

## Anticoagulantes orais para tratamento de tromboembolismo venoso e fibrilação atrial não valvar: análise de custo

Isabella Cristina DENARDIN , Helena Hiemisch BORBA , Antônio Matoso MENDES 

Complexo Hospital de Clínicas - Universidade Federal do Paraná

Autor correspondente: Denardin IC, isabellacdenardin@gmail.com

Submetido em: 12-02-2021 Reapresentado em: 07-03-2021 Aceito em: 08-03-2021

Revisão por pares: Carina Raquel Blatt e Gabriel Freitas Rodrigues

### Resumo

**Objetivo:** Analisar o custo direto total das terapias anticoagulantes indicadas para o tratamento crônico de pacientes com fibrilação atrial não valvar e o tratamento agudo de tromboembolismo venoso (TEV) na perspectiva de um hospital terciário de ensino e do Sistema Único de Saúde (SUS). **Métodos:** Para isso, foi realizada a revisão dos esquemas de tratamento que incluíam anticoagulantes orais com base em diretrizes nacionais e internacionais. Os dados de custos foram extraídos e realizada a simulação dos custos da terapia farmacológica e exames de monitoramento de metas terapêuticas. Foram definidos horizontes temporais de 365 dias para FA e 90 dias para TEV. **Resultados:** O custo do tratamento de TEV por 90 dias foi de: rivaroxabana (USD \$82,96 a USD \$156,15), apixabana (USD \$110,25 a USD \$123,11), edoxabana (USD \$106,56 a USD \$265,15), dabigatrana (USD \$150,71 a USD \$249,98) e varfarina (USD \$54,94 a USD \$159,66). Já para FA os custos do tratamento anual foram de: rivaroxabana (USD \$270,35 a USD \$508,89), apixabana (USD \$414,86 a USD \$463,26), edoxabana (USD \$402,41 a USD \$477,78), dabigatrana (USD \$414,86 a USD \$416,24) e varfarina (USD \$20,03 a USD \$43,54). **Conclusão:** A varfarina se mostrou com o menor custo de tratamento para ambas as comorbidades. Contudo, embora os anticoagulantes diretos orais (DOACs) estejam sempre associados a faixas de preços mais elevadas, foram observadas faixas de preço no tratamento de TEV nas quais os DOACs se mostraram economicamente mais vantajosos do que a varfarina, sendo ainda necessária a realização de avaliações econômicas completas.

**Palavras-chave:** anticoagulantes; custos e análise de custo; fibrilação atrial; tromboembolia venosa.

## Oral anticoagulants for the treatment of venous thromboembolism and non-valvular atrial fibrillation: a cost analysis

### Abstract

**Objective:** To analyze the total direct cost of anticoagulant therapies indicated for the chronic treatment of patients with non-valvular atrial fibrillation (AF) and the acute treatment of venous thromboembolism (VTE) in the perspective of a tertiary teaching hospital and the national public health system. **Methods:** Therefore, the review of the treatment regimens that included all the oral anticoagulants based on national and international guidelines. The cost data were extracted and performed the simulation of the costs of pharmacological therapy and exams for monitoring therapeutic goals. The time horizon was defined by 365 days for AF and 90 days for TEV. **Results:** The treatment cost of 90 days in VTE was: rivaroxaban (USD \$82,96 to USD \$156,15), apixaban (USD \$110,25 to USD \$123,11), edoxaban (USD \$106,56 to USD \$265,15), dabigatran (USD \$150,71 to USD \$249,98) and warfarin (USD \$54,94 to USD \$159,66). While the treatment cost of AF was: rivaroxaban (USD \$270,35 to USD \$508,89), apixaban (USD \$414,86 to USD \$463,26), edoxaban (USD \$402,41 to USD \$477,78), dabigatran (USD \$414,86 to USD \$416,24) and warfarin (USD \$20,03 to USD \$43,54). **Conclusion:** Warfarin presented the lowest treatment cost for both comorbidities. However, although direct oral anticoagulants (DOACs) are always associated with higher price ranges, were observed price ranges in VTE treatment where DOACs proved to be economically more advantageous than warfarin, still requiring complete economic assessments.

**Keywords:** anticoagulants; costs and cost analysis; atrial fibrillation; venous thromboembolism.



## Introdução

A terapia anticoagulante, cujo uso se mostra essencial para controle de riscos trombóticos em pacientes com Fibrilação Atrial (FA) ou mesmo como tratamento na dissolução de trombos em veias profundas ou êmbolos pulmonares, tem sido grande alvo de discussão atualmente. Por muito tempo essa terapêutica foi limitada ao uso de antagonistas da vitamina K, porém nos últimos anos tem se fomentado o uso dos anticoagulantes diretos orais (DOACs).<sup>1-4</sup>

Para a escolha da terapia deve-se levar em consideração que não há anticoagulante totalmente seguro no que diz respeito a hemorragias, e o risco deve ser avaliado na escolha do tratamento. São diversas as linhas de tratamento possíveis, tendo em conta os benefícios e desvantagens de cada uma.<sup>4,5</sup>

Muito se tem estudado sobre os desfechos de eficácia e segurança entre esses medicamentos. Sabe-se que embora os antagonistas da vitamina K sejam eficazes, requerem monitoramento frequente por possuírem janela terapêutica estreita, por interagirem significativamente com alimentos e medicamentos e por sua posologia complexa, o que pode culminar em baixa adesão.<sup>6-8</sup> O estudo de Mohan et al. (2019) mostra que doses e duração da terapia menores melhoram significativamente a adesão ao tratamento anticoagulante, e que a rivaroxabana tem se mostrado com uma aceitação maior comparada a outros anticoagulantes orais diretos.<sup>9</sup> Além disso, os DOACs têm sua vantagem por ter demonstrado eficácia e segurança frente ao risco de sangramento e menos interações com alimentos e medicamentos. Contudo, o risco de recorrência de tromboembolismo venoso (TEV) apresenta similaridade entre as classes de anticoagulantes orais.<sup>10</sup>

Outro aspecto importante a se pontuar na escolha de terapia empregada é o custo. A análise de custos é uma ferramenta que auxilia os atores do processo de cuidado e de gestão na tomada de decisão, possibilitando a comparação dos custos associados a racionalização de despesas e eficiência clínica.<sup>11</sup> Diversos estudos comparando custos entre as terapias anticoagulantes orais apontam uma economia de recursos com uso de DOACs, uma vez que o uso destes medicamentos diminui o risco de sangramento, consequentemente as reinternações por estas complicações, e não há necessidade de monitoramento de rotina. Além disso, existem evidências de eficácia favoráveis a estes medicamentos.<sup>12-14</sup>

Dadas as potenciais vantagens quanto ao uso de DOACs, esse estudo teve por finalidade analisar o custo direto total das terapias anticoagulantes indicadas para o tratamento crônico de pacientes com FA não valvar e o tratamento agudo de TEV na perspectiva de um hospital terciário de ensino na cidade de Curitiba- Paraná e do Sistema Único de Saúde (SUS).

## Métodos

Este é um estudo de análise de custo em saúde que, de acordo com a diretriz brasileira de avaliações econômicas, corresponde a “avaliação econômica parcial, no âmbito da saúde, que considera apenas os custos do uso da tecnologia”.<sup>15</sup>

Para isso, foi realizada a revisão de todos os esquemas de tratamentos que incluíam anticoagulantes orais com base nas diretrizes nacionais e internacionais. A busca foi complementada

com uma revisão no banco de dados do UpToDate e bula dos medicamentos referência. A revisão dos esquemas de terapia anticoagulante para FA tiveram por base a diretriz da *European Society of Cardiology* (ESC) publicado em 2020<sup>1</sup>, a diretriz da *American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society* (AHA/ACC/HRS) atualizado em 2019<sup>2,3</sup> e na II Diretrizes Brasileiras de Fibrilação Atrial publicada em 2016.<sup>19</sup> Também foi revisado o tópico de cada medicamento nas bases de dados do UpToDate no ano de 2020<sup>26-30</sup> e a bula dos medicamentos referência.<sup>21-25</sup> Já os esquemas de tratamento de TEV foram revisados em duas etapas: para tratamento de tromboembolismo pulmonar (TEP) teve-se por base a diretriz da *European Society of Cardiology* (ESC) publicado em 2019<sup>16</sup>, a Diretriz de Embolia Pulmonar publicada em 2004 pela Sociedade Brasileira de Cardiologia<sup>18</sup> e a as Recomendações para o manejo da tromboembolia pulmonar publicado em 2010 no *Jornal Brasileiro de Pneumologia* (SBPT).<sup>20</sup> Para o tratamento de trombose venosa profunda (TVP) foi revisado a diretriz da *European Society of Cardiology* (ESC) publicado em 2018<sup>17</sup> e o documento Projeto Diretrizes: Trombose Venosa Profunda: Diagnóstico e Tratamento, publicado pela Sociedade Brasileira de Angiologia e de Cirurgia Vasculatura (SBACV) no ano de 2015.<sup>5</sup> Também foi revisado o tópico de cada medicamento nas bases de dados do UpToDate no ano de 2020<sup>26-30</sup> e a bula dos medicamentos referência.<sup>21-25</sup> Para os esquemas de tratamento sem doses fixas, como por exemplo a dose inicial da varfarina ou o peso médio para cálculo da dose de enoxaparina, bem como a periodicidade de coletas de RNI realizou-se consulta a um painel de especialistas por meio de formulário eletrônico.

Os esquemas de terapia anticoagulante para FA e TEV sumarizados com base nas fontes previamente mencionadas estão descritos na tabela 1. A varfarina foi a única representante da classe dos antagonistas da vitamina K, enquanto os DOACs contemplados foram apixabana, dabigatrana, edoxabana e rivaroxabana. Devido a necessidade de terapia parenteral complementar no tratamento de TEV, foram coletados os custos unitários do medicamento Enoxaparina, representante da categoria heparina de baixo peso molecular padronizada na instituição. Não foram simulados custos com heparina não fracionada pelo relato de desuso para esta indicação, segundo consulta ao painel de especialistas.

Os dados de custos na perspectiva do hospital foram extraídos referentes à última compra dos itens padronizados na instituição, entre os meses de julho e dezembro de 2020. A conversão para moeda corrente nos Estados Unidos, o Dólar (USD \$), foi feita com base na cotação da data da última compra, e também foram expressos na moeda corrente do Brasil, o Real (R\$). Já na perspectiva do SUS, para a base de dados Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) foi utilizado o valor referente ao Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) 18%, conforme alíquota de ICMS (Imposto sobre Circulação de Mercadorias e Serviços) do estado do Paraná.

Os custos referentes à base de dados Painel de Preços (PP), que diz respeito aos dados e informações de compras públicas homologadas no Sistema de Compras do Governo Federal (COMPRASNET), foram coletados por meio de endereço eletrônico (<https://paineldepresos.planejamento.gov.br/>) consultado no mês de dezembro/2020. Para ambas as bases de dados foram utilizados os custos unitários relacionados aos tratamentos com o valor máximo, mínimo e a mediana calculada para cada item.



**Tabela 1.** Descrição dos esquemas de tratamento de FA<sup>2</sup> e TEV<sup>3</sup> em pacientes adultos

|                    | Medicamento                     | RNI <sup>1</sup> | Descrição   | Horizonte temporal   |
|--------------------|---------------------------------|------------------|---|----------------------|
| FA <sup>2,4</sup>  | Varfarina                       | 2,0 - 3,0        | 5mg a cada 24h  | 365 dias             |
|                    | Apixabana                       | NA <sup>6</sup>  | 5mg a cada 12h  |                      |
|                    | Dabigatрана                     | NA <sup>6</sup>  | 150mg a cada 12h  |                      |
|                    | Edoxabana                       | NA <sup>6</sup>  | 60mg a cada 24h   |                      |
|                    | Rivaroxabana                    | NA <sup>6</sup>  | 20mg a cada 24h   |                      |
| TEV <sup>3,4</sup> | Varfarina + HBPM <sup>5</sup>   | 2,0 - 3,0        | HBPM <sup>5</sup> nos primeiros 5 dias ou até atingir alvo terapêutico +<br>Varfarina<br>5mg a cada 24h                                     | 3 meses<br>(90 dias) |
|                    | Apixabana                       | NA <sup>6</sup>  | 10mg a cada 12h por 7 dias<br>seguido de 5mg a cada 12h   |                      |
|                    | Dabigatрана + HBPM <sup>5</sup> | NA <sup>6</sup>  | HBPM <sup>5</sup> nos primeiros 5 dias ou até atingir alvo terapêutico +<br>Dabigatрана<br>150mg a cada 12h                                 |                      |
|                    | Edoxabana + HBPM <sup>5</sup>   | NA <sup>6</sup>  | HBPM <sup>5</sup> nos primeiros 5 dias ou até atingir alvo terapêutico +<br>Edoxabana<br>>60 kg: 60mg a cada 24h<br>≤60 kg: 30mg a cada 24h |                      |
|                    | Rivaroxabana                    | NA <sup>6</sup>  | 15mg a cada 12h por 21 dias<br>seguido de 20mg a cada 24h   |                      |

<sup>1</sup>RNI: índice internacional normalizado. <sup>2</sup>FA: fibrilação atrial. <sup>3</sup>TEV: tromboembolismo venoso. <sup>4</sup>Os tratamentos foram revisados tendo por base as seguintes diretrizes: FA- ESC (2020)<sup>1</sup>; AHA (2019/2014)<sup>2,3</sup>; SBC (2016)<sup>18</sup>; UpToDate (2020)<sup>25-29</sup> e bula dos medicamentos referência <sup>20-24</sup>; TEV- ESC (2019)<sup>15</sup>, SBC (2004)<sup>17</sup> e SBTP (2010)<sup>19</sup> para TEP e ESC (2018)<sup>16</sup> e SBACV (2015)<sup>5</sup> para TVP; UpToDate (2020)<sup>25-29</sup> e bula dos medicamentos referência <sup>20-24</sup>. <sup>5</sup>HBPM: heparina de baixo peso molecular. <sup>6</sup>NA: não se aplica.

O custo do exame de monitoramento, tempo e atividade da protrombina (TAP) foi extraído do Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP), exame este que permite a determinação da razão normalizada internacional (RNI), para avaliação do alvo terapêutico dos anticoagulantes antagonistas da vitamina K.

Os custos relacionados aos tratamentos foram coletados de forma unitária e expressos por item e apresentação de cada medicamento (tabela 2). As simulações de custo foram realizadas com o valor máximo, mínimo e mediana conforme esquema de tratamento da tabela 1. Estes foram contabilizados com auxílio da ferramenta Microsoft Excel, considerando pacientes adultos com uma faixa de peso entre 60 a 80kg e horizontes temporais de 365 dias para FA e 90 dias para TEV. Não houve divergências de tratamento nos *guidelines* revisados para esse público.

Nesta análise foram contemplados apenas os custos do tratamento farmacológico e exames laboratoriais utilizados para controle das metas terapêuticas. Os resultados foram expressos na moeda corrente dos Estados Unidos, o Dólar (USD \$), conforme conversão feita pela cotação do Banco Central do Brasil no dia 01/12/2020 (taxa de conversão de 0,1894), com exceção dos custos na perspectiva do hospital, feita com base na cotação da data da última compra. Também foram expressos na moeda corrente do Brasil, o Real (R\$).

**Tabela 2.** Custos unitários dos medicamentos e exame para tratamento de FA<sup>1</sup> e TEV<sup>2</sup>

| Medicamento (por apresentação) | Hospital US \$ R\$        | CMED <sup>4</sup> US \$ R\$ Mediana (P <sub>25</sub> ; P <sub>75</sub> ) | PP <sup>5</sup> US \$ R\$ |
|--------------------------------|---------------------------|--|---------------------------|
| Varfarina 5mg                  | 0,04                      | 0,07 (0,06; 0,06)  | 0,03                      |
|                                | 0,22                      | 0,37 (0,32; 0,32)  | 0,17                      |
| Apixabana 5mg                  | NP <sup>3</sup>           | 0,57   | 0,63                      |
|                                |                           | 3,00   | 3,35                      |
| Dabigatрана 150mg              | NP <sup>3</sup>           | 0,57   | 0,57                      |
|                                |                           | 3,01   | 3,00                      |
| Edoxabana 30mg                 | NP <sup>3</sup>           | 0,65   | 0,65                      |
|                                |                           | 3,46   | 3,41                      |
| Edoxabana 60mg                 | NP <sup>3</sup>           | 1,31   | 1,10                      |
|                                |                           | 6,91   | 5,82                      |
| Rivaroxabana 15mg              | 1,38<br>7,36              | 1,14 (1,01; 1,14)  | 1,33                      |
|                                |                           | 6,01 (5,33; 6,02)  | 7,04                      |
| Rivaroxabana 20mg              | 1,38<br>7,36              | 1,14 (1,01; 1,14)  | 1,32                      |
|                                |                           | 6,01 (5,33; 6,02)  | 6,99                      |
| Enoxaparina 60mg               | 4,73<br>25,30             | 10,83 (10,51; 12,59)   | 4,84                      |
|                                |                           | 57,17 (55,47; 66,45)   | 25,56                     |
| Enoxaparina 80mg               | 6,00<br>31,00             | 13,99 (13,99; 14,45)   | 5,12                      |
|                                |                           | 73,89 (73,84; 76,27)   | 27,03                     |
| <b>Exame</b>                   | <b>SIGTAP<sup>6</sup></b> |  |                           |
| RNI <sup>7</sup>               | 0,52<br>2,73              |  |                           |

<sup>1</sup>FA: fibrilação atrial. <sup>2</sup>TEV: tromboembolismo venoso. <sup>3</sup>NP- medicamento não padronizado. <sup>4</sup>CMED: Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos. <sup>5</sup>PP: Painel de Preços. <sup>6</sup>SIGTAP <sup>7</sup>RNI. Obs: Os valores referentes a base de dados PP já foram extraídos como mediana, não há disponibilidade de medidas de dispersão como IIQ na base de dados

A rivaroxabana variou o preço unitário entre USD \$0,74 e USD \$1,14 pela referência CMED, e entre USD \$1,02 a USD \$50,90 na apresentação de 20mg e USD \$1,08 a USD \$41,67 na apresentação de 15mg pela referência PP. Já a varfarina variou seu preço entre USD \$0,05 e USD \$0,10 pela referência CMED e entre USD \$0,02 a

## Resultados

Os DOACs apixabana, edoxabana e dabigatрана apresentaram valor único pela referência CMED devido a vigência de patente, e ainda não possuem valor de compra no hospital por não serem itens padronizados na instituição. Para enoxaparina, varfarina e rivaroxabana foi calculado mediana dos preços de todas as apresentações disponíveis nas bases de dados, sejam elas medicamentos referência, genérico ou similar.



USD \$0,17 pela referência PP. Levando em consideração o cálculo da dose da enoxaparina pelo peso, foi encontrada uma variação de preço unitário de USD \$10,37 a USD \$11,06 pela referência CMED e de USD \$3,49 a USD \$9,47 pela referência PP para apresentação de 60mg, e de USD \$13,80 a USD \$14,73 pela referência CMED e de USD \$4,64 a USD \$8,90 pela referência PP para apresentação de 80mg.

O custo do tratamento de TEV por 90 dias (tabela 3) variou de USD \$54,71 a USD \$159,66 com varfarina, USD \$110,25 a USD \$123,11 com apixabana, USD \$150,71 a USD \$249,98 com dabigatrana, USD \$106,56 a USD \$265,15 com edoxabana e USD \$82,96 a USD

\$154,77 com rivaroxabana. Avaliando as faixas de preços, pode-se notar cenários em que os DOACs se mostram mais vantajosos economicamente comparado a varfarina.

Já para o tratamento anual de FA (tabela 3) os custos do tratamento anual variaram de USD \$20,03 a USD \$43,54 com varfarina, USD \$414,86 a USD \$463,26 com apixabana, USD \$414,86 a USD \$416,24 com dabigatrana, USD \$402,41 a USD \$477,78 com edoxabana e USD \$270,35 a USD \$503,70 com rivaroxabana. Ao contrário do que foi visto para o tratamento de TEV, o tratamento com DOAC se revelou mais custoso.

**Tabela 3.** Custos do tratamento anual de FA<sup>4</sup> e em 90 dias para TEV<sup>5</sup> por esquema de tratamento e base de preço

|                  |   | <b>Hospital</b><br><b>US \$</b><br><b>R\$</b> | <b>CMED<sup>2</sup></b><br><b>US \$</b><br><b>R\$</b> | <b>PP<sup>3</sup></b><br><b>US \$</b><br><b>R\$</b> |
|------------------|---|---|---|---|
| FA <sup>4</sup>  | Varfarina (min – máx)                       | 21,59 – 39,78<br>116,68 – 214,96              | 33,86 – 43,54<br>178,73 – 229,83                      | 20,03 – 38,65<br>105,73 – 204,01                    |
|                  | Apixabana                                   | NP <sup>1</sup>                               | 414,86<br>2.190,00                                    | 463,26<br>2.445,50                                  |
|                  | Dabigatrana                                 | NP <sup>1</sup>                               | 416,24<br>2.197,30                                    | 414,86<br>2.190,00                                  |
|                  | Edoxabana                                   | NP <sup>1</sup>                               | 477,78<br>2.522,15                                    | 402,41<br>2.124,30                                  |
|                  | Rivaroxabana (min – máx)                    | 503,70<br>2.686,40                            | 270,35 – 415,55<br>1.427,15 – 2.193,65                | 402,41 – 483,31<br>2.124,30 – 2.551,35              |
| TEV <sup>5</sup> | Varfarina + HBPM <sup>6</sup> (min – máx)   | 54,71 – 65,46<br>290,11 – 347,11              | 112,05 – 159,66<br>591,51 – 842,81                    | 54,94 – 57,72<br>290,01 – 304,71                    |
|                  | Apixabana                                   | NP <sup>1</sup>                               | 110,25<br>582,00                                      | 123,11<br>649,90                                    |
|                  | Dabigatrana + HBPM <sup>6</sup> (min – máx) | NP <sup>1</sup>                               | 206,29 – 249,98<br>1.089,00 – 1.319,60                | 150,71 – 153,50<br>795,60 – 810,30                  |
|                  | Edoxabana + HBPM <sup>6</sup> (min – máx)   | NP <sup>1</sup>                               | 167,29 – 265,15<br>883,10 – 1.399,7                   | 106,56 – 150,43<br>562,50 – 794,10                  |
|                  | Rivaroxabana (min – máx)                    | 154,77<br>824,32                              | 82,96 – 127,51<br>437,92 – 673,12                     | 148,70<br>784,98                                    |

<sup>1</sup>NP- medicamento não padronizado. <sup>2</sup>CMED: Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos. <sup>3</sup>PP: Painel de Preços. <sup>4</sup>FA: fibrilação atrial. <sup>5</sup>TEV: tromboembolismo venoso. <sup>6</sup>HBPM: heparina de baixo peso molecular.

## Discussão

Os resultados da simulação dos custos demonstraram que, comparando apenas o tratamento farmacológico, os DOACs apresentam uma diferença de aquisição significativa e desfavorável no tratamento prolongado. No entanto, estudo de Piedade, et al 2017, comparando o impacto orçamentário para tratamento de TEV pela perspectiva do Sistema Suplementar de Saúde, demonstrou potencial de redução de custos totais com a introdução de rivaroxabana, resultado expresso principalmente pela redução no tempo de hospitalização quando comparado a varfarina.<sup>11</sup>

Este efeito pode ser explicado pelo mecanismo de ação dos anticoagulantes. A varfarina exerce seu efeito reduzindo a síntese de fatores de coagulação ativados pela diminuição das reservas de vitamina K. A principal enzima responsável pela metabolização desse fármaco é a CYP2C9, de modo que os fatores que modulam a sua expressão e sua atividade influenciarão na resposta antitrombótica. O mecanismo de interação de fármacos e alimentos com a varfarina não é exclusivamente dependente da sua metabolização, e outros fatores, como o aumento da ingestão de

alimentos ricos em vitamina K ou alteração na absorção da forma farmacêutica, podem levar a redução ou potencialização do seu efeito. Sabe-se ainda que a maioria dos antibióticos, antifúngicos, anti depressivos, antiplaquetários e anti-inflamatórios interagem de forma significativa com a varfarina. Desta forma, deve-se ter uma monitorização atenta ao alvo terapêutico quando a combinação destas drogas for necessária. Além disso, alguns alimentos, chás e extratos naturais têm seu uso desincentivado durante o tratamento pela labilidade do alvo terapêutico.<sup>8, 31-34</sup>

A necessidade desses cuidados adicionais quando do uso de antagonistas da vitamina K frente aos DOACs acaba somando em custo de tratamento global devido a periodicidade do monitoramento de RNI e aumento da probabilidade de desfechos desfavoráveis. Além da desvantagem na somatória dos custos diretos, um estudo de Van Walraven et al 2006 mostrou que os pacientes passam, em média, mais de um terço de seu tempo fora da faixa terapêutica, e que este tempo na faixa terapêutica reduziu ainda mais nos estudos em que os pacientes foram acompanhados na comunidade quando comparado a ensaios clínicos randomizados.<sup>35</sup> Retomando a discussão de que a instabilidade no controle das metas terapêuticas contribui para esse perfil de segurança desfavorável da Varfarina.



Ademais, já é evidente que a eficácia dos DOACs comparado a varfarina é equivalente.<sup>6</sup> No entanto, estudos de mundo real apontam superioridade de efetividade e segurança, com menor incidência de derrame e redução relevante no risco de sangramento comparado à varfarina, e até mesmo diferenças entre os representantes da classe.<sup>6, 8, 40, 41</sup>

Não menos importante, a adesão do paciente à terapia anticoagulante é um fator decisivo para obtenção de uma terapêutica segura e eficaz. São diversos os fatores que contribuem para a falha nesse processo, entre eles a complexidade posológica, a necessidade de monitoramento e o custo da terapia.<sup>9</sup> Os DOACs têm como principal desvantagem seus custos diretos mais elevados, que em muitos cenários favorece à não adesão por dificuldade de acesso à terapia. Contudo, alguns estudos sugerem que pode haver melhora da adesão apesar do custo elevado, uma vez que os DOACs apresentam posologia fácil e não há necessidade de monitoramento constante.<sup>37, 38</sup> Além deste, outro ponto limitante a esta classe é a pouca disponibilidade de um antídoto em casos de sangramentos graves, o estudo de Toorop, et al 2020 traz que mais da metade dos pacientes pontuam isso como fator importante na satisfação do tratamento.<sup>42</sup> Já outro estudo mostrou que não houve diferença significativa na adesão comparado a varfarina.<sup>38</sup> O uso de DOACs em detrimento da varfarina ainda é um tema bastante debatido por seus múltiplos fatores determinantes, como por exemplo, considerando o contexto da FA, a terapia anticoagulante é indicada puramente para prevenção de eventos trombóticos, portanto não trata sintomas e é especialmente vulnerável à não adesão. Além disso, o processo de adesão à terapia anticoagulante tem se mostrado um desafio, independentemente da medicação utilizada.<sup>37</sup>

Este estudo possui algumas limitações. Foram contemplados apenas os custos do tratamento farmacológico. Isso mostra o valor simplificado do tratamento, permitindo uma comparação direta. Quando discutido sobre o custo do tratamento global, deve-se levar em consideração todos os interferentes da terapia, que podem aumentar a probabilidade de um desfecho indesejado no decorrer do tratamento. Além disso, outra limitação deste estudo foi a não possibilidade de avaliação de medidas de variabilidade e dispersão como intervalo interquartil (IIQ) na maioria dos dados, isso porque alguns medicamentos só possuem um fabricante devido a vigência de patente, e ainda, os valores retirados do banco de dados PP já foram extraídos como mediana, sem disponibilidade dessas medidas na base de dados.

## Conclusão

Apesar das vantagens dos anticoagulantes diretos sobre a varfarina, como facilidade de uso, ausência de necessidade de monitoramento e baixo potencial de interações alimentos/medicamentos, observa-se como desvantagem os altos custos de aquisição. Contudo, para o tratamento de TEV, foram observadas faixas de preço em que os DOACs se mostraram economicamente mais vantajosos do que a varfarina, somando apenas os custos da terapia farmacológica.

Este estudo foi uma avaliação econômica parcial dos custos diretos médicos, e os resultados obtidos podem subsidiar a condução de avaliações econômicas completas, tais como estudos de custo-efetividade, sobre o uso de DOACs para uma melhor tomada de decisão.

## Fontes de financiamento

Esta pesquisa não recebeu financiamento para sua realização.

## Colaboradores

I.C.D. concepção e projeto, análise e interpretação dos dados e redação do artigo. A.M.M. análise e interpretação dos dados e revisão crítica relevante do conteúdo intelectual. H.H.B. análise e interpretação dos dados e revisão crítica relevante do conteúdo intelectual.

## Declaração de conflitos de interesse

Os autores declaram inexistência de conflitos de interesses em relação a este artigo.

## Referências

1. Hindricks G, Potpara, T, Dagres N, *et al.* 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal*. 2020;00:1125.
2. January CT, Wann LS, Calkins H, *et al.* 2019 AHA/ACC/HRS focused update of the 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol* 2019;74:104–132.
3. January CT, Wann LS, Alpert JS, *et al.* 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:e1–76.
4. Witt DM, Clark NP, Vazquez SR. Venous Thromboembolism. In: *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*. 10<sup>o</sup> edição. United States of America: McGraw-Hill Education, 2017:912-986.
5. Presti C, Miranda JR F. Projeto Diretrizes: Trombose Venosa Profunda Diagnóstico e Tratamento. SBCAV. 2015.
6. Almutairi AR, Zhou L, Gellad WF, *et al.* Effectiveness and Safety of Non-vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants for Atrial Fibrillation and Venous Thromboembolism: a systematic review and meta-analyses. *Clinical Therapeutics*. 2017;39(7):1456-1478.
7. Van der hulle T, Kooiman J, Den exter PL, *et al.* Effectiveness and safety of novel oral anticoagulants as compared with vitamin K antagonists in the treatment of acute symptomatic venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost*. 2014; 12:320–8.
8. Holbrook AM, Pereira JA, Labiris R, *et al.* Systematic overview of warfarin and its drug and food interactions. *Arch Intern Med*. 2005;165:1095–1106.
9. Mohan A, Wanat MA, Abughosh SM. Medication taking behaviors in patients taking warfarin versus direct oral anticoagulants: a systematic review. *Expert review of cardiovascular Therapy*. 2019;17(6):427-434.
10. Kearon C, Aki EA, Ornelas J, *et al.* Antithrombotic Therapy for VTE Disease CHEST Guideline and Expert Panel Report. *American College of Chest Physicians*. 2016;149(2):315-352.

11. Packeiser PB, Resta DG. Farmacoeconomia: uma ferramenta para a gestão dos gastos com medicamentos em hospitais públicos. *Infarma- Ciências Farmacêuticas*. 2014; 26(4):215-223.
12. Piedade AD, Paladini L, Kashiura D, *et al.* Análise econômica do tratamento de tromboembolismo venoso com rivaroxabana em comparação com enoxaparina seguida de varfarina sob a perspectiva do Sistema de Saúde Suplementar brasileiro. *Brazilian Journal of Health Economics*. 2017; 9(1):109-121.
13. Diken A, Yalçinkaya A, Hanedan M, *et al.* Rivaroxaban vs. warfarin on extended deep venous thromboembolism treatment: A cost analysis. *Phlebology*. 2017:1-7.
14. Merli G, Hollander J, Lefebvre P, *et al.* Costs of hospital visits among patients with deep vein thrombosis treated with rivaroxaban and LMWH/warfarin. *Journal of Medical Economics*. 2015:12-22.
15. Brasil. DIRETRIZES METODOLÓGICAS: Diretriz de Avaliação Econômica. Ministério da saúde. 2014; 2: 134.
16. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, *et al.* 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *European Heart Journal*. 2020; 41, 543603.
17. Mazzolail L, Aboyans V, Ageno W, *et al.* Diagnosis and management of acute deep vein thrombosis: a joint consensus document from the European Society of Cardiology working groups of aorta and peripheral vascular diseases and pulmonary circulation and right ventricular function. *European Heart Journal*. 2018; 39:4208–4218.
18. Volschan A, Caramelli B, Gottschall CAM, *et al.* Diretriz de Embolia Pulmonar. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2004.83(1):1-8.
19. Magalhães LP, Figueiredo MJO, Cintra FD, *et al.* II Diretrizes Brasileiras de Fibrilação Atrial. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2016.106(4):supl 2.
20. Martinez JAB, Kritski AL, Cruz AA, *et al.* Recomendações para o manejo da tromboembolia pulmonar. Brasília: J Bras Pneumol. 2010. 36(1):S1-S68
21. ELIQUIS®: apixabana. Liliana R. S. Bersan. Porto Rico: Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda, 2020. Bula de remédio.
22. LIXIANA®: edoxabana. Pedro de Freitas Fiorante. São Paulo: Daiichi Sankyo Brasil Farmacêutica LTDA, 2018. Bula de remédio.
23. MAREVAN®: varfarina sódica. Marcia Weiss I. Campos. Rio de Janeiro: Farmoquímica S/A, 2014. Bula de remédio.
24. PRADAXA®: etexilato de dabigatran. Ana Carolina Scandura Cardillo. Alemanha: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2013. Bula de remédio.
25. XARELTO®: rivaroxabana. Dirce Eiko Mimura. Alemanha: Bayer S.A., 2013. Bula de remédio.
26. UpToDate. Apixaban: Drug information. Disponível em: <[https://www.uptodate.com/contents/apixaban-drug-information?search=apixabana&source=panel\\_search\\_result&selectedTitle=1~149&usage\\_type=panel&kp\\_tab=drug\\_general&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/apixaban-drug-information?search=apixabana&source=panel_search_result&selectedTitle=1~149&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1)> Acesso em: 18/08/2020a.
27. UpToDate. Dabigatran: Drug information. Disponível em: <[https://www.uptodate.com/contents/dabigatran-drug-information?search=dabigatran&source=panel\\_search\\_result&selectedTitle=1~146&usage\\_type=panel&kp\\_tab=drug\\_general&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/dabigatran-drug-information?search=dabigatran&source=panel_search_result&selectedTitle=1~146&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1)> Acesso em: 18/08/2020b.
28. UpToDate. Edoxaban: Drug information. Disponível em: <[https://www.uptodate.com/contents/edoxaban-drug-information?search=edoxaban&source=panel\\_search\\_result&selectedTitle=1~106&usage\\_type=panel&kp\\_tab=drug\\_general&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/edoxaban-drug-information?search=edoxaban&source=panel_search_result&selectedTitle=1~106&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1)> Acesso em: 18/08/2020c.
29. UpToDate. Rivaroxaban: Drug information. Disponível em: <[https://www.uptodate.com/contents/rivaroxaban-drug-information?search=rivaroxabana&source=panel\\_search\\_result&selectedTitle=1~148&usage\\_type=panel&kp\\_tab=drug\\_general&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/rivaroxaban-drug-information?search=rivaroxabana&source=panel_search_result&selectedTitle=1~148&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1)> Acesso em: 18/08/2020d.
30. UpToDate. Warfarin: Drug information. Disponível em: <[https://www.uptodate.com/contents/warfarin-drug-information?search=varfarina&source=panel\\_search\\_result&selectedTitle=1~148&usage\\_type=panel&kp\\_tab=drug\\_general&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/warfarin-drug-information?search=varfarina&source=panel_search_result&selectedTitle=1~148&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1)> Acesso em: 18/08/2020e.
31. Juurlink DN. Drug interactions with warfarin: what clinicians need to know. *Canadian Medical Association Journal*. 2007;177(4):369-371.
32. Greenblatt DJ, Von Moltke LL. Interaction of Warfarin With Drugs, Natural Substances, and Foods. *The Journal Of Clinical Pharmacology*. 2005;45(2):127-132.
33. Wells PS, Holbrook AM, Crowther NR, *et al.* Interactions of Warfarin with Drugs and Food. *Annals Of Internal Medicine*. 1994;121(9):676-683.
34. Teles JS, Fukuda EY, Feder D. Warfarin: pharmacological profile and drug interactions with antidepressants. *Einstein (São Paulo)*. 2012;10(1):110-115.
35. Van Walraven C, Jennings A, Oake N, *et al.* Effect of Study Setting on Anticoagulation Control. *Chest*, 2006;129(5):1155-1166.
36. Sharma M, Cornelius VR, Patel JP, *et al.* Efficacy and Harms of Direct Oral Anticoagulants in the Elderly for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation and Secondary Prevention of Venous Thromboembolism. *Circulation*. 2015;132(3):194-204
37. Yao X, Abraham NS, Alexander GC, *et al.* Effect of Adherence to Oral Anticoagulants on Risk of Stroke and Major Bleeding Among Patients With Atrial Fibrillation. *Journal Of The American Heart Association*. 2016;5(2):3074
38. Lai YF, Neo JK, Cheen AHH, *et al.* Comparison of Medication Adherence and Treatment Persistence between New Oral Anticoagulant and Warfarin among Patients. *Annals Academy of Medicine*. 2016;45:12-17.
39. Patel SI, Cherington C, Scherber R, *et al.* Assessment of Patient Adherence to Direct Oral Anticoagulant vs Warfarin Therapy. *The Journal Of The American Osteopathic Association*. 2017;117(1):7-15.
40. Gupta K, Trocio J, Keshishian A, *et al.* Real-World Comparative Effectiveness, Safety, and Health Care Costs of Oral Anticoagulants in Nonvalvular Atrial Fibrillation Patients in the U.S. Department of Defense Population. *J Manag Care Spec Pharm*, 2018;24(11):1116-1127.
41. Lip GYH, Keshishian A, Li X, *et al.* Effectiveness and Safety of Oral Anticoagulants Among Nonvalvular Atrial Fibrillation Patients: The ARISTOPHANES Study. *Stroke*. 2018;49(12):2933-2944.
42. Toorop MA, Rein NV, *et al.* Switching from vitamin K antagonists to direct oral anticoagulants: Treatment satisfaction and patient concerns. *J Thromb Haemost*. 2020;18:1390–1397.