: 10.1016/j.ahj.2021.12.017.
32. Joosten LPT., Van Doorn S., Hoes AW., et al. Safety of switching from Vitamin K antagonist to non-Vitamin K antagonist oral anticoagulant in frail elderly with atrial fibrillation: Rationale and design of the FRAIL-AF randomised controlled trial. *BMJ Open* 2019;9(12). Doi: 10.1136/bmjopen-2019-032488.
33. Joosten LPT., van Doorn S., van de Ven PM., et al. Safety of Switching from a Vitamin K Antagonist to a Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant in Frail Older Patients with Atrial Fibrillation: Results of the FRAIL-AF Randomized Controlled Trial. *Circulation* 2023. Doi: 10.1161/circulationaha.123.066485.

34. Wallentin L., Giugliano RP. Switching to Direct Anticoagulation or Continued Vitamin-K Antagonists in Frail Patients with Atrial Fibrillation in Whom Vitamin-K Antagonists Are Tolerated? *Circulation* 2024;290–2. Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.123.067555.
35. Ferreira RM. Frailty and Atrial Fibrillation: A Closer Look at the FRAIL-AF Trial. *Arq Bras Cardiol* 2024;121(5). Doi: 10.36660/abc.20230671i.
36. Godoy A., Chan NC., Bhagirath V., Eikelboom JW., Hirsh J. FRAIL-AF Study: More Bleeding With DOACs Compared With AVKs in Patients With Frailty? *Canadian Journal of Cardiology* 2024;1377–8. Doi: 10.1016/j.cjca.2023.12.030.
37. Van Gelder IC., Rienstra M., Bunting K V., et al. 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2024;45(36):3314–414. Doi: 10.1093/eurheartj/ehae176.
38. Searle SD., Mitnitski A., Gahbauer EA., Gill TM., Rockwood K. A standard procedure for creating a frailty index. *BMC Geriatr* 2008;8(24). Doi: 10.1186/1471-2318-8-24.
39. Du X., Jiang C., Wang Z., et al. The Effect of Frailty on the Efficacy and Safety of Intensive Blood Pressure Control: A Post Hoc Analysis of the SPRINT Trial. *Circulation* 2023;148(7). Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.123.064003.
40. Renedo D., Acosta JN., Koo AB., et al. Higher Hospital Frailty Risk Score Is Associated With Increased Risk of Stroke: Observational and Genetic Analyses. *Stroke* 2023;54(6):1538–47. Doi: 10.1161/STROKEAHA.122.041891.
41. Morley JE., Vellas B., Abellan van Kan G., et al. Frailty Consensus: A Call to Action. *J Am Med Dir Assoc* 2013;14(6):392–7. Doi: 10.1016/j.jamda.2013.03.022.
42. Murata N., Okumura Y., Yokoyama K., et al. Clinical outcomes of off-label dosing of direct oral anticoagulant therapy among japanese patients with atrial fibrillation identified from the SAKURA AF registry. *Circulation Journal* 2019;83(4):727–35. Doi: 10.1253/circj.CJ-18-0991.
43. Zhang N., Patel J., Chen Z., et al. Geriatric Conditions Are Associated With Decreased Anticoagulation Use in Long-Term Care Residents With Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc* 2021;10(16). Doi: 10.1161/JAHA.121.021293.
44. Arcoraci V., Rottura M., Gianguzzo VM., et al. Atrial fibrillation management in older hospitalized patients: Evidence of a poor oral anticoagulants prescriptive attitude from the Italian REPOSI registry. *Arch Gerontol Geriatr* 2025;128:105602. Doi: 10.1016/j.archger.2024.105602.
45. Charlson ME., Pompei P., Ales KL., MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *J Chronic Dis* 1987;40(5):373–83. Doi: 10.1016/0021-9681(87)90171-8.

46. Lopes RD., Al-Khatib SM., Wallentin L., et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin according to patient risk of stroke and of bleeding in atrial fibrillation: a secondary analysis of a randomised controlled trial. *The Lancet* 2012;380(9855):1749–58. Doi: 10.1016/S0140-6736(12)60986-6.
47. Pundi K., Perino AC., Fan J., et al. Association of CHA2DS2-VASc and HAS-BLED to frailty and frail outcomes: From the TREAT-AF study. *Am Heart J* 2023;261:85–94. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2023.03.015>.
48. Granger CB., Alexander JH., McMurray JJV., et al. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine* 2011;365(11):981–92. Doi: 10.1056/nejmoa1107039.
49. Malik AH., Yandrapalli S., Aronow WS., Panza JA., Cooper HA. Meta-Analysis of Direct-Acting Oral Anticoagulants Compared With Warfarin in Patients > 75 Years of Age. *American Journal of Cardiology* 2019;123(12):2051–7. Doi: 10.1016/j.amjcard.2019.02.060.
50. Kim DH., Pawar A., Gagne JJ., et al. Frailty and Clinical Outcomes of Direct Oral Anticoagulants Versus Warfarin in Older Adults With Atrial Fibrillation. *Ann Intern Med* 2021;174(9):1214–23. Doi: 10.7326/M20-7141.
51. Sadlon A., Tsakiris D. Direct oral anticoagulants in the elderly: systematic review and meta-analysis of evidence, current and future directions. *Swiss Med Wkly* 2016;146. Doi: 10.4414/smw.2016.14356.
52. Bonanad C., García-blas S., Llergo JT., et al. Direct oral anticoagulants versus warfarin in octogenarians with nonvalvular atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Med* 2021. Doi: 10.3390/jcm10225268.
53. Li Y., Wu S., Zhou J., Zhang J. Efficacy and safety of direct oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation combined with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Thromb J* 2024;22(1). Doi: 10.1186/s12959-024-00608-5.
54. Wetmore JB., Roetker NS., Yan H., Reyes JL., Herzog CA. Direct-Acting Oral Anticoagulants Versus Warfarin in Medicare Patients with Chronic Kidney Disease and Atrial Fibrillation. *Stroke* 2020;51(8):2364–73. Doi: 10.1161/STROKEAHA.120.028934.
55. Chan YH., Chao TF., Lee HF., et al. Clinical Outcomes in Atrial Fibrillation Patients With a History of Cancer Treated With Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants: A Nationwide Cohort Study. *Stroke* 2021;52(10):3132–41. Doi: 10.1161/STROKEAHA.120.033470.
56. Kwon S., Lee SR., Choi EK., et al. Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients With Atrial Fibrillation and Prior Gastrointestinal Bleeding. *Stroke* 2021;52(2):511–20. Doi: 10.1161/STROKEAHA.120.030761.

57. Xian Y., Xu H., O'Brien EC., et al. Clinical Effectiveness of Direct Oral Anticoagulants vs Warfarin in Older Patients with Atrial Fibrillation and Ischemic Stroke: Findings from the Patient-Centered Research into Outcomes Stroke Patients Prefer and Effectiveness Research (PROSPER) Study. *JAMA Neurol* 2019;76(10):1192–202. Doi: 10.1001/jamaneurol.2019.2099.
58. Connolly SJ., Ezekowitz MD., Yusuf S., et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine* 2009;361(12):1139–51. Doi: 10.1056/nejmoa0905561.
59. Nicolau AM., Giugliano RP., Zimmerman A., et al. Outcomes in Older Patients After Switching to a Newer Anticoagulant or Remaining on Warfarin: The COMBINE-AF Substudy. *J Am Coll Cardiol* 2025;86(6):426–39. Doi: 10.1016/j.jacc.2025.05.060.
60. Steffel J., Collins R., Antz M., et al. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. *Europace* 2021:1612–76. Doi: 10.1093/europace/euab065.

ANEXOS

Anexo A – Artigo publicado no periódico *JACC*

JACC
© 2025 BY THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY FOUNDATION
PUBLISHED BY ELSEVIER

VOL. 86, NO. 6, 2025

META-ANALYSIS

Outcomes in Older Patients After Switching to a Newer Anticoagulant or Remaining on Warfarin



The COMBINE-AF Substudy

Andre M. Nicolau, MD,^a Robert P. Giugliano, MD, SM,^b Andre Zimmerman, MD, PhD,^{b,c} Jonathan Afilalo, MD, MSc,^d Baris Gencer, MD, MPH,^e Jan Steffel, MD,^f Michael G. Palazzolo, MS,^b John W. Eikelboom, MBBS,^g Christopher B. Granger, MD,^h Manesh R. Patel, MD,^h Renato D. Lopes, MD, PhD,^h Bernard J. Gersh, MD,ⁱ Belal Suleiman, MD,^h Joris R. de Groot, MD,^j Mauricio I. Scanavacca, MD,^h Christian T. Ruff, MD, MPH,^b Elliott M. Antman, MD,^b Eugene Braunwald, MD,^b Lars Wallentin, MD^k

ABSTRACT

BACKGROUND Whether frail, elderly patients with atrial fibrillation (AF) on a vitamin K antagonist (VKA) should switch to a direct-acting oral anticoagulant (DOAC) was studied in the FRAIL-AF trial and remains controversial.

OBJECTIVES The purpose of this study was to evaluate, in the COMBINE-AF data set, the impact on clinical outcomes of switching frail, elderly AF patients from VKA to DOAC.

METHODS COMBINE-AF consists of individual patient-level data from 71,683 patients with AF in 4 randomized clinical trials comparing DOAC vs warfarin. Frailty was evaluated using a frailty index derived from a modified Rockwood's Accumulation Model including 18 age-related conditions. Patients with a frailty index score above the median were considered frail. Prespecified outcomes were stroke or systemic embolic events, bleeding events, death, and a net clinical outcome combining these events.

RESULTS We identified 5,913 patients who were frail, elderly (age ≥ 75 years), and VKA-experienced and 52,721 patients who did not meet all 3 of these criteria. Patients were randomized to a standard-dose (SD) DOAC or warfarin. After 27 months median follow-up, there was no heterogeneity in treatment effect with SD-DOAC vs warfarin among those who met all 3 criteria vs those who did not for the endpoints of stroke or systemic embolic events (HR: 0.83 vs 0.81; $P_{int} = 0.75$) or for death (HR: 0.95 vs 0.91; $P_{int} = 0.54$). Major bleeding was similar with SD-DOAC vs warfarin in frail, elderly, VKA-experienced patients (HR: 1.06 [95% CI: 0.90-1.25]), while it was significantly reduced with SD-DOAC in patients without all 3 criteria (HR: 0.82 [95% CI: 0.76-0.89]; $P_{int} = 0.007$). Likewise, the net clinical outcome was similar in the frail, elderly, VKA-experienced patients with SD-DOAC vs warfarin (HR: 1.01 [95% CI: 0.91-1.13]), while significantly reduced with SD-DOAC patients without all 3 criteria (HR: 0.89 [95% CI: 0.85-0.93]; $P_{int} = 0.028$). Fatal and intracranial bleeding were significantly reduced with SD-DOAC in both subgroups to a similar degree (both $P_{int} > 0.05$), while gastrointestinal bleeding with SD-DOAC was increased to a greater degree in frail, elderly, VKA-experienced patients (HR: 1.83 [95% CI: 1.42-2.36]) compared with those without all 3 criteria (HR: 1.23 [95% CI: 1.09-1.39]; $P_{int} = 0.006$).

CONCLUSIONS Frail, elderly, VKA-experienced patients with AF switched to SD-DOAC experienced significant reductions in stroke or systemic embolism, fatal and intracranial bleeding, and death. Gastrointestinal bleeding was increased with SD-DOAC, while major bleeding and the primary net clinical outcome were similar. Based on these findings, SD-DOAC is a reasonable choice for frail, elderly, VKA-experienced patients to reduce stroke and systemic embolism, death, and the most serious types of bleeding. (JACC. 2025;86:426-439) © 2025 by the American College of Cardiology Foundation.



Listen to this manuscript's audio summary by Editor-in-Chief Dr Harlan M. Krumholz on www.jacc.org/journal/jacc.

Atrial fibrillation (AF) is the most common cardiac arrhythmia, and its incidence increases with age, affecting about 20% of patients age >80 years.^{1,2} Older patients, especially those with a higher comorbidity burden, are at a higher risk of stroke or systemic embolic events (SEE), as well as more serious bleeding complications, like major and intracranial hemorrhage (ICH).³ Frailty, a common condition in geriatric patients, is characterized by a decline in physical and cognitive reserve. In patients with AF, frailty increases the risks of both bleeding and ischemic events^{4–6} and, among other clinical complexity domains, is independently associated with a high rate of nonprescription of anticoagulation and high rates of oral anticoagulation discontinuation.⁷ As a result, frail, elderly patients with AF represent a particularly challenging group to manage, and underuse of anticoagulants is as high as 50%,^{4,8} with discontinuation rates almost 3-fold higher than nonfrail patients.⁵

SEE PAGE 440

Previous observational studies have showed that, even in extremely-high-risk, very elderly patients with AF, while warfarin is associated with a higher risk of the composite endpoint of stroke, ICH, major bleeding, and mortality compared with no anticoagulation, direct oral anticoagulants (DOACs) were associated with a lower risk of this composite endpoint.⁹ The impact of switching from warfarin to DOAC in a particular population—frail, elderly, and vitamin K antagonist (VKA)-experienced—was recently assessed in the FRAIL-AF (Safety of Switching From Vitamin K Antagonist to Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant in Frail Elderly With Atrial Fibrillation) trial.¹⁰ To revisit this hypothesis is the objective of this paper.

In COMBINE-AF (A Collaboration Between Multiple Institutions to Better Investigate Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulation Use in Atrial Fibrillation), a patient-level meta-analysis of the 4 large

randomized clinical trials comparing DOACs with warfarin, DOACs significantly reduced stroke/SEE, ICH, and all-cause mortality compared with warfarin.¹¹ An even greater reduction of stroke/SEE was observed in patients age ≥ 75 years compared with younger patients.^{6,12} Major bleeding in elderly patients was similar with DOAC and warfarin, while ICH was significantly reduced by 50% with DOACs.^{6,13}

Frail individuals with AF are at particularly high risk for ischemic and bleeding events, and death.^{4,14} However, prospectively defined, formal assessment of frailty was not undertaken in the large AF trials comparing DOACs vs warfarin. Instead, multiple subgroup analyses used surrogates for frailty including the presence of multiple comorbidities,³ high risk of falling,¹⁵ polypharmacy,^{16,17} or a combination of high-risk features.¹⁸ Each of these analyses in frail populations demonstrated similar or more favorable outcomes with DOACs compared with warfarin than were observed in the analyses of the overall trial populations. In contrast, the open-label FRAIL-AF trial randomized 1,330 patients who were age ≥ 75 years, frail, and treated with VKA to either switch from VKA to a DOAC (rivaroxaban 54%, apixaban 19%, edoxaban 18%, or dabigatran 9%) or to continue VKA. The trial was stopped prematurely for futility as there was a significant increase in major or clinically relevant nonmajor (CRNM) bleeding, mainly gastrointestinal bleeding, in patients switched to DOAC (HR: 1.69; 95% CI: 1.23–2.32).¹⁰ These findings are cited to support a new Class IIb recommendation in the 2024 European Society of Cardiology AF Guideline that states maintaining VKA treatment rather than switching to a DOAC may be considered in patients aged ≥ 75 years on clinically stable therapeutic VKA with polypharmacy to prevent excess bleeding risk.¹⁹ No differences in ischemic events or mortality were observed. Several limitations of this trial have been raised as potential

ABBREVIATIONS AND ACRONYMS

AF = atrial fibrillation
CRNM = clinically relevant nonmajor
DOAC = direct oral anticoagulation
ICH = intracranial hemorrhage
VKA = vitamin K antagonist

From the ^aInstituto do Coração (InCor), Sao Paulo, Brazil; ^bTIMI Study Group, Division of Cardiovascular Medicine, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, USA; ^cClinical Trials Unit, Hospital Moinhos de Vento, Moinhos de Vento College of Health Sciences, Porto Alegre, Brazil; ^dJewish General Hospital, Montreal, Quebec, Canada; ^eLausanne University Hospital (CHUV) Lausanne, Switzerland; ^fHeart Clinic Hirslanden, Zurich, Switzerland; ^gPopulation Health Research Institute, Hamilton Health Sciences, Hamilton, Ontario, Canada; ^hDuke Clinical Research Institute, Duke University, Durham, North Carolina, USA; ⁱMayo Clinic College of Medicine and Science, Rochester, Minnesota, USA; ^jDepartment of Cardiology, Heart Center, Amsterdam UMC, Amsterdam, the Netherlands; and the ^kUppsala Clinical Research Center and Department of Medical Sciences, Uppsala University, Uppsala, Sweden.

The authors attest they are in compliance with human studies committees and animal welfare regulations of the authors' institutions and Food and Drug Administration guidelines, including patient consent where appropriate. For more information, visit the [Author Center](#).

Manuscript received March 14, 2025; revised manuscript received May 20, 2025, accepted May 23, 2025.

explanations for these unexpected findings.²⁰⁻²² To provide further data in a larger randomized population with longer follow-up, we used the COMBINE-AF database to identify patients who were “FRAIL-AF trial like” (ie, frail, elderly, VKA-experienced patients) and compared the efficacy and safety of switching to SD-DOAC vs remaining on a VKA (warfarin).

METHODS

The COMBINE-AF database includes individual patient-level data from the 71,683 patients enrolled in the 4 pivotal trials of DOACs vs warfarin in patients with AF. The design and main results have been published.^{11,12} Patients who met dose-reduction criteria for apixaban, edoxaban, and rivaroxaban as described in the corresponding trial protocol (ie, apixaban 2.5 mg, edoxaban 30 mg, rivaroxaban 15 mg) were included in this analysis. Patients ($n = 13,049$) on lower-dose regimens of DOACs (dabigatran 110 mg or edoxaban 30/15 mg) were excluded from the current analysis because these doses are not universally approved for use in patients with AF. Anonymized data from the COMBINE-AF database are available to members of the COMBINE-AF Executive Committee but are unable to be shared outside of their institutions. Each individual trial protocol was approved by the local Institutional Review Board, and all study participants provided written informed consent. Creation of the COMBINE-AF database was approved by the Duke University Institutional Review Board.

STUDY POPULATION AND DEFINITIONS. We assessed frailty as a state of accumulated health deficits, as previously described by Rockwood and Searle.²³⁻²⁵ This approach proposes that frailty is the consequence of age-related health deficit accumulation, and can be measured using a frailty index (FI), which, for any individual, is the number of deficits present divided by the number of deficits that were counted.²³ The same method has been used in previous trials evaluating AF and stroke.^{26,27} We developed the COMBINE-AF FI consisting of 18 age-related chronic conditions to build a comprehensive frailty index (FI-18), with 1 point for each condition (Supplemental Table 1). Participants were categorized as frail if they had 6 or more frailty features (ie, $FI-18 \geq 6$ or $FI \geq 0.33$), as the median FI-18 score was 5 for the entire population, and an FI score of ≥ 0.33 is above the 0.20 cutoff proposed to define frailty (Supplemental Figure 1).²⁸

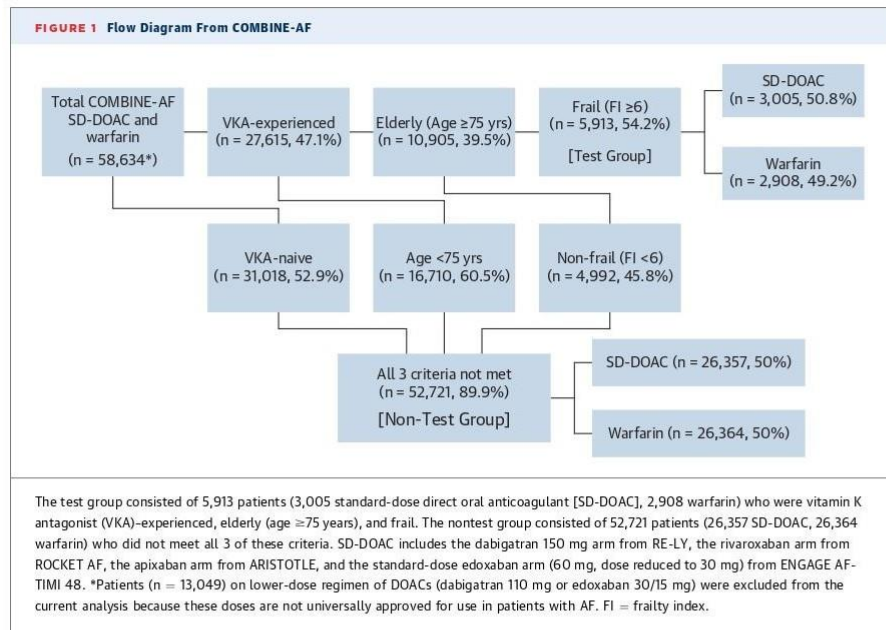
VKA experienced was defined as being on VKA treatment for more than 30 consecutive days in

ARISTOTLE (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation), 60 days in ENGAGE AF-TIMI 48 (Effective Anticoagulation with Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation-Thrombolysis in Myocardial Infarction 48), 6 weeks in ROCKET AF (Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation) and 62 lifetime days in RE-LY (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy). Patients who were frail, age ≥ 75 years, and VKA experienced were the population of interest (test group) for this analysis. We performed a comparison with the remaining patients (nontest group) included in COMBINE-AF randomized to SD-DOAC or warfarin who did not meet all 3 of the aforementioned criteria.

OUTCOMES. All outcomes were adjudicated using similar definitions by an independent group of investigators who were unaware of treatment assignment. The primary efficacy outcome was a composite of stroke or SEE. Secondary efficacy outcomes included all-cause death, cardiovascular death, hemorrhagic stroke, ischemic stroke, and SEE. The primary safety outcome was major bleeding as defined by the International Society on Thrombosis and Haemostasis criteria.²⁹ Secondary safety outcomes included fatal bleeding, any bleeding, ICH, and gastrointestinal bleeding. Two net clinical outcomes (NCOs) were also evaluated: a primary NCO consisting of stroke/SEE, major bleeding, and death, and a secondary NCO of stroke/SEE, ICH, and death.

STATISTICAL ANALYSIS. We conducted a nonprespecified subgroup analysis of a patient-level meta-analysis comparing treatment effects of SD-DOAC vs warfarin in patients who were frail, elderly (age ≥ 75 years), and VKA-experienced with those who did not meet all these 3 criteria. Outcomes were censored at 32 months because of differential durations of follow-up across trials.

For the primary analyses, Kaplan-Meier curves were generated for key outcomes, and univariable stratified Cox proportional hazard models stratified by trial were fitted, including the treatment strategy as an independent variable. A standard approach to a subgroup analysis was then used. First, we assessed for a statistically significant interaction (P_{int}) of the HRs between the 2 complementary subgroups (test vs nontest group) for each outcome. All event rates were reported as annualized rates. All P values were 2-sided, and values < 0.05 were considered statistically significant without correction for multiplicity. For endpoints where the P interaction was < 0.05 , we



report the individual HRs and individual *P* values for both subgroups and interpret them separately. Adjustments for multiplicity were not undertaken because this was a post hoc analysis.

To evaluate the robustness of our findings, we analyzed results in 3 key patient subgroups based on baseline characteristics (stratified by age, renal function, and sex) and performed 2 sensitivity analyses. The sensitivity analyses included the following: 1) modeling the same distribution of DOAC utilization as was administered in the FRAIL-AF trial (“same DOAC-Mix population”) using bootstrapping based on 1,000 samples; 2) given that apixaban and edoxaban have been extensively studied and are the 2 DOACs most widely used in older, more comorbid, and frail patients,^{3,14,30-34} we conducted a second sensitivity analysis restricted to the ARISTOTLE (apixaban vs warfarin) and ENGAGE AF-TIMI 48 (edoxaban vs warfarin) trials.

Statistical computations were performed with SAS version 9.4 (SAS Institute).

RESULTS

PATIENT CHARACTERISTICS. Individual data from 58,634 patients randomized to SD-DOAC or warfarin followed for a median 26.7 months (Q1-Q3: 18.5-32.0 months) were available for this analysis

(n = 29,362 randomized to SD-DOAC, n = 29,272 randomized to warfarin). There were 27,615 (47.1%) VKA-experienced patients of whom 10,905 (39.5%) were age ≥ 75 years. Finally, among those who were both elderly and VKA experienced, 5,913 patients (54.2%) were classified as frail and represented the test group; 3,005 were randomized to SD-DOAC, and 2,908 to warfarin (Figure 1). Baseline characteristics comparing the test and nontest subgroups demonstrated major differences as expected (Table 1). Within the subgroup of patients who were frail, elderly, and VKA-experienced, baseline characteristics for patients randomized to SD-DOAC and warfarin were similar: mean age 79.8 years vs 79.7 years, 41.2% vs 41.6% women, and median CHA₂DS₂-VASc score was 5 in both the test and nontest subgroups.

EFFICACY OUTCOMES. In patients who were frail, elderly, and VKA-experienced, the HR in patients randomized to SD-DOAC vs warfarin for the primary efficacy endpoint of stroke or SEE (HR: 0.83 [95% CI: 0.65-1.07]) was similar to the HR in the nontest group (HR: 0.81 [95% CI: 0.73-0.89]; $P_{int} = 0.75$). There was no significant heterogeneity in treatment effects between SD-DOAC and warfarin across other efficacy endpoints among patients in the test vs nontest group ($P_{int} > 0.35$ for each) (Table 2, Figures 2A and 2D, Central Illustration), including all-cause mortality.

TABLE 1 Baseline Characteristics of the COMBINE-AF in Patients Who Were Frail, Elderly, and VKA-Experienced vs Those Who Were Not

	Frail, Elderly, and VKA-Experienced (N = 5,913)		All 3 Criteria Not Met (N = 52,721)	
	SD-DOAC (n = 3,005)	Warfarin (n = 2,908)	SD-DOAC (n = 26,357)	Warfarin (n = 26,364)
Age, y	79.8 ± 3.7	79.7 ± 3.7	69.4 ± 9.3	69.4 ± 9.2
Female	1,239 (41.2)	1,211 (41.6)	9,730 (36.9)	9,655 (36.6)
Paroxysmal AF	469 (15.6)	467 (16.1)	5,881 (22.3)	6,028 (22.9)
CCI score	2 (0-2)	2 (0-2)	1 (0-2)	1 (0-2)
Frailty index 18	7 (6-8)	7 (6-8)	5 (4-6)	5 (4-6)
Number of comedications	4 (3-5)	4 (3-5)	3 (2-4)	3 (2-4)
CHA ₂ DS ₂ -VASc score	5 (4-6)	5 (4-6)	4 (3-5)	4 (3-5)
Heart failure	1,563 (52)	1,462 (50.3)	12,170 (46.2)	12,165 (46.1)
Coronary artery disease	1,495 (49.8)	1,444 (49.7)	7,225 (27.4)	7,267 (27.6)
Hypertension	2,778 (92.4)	2,716 (93.4)	23,006 (87.3)	23,050 (87.4)
Diabetes	1,111 (37)	1,099 (37.8)	8,012 (30.4)	7,912 (30)
History GI bleeding	179 (7.5)	177 (7.5)	697 (3.3)	734 (3.5)
History non-GI bleeding	349 (14.5)	333 (14.1)	1,412 (6.8)	1,372 (6.6)
Prior stroke or TIA	950 (31.6)	958 (32.9)	7,519 (28.5)	7,519 (28.5)
Body mass index, kg/m ²	28.8 ± 5.3	28.8 ± 5.4	29.2 ± 5.9	29.2 ± 6
Creatinine clearance, mL/min	56.9 ± 18.8	56.8 ± 18.5	77.8 ± 31.2	77.7 ± 36.7
Concurrent platelet inhibitor use	775 (25.8)	761 (26.2)	9,101 (34.5)	9,137 (34.7)
TTR (% for each patient)	Not applicable	68.6 (56.6-78.4)	Not applicable	64.7 (50.5-75.8)
Direct acting oral anticoagulant		Not applicable		Not applicable
Rivaroxaban	554 (18.4)		6,577 (25)	
Apixaban	849 (28.3)		8,271 (31.4)	
Edoxaban	997 (33.2)		6,038 (22.9)	
Dabigatran	605 (20.1)		5,471 (20.8)	

Values are mean ± SD, n (%), or median (Q1-Q3). Frail considered frailty index (FI)-18 ≥6 or FI >0.33 (see Methods section for details). Elderly considered age ≥75 years. All P values comparing baselines characteristics with standard-dose direct oral anticoagulant (SD-DOAC) vs warfarin within the same group were nonsignificant (P > 0.05). Creatinine clearance calculated with Cockcroft Gault formula in mL/min. All baseline characteristics differed significantly (P < 0.05) between those who were frail, elderly, and vitamin K antagonist (VKA)-experienced vs those who were not.

AF = atrial fibrillation; CCI = Charlson Comorbidity Index; GI = gastrointestinal; TIA = transient ischemic attack; TTR = time in therapeutic range.

TABLE 2 Efficacy Outcomes in COMBINE-AF of DOAC vs Warfarin

	Frail, Elderly, VKA Experienced Patients (N = 5,903)					All 3 Criteria Not Met (N = 52,721)					P _{int} Value
	Warfarin (n = 2,908)		SD-DOAC (n = 3,005)		HR (95% CI)	Warfarin (n = 26,364)		SD-DOAC (n = 26,357)		HR (95% CI)	
	n	%/y	n	%/y		n	%/y	n	%/y		
Stroke or SEE	137	2.39	119	1.99	0.83 (0.65-1.07)	943	1.84	764	1.48	0.81 (0.73-0.89)	0.75
Stroke	125	2.17	109	1.82	0.84 (0.65-1.08)	881	1.72	720	1.39	0.81 (0.74-0.90)	0.79
Ischemic	86	1.49	93	1.55	1.04 (0.78-1.40)	599	1.16	565	1.09	0.94 (0.84-1.05)	0.49
Hemorrhagic	34	0.58	13	0.21	0.37 (0.19-0.70)	237	0.46	121	0.23	0.51 (0.41-0.63)	0.36
Disabling or fatal	75	1.29	65	1.08	0.83 (0.59-1.16)	536	1.04	437	0.84	0.81 (0.72-0.92)	0.86
SEE	13	0.22	13	0.21	0.96 (0.45-2.08)	72	0.14	48	0.09	0.66 (0.46-0.96)	0.39
All-cause death	387	6.61	383	6.30	0.95 (0.83-1.10)	2,073	3.98	1,893	3.62	0.91 (0.85-0.97)	0.54
CV death	228	3.90	214	3.52	0.91 (0.75-1.09)	1,318	2.53	1,173	2.25	0.89 (0.82-0.96)	0.82
Hospitalization	1,202	27.23	1,229	26.96	0.99 (0.92-1.07)	7,532	17.57	7,281	16.82	0.96 (0.93-0.99)	0.46

CV = cardiovascular; n = number of events; NCO = net clinical outcome; SEE = systemic embolic events; other abbreviations as in Table 1.

Notably, SD-DOAC significantly reduced the risk of hemorrhagic stroke to a similar degree in test (HR: 0.37 [95% CI: 0.19-0.70]) and nontest (HR: 0.51 [95% CI: 0.41-0.63]) groups ($P_{int} = 0.36$).

SAFETY. For the primary safety endpoint of major bleeding, significant heterogeneity in treatment effects with SD-DOAC vs warfarin was observed between the test vs nontest groups. Among patients who were frail, elderly, and VKA-experienced, there was no difference between SD-DOAC vs warfarin (HR: 1.06 [95% CI: 0.90-1.25]), whereas in the nontest group SD-DOAC significantly reduced major bleeding (HR: 0.82 [95% CI: 0.76-0.89]; $P_{int} = 0.007$). Similar findings were observed for major or CRNM bleeding (test group: HR: 1.00 [95% CI: 0.90-1.12] vs nontest group: HR: 0.87 [95% CI: 0.83-0.91]; $P_{int} = 0.018$). Meanwhile, SD-DOAC significantly increased gastrointestinal bleeding in both the test and nontest subgroups, with a greater increase in frail, elderly, and VKA-experienced patients (HR: 1.83 [95% CI: 1.42-2.36]) compared with the nontest group (HR: 1.23 [95% CI: 1.09-1.39]; $P_{int} = 0.006$). No heterogeneity was observed for other safety outcomes. Importantly, SD-DOAC significantly reduced the incidence of fatal (HR: 0.46 [95% CI: 0.23-0.90] vs HR: 0.63 [95% CI: 0.48-0.83]) and intracranial bleeding (HR: 0.29 [95% CI: 0.17-0.48] vs HR: 0.48 [95% CI: 0.40-0.58]) to a similar degree in the test and nontest subgroups, $P_{int} = 0.38$ and 0.06, respectively (Table 3, Figures 2B and 2C).

NET CLINICAL OUTCOMES. For the primary NCO, significant heterogeneity of treatment effect was observed between the test and nontest subgroups, with no difference between SD-DOAC and warfarin among patients who were frail, elderly, and VKA-experienced (HR: 1.01 [95% CI: 0.91-1.13]), but a significant reduction in the nontest subgroup (HR: 0.89 [95% CI: 0.85-0.93]; $P_{int} = 0.028$). However, the secondary NCO was similarly reduced with SD-DOAC vs warfarin in both the test and nontest subgroups (Table 3).

SUBGROUP ANALYSES BASED ON BASELINE PATIENT CHARACTERISTICS. Results in 3 subgroups based on patient baseline characteristics within the frail, elderly, VKA-experienced group stratified by age (<80 years vs ≥ 80 years), renal function (creatinine clearance [CrCl] <50 mL/min vs ≥ 50 mL/min), and sex showed consistent results, with no significant heterogeneity of treatment effect (each $P_{int} > 0.10$) (Supplemental Figure 2), with one exception. In frail, elderly, VKA-experienced patients with CrCl <50 mL/min, major bleeding tended to be lower

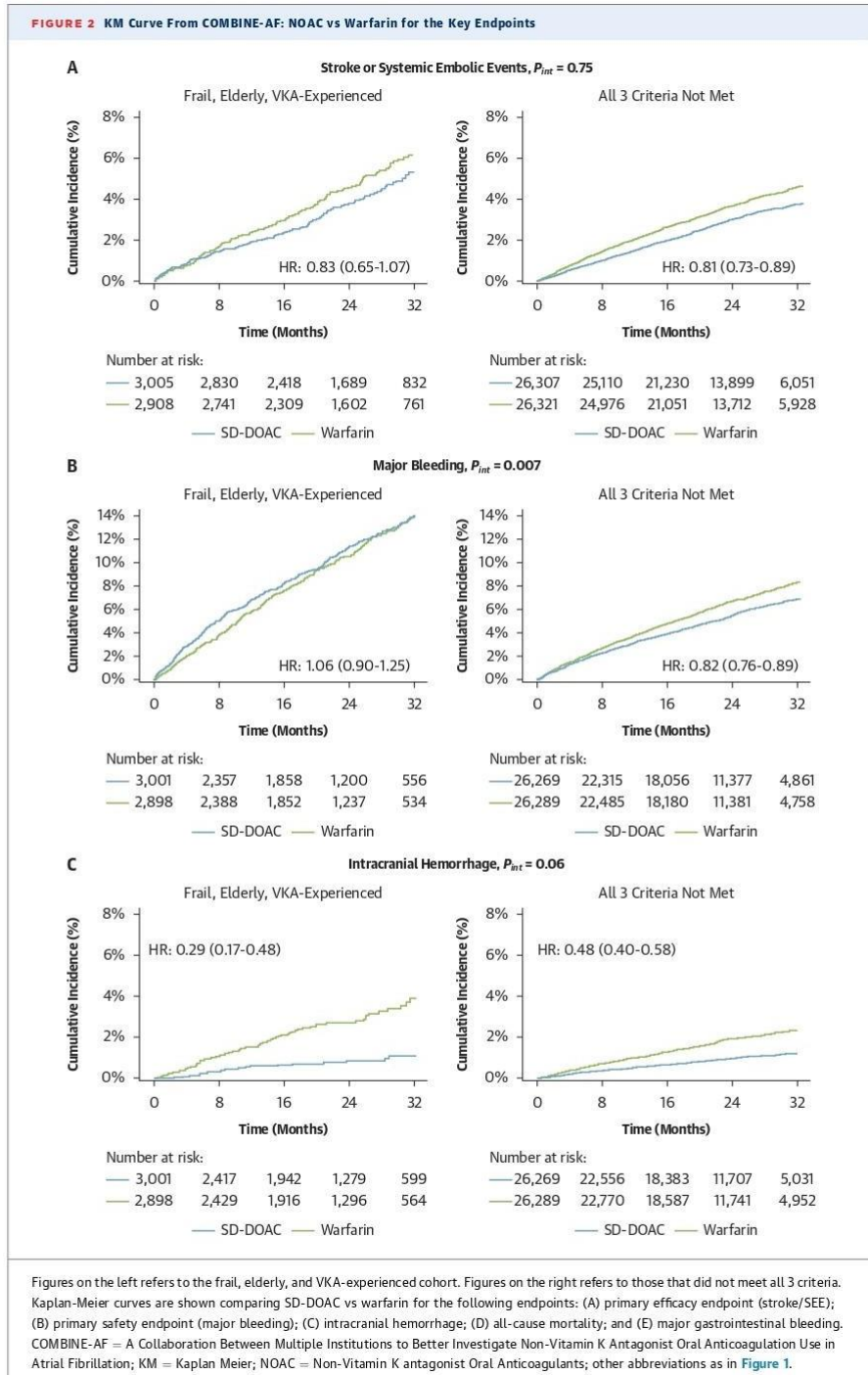
with SD-DOAC (HR: 0.82 [95% CI: 0.63-1.06]), while in patients with CrCl ≥ 50 mL/min, major bleeding was significantly increased with SD-DOAC (HR: 1.27 [95% CI: 1.02-1.59]; $P_{int} = 0.01$) compared with warfarin.

SENSITIVITY ANALYSES. Two sensitivity analyses were conducted within the frail, elderly, VKA-experienced group (Table 4, Supplemental Figure 3). **Same DOAC mix as FRAIL-AF.** An analysis that replicated the same distribution of the 4 DOACs as was used in FRAIL-AF ("same DOAC mix") demonstrated no difference in stroke or SEE (HR: 0.92 [95% CI: 0.71-1.18]) between SD-DOAC and warfarin, but significantly lower risks of hemorrhagic stroke (HR: 0.35 [95% CI: 0.15-0.64]), fatal bleeding (HR: 0.55 [95% CI: 0.32-0.90]), and ICH (HR: 0.48 [95% CI: 0.32-0.73]) with SD-DOAC. However, higher risks of major (HR: 1.21 [95% CI: 1.00-1.44]), gastrointestinal (HR: 2.16 [95% CI: 1.68-2.72]), and major or CRNM bleeding (HR: 1.15 [95% CI: 1.04-1.26]) occurred with SD-DOAC vs warfarin when the DOAC mix matched that of the FRAIL-AF trial. Mortality and NCOs were similar between SD-DOAC and warfarin (Supplemental Figure 3A).

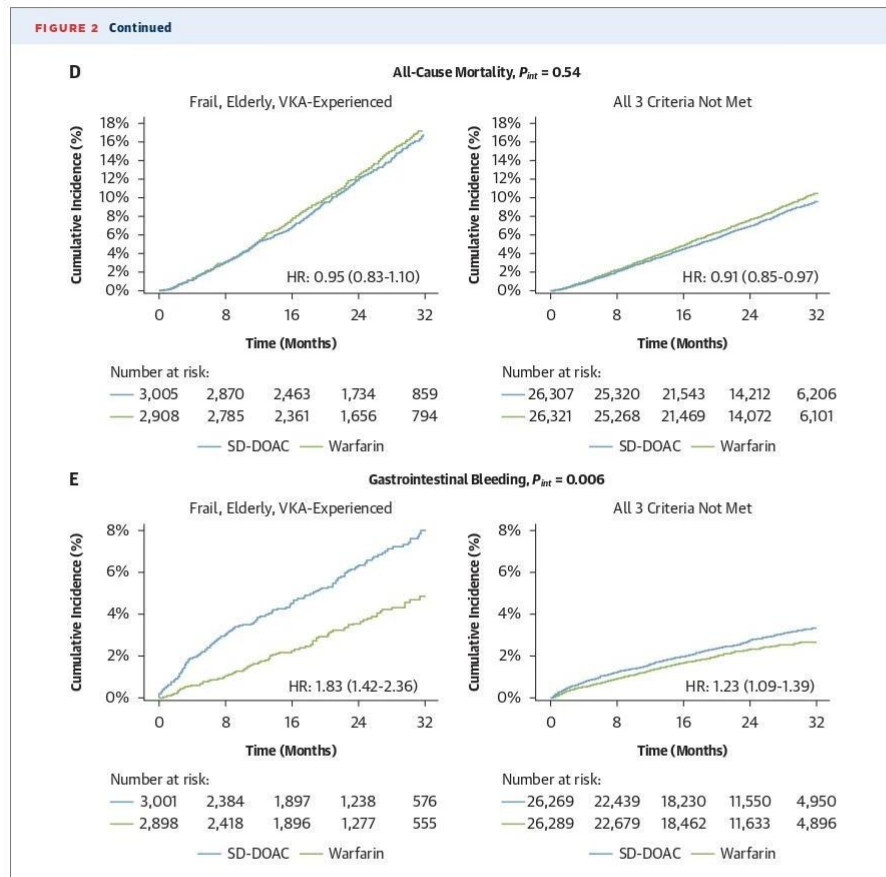
Apixaban and edoxaban only. Restricting the analysis to 3,637 patients enrolled in the ARISTOTLE (apixaban vs warfarin) and ENGAGE AF-TIMI 48 (edoxaban vs warfarin) trials, the efficacy, mortality, and net outcome results were consistent with the results that included data with all 4 SD-DOACs vs warfarin (Supplemental Figure 3). However, neither major bleeding nor major or CRNM bleeding were increased, the excess in gastrointestinal bleeding was less marked, and the reduction in ICH even more pronounced when restricting the DOACs to apixaban and edoxaban (Supplemental Figure 3B).

DISCUSSION

Given that AF is common among elderly patients, many of whom are frail and at a heightened risk for both thromboembolic and bleeding events, it is critical to select an antithrombotic therapy that maximized both efficacy and safety. In this analysis of frail, elderly, VKA-experienced patients who were randomized to receive SD-DOAC or warfarin in the COMBINE-AF study, we found no significant treatment-outcome interactions with SD-DOAC vs warfarin for the outcomes of stroke/SEE and mortality and thus concluded that the findings were consistent with those in the overall COMBINE-AF meta-analysis, in which stroke or SEE was reduced by 19% (HR: 0.81 [95% CI: 0.74-0.89]) and all-cause death was reduced by 8% (HR: 0.92 [95% CI:



Continued on the next page



0.87-0.97)).¹² Importantly, switching to SD-DOAC in this vulnerable population significantly reduced the most severe types of bleeding, including intracranial hemorrhage, hemorrhagic stroke, and fatal bleeding, aligning with the key findings of the COMBINE-AF meta-analysis.¹² Counterbalancing these benefits, switching to SD-DOAC significantly increased gastrointestinal bleeding even further in frail, elderly, VKA-experienced patients, resulting in rates of extracranial, major, and CRNM bleeding that were less favorable than with warfarin. Overall, net outcomes were similar with SD-DOAC and warfarin in the frail, elderly, VKA-experienced patients, whereas the primary net outcome was significantly reduced with SD-DOACs in patients without all 3 criteria.

In the 1990s, 6 placebo-controlled randomized trials demonstrated that warfarin reduces stroke by

64% but substantially increased the risk of bleeding and ICH.^{35,36} However, VKAs have a narrow therapeutic window, relatively long onset and offset of action, and multiple food and drug interactions. Because of these complexities, adherence to VKA is no more than 80% after the first year and decreases about 10% each year. Thus, patients who are well-controlled and remain on long-term on VKA treatment tend to be a selected subset.³⁷ Whether frail, elderly patients would benefit from switching to a SD-DOAC vs remaining on a VKA remained an open question despite over a decade since the introduction and rapid, widespread adoption of DOACs as the anticoagulant of choice for stroke prevention in AF.^{38,39}

In the open-label FRAIL-AF trial¹⁰ of 1,330 elderly frail patients on a long-term VKA,

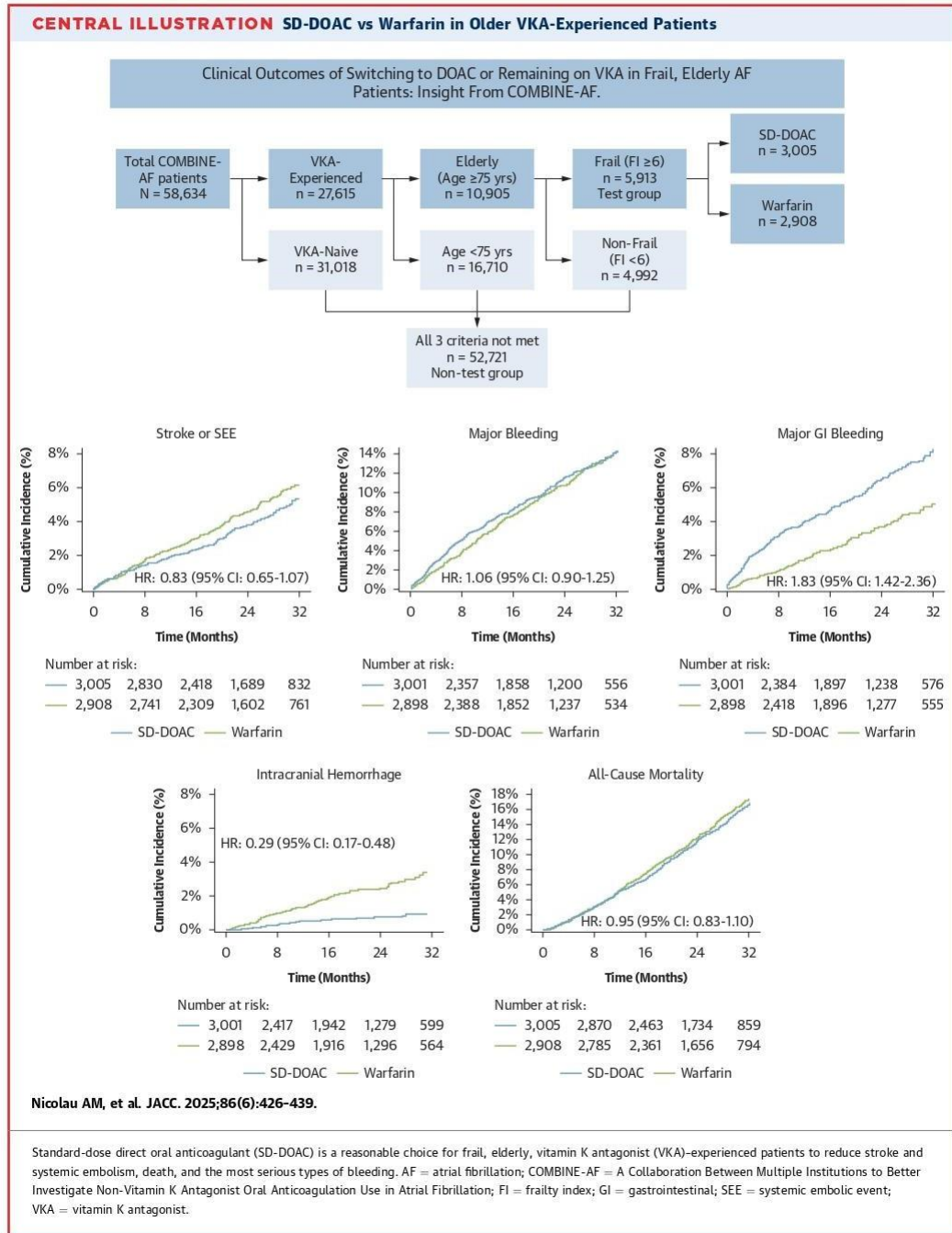


TABLE 3 Safety and Net Clinical Outcomes in COMBINE-AF of DOAC vs Warfarin Group

	Frail, Elderly, VKA Experienced Patients (n = 5,903)					All 3 Criteria Not Met (n = 52,721)					P _{int} Value
	Warfarin (n = 2,908)		SD-DOAC (n = 3,005)		HR (95% CI)	Warfarin (n = 26,364)		SD-DOAC (n = 26,357)		HR (95% CI)	
	n	%/y	n	%/y		n	%/y	n	%/y		
Major bleeding	269	5.58	282	5.89	1.06 (0.90-1.25)	1,464	3.23	1,197	2.66	0.82 (0.76-0.89)	0.007
Fatal bleeding	27	0.54	12	0.24	0.46 (0.23-0.90)	133	0.29	83	0.18	0.63 (0.48-0.83)	0.38
Intracranial bleeding	66	1.33	19	0.38	0.29 (0.17-0.48)	343	0.74	165	0.36	0.48 (0.40-0.58)	0.06
Major or CRNM bleeding	649	14.67	634	14.42	1.00 (0.90-1.12)	3,744	8.77	3,271	7.63	0.87 (0.83-0.91)	0.018
GI bleeding	91	1.85	164	3.37	1.83 (1.42-2.36)	478	1.04	580	1.28	1.23 (1.09-1.39)	0.006
CRNM bleeding	432	9.52	407	8.97	0.97 (0.85-1.11)	2,501	5.76	2,259	5.19	0.90 (0.85-0.95)	0.32
Primary NCO ^a	658	11.92	682	12.05	1.01 (0.91-1.13)	3,732	7.47	3,349	6.65	0.89 (0.85-0.93)	0.028
Secondary NCO ^b	481	8.39	457	7.64	0.91 (0.80-1.03)	2,771	5.41	2,443	4.74	0.87 (0.83-0.92)	0.55

HRs are defined as DOAC vs warfarin. ^aPrimary NCO = stroke, systemic embolic events, major bleeding, death. ^bSecondary NCO = stroke, systemic embolic events, intracranial hemorrhage, death. CRNM = clinically relevant nonmajor bleeding; other abbreviations as in Tables 1 and 2.

investigators reported that switching to a DOAC significantly increased the primary composite endpoint of major or CRNM bleeding after 344 days of median follow-up. These results were driven by excesses in major gastrointestinal bleeding (9 events vs 1 events) and CRNM gastrointestinal (8 vs 3), urogenital (20 vs 11), and skin (23 vs 10) bleeding events. Because the trial was designed to determine whether DOACs reduce major or CRNM bleeding, it was terminated early for futility. No differences between treatment groups were seen in thromboembolic events, fatal bleeding, or mortality, although there were few events, resulting in low power.²⁰

Although a direct comparison between the results from these 2 studies was not our objective, the subgroup and sensitivity analyses conducted in this paper provide some insight into the divergent findings between the FRAIL-AF trial and our results. It is important to note that there are 2 conceptually different approaches to identifying frail individuals. We assessed frailty as a state of accumulated health deficits (clinical conditions) that result in poor health to construct an FI.⁴⁰ The FRAIL-AF trial used the Groningen Frailty Indicator (GFI), which is one of several tools used to identify frailty as a syndrome.⁴¹ The GFI approach uses a questionnaire to evaluate 6 domains of health (mobility, vision and hearing,

TABLE 4 Comparison of Outcomes in the FRAIL-AF Trial With the Frail, Elderly, VKA-Experienced Population in COMBINE-AF

	FRAIL-AF (n = 1,330)	COMBINE-AF: All SD-DOAC (n = 5,913) ^a	COMBINE-AF: Same DOAC Mix as FRAIL-AF (n = 2,046)	COMBINE-AF: Apixaban and Edoxaban Only (n = 3,637)	COMBINE-AF: Age ≥80 y (n = 2,755)	COMBINE-AF: Age ≥85 y (n = 760)
Stroke/SEE ^b	1.26 (0.60-2.61)	0.83 (0.65-1.07)	0.92 (0.71-1.18)	0.92 (0.67-1.27)	0.96 (0.68-1.35)	0.90 (0.49-1.67)
All stroke	1.30 (0.59-2.87)	0.84 (0.65-1.08)	0.91 (0.69-1.17)	0.95 (0.68-1.32)	0.89 (0.62-1.28)	0.85 (0.44-1.64)
Ischemic stroke	NA	1.04 (0.78-1.40)	1.17 (0.85-1.56)	1.14 (0.78-1.66)	1.14 (0.75-1.73)	1.24 (0.56-2.73)
Hemorrhagic stroke	NA	0.37 (0.19-0.70)	0.35 (0.15-0.64)	0.48 (0.22-1.07)	0.35 (0.15-0.83)	0.38 (0.07-1.99)
Major bleeding	1.52 (0.81-2.87)	1.06 (0.90-1.25)	1.21 (1.00-1.44)	0.83 (0.67-1.04)	0.99 (0.78-1.26)	0.96 (0.61-1.49)
ICH	NA	0.29 (0.17-0.48)	0.48 (0.32-0.73)	0.16 (0.07-0.36)	0.37 (0.20-0.71)	0.48 (0.15-1.57)
GI bleeding	NA	1.83 (1.42-2.36)	2.16 (1.68-2.72)	1.36 (0.97-1.91)	1.72 (1.19-2.47)	1.99 (1.02-3.91)
Major or CRNM	1.69 (1.23-2.32)	1.00 (0.90-1.12)	1.15 (1.04-1.26)	0.84 (0.74-0.97)	0.99 (0.85-1.16)	1.03 (0.77-1.39)
CRNM	1.77 (1.24-2.52)	0.97 (0.85-1.11)	1.13 (1.02-1.25)	0.85 (0.72-1.00)	0.97 (0.80-1.18)	1.02 (0.70-1.49)
Mortality	0.96 (0.64-1.45)	0.95 (0.83-1.10)	0.88 (0.75-1.01)	0.94 (0.78-1.13)	0.98 (0.81-1.19)	0.87 (0.63-1.21)
Primary NCO	NA	1.01 (0.91-1.13)	1.03 (0.92-1.16)	0.94 (0.82-1.08)	1.02 (0.88-1.18)	0.91 (0.69-1.18)
Secondary NCO	NA	0.91 (0.80-1.03)	0.90 (0.79-1.03)	0.88 (0.75-1.04)	0.97 (0.81-1.15)	0.90 (0.66-1.22)

Values are HR (95% CI). ^an for COMBINE-AF: same DOAC mix as FRAIL-AF based on 1,000 samples with same mix of DOACs. ^bStroke/SEE for FRAIL-AF trial was a composite of ischemic stroke, transient ischemic attack, and peripheral arterial thromboembolism. Primary NCO: stroke/SEE, major bleeding, or death; secondary net clinical outcome: stroke/SEE, intracranial hemorrhage (ICH), or death.
NA = not available; other abbreviations as in Tables 1 and 2.

nutrition, comorbidity, physical fitness, and cognition and psychosocial). These 2 distinct conceptual approaches may identify different subpopulations of individuals as frail. However, in the absence of a consensus on how frailty should be defined and assessed,⁴² both general approaches are widely used in frailty research²⁸ to identify “frail” individuals who have diminished physiologic reserve leading to an increased vulnerability to adverse health outcomes.^{28,41} Supplemental Table 1 provides further comparisons between these 2 methods to identify frail individuals.

Compared with the FRAIL-AF trial population, our study population had a greater burden of risk factors for stroke (eg, higher CHA₂DS₂-VASC score, more frequent prior stroke or TIA) and bleeding (eg, more frequent history of major bleeding), with the exception of age (Supplemental Table 2). However, in the subgroup analysis restricted to patients age >80 years (median age 83 years), the efficacy and safety outcomes with SD DOACs vs warfarin were qualitatively similar to the main cohort (Table 4, Supplemental Figure 2A). Prior research⁴¹ comparing different assessments of frailty further supports our observations that the frail population identified in COMBINE-AF was at higher risk than those enrolled in the FRAIL-AF trial. In the FRAIL-AF trial, the minimum GFI was 3, and the median was 4 (low risk on the GFI scale is 0-3, and moderate risk is 4-6). Whereas in the current analysis, the minimum FI score index was 0.33 and the median was 0.39 (moderate risk is considered 0.20-0.39). Of note, the median FI score of 0.39 in the current analysis correlates to a median GFI of 6, which is higher than the median GFI of 4 in the FRAIL-AF trial. It is possible that the lower-risk population in FRAIL-AF (eg, higher median eGFR, lower CHA₂DS₂-VASC score, less frequent history of major bleeding) compared with the test cohort from COMBINE-AF, explains some of the divergent results.^{18,43-49} Of note, the time-in-therapeutic range in FRAIL-AF was not provided, while it was 69% (median) in our test cohort.

Furthermore, 2 sensitivity analyses exploring the potential influence of the DOAC selection may have on outcomes in this vulnerable population point to another factor that likely contributed to the divergent findings between these 2 studies. In the FRAIL-AF trial, rivaroxaban was used in more than one-half of the patients randomized to DOAC. In contrast, in COMBINE-AF, 18% were treated with rivaroxaban and the majority received either apixaban or edoxaban (the 2 DOACs with a more favorable safety profile in elderly and frail patients).^{14,30-34} In the first sensitivity analysis modeling the same distribution

of DOACs in COMBINE-AF as was used in the FRAIL-AF trial, the HRs for SD-DOACs vs warfarin for both major bleeding and for major or CRNM bleeding were significantly increased (ie, less favorable for SD-DOAC). A second sensitivity analysis restricting the DOACs to apixaban and edoxaban showed relatively more favorable bleeding outcomes with these 2 DOACs vs warfarin. Specifically, we observed significant reductions in major bleeding and of major or CRNM bleeding, and a less marked, statistically nonsignificant increase in gastrointestinal bleeding in the sensitivity analysis restricted to apixaban and edoxaban vs warfarin (Table 3, Supplemental Figure 3). Thus, frail, elderly VKA-experienced patients who switch to a DOAC may experience differences in bleeding outcomes dependent upon which DOAC is selected.

The findings from this study suggest that switching to an SD-DOAC is a reasonable strategy for frail, elderly, VKA-experienced patients, particularly for reducing the risk of stroke, systemic embolism, death, and the most severe bleeding events, such as intracranial and fatal bleeding. These results offer important, new, and more detailed evidence relevant to the recommendation in the 2024 European Society of Cardiology guidelines for the management of AF,¹⁹ which state, “Maintaining VKA treatment rather than switching to a DOAC may be considered in patients aged ≥75 years on clinically stable therapeutic VKA with polypharmacy to prevent excess bleeding risk.” In addition, our findings that both major and major or clinically relevant nonmajor bleeding were significantly reduced in the analysis restricted to apixaban or edoxaban vs warfarin warrant further evaluation in future studies of frail individuals and consideration in future guidelines.

STUDY STRENGTHS AND LIMITATIONS. The strengths of the current analysis from COMBINE-AF, a patient-level meta-analysis of 4 randomized trials of DOACs vs warfarin, include the large size (4.5-fold larger population than FRAIL-AF) and longer-term follow-up (>2-fold longer than FRAIL-AF), more rigorous design (randomized, double-blind, active control in the 3 Factor Xa inhibitor trials, PROBE design in the RE-LY trial with dabigatran vs warfarin), with independent blinded endpoint adjudication by an expert committee. The >10-fold increase in patient-years of follow-up resulted in >8-fold more bleeding events, >9-fold more ischemic events, and >8-fold more deaths than in the FRAIL-AF trial, thus providing for more reliable estimates of the HRs (Supplemental Figure 4).

Important limitations of this analysis arise from the post hoc nature of this subgroup analysis. This includes, but is not limited to, the post hoc definition of frailty, which was based on a modification of Rockwood's deficit accumulation model—a well-validated tool to assess frailty as an accumulation of clinical conditions. This differs from the classical Fried frailty phenotype that describes a clinical syndrome of individuals with altered metabolism combined with abnormal stress response.⁵⁰ We could not use traditional geriatric assessment for frailty,^{51,52} such as the Groningen Frailty Indicator used in FRAIL-AF, because these large global pivotal outcome trials were conducted more than a decade ago with the focus on evaluation of clinical efficacy and safety in a broad, rather than frail, population. It is important to note that frailty in the FRAIL-AF trial, included factors such as social isolation, inability to walk around in the home, and cognitive impairment, were not available in the COMBINE-AF data set and represent a different approach from the cumulative deficit model used in our analysis to identify frail patients.²³ As a result, this analysis utilized an alternative accepted approach to identify frail individuals, and comparisons of treatment outcomes between these 2 methods need to consider that these 2 approaches likely identify overlapping but non-equivalent frailty subgroups. In addition, this subgroup analysis was not prespecified, some events were infrequent resulting in lower power, and adjustments for multiplicity were not undertaken. Also, in this analysis, the prevalence of frailty among elderly, VKA-experienced patients was 54%, which is slightly higher than previously reported.^{53–55} Nevertheless, the elderly, frail, VKA-experienced group in COMBINE-AF had similar to greater comorbidity and experienced higher rates of ischemic or hemorrhagic events than the population in the ANAFIE (All Nippon AF in the Elderly) Registry of >30,000 Japanese patients with AF and in the FRAIL-AF trial (Supplemental Table 2). Finally, the external validity of the findings of a clinical trial is a limitation of this study because patients included in these trials are more motivated in terms of health behaviors. Additional dedicated randomized trials in frail populations with cardiovascular disease are needed.

CONCLUSIONS

In 5,913 frail, elderly, VKA-experienced AF patients from the 4 large randomized clinical trials of SD-DOAC vs warfarin, switching to an SD-DOAC resulted in stroke and mortality outcomes that were

consistent with those seen in the overall cohorts of 58,634 patients randomized in the 4 pivotal trials of SD-DOAC vs warfarin. Rates of major bleeding, major or CRNM bleeding, and the primary net outcome were similar between switching to SD-DOAC and remaining on warfarin, whereas these outcomes were significantly reduced with SD-DOAC in patients without all 3 criteria. Gastrointestinal bleeding was increased to a greater degree with SD-DOACs in the frail, elderly, and VKA-experienced subgroup. Importantly, hemorrhagic stroke, ICH, and fatal bleeding were significantly reduced with switching to a SD-DOAC compared with remaining on VKA. Based on these findings, after shared decision making, SD-DOAC is a reasonable choice for frail, elderly, VKA-experienced patients to reduce stroke and systemic embolism, death, and the most serious types of bleeding (ICH and fatal bleeding).

FUNDING SUPPORT AND AUTHOR DISCLOSURES

Dr Giugliano has received research support from Anthos Therapeutics, Daiichi-Sankyo, and Novartis; has received honoraria for lectures from Daiichi-Sankyo, Medical Education Resources, Menarini, SAJA Pharmaceuticals, Shanghai Medical Technology, and SUM-MEET; and has received consulting fees from Artivion, Celecor, Daiichi-Sankyo, Novartis, Perosphere, PhaseBio Pharmaceuticals, Samsung, Sanofi, SFJ Pharmaceuticals, and Thrombosis Research Institute. Dr Steffel has received consultant and/or speaker fees from Abbott, Bayer, Berlin-Chemie, Biosense Webster, Biotronik, Boehringer Ingelheim, Boston Scientific, Daiichi-Sankyo, Medscape, Medtronic, Menarini, Pfizer, Saja, Servier, and WebMD; and has ownership of Swiss EP and CorXL. Dr Eikelboom has received honoraria and/or research support from Anthos, Bayer, Boehringer Ingelheim, Bristol Myers Squibb, Idorsia, Janssen, Merck, and Pfizer. Dr Granger has received consulting fees from AbbVie, Abiomed, Alnylam Pharmaceuticals, Amgen, Anthos, Bayer Corporation, Boehringer Ingelheim, Boston Scientific Corporation, Bristol Myers Squibb, Cardionomic, CeleCor Therapeutics, Janssen Pharmaceutical, Merck, Novo Nordisk, Novartis, Pfizer, Philips, and Roche; has salary funded by Duke grants sponsored by Alnylam Pharmaceuticals, Boehringer Ingelheim, Bristol Myers Squibb, Janssen Pharmaceuticals, National Heart, Lung, and Blood Institute, Novartis, Pfizer, and Philips; and has equity in tenac.io. Dr Patel has received consulting fees from Bayer, Janssen, and Novartis; and has received research grants from the National Heart, Lung, and Blood Institute, Bayer, Novartis, and Philips. Dr Lopes has received research grants or contracts from Amgen, Bristol Myers Squibb, GlaxoSmithKline, Medtronic, Pfizer, and Sanofi; has received funding for educational activities or lectures from Pfizer, Daiichi-Sankyo, and Novo Nordisk; and has received funding for consulting or other services from Bayer, Boehringer Ingelheim, Bristol Myers Squibb, and Novo Nordisk. Dr Ruff has received research grants through Brigham and Women's Hospital from Anthos, AstraZeneca, Daiichi-Sankyo, Janssen, and Novartis; and has received honoraria for scientific advisory boards and consulting from Anthos, Bayer, Bristol Myers Squibb, Daiichi-Sankyo, Janssen, and Pfizer. Dr Braunwald has received research grants through his institution from AstraZeneca, Daiichi-Sankyo, Merck, and Novartis; and has consulted for Amgen, Bristol Myers Squibb, Boehringer Ingelheim, Cardurion, Edgewise, and Verve. Dr Wallentin has received institutional research grants

from Bristol Myers Squibb/Pfizer, AstraZeneca, GlaxoSmithKline, Boehringer Ingelheim, and Roche Diagnostics; and is a patent holder on GDF-15 for prognostication in acute coronary syndrome. Mr Palazzolo, Dr Ruff, Dr Antman, Dr Braunwald, and Dr Giugliano are members of the TIMI Study Group, which has received institutional research grant support through Brigham and Women's Hospital from Abbott, Amgen, Anthos Therapeutics, AstraZeneca, Bayer HealthCare Pharmaceuticals, Inc, Daiichi-Sankyo, Eisai, Intarcia, MedImmune, Merck, Novartis, Pfizer, Quark Pharmaceuticals, Regeneron Pharmaceuticals, Inc, Roche, Siemens Healthcare Diagnostics, Inc, The

Medicines Company, and Zora Biosciences. All other authors have reported that they have no relationships relevant to the contents of this paper to disclose.

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE: Dr Robert P. Giugliano, TIMI Study Group, Hale BTM Suite 7022, 60 Fenwood Road, Boston, Massachusetts 02115, USA. E-mail: rgiugliano@bwh.harvard.edu.

REFERENCES

- Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation. *CHEST J*. 2010;138:1093-1100. <https://doi.org/10.1378/chest.110-0134>
- Heeringa J, Van Der Kuip DAM, Hofman A, et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J*. 2006;27(8):949-953. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi825>
- Nicolau AM, Corbalan R, Nicolau JC, et al. Efficacy and safety of edoxaban compared with warfarin according to the burden of diseases in patients with atrial fibrillation: insights from the ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2019;6(3):167-175. <https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvz061>
- Bul M, Shaikh F, McDonagh J, Ferguson C. Frailty and oral anticoagulant prescription in adults with atrial fibrillation: a systematic review. *Aging Med*. 2023;195-206. <https://doi.org/10.1002/agm2.12214>
- De Simone V, Mugnolo A, Zanotto G, Morando G. Direct oral anticoagulants for patients aged over 80 years in nonvalvular atrial fibrillation: The impact of frailty. *J Cardiovasc Med*. 2020;21(8):562-569. <https://doi.org/10.2459/JCM.0000000000000986>
- Caldeira D, Nunes-Ferreira A, Rodrigues R, Vicente E, Pinto FJ, Ferreira JJ. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in elderly patients with atrial fibrillation: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Arch Gerontol Geriatr*. 2019;81:209-214. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2018.12.013>
- Romiti GF, Proietti M, Bonini N, et al. Clinical complexity domains, anticoagulation, and outcomes in patients with atrial fibrillation: a report from the GLORIA-AF Registry Phase II and III. *Thromb Haemost*. 2022;122(12):2030-2041. <https://doi.org/10.1055/s-0042-1756355>
- Søgaard M, Jensen M, Højen AA, et al. Net clinical benefit of oral anticoagulation among frail patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. *Stroke*. 2024;55(2):413-422. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.123.044407>
- Chao TF, Chiang CE, Chan YH, et al. Oral anticoagulants in extremely-high-risk, very elderly (>90 years) patients with atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2021;18(6):871-877. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2021.02.018>
- Joosten LPT, van Doorn S, van de Ven PM, et al. Safety of switching from a vitamin K antagonist to a non-vitamin K antagonist oral anticoagulant in frail older patients with atrial fibrillation: results of the FRAIL-AF randomized controlled trial. *Circulation*. 2023;149(4):279-289. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.123.066485>
- Carnicelli AP, Hong H, Giugliano RP, et al. Individual patient data from the pivotal randomized controlled trials of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in frail older patients with atrial fibrillation (COMBINE-AF): design and rationale. from the COMBINE-AF (A Collaboration between Multiple Institutions to Better Investigate Non-vitamin K antagonist oral anticoagulant use in Atrial Fibrillation) Investigators. *Am Heart J*. 2021;233:48-58. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2020.12.002>
- Carnicelli AP, Hong H, Connolly SJ, 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;145(4):242-255. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056355>
- Malik AH, Yandrapalli S, Aronow WS, Panza JA, Cooper HA. Meta-analysis of direct-acting oral anticoagulants compared with warfarin in patients >75 years of age. *Am J Cardiol*. 2019;123(12):2051-2057. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2019.02.060>
- Wilkinson C, Wu J, Searle SD, et al. Clinical outcomes in patients with atrial fibrillation and frailty: insights from the ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *BMC Med*. 2020;18(1):401. <https://doi.org/10.1186/s12916-020-01870-w>
- Steffel J, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Edoxaban versus warfarin in atrial fibrillation patients at risk of falling: ENGAGE AF-TIMI 48 Analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(11):1169-1178. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.06.034>
- Jaspers Focks J, Brouwer MA, Wojdyla DM, et al. Polypharmacy and effects of apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation: post hoc analysis of the ARISTOTLE trial. *BMJ*. 2016;353:i2868. <https://doi.org/10.1136/bmj.i2868>
- Piccini JP, Hellkamp AS, Washam JB, et al. Polypharmacy and the efficacy and safety of rivaroxaban versus warfarin in the prevention of stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Circulation*. 2016;133(4):352-360. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018544>
- Gencer B, Eisen A, Berger D, et al. Edoxaban versus warfarin in high-risk patients with atrial fibrillation: a comprehensive analysis of high-risk subgroups. *Am Heart J*. 2022;247:24-32. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2021.12.017>
- Van Gelder IC, Rienstra M, Bunting KV, et al. 2024 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2024;45(36):3314-3414. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae176>
- Wallentin L, Giugliano RP. Switching to direct anticoagulation or continued vitamin-K antagonists in frail patients with atrial fibrillation in whom vitamin-K antagonists are tolerated? *Circulation*. 2024;290-292. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.123.067555>
- Ferreira RM. Frailty and atrial fibrillation: a closer look at the FRAIL-AF Trial. *Arg Bras Cardiol*. 2024;121(5):e20230671. <https://doi.org/10.36660/abc.20230671>
- Godoy A, Chan NC, Bhagirath V, Eikelboom JW, Hirsh J. FRAIL-AF study: more bleeding with DOACs compared with VKAs in patients with frailty? *Can J Cardiol*. 2024;1377-1378. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2023.12.030>
- Rockwood K. Conceptual models of frailty: accumulation of deficits. *Can J Cardiol*. 2016;32(9):1046-1050. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2016.03.020>
- Rockwood K, Mitnitski A. Unconventional views of frailty review article frailty in relation to the accumulation of deficits. *J Gerontol*. 2007;62A(7):722-727.
- Searle SD, Mitnitski A, Gahbauer EA, Gill TM, Rockwood K. A standard procedure for creating a frailty index. *BMC Geriatr*. 2008;8(24). <https://doi.org/10.1186/1471-2318-8-24>

26. Du X, Jiang C, Wang Z, et al. The effect of frailty on the efficacy and safety of intensive blood pressure control: a post hoc analysis of the SPRINT Trial. *Circulation*. 2023;148(7):565-574. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.123.064003>
27. Renedo D, Acosta JN, Koo AB, et al. Higher hospital frailty risk score is associated with increased risk of stroke: observational and genetic analyses. *Stroke*. 2023;54(6):1538-1547. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.122.041891>
28. Kim DH, Rockwood K. Frailty in older adults. *N Engl J Med*. 2024;391(6):538-548. <https://doi.org/10.1056/NEJMa2301292>
29. Schulman S, Kearon C. Definition of major bleeding in clinical investigations of antithrombotic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost*. 2005;6:92-94. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2005.01204.x>
30. Van Ganse E, Danchin N, Mahé I, et al. Comparative safety and effectiveness of oral anticoagulants in nonvalvular atrial fibrillation: the NAXOS Study. *Stroke*. 2020;51(7):2066-2075. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.028825>
31. Bonanad C, Formiga F, Anguita M, Petidier R, Gullón A. Oral anticoagulant use and appropriateness in elderly patients with atrial fibrillation in complex clinical conditions: ACONVENIENCE Study. *J Clin Med*. 2022;11(24):7423. <https://doi.org/10.3390/jcm11247423>
32. Earwood JS, Wilkie JL, Fernandez-Vasquez JL, Mullen R. Which anticoagulant is safest for frail elderly patients with nonvalvular A-fib? *J Fam Pract*. 2022;71(10):407-409. <https://doi.org/10.12788/jfp.0509>
33. Kim DH, Pawar A, Gagne JJ, et al. Frailty and clinical outcomes of direct oral anticoagulants versus warfarin in older adults with atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2021;174(9):1214-1223. <https://doi.org/10.7326/M20-7141>
34. Okumura K, Akao M, Yoshida T, et al. Low-dose edoxaban in very elderly patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2020;383(18):1735-1745. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2018883>
35. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Adjusted-dose warfarin versus low-intensity, fixed-dose warfarin plus aspirin for high-risk patients with atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III randomised clinical trial. *Lancet*. 1996;348(9028):633-638. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(96\)03487-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(96)03487-3)
36. EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group. Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. *Lancet*. 1993;342(8882):1255-1262. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(93\)92358-Z](https://doi.org/10.1016/0140-6736(93)92358-Z)
37. Skeppholm M, Friberg L. Adherence to warfarin treatment among patients with atrial fibrillation. *Clin Res Cardiol*. 2014;103(12):998-1005. <https://doi.org/10.1007/s00392-014-0742-y>
38. Sciría CT, Maddox TM, Marzec L, et al. Switching warfarin to direct oral anticoagulants in atrial fibrillation: insights from the NCDR PINNACLE registry. *Clin Cardiol*. 2020;43(7):743-751. <https://doi.org/10.1002/clc.23376>
39. van Miert JHA, Kooistra HAM, Veeger NJGM, Westertep A, Piersma-Wichers M, Meijer K. Choosing between continuing vitamin K antagonists (VKA) or switching to a direct oral anticoagulant in currently well-controlled patients on VKA for atrial fibrillation: a randomised controlled trial (GAINN). *Br J Haematol*. 2019:e21-e23. <https://doi.org/10.1111/bjh.15856>
40. Howlett SE, Rutenberg AD, Rockwood K. The degree of frailty as a translational measure of health in aging. *Nat Aging*. 2021;1(8):651-665. <https://doi.org/10.1038/s43587-021-00099-3>
41. Sison SDM, Shi SM, Kim KM, et al. A crosswalk of commonly used frailty scales. *J Am Geriatr Soc*. 2023;71(10):3189-3198. <https://doi.org/10.1111/jgs.18453>
42. Morley JE, Vellas B, Abellan van Kan G, et al. Frailty consensus: a call to action. *J Am Med Dir Assoc*. 2013;14(6):392-397. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2013.03.022>
43. Sadlon A, Tsakiris D. Direct oral anticoagulants in the elderly: systematic review and meta-analysis of evidence, current and future directions. *Swiss Med Wkly*. 2016;146:w14356. <https://doi.org/10.4414/smw.2016.14356>
44. Bonanad C, García-bias S, Llergo JT, et al. Direct oral anticoagulants versus warfarin in octogenarians with nonvalvular atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Med*. 2021;10(22):5268. <https://doi.org/10.3390/jcm10225268>
45. Li Y, Wu S, Zhou J, Zhang J. Efficacy and safety of direct oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation combined with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Thromb J*. 2024;22(1):40. <https://doi.org/10.1186/s12959-024-00608-5>
46. Wetmore JB, Roetker NS, Yan H, Reyes JL, Herzog CA. Direct-acting oral anticoagulants versus warfarin in medicare patients with chronic kidney disease and atrial fibrillation. *Stroke*. 2020;51(8):2364-2373. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.028934>
47. Chan YH, Chao TF, Lee HF, et al. Clinical outcomes in atrial fibrillation patients with a history of cancer treated with non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: a nationwide cohort study. *Stroke*. 2021;52(10):3132-3141. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.033470>
48. Kwon S, Lee SR, Choi EK, et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and prior gastrointestinal bleeding. *Stroke*. 2021;52(2):511-520. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.030761>
49. Xian Y, Xu H, O'Brien EC, et al. Clinical effectiveness of direct oral anticoagulants vs warfarin in older patients with atrial fibrillation and ischemic stroke: findings from the patient-centered research into outcomes stroke patients prefer and effectiveness research (PROSPER) study. *JAMA Neurol*. 2019;76(10):1192-1202. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.2099>
50. Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2001;56(3):M146-M157. <https://doi.org/10.1093/gerona/56.3.M146>
51. Checa-López M, Oviedo-Briones M, Pardo-Gómez A, et al. FRAILTOOLS study protocol: a comprehensive validation of frailty assessment tools to screen and diagnose frailty in different clinical and social settings and to provide instruments for integrated care in older adults. *BMC Geriatr*. 2019;19(1):86. <https://doi.org/10.1186/s12877-019-1042-1>
52. Deng Y, Sato N. Global frailty screening tools: review and application of frailty screening tools from 2001 to 2023. *Intractable Rare Dis Res*. 2024;13(1):1-11. <https://doi.org/10.5582/irdr.2023.01113>
53. Akishita M, Suzuki S, Inoue H, et al. Frailty and outcomes in older adults with non-valvular atrial fibrillation from the ANAFIE registry. *Arch Gerontol Geriatr*. 2022;101:104661. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2022.104661>
54. Sanghai SR, Liu W, Wang W, et al. Prevalence of frailty and associations with oral anticoagulant prescribing in atrial fibrillation. *J Gen Intern Med*. 2022;37(4):730-736. <https://doi.org/10.1007/s11606-021-06834-1>
55. Mostaza JM, Jiménez MJR, Laiglesia FJR, et al. Clinical characteristics and type of antithrombotic treatment in a Spanish cohort of elderly patients with atrial fibrillation according to dependency, frailty and cognitive impairment. *J Geriatr Cardiol*. 2018;15(4):268-274. <https://doi.org/10.11909/j.issn.1671-5411.2018.04.004>

KEY WORDS atrial fibrillation, directing acting oral anticoagulant, elderly, frail, vitamin K antagonist

APPENDIX For supplemental tables and figures as well as the COMBINE AF Analysis Proposal Form, please see the online version of this paper.