

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA  
FACULDADE DE MEDICINA  
MESTRADO EM SAÚDE COLETIVA**

**José Resende de Castro Júnior**

**Custo-utilidade da rivaroxabana comparada a varfarina na prevenção do  
acidente vascular cerebral na fibrilação atrial não valvar no Sistema Único de  
Saúde**

**Juiz de Fora  
2016**

**José Resende de Castro Júnior**

**Custo-utilidade da rivaroxabana comparada a varfarina na prevenção do acidente vascular cerebral na fibrilação atrial não valvar no Sistema Único de Saúde**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva, da Universidade Federal de Juiz de Fora como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Saúde Coletiva. Área de concentração: Política, gestão e avaliação do Sistema Único de Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Alfredo Chaoubah

Juiz de Fora

2016

Ficha catalográfica elaborada através do programa de geração automática da Biblioteca Universitária da UFJF, com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

Castro Júnior, José Resende de.

Custo-utilidade da rivaroxabana comparada a varfarina na prevenção do acidente vascular cerebral na fibrilação atrial não valvar no Sistema Único de Saúde / José Resende de Castro Júnior. -- 2016.

133 f. : il.

Orientador: Alfredo Chaoubah

Dissertação (mestrado acadêmico) - Universidade Federal de Juiz de Fora, Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, 2016.

1. Fibrilação Atrial. 2. Anticoagulantes. 3. Economia da Saúde. 4. Sistema Único de Saúde. I. Chaoubah, Alfredo, orient. II. Título.

**JOSÉ RESENDE DE CASTRO JÚNIOR**

**“Custo-utilidade da Rivaroxabana Comparada a Varfarina na  
Prevenção do Acidente Vascular Cerebral na Fibrilação Atrial  
não Valvar no Sistema Único de Saúde”.**

Dissertação de Mestrado submetida ao Programa de Pós-Graduação em  
Saúde Coletiva, da Universidade Federal de Juiz de Fora - UFJF, como parte  
dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre em Saúde Coletiva.

Aprovado em 30/09/2016



Alfredo Chaoubah – UFJF



Maria Augusta de Mendonça Lima – UNIPAC



Fernando Antônio Basile Colugnati – UFJF

Dedico esse trabalho a Deus, à minha família e a todos os pacientes que possam se beneficiar dos seus resultados.

## **AGRADECIMENTOS**

Ao único Deus seja dada toda a honra e toda a glória, pela graça da vida e pelas eternas bênçãos, fidelidade e misericórdia.

A minha querida esposa Cininha pelo apoio, amor e estímulo.

Aos meus preciosos filhos Raquel e Lucas pelo carinho e compreensão.

Aos meus queridos pais e irmãos, sempre presentes, meu porto seguro.

À minha amada irmã Lilian que nos deixou recentemente, tão cedo e com tanta saudade, exemplo de vida.

Ao meu pastor Andrew Moore por ter me encorajado e apoiado neste desafio.

Ao estatístico Carlos Eduardo de Mello Gomes pela ajuda necessária na manipulação do Software Tree-Age

Ao meu orientador, Prof. Dr. Alfredo Chaoubah, pela disponibilidade, conhecimento e tranquilidade durante a condução desta pesquisa.

Aos membros das bancas de qualificação e de defesa do mestrado Prof. Dr. Fernando Antônio Basile Colugnati e Prof. Dra. Maria Augusta de Mendonça Lima, pelas valiosas sugestões e contribuições para esta dissertação.

Aos pacientes, residentes e preceptores da Residência de Cardiologia da Santa Casa de Misericórdia de Juiz de Fora, em especial ao Dr. Eduardo Rodrigues Borato, Dra. Priscila Rocha Coelho e Dr. Sérgio Castro Pontes pelo apoio durante esta caminhada.

Aos pacientes, médicos e colaboradores da Cardioimagem, em especial a gerente Flávia Ribeiro pelo suporte na gestão da clínica.

Aos colegas, professores, estudantes, residentes, pacientes, colaboradores e direção do Hospital Universitário da UFJF pelo eterno desafio de conciliar assistência, pesquisa e ensino.

Aos professores, colegas e funcionários do Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva da Faculdade de Medicina da UFJF.

A todas as pessoas que, de uma forma ou de outra, contribuíram para a realização do presente trabalho.

“Medicina é a arte da incerteza e a ciência da probabilidade”. (OSLER apud  
CHEHUEN NETO *et al.*, 2008, p. 34).

## RESUMO

A fibrilação atrial é a arritmia cardíaca sustentada mais comum, acometendo principalmente idosos e aumenta o risco de acidente vascular cerebral. É atualmente um problema de saúde pública pela sua elevada morbimortalidade e custos crescentes. A varfarina é o anticoagulante que se mostrou efetivo na prevenção deste evento, contudo apresenta limitações que contribuem para a sua baixa aderência e subutilização. O surgimento de novos anticoagulantes, como a rivaroxabana, evidenciou que esta medicação pode ser tão efetiva quanto à varfarina, mas, com menores taxas de complicações hemorrágicas graves, principalmente cerebrais, não havendo necessidade de exames de monitorização, porém com um custo maior. O objetivo deste estudo foi avaliar a custo-utilidade da rivaroxabana comparada à varfarina nesta arritmia, ou seja, comparar o custo da intervenção com sua efetividade medida como ganho em anos de vida ajustada pela qualidade. Inicialmente foi realizada uma revisão sistemática de estudos econômicos sugerindo que a rivaroxabana pode ser uma opção custo-efetiva, principalmente em países desenvolvidos. Houve apenas um estudo realizado em país em desenvolvimento que mostrou resultado divergente. Posteriormente, foi desenvolvido um modelo econômico de Markov, na perspectiva do Sistema Único de Saúde, que permitiu simular a evolução de uma coorte de idosos com fibrilação atrial, em ciclos trimestrais durante toda a vida. Os resultados evidenciaram que os custos incrementais da rivaroxabana foram superiores à varfarina (R\$ 7.135,48), com um discreto aumento de utilidade, resultando numa razão de custo-utilidade incremental de R\$ 206.816,45/anos de vida ajustada pela qualidade. Este valor encontra-se acima do limiar proposto pela Organização Mundial da Saúde, podendo não ser uma opção custo-efetiva. Apesar das limitações, este trabalho conseguiu reunir as evidências disponíveis e mostrou a necessidade de se ajustar os protocolos clínicos e diretrizes para uma prática clínica que possa conciliar os princípios de integralidade do cuidado à sustentabilidade do sistema de saúde.

Palavras-chave: Fibrilação Atrial. Anticoagulantes. Economia da Saúde. Sistema Único de Saúde.

## ABSTRACT

Atrial fibrillation is the most common sustained cardiac arrhythmia, affecting mainly the elderly and increases the risk of stroke. It is currently a public health problem because of its high morbidity and mortality and increasing costs. Warfarin is an anticoagulant that was effective in preventing this type of stroke, but has limitations that contribute to its low adherence and underutilization. The emergence of new anticoagulants such as rivaroxaban, suggest that this drug may be as effective as warfarin, but with lower rates of major bleeding complications, mainly brain. Also, with this drug, there is no need for monitoring tests, but is more expensive. The aim of this study was to evaluate the cost-utility of rivaroxabana compared to warfarin in this arrhythmia, or compare the cost of a health intervention with effectiveness measured as a gain in years of life adjusted for quality. Initially, a systematic review of economic studies was performed that suggest that rivaroxaban can be a cost-effective option compared to warfarin, especially in developed countries. There was only one study in a developing country which showed divergent results. Later, it was developed an economic model of Markov was developed with the Unified Health System perspective, which allowed simulation of the evolution of a cohort of elderly patients with Atrial fibrillation in quarterly cycles throughout life. The results showed that the incremental costs of rivaroxaban was superior to warfarin (R\$ 7.135,48), with a slight increase of utility, resulting in incremental cost-utility ratio of R\$ 206.816,45/years of life adjusted for quality. This value is above the threshold proposed by the World Health Organization, may not be a cost-effective option. Despite the limitations, this study brought together the available evidence and showed the need to adjust the clinical protocols and guidelines for clinical practice that can reconcile the principles of comprehensive care to the sustainability of the health system.

Keywords: Atrial Fibrillation. Anticoagulants. Health Economics. Unified Health System.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1	–	Eletrocardiograma na fibrilação atrial e em ritmo sinusal .....	20
Fluxograma 1	–	Classificação da fibrilação atrial.....	21
Quadro 1	–	Escore de risco tromboembólico CHADS2 .....	28
Gráfico 1	–	Distribuição do escore CHADS2 no registro GARFIELD .....	29
Quadro 2	–	Escore de risco tromboembólico CHA2DS2VASc .....	30
Gráfico 2	–	Prevalência de prescrição de anticoagulante conforme o escore CHA2DS2VASc .....	31
Gráfico 3	–	Resultado da Metanálise de comparação de Varfarina a placebo .....	35
Quadro 3	–	Limitações na utilização da varfarina na prática clínica .....	36
Figura 2	–	Escore de sangramento HAS-BLED .....	38
Quadro 4	–	Acrônimo e Definição do Escore SAME – TT2R .....	39
Gráfico 4	–	Gráficos de floresta de estimativas de desfecho primário: AVC ou embolia sistêmica dos NOACs versus Varfarina .....	44
Gráfico 5	–	Gráficos de floresta de estimativas de desfecho de segurança: hemorragia maior dos NOACs versus Varfarina ...	45
Gráfico 6	–	Tendências das prescrições de anticoagulantes orais para FA no Canadá.....	47
Figura 3	–	Plano de custo-efetividade.....	58
Gráfico 7	–	Exemplo de representação da fronteira da eficiência de custo- efetividade na comparação de custos incrementais e efetividade dos NOACs em relação à varfarina .....	59
Quadro 5	–	Pergunta estruturada para inclusão dos estudos na revisão sistemática.....	77
Quadro 6	–	Estratégia de busca da pesquisa em base de dados eletrônicas .....	78
Fluxograma 2	–	Exemplo de modelo de Markov .....	81
Fluxograma 3	–	Representação simplificada do Modelo de Markov usado no estudo.....	82
Quadro 7	–	Taxas de mortalidade estimadas no modelo .....	85
Quadro 8	–	Estimativas das utilidades no modelo.....	88
Quadro 9	–	Custo dos eventos considerados na análise do modelo.....	90

Quadro 10	– Custos das medicações, exames, consultas e eventos no modelo.....	92
Fluxograma 4	– Fluxo de seleção dos artigos da revisão sistemática.....	93
Quadro 11	– Características dos artigos incluídos na revisão sistemática ...	94
Quadro 12	– Resultados da avaliação da qualidade dos estudos econômicos em saúde (QHES) .....	100

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1	–	Prevalência de FA no Brasil de acordo com a faixa etária.....	23
Tabela 2	–	Probabilidades de transição estimadas no modelo.....	85
Tabela 3	–	Custo e efetividade de utilização dos anticoagulantes para o caso base.....	103
Tabela 4	–	Custo total anual dos tratamentos com rivaroxabana e varfarina, baseados nas taxas de ocorrência dos eventos no ROCKET-AF .....	104

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AAS	Ácido Acetil Salicílico
ACB	Análise de custo-benefício
ACC	American College of Cardiology
ACE	Análise de custo-efetividade
ACM	Análise de custo-minimização
ACU	Análise de custo-utilidade
AFFIRM	Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management
AHA	American Heart Association
AIH	Autorização de Internação Hospitalar
AIT	Ataque isquêmico cerebral transitório
Anvisa	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
APAC	Autorização para Procedimentos de Alta Complexidade
APS	Atenção Primária à Saúde
ARISTOTLE	Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation
ATS	Avaliação de Tecnologias em Saúde
AVAI	Anos de vida ajustados por incapacidade
AVAQ	Anos de vida ajustado para qualidade
AVC	Acidente vascular cerebral
AVCH	Acidente vascular cerebral hemorrágico
AVCI	Acidente vascular cerebral isquêmico
AVERROES	The Apixaban Versus Acetylsalicylic Acid to Prevent Stroke in Atrial Fibrillation Patients Who Have Failed or Are Unsuitable for Vitamin K Antagonist
AVK	Antagonistas da vitamina K
BAFTA	Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study
BML	Benefício monetário Líquido
BPS	Banco de Preços em Saúde
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CAP	Coeficiente de Adequação de Preço
CDC	Center for Disease Control
CEP	Comitê de Ética em pesquisa

CHADS <sub>2</sub>	Congestive heart failure, Hypertension, Age ≥ 75, Diabetes, Stroke (doubled)
CHADS <sub>2</sub> VASc	Congestive heart failure or left ventricular, dysfunction, Hypertension, Age ≥ 75 [doubled], Diabetes, Stroke [doubled], Vascular disease, Age 65-74, and Sex category [female])
CMED	Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS
CRD	Centre for Reviews and Dissemination
DAC	Doença Arterial Coronária
DALY	Disability adjusted life years
Datasus	Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde
DP	Desvio padrão
ECG	Eletrocardiograma
ECR	Ensaio clínico randomizado
EQ-5D	EuroQol 5D
ES	Embolia sistêmica
ETE	Ecocardiograma transesofágico
EUA	Estados Unidos da América
FA	Fibrilação atrial
FDA	Food and Drug Administration
GARFIELD	Global Anticoagulant Registry in the Field
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HAS-BLED	Hypertension, Abnormal renal/liver function, Stroke, Bleeding history or predisposition, Labile INR, Elderly, Drugs/alcohol
HEC	Hemorragia extracraniana
HIC	Hemorragia intracraniana
HUI	Health utility index
IAM	Infarto Agudo do Miocárdio
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
ICC	Insuficiência Cardíaca Congestiva
ICMS	Imposto sobre Circulação de Mercadorias e Serviços
INR	International Normalized Ratio
LDP	Limite disposição a pagar
MS	Ministério da Saúde

NHS EED	National Health System Economic Evaluation Database
NICE	National Institute of Clinical Excellence
NOACs	Novos Anticoagulantes orais
OMS	Organização Mundial de Saúde
OPM	Órteses, Próteses e Materiais
PF	Preço de Fábrica
PIB	Produto interno bruto
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
QALY	Quality Adjusted Life Years
QHES	Quality of Health Economics Studies
QV	Qualidade de vida
RCEI	Razão de custo-efetividade incremental
RCUI	Razão de custo-utilidade incremental
RE-LY	Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy
Rename	Relação Nacional dos Medicamentos Essenciais
RNI	Relação Normalizada Internacional
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
SAI	Sistemas de Informações Ambulatoriais
SAMe – TT <sub>2</sub> R	Sex, Age, Medical history, Treatment, Tobacco use, Race
SG	Standart Gamble
SIGTAP	Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos do SUS
SIH	Sistemas de Informações Hospitalares
SMC	Simulação de Monte Carlo
SSS	Sistema de Saúde Suplementar
SUS	Sistema Único de Saúde
TFT	Tempo na faixa terapêutica
TTO	Time Trade-Off
TTR	Time in therapeutic range
WTP	Willingness to pay

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	<b>16</b>
<b>2 REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	<b>19</b>
2.1 FIBRILAÇÃO ATRIAL .....	19
<b>2.1.1 Histórico, definição e classificação</b> .....	<b>19</b>
<b>2.1.2 Epidemiologia</b> .....	<b>22</b>
<b>2.1.3 Etiologia e fisiopatologia</b> .....	<b>25</b>
<b>2.1.4 Diagnóstico</b> .....	<b>26</b>
<b>2.1.5 Fatores de risco tromboembólico</b> .....	<b>27</b>
<b>2.1.6 Tratamento</b> .....	<b>31</b>
<b>2.1.7 Terapia anticoagulante</b> .....	<b>33</b>
2.1.7.1 Antiagregantes plaquetários .....	33
2.1.7.2 Antagonistas da vitamina K .....	34
2.1.7.3 Novos anticoagulantes orais.....	39
2.1.7.3.1 Dabigatrana.....	41
2.1.7.3.2 Rivaroxabana.....	42
2.1.7.3.3 Apixabana .....	43
2.1.7.3.4 Metanálises e recomendações das diretrizes e de agências de avaliação de tecnologias sobre o uso dos NOACs .....	44
2.2 AVALIAÇÃO TECNOLÓGICA EM SAÚDE .....	47
<b>2.2.1 Custos</b> .....	<b>51</b>
<b>2.2.2 Perspectiva</b> .....	<b>53</b>
<b>2.2.3 Avaliações econômicas</b> .....	<b>55</b>
2.2.3.1 Análise de custo-utilidade.....	60
<b>2.2.4 O Modelo de decisão</b> .....	<b>64</b>
2.2.4.1 Árvore de decisão.....	65
2.2.4.2 Análise de Markov .....	66
<b>2.2.5 Análises de sensibilidade</b> .....	<b>68</b>
2.3 CUSTOS DA FIBRILAÇÃO ATRIAL.....	70
<b>3 JUSTIFICATIVA</b> .....	<b>74</b>
<b>4 OBJETIVOS</b> .....	<b>75</b>
4.1 OBJETIVOS GERAIS .....	75
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	75
<b>5 MÉTODOS</b> .....	<b>76</b>
5.1 REVISÃO SISTEMÁTICA .....	76

5.1.1 Critérios de elegibilidade .....	76
5.1.2 Estratégia de busca e seleção dos artigos .....	77
5.1.3 Critérios de exclusão.....	78
5.1.4 Extração dos dados.....	79
5.1.5 Avaliação da qualidade dos estudos de avaliação econômica .....	79
5.1.6 Análises e interpretação dos dados.....	80
5.1.7 Considerações éticas .....	80
5.2 MODELO DE MARKOV .....	80
5.2.1 Estrutura do modelo.....	81
5.2.2 População do estudo.....	83
5.2.3 Estratégias de comparação .....	83
5.2.4 Horizonte temporal .....	84
5.2.5 Taxa de descontos .....	84
5.2.6 Probabilidades de transição .....	84
5.2.7 Pressupostos do modelo .....	85
5.2.8 Dados de utilidade (qualidade de vida).....	87
5.2.9 Valoração dos custos.....	88
5.2.10 Análise de sensibilidade .....	92
6 RESULTADOS .....	93
6.1 RESULTADOS DA REVISÃO SISTEMÁTICA.....	93
6.2 RESULTADOS DO MODELO ECONOMICO .....	102
7 DISCUSSÃO.....	106
8 CONCLUSÃO .....	114
REFERÊNCIAS .....	115
APÊNDICE A – FORMULÁRIO DE EXTRAÇÃO DOS DADOS DOS ESTUDOS .....	131
APÊNDICE B – QUADRO DOS ESTUDOS EXCLUÍDOS DA REVISÃO SISTEMÁTICA E OS MOTIVOS DA EXCLUSÃO .....	133
ANEXO A – CHECK LIST DE AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DOS ESTUDOS ECONÔMICOS EM SAÚDE (QHES) E ESCORE (OFMAN <i>ET AL.</i> , 2003).....	135

## 1 INTRODUÇÃO

A fibrilação atrial (FA) é a arritmia cardíaca sustentada mais comum na prática clínica e representa um importante e crescente problema de saúde pública. Apresenta uma prevalência global estimada em 2% da população, mas como sua incidência aumenta com a idade pode dobrar a cada década de vida após os 50 anos, acometendo cerca de 10% dos pacientes acima de 80 anos (CHUGH *et al.*, 2014). Estima-se que no Brasil existam cerca de 1,5 milhão de pacientes com FA com projeção de aumento na incidência da arritmia com o envelhecimento da população e com a maior prevalência dos fatores de risco (ZIMERMAN *et al.*, 2009).

Esta arritmia caracteriza-se pela perda da contração atrial efetiva que é substituída por um ritmo desorganizado e caótico que predispõe a estase do sangue e formação de trombos, principalmente no apêndice atrial esquerdo, que podem se deslocar para a circulação sistêmica, sendo responsáveis por aproximadamente 15 a 20% dos casos de Acidente Vascular Cerebral (AVC), uma das maiores causas de óbito e a maior causa de incapacidade no nosso país (MOREIRA; HABIB, 2014).

Assim a FA eleva em até 17 vezes o risco de AVC nos portadores de doenças valvares (principalmente na presença de estenose valvar mitral e nos portadores de próteses valvares) e em cerca de 5 vezes, naqueles com doença não valvar (AL-SAADY; OBEL; CAMM, 1999). O risco de AVC na FA não valvar aumenta com a idade, na presença de fatores de risco como hipertensão arterial, diabetes, insuficiência cardíaca, AVC prévio e sexo feminino (WANG, T. J. *et al.*, 2003). Os AVCs de origem cardioembólica devido a FA geralmente são mais severos com maior mortalidade e incapacidade do que por outras causas (DULLI; STANKO; LEVINE, 2003). Além da elevada morbimortalidade, a FA aumenta substancialmente os custos médicos distribuídos entre despesas com hospitalizações, consultas, medicações, reabilitações e exames. Assim, por exemplo, nos Estados Unidos (KIM *et al.*, 2011) a despesa global do seu sistema de saúde com FA foi estimado em 26 bilhões de dólares por ano. Na Inglaterra (STEWART *et al.*, 2004), o custo relacionado com o tratamento da FA representou cerca de 1% de todos os gastos em saúde. Desta forma, a FA tem se tornado um grave e dispendioso problema em todo o mundo, fazendo com que o tratamento anticoagulante seja de grande importância não apenas na prevenção do AVC, reduzindo a morbimortalidade deste agravo, mas também os custos do seu tratamento (WOLOWACZ *et al.*, 2011).

Até 2009 a varfarina e outros antagonistas da vitamina K (AVK) eram a única classe de anticoagulantes orais disponíveis. Apesar destas medicações serem altamente efetivas na prevenção do tromboembolismo, reduzindo em até 64% o risco de AVC nestes pacientes (HART; PEARCE; AGUILAR, 2007), o seu uso é limitado pela janela terapêutica estreita, necessitando monitorização frequente do nível de anticoagulação através de exames periódicos como a Relação Normatizada Internacional (RNI). Apesar do baixo custo do fármaco, sua longa meia vida e a sua grande interação alimentar e medicamentosa contribui para a baixa aderência e subutilização da varfarina para prevenção do AVC, estimado em menos de 50% dos pacientes com indicação formal para esta terapia anticoagulante, sendo que destes menos de 50% estão com o RNI na faixa terapêutica (RUFF; BRAUNWALD, 2010).

Os problemas associados aos AVK foram o ímpeto para o desenvolvimento de novos anticoagulantes (NOACs) cujos exemplos mais relevantes são os inibidores do fator Xa como a rivaroxabana e apixabana além do inibidor direto da trombina, a dabigatrana, registrados na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e disponíveis no mercado brasileiro. Estes agentes partilham algumas características vantajosas, como terem uma farmacocinética previsível com baixa interação com alimentos e outros fármacos, o que lhes permite serem administrados em doses fixas sem necessidade de monitorização através de exames de coagulação periódicos, além de meia-vida mais curta. Diversos ensaios clínicos randomizados (ECR) como o RE-LY (CONNOLLY *et al.*, 2009), o ROCKET AF (PATEL, M. R. *et al.*, 2011) e o ARISTOTLE (GRANGER *et al.*, 2011) e alguns estudos observacionais mostraram que os NOACs são tão seguros e efetivos quanto a varfarina para prevenção do AVC e embolização sistêmica nos pacientes com FA com menores taxas de complicações hemorrágicas graves, principalmente cerebrais (MITCHELL *et al.*, 2013).

Apesar da falta de evidências na prevenção do tromboembolismo na FA de origem valvar e da dificuldade naqueles pacientes com doença renal grave, os NOACs se mostraram efetivos na FA não valvar (HEIDBUCHEL *et al.*, 2013). No entanto, estes novos medicamentos são mais caros (aproximadamente 12 a 20 vezes o preço da varfarina). Frente a um sistema de saúde cada vez mais exigente na contenção de custos aliada à otimização terapêutica, os estudos de custo-efetividade são ferramentas essenciais na avaliação destes medicamentos, pois avaliam ao mesmo tempo os custos e a sua efetividade. Quando a efetividade é

medida em anos de vida ajustada pela qualidade (AVAQ), dá-se o nome de custo-utilidade (DRUMMOND; BARBIERI; WONG, 2005). Existem algumas evidências (FERREIRA; MIRCO, 2015; LIMONE *et al.*, 2013) que os NOACs possam ser custo-efetivos principalmente em países desenvolvidos e muitos já foram incorporados aos seus sistemas de saúde como opção, inclusive preferencial, ao AVK conforme diretrizes e protocolos atuais (KIRCHHOF *et al.*, 2016). Porém, faltam estudos nos países em desenvolvimento e os poucos existentes, mostram resultados divergentes (WU *et al.*, 2014). Além do mais, em recente proposta de incorporação dos NOACs (BRASIL, 2016a) junto a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (Conitec) optou-se por não recomendar estes medicamentos na prevenção do AVC em pacientes com FA não valvar por não haver evidências significativas de efetividade superior à varfarina em longo prazo e pela falta de estudos farmacoeconômicos nacionais.

Desse modo, considerando a alta prevalência da FA e suas complicações como o AVC, torna-se indispensável uma avaliação econômica, utilizando parâmetros locais, visando obter resultados mais fidedignos à realidade nacional (BRASIL, 2014). No Sistema Único de Saúde (SUS) a varfarina é o único anticoagulante incluído na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename), mas observa-se crescente pressão pela incorporação do NOACs, principalmente a rivaroxabana, em nosso meio, através de mandados judiciais (MUNCK, 2014). Porém, devido ao alto custo do fármaco, deve-se considerar que o financiamento integral de novas medicações e o aumento indiscriminado de futuros usuários pode representar um importante impacto orçamentário, principalmente no cenário atual de crise econômica.

Considerando as incertezas apontadas, este estudo se baseia na seguinte questão norteadora: A rivaroxabana é custo-efetiva comparada à varfarina na prevenção do AVC em pacientes com FA não valvar, na perspectiva do SUS?

Para isso foi realizada inicialmente uma revisão sistemática dos estudos de custo-efetividade com este fármaco e posteriormente desenvolvido uma modelagem econômica, a cadeia de Markov, para avaliação de custos e desfechos de utilidade (AVAQ) em uma coorte hipotética de pacientes idosos com FA na perspectiva do nosso sistema de saúde.

## 2 REVISÃO DA LITERATURA

Esta seção destina-se a apresentação do referencial teórico que fundamenta o estudo a ser realizado. Primeiramente, será discutida a Fibrilação Atrial, seu histórico, definição, classificação, epidemiologia, etiologia, fisiopatologia, diagnóstico, risco tromboembólico e tratamento, com ênfase na terapia anticoagulante. Em seguida, serão abordados conceitos fundamentais na Avaliação de Tecnologias em Saúde principalmente no campo das avaliações econômicas como a estimação dos custos, a perspectiva do estudo, os tipos de análises farmacoeconômicas em especial a análise de custo-efetividade e custo-utilidade, além dos modelos de decisão mais utilizados, destacando o Modelo de Markov e suas análises de sensibilidade. Por fim, serão revisados os custos da FA que vai nos oferecer subsídios para compreender o enfoque deste estudo.

### 2.1 FIBRILAÇÃO ATRIAL

É importante dissertar, ainda que brevemente, sobre alguns aspectos da FA para melhor compreensão do tema. Para isso, foram selecionados os seguintes tópicos: histórico, definição e classificação; a epidemiologia; a etiologia e a fisiopatologia; o diagnóstico; os fatores de risco tromboembólico; o tratamento e a terapia anticoagulante.

#### 2.1.1 Histórico, definição e classificação

A descrição de um médico imperador que viveu na China, chamado Huang Ti Nei Ching Su Wen no período de 1696 a 1598 a.C. colhida de sua obra “*The Yellow Emperor’s Classic of Internal Medicine*” é citada como a primeira referência à FA. Porém, do ponto de vista científico, a FA começou a ser conhecida no século XV quando recebeu várias denominações, todas elas referindo-se ao ritmo irregular e acelerado observado na arritmia (*delirium cordis, pulsus irregularis perpetuus, palpitações revoltosas*) (LIP; BEEVERS, 1995).

Vulpian, em 1874, usando o registro de pulso venoso foi o primeiro a dar o nome de mouvement fibrillaire ao visibilizar o átrio de um cão em FA. Entretanto, foi James Mackenzie em 1894, observando pacientes com estenose da valva mitral de

origem reumática, que quando havia irregularidade do pulso não existia nenhum sinal de atividade atrial nos registros do pulso venoso. Tais observações levaram-no à intuição de que os átrios não apresentavam contração durante a FA, criando então uma nova terminologia para descrever o fenômeno: auricular paralysis.

No ano de 1906, Einthoven utilizando sua invenção, o registro da atividade elétrica do coração, o eletrocardiograma (ECG) publicou o primeiro traçado descrito como um caso de pulsus inaequalis et irregulares mostrando complexos QRS aparentemente normais, porém ocorrendo irregularmente e com uma “interferência elétrica” que não permitia a identificação da atividade elétrica atrial. Foi Hering, em 1908, que interpretou a “interferência elétrica”, descrita por Einthoven, como atividade elétrica atrial, nomeando-a de ondas “f”. Um ano mais tarde, Thomas Lewis correlacionava todos os achados eletrocardiográficos da arritmia com as alterações hemodinâmicas e contráteis atriais presentes na FA (SILVERMAN, 1994).

Define-se FA pela presença de atividade elétrica atrial muito rápida e desorganizada e com conseqüente perda da contração atrial efetiva. O ECG caracteriza-se por rápidas oscilações que variam em amplitude, forma e frequência e que substituem a onda de contração atrial – a onda P – sendo denominadas ondas “f” com frequência variando de 350 a 600 batimentos por minuto (Figura 1). Esta ativação atrial é transmitida para os ventrículos de forma irregular, provocando uma frequência ventricular variável na dependência da condução pelo nó atrioventricular (ZIMERMAN *et al.*,2009).

Figura 1 – Eletrocardiograma na fibrilação atrial e em ritmo sinusal

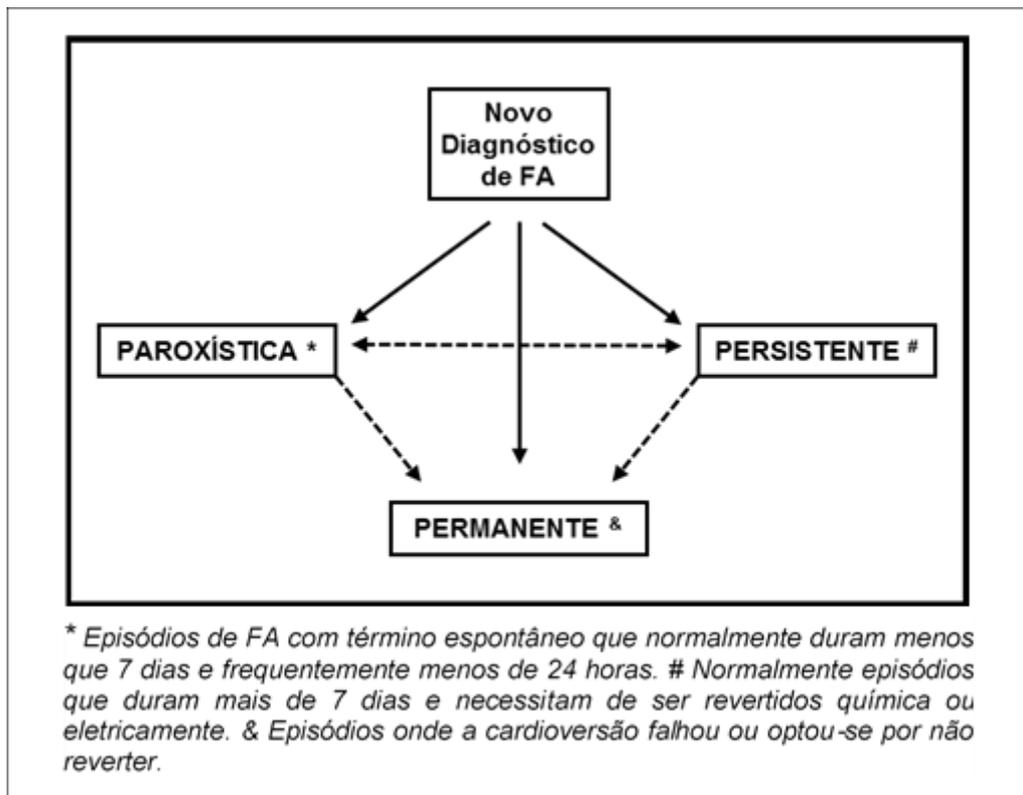


Fonte: Wikipédia<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Disponível em: <[http://en.wikipedia.org/wiki/Atrial\\_fibrillation](http://en.wikipedia.org/wiki/Atrial_fibrillation)>

A FA apresenta diversas classificações. A *American College of Cardiology* (ACC) e *American Heart Association* (AHA) propuseram um esquema de classificação para FA em inicial, paroxística, persistente e permanente (Fluxograma 1). A FA inicial está relacionada ao primeiro episódio detectado da arritmia. A FA é designada paroxística quando a arritmia termina espontaneamente sem a necessidade de cardioversão elétrica ou química. Em geral, os episódios duram menos de sete dias e, frequentemente, ocorrem em menos de 24 horas, apresentando recorrências ou não. A FA é considerada persistente quando os episódios duram mais de sete dias, podendo recorrer ou não, e não é interrompida a menos que seja realizada uma cardioversão elétrica ou química. Nesta categoria, inclui-se a FA persistente de longa duração, que possui duração maior que um ano. A FA permanente ocorre quando a reversão da arritmia não é uma opção ou quando as tentativas de reversão não obtiveram sucesso (JANUARY *et al.*, 2014).

Fluxograma 1 – Classificação da fibrilação atrial



Fonte: Zimmermann *et al.* (2009, p. 4)

Uma vez que esta arritmia se instala, os processos de remodelamento atrial vão se sedimentando, tornando o tratamento cada vez mais difícil, passando a FA de uma fase paroxística para persistente e depois progredindo para a forma permanente (ZIMERMAN *et al.*, 2009).

Outra classificação clinicamente útil é separar a FA valvar da não valvar. A FA valvar está associada principalmente a estenose valvar mitral, geralmente de origem reumática e a presença de próteses valvares ou passado de plastia valvar cirúrgica enquanto a FA não valvar não se correlaciona com estas associações (ZIMERMAN *et al.*, 2009).

### 2.1.2 Epidemiologia

A FA é a arritmia sustentada mais frequente na população adulta com prevalência diretamente relacionada ao envelhecimento. Sua prevalência é de 0,4% na população geral, cerca de 2% nos indivíduos com mais de 40 anos e de até 10% naqueles com 80 anos ou mais. Com o crescente envelhecimento populacional, é possível que essa condição se torne um problema de saúde pública ainda maior e a incidência e prevalência aumentem globalmente (CHUGH *et al.*, 2014).

No ano de 2010 a prevalência mundial de FA foi estimada em mais de 30 milhões de pessoas com maiores taxas de incidência da arritmia em países desenvolvidos da Europa e América do Norte (CHUGH *et al.*, 2014).

Na União Europeia a prevalência estimada desta arritmia em 2010 foi de cerca de 5 milhões de pessoas (CAMM *et al.*, 2012).

Um estudo (NACCARELLI *et al.*, 2009) estimou a prevalência de FA nos EUA em 2005 em cerca de 3 milhões de pessoas e se projeta para 2050 cerca de 15,9 milhões de pessoas afetadas, com metade desses pacientes apresentando idade superior a 80 anos (PATEL, N. J. *et al.*, 2014). Esta afecção é responsável por 33% de todas as internações por arritmias cardíacas naquele país e durante os últimos 20 anos as admissões hospitalares por esta causa aumentaram 66%. Este fato deve-se provavelmente ao envelhecimento da população, aumento da prevalência de cardiopatias crônicas, da obesidade e do diabetes além da detecção mais frequente por meio de dispositivos de monitorização ambulatorial (CHUGH *et al.*, 2014).

Um estudo recente (CUBILLOS *et al.*, 2014) estimou a prevalência de FA em sete países da América Latina, incluindo o Brasil, em 1,6%, sendo que 71,4% dos

casos em pacientes acima de 60 anos. No Brasil em 85,9% dos casos a FA é não valvar, acometendo mais o sexo masculino (57,2%) e se associa a várias comorbidades como hipertensão arterial (52% dos casos), insuficiência cardíaca (20%), diabetes mellitus (16%) e AVC (9%), o que aumenta o risco tromboembólico. Neste mesmo estudo, o acompanhamento ambulatorial evidenciou que apenas 58,2% dos pacientes recebiam AVK como monoterapia anticoagulante. A Tabela 1 mostra uma tendência, na qual a prevalência de FA no Brasil aumenta de acordo com o envelhecimento da população.

Tabela 1 – Prevalência de FA no Brasil de acordo com a faixa etária

<b>Faixa etária (anos)</b>	<b>Brasil (%)</b>
40-49	103.203 (0,41)
50-59	134.117 (0,72)
60-69	247.364 (2,26)
70-79	271.939 (4,90)
≥ 80	143.662 (8,26)
Toda população ≥ 40	900.285 (1,44)

Fonte: Cubillos *et al.* (2014, p. 443)

Um estudo brasileiro de base populacional em que 1.524 participantes (921 mulheres) com idade acima de 65 anos moradores de São Paulo, foram submetidos a ECG de repouso, foi detectada prevalência de FA em 2% das mulheres e 3,2% dos homens (KAWABATA-YOSHIHARA *et al.*, 2009).

Do ponto de vista epidemiológico, a maior prevalência da FA com a progressão da idade associa-se ao aumento das taxas de AVC. De acordo com o último relatório estatístico de AVC e cardiopatia da AHA (MOZAFFARIAN *et al.*, 2015) a percentagem de AVC relacionado à FA aumentou de 1,5% na faixa etária de 50 a 59 anos para 23,5% na faixa de 80 a 89 anos.

As taxas de mortalidade no AVC, segundo dados internacionais, têm diminuído nas últimas décadas. Entre 1996 e 2006, houve queda de 33,5% na taxa de mortalidade nos doentes que sofreram AVC, porém a incidência da doença continuou se elevando (MOZAFFARIAN *et al.*, 2015). Esse achado pode significar

que as medidas de tratamento agudo do AVC evoluíram mais do que as medidas preventivas.

Apesar de toda a gravidade que o AVC representa, é uma doença com boa possibilidade de prevenção e as medidas preventivas são fundamentais em qualquer estratégia de saúde. As medidas preventivas têm bons resultados, como mostram estatísticas de países desenvolvidos, com taxas de 40% de redução de AVC num período de 20 anos (KOTON *et al.*, 2014).

No Brasil, a taxa de mortalidade padronizada do AVC foi de 135,88 por 100.000 pessoas no ano 2000 e 97.557 por 100.000 pessoas no ano de 2009 um comportamento que, apesar de seguir uma tendência de queda, se mantém bem mais discreto, ficando a redução de mortalidade ajustada à idade em torno de 15% (GARRITANO *et al.*, 2012).

Segundo as Diretrizes de Fibrilação Atrial da Sociedade Brasileira de Cardiologia (ZIMERMAN *et al.*, 2009), estima-se que no Brasil existem em torno de 1,5 milhão de pacientes com FA. A população masculina é mais afetada que a feminina (57,2% versus 42,8%, respectivamente) (CUBILLOS *et al.*, 2014). Como cerca de 20% dos casos de AVC isquêmico estão associados à FA, estima-se que ocorram cerca de 50.000 casos no Brasil por ano (ABE, 2010), sendo, deste modo, a causa isolada mais importante desta complicação neurológica em nosso meio.

Dados do SUS indicam que as internações por AVC no Brasil corresponderam a 130.278 casos no ano de 2013. No mesmo período o estado de Minas Gerais e a cidade Juiz de Fora notificaram 19.599 e 637 casos de AVC respectivamente (BRASIL, c2008a), com uma taxa de mortalidade observada de 17%. Estima-se que 85% dos casos de AVC sejam de origem isquêmica e 15% de origem hemorrágica.

Destaca-se ainda que o AVC associado a FA é habitualmente mais grave comparativamente ao AVC por outras causas, com índice de mortalidade e incapacidade duas vezes maior do que as demais formas de AVC e com mortalidade de até 24% em 30 dias (DULLI; STANKO; LEVINE, 2003). O envolvimento de recursos econômicos no tratamento deste tipo de AVC também é mais elevado, comparativamente as demais causas. Nos EUA o custo médio por paciente com este tipo de AVC foi estimado em US\$140.048. Os custos de internação são os principais, respondendo por 70% dos custos no primeiro ano (SANOSKI, 2013). Num

estudo nacional gastos agregados com a saúde na hospitalização inicial para AVC no Brasil foram calculados em US\$ 449.3 milhões (CHRISTENSEN *et al.*, 2009).

A FA está associada não apenas ao risco de AVC, mas também de insuficiência cardíaca, e de mortalidade total (STEWART *et al.*, 2004). O risco relativo de morte é cerca de 3 a 5 vezes em relação aos pacientes com ritmo sinusal, e está relacionada com a severidade da cardiopatia. Em idosos acima de 65 anos a mortalidade associada à FA é de 10,8% em 30 dias após o diagnóstico da arritmia, chegando a 42% em 3 anos de acompanhamento (PICCINI *et al.*, 2012). Em estudos clínicos envolvendo pacientes com insuficiência cardíaca, a FA é importante fator de risco independente de mortalidade e morbidade. Por outro lado, a insuficiência cardíaca pode levar ao aparecimento de FA, agravando-a, e piorando o prognóstico do paciente (MOUNTANTONAKIS *et al.*, 2012).

### **2.1.3 Etiologia e fisiopatologia**

Para o surgimento e a manutenção da FA as evidências apontam para a necessidade de um substrato arritmogênico, representado pelo remodelamento atrial (dilatação dos átrios, alterações da refratariedade e da condução do impulso), de gatilhos deflagradores (extrassístoles atriais e taquicardias atriais, originárias principalmente nas veias pulmonares), bem como de fatores moduladores (representados por influências do sistema nervoso autônomo, hormonais e por fatores inflamatórios e genéticos) (SHIROSHITA-TAKESHITA; BRUNDEL; NATTEL, 2005).

A FA pode estar associada ou não a cardiopatia estrutural. As causas não cardíacas de FA estão mais frequentemente relacionadas à presença de fatores moduladores que instabilizam o substrato arritmogênico e facilitam o surgimento da arritmia, como por exemplo, a obesidade, o hipertireoidismo, o abuso de álcool e a síndrome de apneia obstrutiva do sono (ZIMERMAN *et al.*, 2009).

Doenças cardíacas como as doenças valvares, cardiopatia hipertensiva, cardiopatia isquêmica e miocardiopatias podem causar FA devido à formação do substrato arritmogênico pela dilatação dos átrios. O aumento da massa crítica de tecido atrial propicia reentradas intra-atriais múltiplas e contínuas (NATTEL *et al.*, 2005).

A FA é desencadeada, na maioria dos casos, por ectopias focais originadas principalmente nas veias pulmonares que funcionam como gatilhos deflagradores da arritmia. A presença destes focos ectópicos atriais são cruciais para o início, e possivelmente para a manutenção da FA em alguns grupos de pacientes (HAISSAGUERRE *et al.*, 1998).

Também fatores moduladores como estimulação do sistema nervoso autônomo parassimpático e simpático, ativação do sistema renina-angiotensina aldosterona além de fatores inflamatórios e genéticos estão envolvidos na fisiopatologia da FA, instabilizando o substrato da arritmia (AVILES *et al.*, 2003; BRUGADA, 2005; FIORANELLI *et al.*, 1999).

#### **2.1.4 Diagnóstico**

A FA apresenta uma grande variedade de manifestações clínicas. Alguns pacientes podem relatar palpitações, cansaço, tonturas, dores no peito ou perda da consciência. Pode ainda se manifestar como quadro inicial de insuficiência cardíaca ou fenômenos tromboembólicos, ou ainda evoluir com períodos assintomáticos de duração desconhecida (ZIMERMAN *et al.*, 2009).

Uma vez que a FA pode ser assintomática e permanecer sem diagnóstico até que ocorra uma complicação como AVC isquêmico, atualmente recomenda-se o seu rastreio clínico em todos os pacientes acima de 65 anos pela palpação do pulso irregular na atenção primária (CAMM *et al.*, 2012).

Dados da literatura sugerem que a qualidade de vida (QV) está consideravelmente comprometida em pacientes com FA, quando comparados com indivíduos da mesma idade sem FA. A manutenção do ritmo sinusal se associa com melhora da QV e da capacidade física (HAMER *et al.*, 1994).

Quadros demenciais em idosos são mais comuns na presença de FA do que em indivíduos sem esta arritmia provavelmente relacionados a episódios repetidos e subclínicos de isquemia cerebral (OTT *et al.*, 1997).

As diretrizes brasileiras de FA (ZIMERMAN *et al.*, 2009) recomendam que avaliação inicial de um paciente com FA requer confirmação pelo registro de ECG. Se houver uma suspeita clínica da arritmia que ainda não foi documentada, a monitorização ambulatorial pelo sistema Holter de 24 horas pode ser necessária para a sua detecção. A radiografia de tórax pode auxiliar na detecção de doença

pulmonar além de avaliar a vascularização dos pulmões. Além disto, recomenda-se avaliar através de exames laboratoriais ao menos uma vez a função tireoidiana, renal e hepática, além de eletrólitos e o hemograma (KRAHN *et al.*, 1996). Sugere-se que todos os pacientes com FA devam ser avaliados através do ecocardiograma com Doppler para avaliar as dimensões das câmaras cardíacas, espessura do miocárdio e avaliação da função ventricular, além de excluir doença pericárdica, valvar ou cardiomiopatia hipertrófica subclínica. Os trombos, principalmente no apêndice atrial esquerdo, são detectados com maior acurácia pelo ecocardiograma transesofágico antes da cardioversão ou na suspeita de origem cardioembólica do AVC (ZABALGOITIA *et al.*, 1998).

### **2.1.5 Fatores de risco tromboembólico**

O tromboembolismo na FA é causado pelo deslocamento de trombos formados nos átrios, principalmente no apêndice atrial esquerdo. As causas de formação do trombo são multifatoriais e obedecem ao conceito histórico elaborado por Virchow há cerca de 170 anos e compreendem: estase sanguínea devido à perda da contração e dilatação atrial, lesões endocárdicas atriais causadas pelo fluxo turbulento e ao estado de hipercoagulabilidade relacionado à arritmia propriamente dita (WATSON; SHANTSILA; LIP, 2009).

Dilatação atrial e estase sanguínea, conjuntamente, favorecem a velocidade lenta de fluxo no apêndice atrial esquerdo, e são os principais responsáveis pela formação dos trombos. A turbulência de fluxo provocando lesões endocárdicas atriais pode ocorrer nas regurgitações valvares mitrais. O estado de hipercoagulação, próprio da FA, está associado aos níveis plasmáticos elevados de fibrinogênio, presença de citocinas inflamatórias e fatores de crescimento. Assim, parece que a tendência à formação de trombos na FA é devido à múltiplas causas, o que faz supor que só a arritmia apenas não seria a causa primária da trombogênese, mas, sim, um acelerador desta complicação em pacientes predispostos ou com outras doenças associadas (WATSON; SHANTSILA; LIP, 2009).

Estudos realizados nos últimos 20 anos demonstraram o perfil de pacientes com FA mais predispostos ao tromboembolismo, particularmente o AVC. Foi observado que indivíduos com idade acima de 75 anos, com história de AVC prévio, hipertensão arterial, diabetes mellitus e insuficiência cardíaca tinham maior risco de

novo AVC em comparação com aqueles sem estes fatores de risco (GAGE *et al.*, 2001).

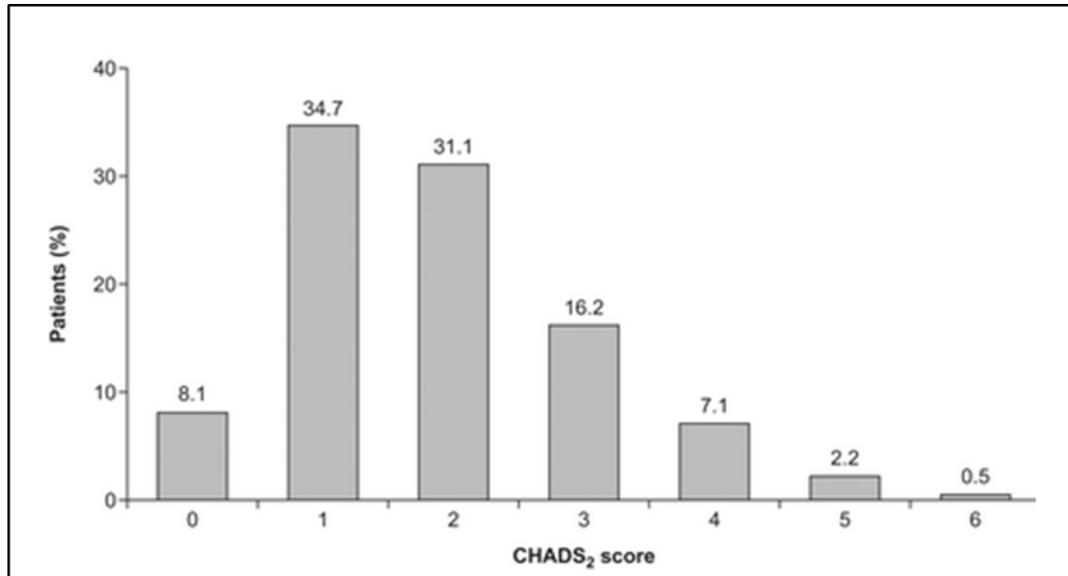
Esses dados são utilizados para estabelecer critérios para indicação de anticoagulação baseado no escore de risco tromboembólico conhecido como CHADS<sub>2</sub> (WANG, T. J. *et al.*, 2003). A sua composição inclui insuficiência cardíaca (C), hipertensão arterial (H), idade > 75 anos (A), diabetes (D) e história prévia de AVC (S de *stroke*, da língua inglesa). Cada uma destas letras recebe um ponto, exceto história de AVC, que recebe dois pontos. Quando o escore de risco é igual ou maior que dois pontos, a anticoagulação está indicada. A incidência de tromboembolismo cerebral varia entre 4% ao ano naqueles com escore de risco 2, aumentando para de 18% naqueles com CHADS<sub>2</sub> de 6 (Quadro 1).

Quadro 1 – Escore de risco tromboembólico CHADS<sub>2</sub>

Condição		Pontos
C	Insuficiência cardíaca congestiva	1
H	Hipertensão	1
A	Idade ≥ 75 anos	1
D	Diabetes mellitus	1
S	AVC prévio ou AIT ou tromboembolismo	2

Fonte: Adaptado de T. J. Wang *et al.* (2003)

O registro GARFIELD (Global Anticoagulant Registry in the FIELD), um estudo observacional prospectivo de pacientes recém-diagnosticados com FA não valvar, avaliou, uma coorte 10.614 pacientes em 19 países, sendo um deles o Brasil (HAAS *et al.*, 2014). A distribuição de risco de AVC de acordo com o escore CHADS<sub>2</sub> foi avaliada na coorte 1 deste registro, apresentando o seguinte perfil (Gráfico 1).

Gráfico 1 – Distribuição do escore CHADS<sub>2</sub> no registro GARFIELD

Fonte: Haas *et al.* (2014, p. 1110)

De acordo com a distribuição, 57,1% dos pacientes apresentam escore CHADS<sub>2</sub> maior ou igual a 2, indicando risco moderado a alto de AVC e, portanto, candidatos ao tratamento anticoagulante.

Outro escore de uso mais recente, o CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc, incorpora mais algumas variáveis como idade acima de 64 anos (um ponto), sexo feminino (um ponto) e doença vascular no perfil de risco – neste item são considerados infarto do miocárdio prévio, doença arterial periférica ou placas na aorta (um ponto) (CAMM *et al.*, 2012). Além disso, a idade acima de 75 anos torna-se mais valorizada como fator de risco importante, recebendo dois pontos, já que as informações a respeito dessa variável clínica indicam que a idade avançada, juntamente com história prévia de AVC, são as variáveis com maior poder de identificação de pacientes de alto risco (LIP *et al.*, 2010) (Quadro 2).

Quadro 2 – Escore de risco tromboembólico CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc

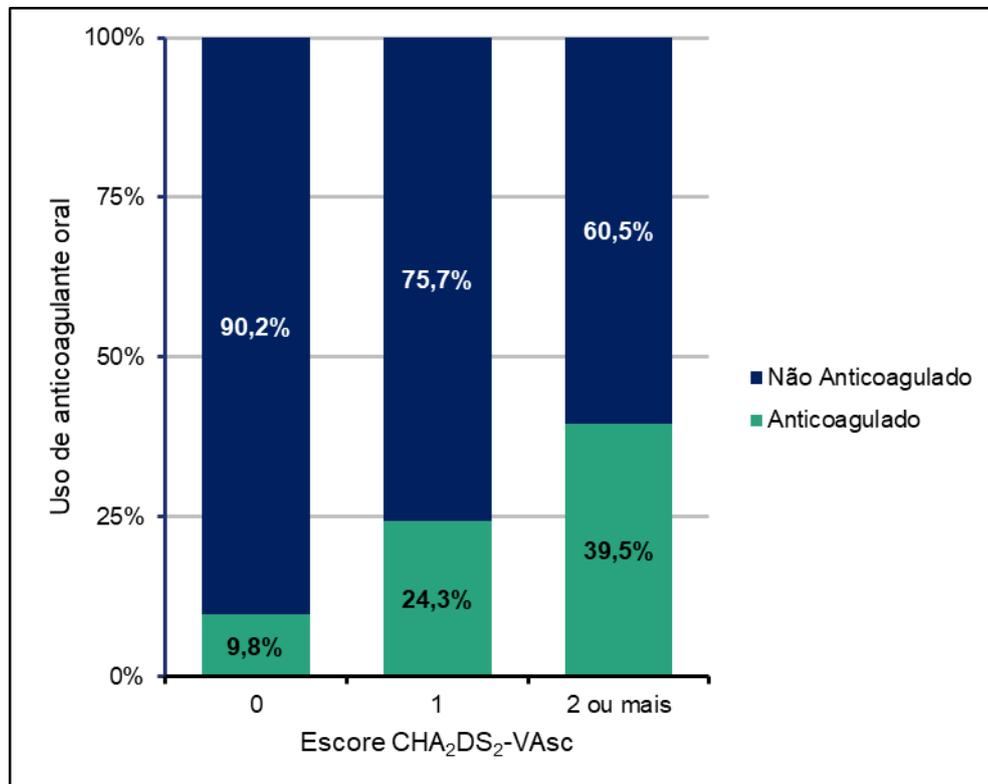
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> VASc		
Sigla	Parâmetro	Pontuação
C	CHF = ICC	1
H	Hypertension = HAS	1
A <sub>2</sub>	Age = Idade (> 75 anos)	2
D	Diabetes	1
S <sub>2</sub>	Stroke = AVC ou AIT progressivo	2
V	Vascular disease = Doença vascular	1
A	Age = Idade (entre 65-74 anos)	1
Sc	Sex category = sexo feminino	1

Fonte: Adaptado de Lorga Filho *et al.* (2013, p. 27)

Na atualidade, este escore é o mais frequentemente empregado principalmente pelo seu maior poder de identificar pacientes de baixo risco e excluí-los da necessidade de anticoagulação. Assim, quando este escore é zero, o risco de AVC é praticamente nulo (ao contrário do escore CHADS<sub>2</sub> que indica risco ainda de 2% quando a pontuação é zero). A anticoagulação oral estaria indicada quando este escore é maior ou igual a dois pontos de acordo com as diretrizes atualmente vigentes. Quando o escore é igual a um ponto o risco é considerado baixo (1,3% ao ano) as diretrizes apresentam divergências, algumas indicando o anticoagulante oral e outras não dar qualquer medicamento, na dependência do risco de sangramento e opção do paciente, sendo o AAS praticamente proscrito em função das últimas evidências (JANUARY *et al.*, 2014; KIRCHHOF *et al.*, 2016; MAGALHÃES *et al.*, 2016).

Estudo transversal realizado recentemente no Brasil em pacientes com FA atendidos na emergência mostra que o uso de anticoagulantes pelos pacientes com escore CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-Vasc  $\geq 2$  foi menor que 40%, ou seja, muito abaixo do preconizado pelas diretrizes atuais (ALMEIDA *et al.*, 2015), tornando estes pacientes vulneráveis às complicações tromboembólicas, principalmente o AVC (Gráfico 2).

Gráfico 2 – Prevalência de prescrição de anticoagulante conforme o escore CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc



Fonte: Almeida *et al.* (2015, p. 7)

### 2.1.6 Tratamento

As principais estratégias de tratamento da FA incluem a melhora dos sintomas (seja pelo controle do ritmo ou pelo controle da frequência cardíaca) e a prevenção de fenômenos tromboembólicos através da terapia anticoagulante (ZIMERMAN *et al.*, 2009).

Conforme recomendação das diretrizes atuais (MAGALHÃES *et al.*, 2016), a abordagem inicial de um paciente com FA deve definir a presença de cardiopatia estrutural, assim como avaliar se a causa é reversível. O controle dos sintomas na FA estável, sem alteração hemodinâmica, deve ser direcionado preliminarmente para redução da frequência cardíaca através do uso de medicamentos que agem no nó atrioventricular tais como betabloqueadores, bloqueadores de cálcio não-dihidroperidínicos ou digitálicos. Aqueles com deterioração hemodinâmica devem ser

submetidos a cardioversão elétrica através de choques sincronizados, de urgência (JANUARY *et al.*, 2014).

Uma vez alcançado o controle da frequência cardíaca pode-se então optar pela reversão da arritmia ou manutenção apenas do controle da resposta ventricular, que vai depender da avaliação individual do paciente, principalmente da presença de sintomas, do tempo de arritmia, do remodelamento atrial e do grau de disfunção sistólica ventricular esquerda associada à arritmia (JANUARY *et al.*, 2014).

A estratégia de controle do ritmo pode ser realizada tanto por cardioversão química (com uso de medicamentos disponíveis no nosso meio como propafenona, amiodarona ou sotalol) ou elétrica. Não havendo resposta a estes tratamentos pode-se empregar a ablação por radiofrequência percutânea ou cirúrgica. Em pacientes jovens, sintomáticos, sem evidências de cardiopatia estrutural e naqueles em que a arritmia provoca disfunção ventricular a estratégia de controle do ritmo pode ser preferível ao controle da frequência, pela melhora da qualidade de vida (JANUARY *et al.*, 2014).

Um estudo nacional de corte transversal realizado em uma população com FA a estratégia de controle da frequência ventricular foi a mais utilizada ao invés do controle do ritmo (OLIVEIRA *et al.*, 2012).

Uma metanálise de vários estudos envolvendo mais de dez mil pacientes demonstrou que o controle da frequência cardíaca foi ao menos tão bom quanto o controle do ritmo nos pacientes com FA persistente, ou seja, não há diferença na mortalidade. Entretanto, ficou claro que independente da estratégia adotada a terapia anticoagulante é fundamental nos grupos de alto risco para prevenção das complicações embólicas (DE DENUS *et al.*, 2005).

Existem ainda pacientes, que não podem ser anticoagulados seja por contraindicação, sangramento prévio ou uso concomitante de antiagregantes plaquetários e que são de alto risco tanto para AVC quanto para sangramentos. A oclusão do apêndice atrial esquerdo através de dispositivos de implante percutâneo tem sido usada com bons resultados em termos de segurança, eficácia e custoefetividade. Contudo, geralmente estes pacientes de alto risco são excluídos ou sub representados nos ensaios clínicos disponíveis. Portanto, estudos comparativos adicionais da oclusão percutânea da auriculeta versus a terapia anticoagulante são necessários antes que este procedimento possa ser recomendado na prática clínica (DE BACKER *et al.*, 2014).

### 2.1.7 Terapia anticoagulante

Sobre a terapia anticoagulante é necessário destacar o antiagregantes plaquetários, os antagonistas da vitamina K e os novos anticoagulantes orais.

#### 2.1.7.1 Antiagregantes plaquetários

Em vários estudos realizados em décadas anteriores, o AAS ou aspirina, uma medicação antiagregante plaquetária, foi comparada com placebo ou foi utilizada isoladamente para a prevenção do AVC na FA. Em uma meta-análise que incluiu sete estudos heterogêneos (HART; PEARCE; AGUILAR, 2007) o uso isolado de AAS foi associado à redução não significativa de 19% na incidência de AVC (IC 95% - entre 1% e 35%) e este benefício só foi evidenciado em apenas um estudo, o SPAF (*Stroke Prevention in Atrial Fibrillation*).

O estudo BAFTA (*Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged*) avaliou os resultados do tratamento de pacientes idosos com varfarina em comparação ao uso de AAS na prevenção do AVC, visando analisar não somente a eficácia, mas também a segurança do tratamento (MANT *et al.*, 2007). A taxa de AVC foi menor no grupo que recebeu varfarina em comparação àqueles que tomaram AAS (1,8% vs. 3,8%;  $p = 0,003$ ); além disso, não houve diferença estatisticamente significativa no risco de hemorragias ou de sangramento intracraniano (1,4% vs. 1,6%;  $p = \text{NS}$ ), indicando assim que, ao contrário do que se pensava, a prescrição de AAS não só não reduz AVC nessa faixa etária como, também, apresenta risco de sangramento similar à varfarina.

Muitas vezes se considera o uso de AAS ao invés de anticoagulante oral em idosos pelo risco de hemorragia, mas análise por idade demonstra que o discreto benefício para prevenção de eventos isquêmicos em pacientes mais jovens se torna nulo em idosos, enquanto o risco de sangramentos aumenta de maneira significativa nestes pacientes, principalmente no trato gastrointestinal (VAN WALRAVEN *et al.*, 2009).

Isto foi confirmado pelo estudo AVERROES (CONNOLLY *et al.*, 2011) que testou um NOAC chamado apixabana comparando ao AAS nos casos com contraindicação aos AVK. Este estudo foi interrompido precocemente, pois houve claro benefício do NOAC na redução de AVC e embolia sistêmica com taxa de

sangramento maior semelhante. Os resultados deste estudo corroboraram com a observação de que o benefício do AAS para prevenção de eventos isquêmicos é muitas vezes superestimado na prática clínica enquanto o risco de sangramento habitualmente é subestimado.

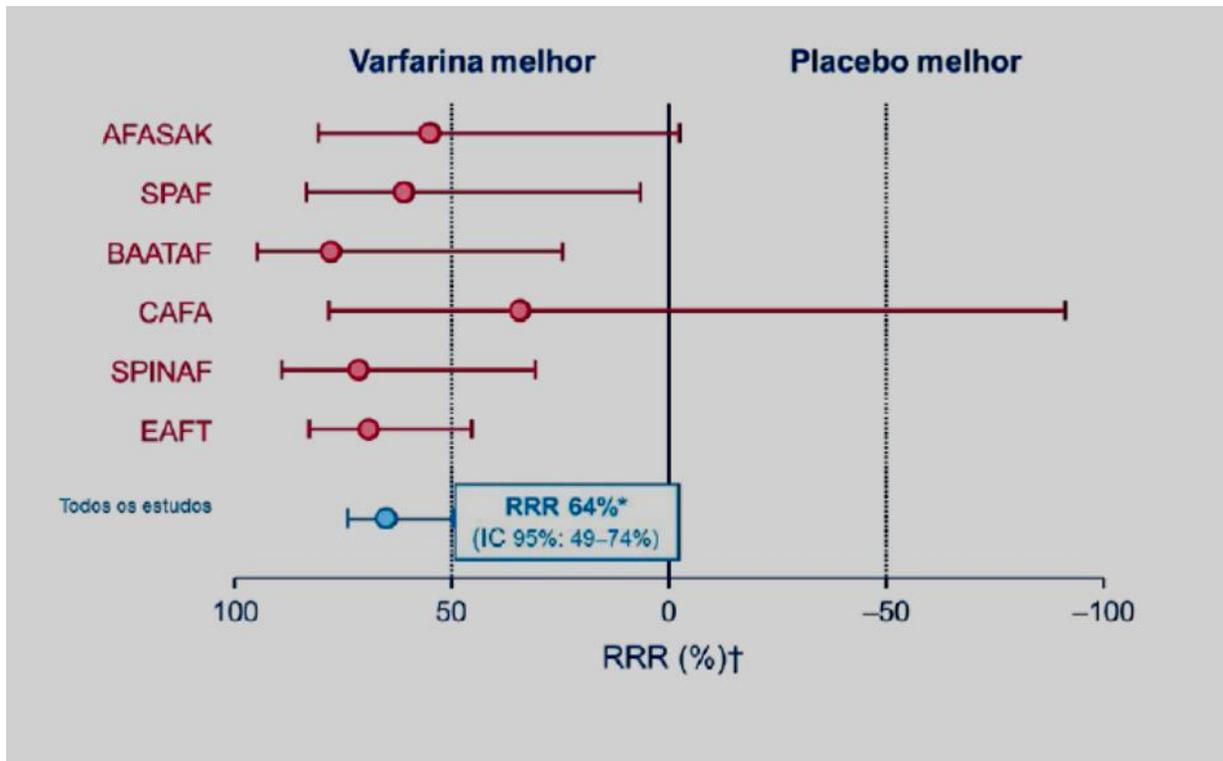
Estas evidências tiveram impacto nas mais recentes diretrizes que deixam AAS como opção apenas em pacientes de baixo risco embólico ( $CHA_2DS_2VASc \geq 1$ ), e mesmo nestes casos o AAS seria sempre uma segunda opção (não preferencial) (JANUARY *et al.*, 2014).

No estudo *Active Investigators* (2009) que avaliou a utilização de clopidogrel associado ao AAS comparado com AAS isoladamente, administrada a pacientes com contraindicação à varfarina, observou-se uma queda significativa da incidência de AVC no grupo com dupla antiagregação (2,4% vs. 3,3% ano,  $p < 0,001$ ), mas à custa de um aumento da taxa de sangramento (2% vs. 1,3% ano,  $p < 0,001$ ). Desta maneira, para pacientes com  $CHA_2DS_2VASc$  maior ou igual a 2 e que não podem tomar nenhum tipo de anticoagulante oral, a associação de AAS e clopidogrel poderia ser uma opção. Entretanto, para pacientes de baixo risco (escore  $CHA_2DS_2VASc=1$ ) essa associação deve ser evitada pelo maior risco de sangramento.

#### 2.1.7.2 Antagonistas da vitamina K

Os antagonistas da vitamina K (AVK), varfarina ou femprocumona, têm sido os principais anticoagulantes orais usados para a prevenção primária e secundária de eventos tromboembólicos nos últimos 60 anos, uma vez que estes medicamentos se mostraram eficazes, segundo uma metanálise, em reduzir significativamente o risco de AVC na ordem de 64% (IC 95% 49-74), com redução da mortalidade total de 26% (IC 95% = 3-43), como visto no Gráfico 3 (HART; PEARCE; AGUILAR, 2007).

Gráfico 3 – Resultado da Metanálise de comparação de Varfarina a placebo



Fonte: Adaptado de Hart, Pearce e Aguilar (2007)

Estudos epidemiológicos (SHROFF; SOLID; HERZOG, 2013) demonstraram redução anual significativa da taxa de AVC com o aumento da utilização da varfarina, fato este comprovado pelos mesmos pesquisadores em duas fases do estudo com 15 anos de evolução total (entre 1992 e 2002 e 1992 e 2007).

A varfarina atua como antagonista da vitamina K nos fatores de coagulação II, VII, IX e X. As suas principais características são: lento início de ação, levando vários dias para alcançar o nível terapêutico, uma meia vida prolongada (média de 36-42 horas) e fatores genéticos influenciando na sua farmacodinâmica e farmacocinética. Além disso, é frequente a sua interação com outros medicamentos e com alimentos (como, por exemplo, verduras), situações que comprometem a eficácia e aumentam o risco de complicações hemorrágicas (SHAMEEM; ANSELL, 2013).

Os pacientes em uso da varfarina devem ser monitorados laboratorialmente com dosagens sanguíneas do tempo e atividade de Protrombina normatizada pela Relação Normatizada Internacional (RNI), que deve se manter entre valores de 2 a

3, considerados como seguros e eficazes. Índices do RNI abaixo de 2 não tem suficiente eficácia para prevenção dos episódios embólicos e superiores a 3, associa-se a maior risco de hemorragia. Esta janela terapêutica estreita dificulta o monitoramento do tratamento tendo em vista que o índice é bastante instável e deve ser repetido com frequência (semanalmente no início da terapia até o equilíbrio da dose e em seguida quinzenalmente ou mensalmente), sendo que a maior parte dos pacientes necessitam de aproximadamente 15 a 20 exames de RNI por ano (MAGALHÃES *et al.*, 2016).

Apesar do baixo custo e comprovada eficácia da varfarina, apenas uma pequena percentagem (menos de 50%) dos pacientes elegíveis para este tratamento estão fazendo uso destas medicações. A subutilização da varfarina é em grande parte resultado de suas inúmeras limitações, como listado no Quadro 3 (SHAMEEM; ANSELL, 2013).

Quadro 3 – Limitações na utilização da varfarina na prática clínica

• Resposta imprevisível
• Janela terapêutica estreita
• Início de ação lento, meia vida prolongada
• Monitoramento da taxa de anticoagulação (avaliação do RNI)
• Frequentes ajustes das doses
• Interação com alimentos e outros medicamentos
• Resistência genética à varfarina

Fonte: Adaptado de Shameem e Ansell (2013)

Uma ampla metanálise (ROSE *et al.*, 2011) envolvendo 124.551 pacientes mostrou que entre os doentes que estavam recebendo adequadamente a varfarina, apenas 54 a 62% se mantinham dentro do tempo na faixa terapêutica adequada (TFT) ou em inglês - TTR (*time in therapeutic range*). Este percentual é muito semelhante ao encontrado nos ensaios clínicos randomizados comparando a varfarina aos NOACs. Provavelmente estes valores podem ser ainda mais baixos na vida real.

Um estudo observacional (KAKKAR *et al.*, 2013) do registro *Global Anticoagulant Registry in the Field* (GARFIELD) avaliou a qualidade do controle de

RNI dos pacientes no primeiro ano de tratamento com varfarina, e demonstrou que somente 43% dos pacientes permaneceram na faixa terapêutica em pelo menos 60% das medidas ( $TTR \geq 60\%$ ), sendo que os restantes que estavam fora desta faixa ( $TTR < 60\%$ ) apresentaram um aumento de risco de AVC, embolia sistêmica e sangramento significativamente maior.

Em uma avaliação de 301 pacientes com FA em um hospital universitário cardiológico brasileiro, somente 46,5% dos pacientes candidatos à anticoagulação oral estavam recebendo terapia com AVKs e entre aqueles que estavam usando a medicação apenas 15,6% estavam com RNI na faixa terapêutica (FORNARI *et al.*, 2007).

Num outro estudo realizado, também no Brasil, somente 38% e 62% dos pacientes em uso de AVK, varfarina e femprocumona, respectivamente, ficaram dentro da meta de RNI. Além disso, 50,6% dos pacientes para os quais se receitou anticoagulação oral para FA ficaram fora da faixa terapêutica de RNI. Neste mesmo estudo 95% dos pacientes questionados sobre o uso de AVK manifestavam preocupação sobre o uso diário do medicamento. Além disso, os pacientes consideraram que a necessidade de exames de sangue periódicos (21,4%) e as limitações diárias em termos de interações alimentares e medicamentosas provocadas pelo uso de anticoagulação oral (12,8%) eram desvantajosas para o tratamento (ESMERIO *et al.*, 2009).

Um estudo demonstrou taxas de sangramento cerebral secundário ao uso de varfarina de até 13% no primeiro ano em pacientes com idades acima de 80 anos. Salienta-se, ainda, que até 26% dos pacientes idosos abandonam o tratamento anticoagulante durante o primeiro ano de terapia (HYLEK *et al.*, 2007).

Portanto o risco do emprego de qualquer anticoagulante é a hemorragia, principalmente a hemorragia cerebral, que pode ser fatal. No entanto, as evidências dos estudos mais recentes demonstram que, enquanto pacientes com TTR superior a 60% apresentam menor risco de recorrência dos eventos isquêmicos, o mesmo não é verdade para as taxas de sangramento (AMIN *et al.*, 2014).

Para avaliar o risco de sangramento em pacientes com FA em uso de varfarina, foi realizado um estudo com dados de quase quatro mil pacientes do *Euro Heart Survey* (PISTERS *et al.*, 2010). A partir deste estudo foi montado um escore, o HAS-BLED (*Hypertension, Abnormal renal/ liver function, Stroke – Bleeding history or predisposition, Labile international normalized ratio, Elderly, Drugs/alcohol*) que

pode ser útil para avaliar o risco de hemorragias com uso da varfarina. Este escore (Figura 2) considera as seguintes variáveis na composição do risco de sangramento: hipertensão arterial (um ponto); disfunção hepática ou renal (um ponto); AVC prévio (um ponto); história de sangramento (um ponto); labilidade de INR (um ponto); idade acima de 75 anos (um ponto), consumo de álcool ou de anti-inflamatórios (um ponto). Quando a pontuação é maior que 3, deve-se ter cautela na prescrição do anticoagulante para se evitar complicações hemorrágicas (ANDRADE *et al.*, 2013).

Figura 2 – Escore de sangramento HAS-BLED

Escore de HAS-BLED		
<b>H</b>	= Hipertensão	= 1
<b>A</b>	= Anormalidade renal/hepática	= 1 ou 2
<b>S</b>	= <i>Stroke</i> (AVC)	= 1
<b>B</b>	= <i>Bleeding</i> (sangramento = história ou predisposição)	= 1
<b>L</b>	= Labilidade de RNI	= 1
<b>E</b>	= <i>Elderly</i> (idade > 65)	= 1
<b>D</b>	= Drogas/álcool	= 1 ou 2

Fonte: Adaptado de Andrade *et al.* (2013)

Com intuito de melhorar os resultados de efetividade e reduzir as complicações associadas com a terapia anticoagulante foram criadas as clínicas de anticoagulação para ampliar a qualidade do cuidado aos pacientes em uso de AVK. Estas clínicas envolvem equipes multiprofissionais com disponibilidade de exames laboratoriais para acompanhamento e educação dos pacientes e podem conseguir alcançar o tempo dentro da faixa terapêutica de até 69% (POKORNEY *et al.*, 2015). Elas estão disponíveis principalmente em países desenvolvidos da Europa e América do Norte (CHIQUELLE; AMATO; BUSSEY, 1998).

Um estudo recente avaliou os fatores clínicos que poderiam estar relacionados a um controle inadequado do RNI em pacientes com FA em uso de varfarina. Por meio de uma análise de regressão linear derivado do estudo AFFIRM (*Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management*), observou-se que nove fatores independentes foram preditores do tempo na faixa terapêutica: sexo feminino ( $p < 0,0001$ ), idade < 50 anos ( $p < 0,0001$ ), idade entre 50 e 60 anos ( $p = 0,02$ ), raça não branca ( $p < 0,0001$ ), tabagismo ( $p = 0,03$ ), pacientes com mais de 2

comorbidades ( $p < 0,0001$ ), tratamento com betabloqueador ( $p = 0,02$ ), verapamil ( $p = 0,02$ ) ou inversamente, com amiodarona ( $p = 0,05$ ) (APOSTOLAKIS *et al.*, 2013).

Esses fatores foram incorporados em um escore simples de predição clínica com o acrônimo SAME – TT<sub>2</sub>R (sexo feminino, idade < 60 anos, histórico médico (mais que 2 comorbidades), tratamento médico (interações medicamentosas, como o uso de amiodarona), tabagismo (2 pontos) e raça (2 pontos) (Quadro 4). Esse escore demonstrou uma boa performance na determinação dos fatores clínicos que podem influenciar no controle da anticoagulação oral de pacientes com FA em uso de varfarina e pode ajudar a prever quais pacientes poderão ter um controle inadequado do RNI. Pacientes com um escore SAME – TT<sub>2</sub>R entre 0 e 1 podem ter um bom controle do RNI com o uso de varfarina. Um escore  $\geq 2$  prediz pacientes que provavelmente terão um controle inadequado do RNI durante seu tratamento.

Quadro 4 – Acrônimo e Definição do Escore SAME – TT<sub>2</sub>R

Acrônimo	Definição	Pontos
<b>S</b>	Sexo feminino	1
<b>A</b>	Idade (< 60 anos)	1
<b>M</b>	Histórico Médico	1
<b>e</b>		
<b>T</b>	Tratamento associado (por exemplo, amiodarona)	1
<b>T</b>	Tabagismo (dentro de 2 anos)	2
<b>R</b>	Raça (não branca)	2
<b>Máximo Pontos</b>		<b>8</b>

Fonte: Adaptado de Apostolakis *et al.* (2013)

O escore SAME – TT<sub>2</sub>R foi testado em um estudo observacional (GALLEGO *et al.*, 2014), em 972 pacientes com FA não valvar. A incidência de sangramento maior, eventos cardiovasculares (AVC e tromboembolismo) e mortalidade durante o seguimento foi maior, quanto maior o escore SAME – TT<sub>2</sub>R.

### 2.1.7.3 Novos anticoagulantes orais

As limitações no uso da varfarina e outros AVK foram o ímpeto para o desenvolvimento dos novos anticoagulantes orais (NOACs). As principais vantagens são a não necessidade de monitorização da taxa do RNI, não necessidade de

ajustes de doses e pouca interação com alimentos ou com a maioria dos fármacos regularmente prescritos. Além destas, citam-se o rápido início de ação, garantindo uma pronta anticoagulação, e a meia vida mais curta, que facilita, por exemplo, a programação de intervenções cirúrgicas com menor risco de sangramento. Em todos os estudos com os NOACs, o risco de hemorragia cerebral foi significativamente menor, indicando maior segurança destes agentes em comparação com a varfarina (MITCHELL *et al.*, 2013).

As principais desvantagens no emprego dos NOACs são: indisponibilidade de um método laboratorial eficaz para medir a atividade anticoagulante, necessidade de maior aderência do paciente pela meia-vida curta, falta de antídoto específico disponível em caso de hemorragias ou necessidade de reversão do seu efeito, falta de evidência do seu benefício no caso da FA de origem valvar, restrição do uso em caso de insuficiência renal avançada e custo elevado (aproximadamente 12 a 20 vezes o custo da varfarina). Três são os NOACs que terminaram a fase 3 de investigação, foram registrados na Anvisa e estão disponíveis atualmente no mercado brasileiro: a dabigatrana, rivaroxabana e apixabana. O primeiro inibidor competitivo direto da trombina, os dois últimos, bloqueadores do fator XA (RUFF *et al.*, 2014).

Estes NOACs foram testados em estudos pivotais em comparação aos AVK como a varfarina, a qual é uma medicação muito efetiva que proporciona redução de 64% na taxa de eventos embólicos (HART; PEARCE; AGUILAR, 2007). Superar esta redução de eventos do AVK seria algo muito difícil para demonstrar em um estudo, entretanto, tendo em vista a dificuldade no controle do RNI tanto pelo incômodo de mensurações frequentes quanto pelos riscos de permanecer fora da faixa terapêutica, seria bastante atrativo ter um anticoagulante oral estável mesmo que a comprovação de eficácia seja de que a medicação é tão boa quanto a varfarina. Por isto todos os ensaios clínicos randomizados (ECR) referentes aos NOACs no cenário da FA foram desenhados com a metodologia estatística de não inferioridade, que foi utilizada para avaliar se o tratamento com o NOAC seria comparável ao tratamento tradicional com varfarina. No estudo de não inferioridade parte-se da hipótese que o novo tratamento pode não ser mais eficaz que o padrão-ouro utilizado, porém pode ser preferido por apresentar outras vantagens como maior praticidade na administração do fármaco, maior segurança, ter menos efeitos adversos, menos potencial de interação medicamentosa ou dispensar controle

laboratorial frequente. Depois de confirmada a hipótese inicial de não inferioridade (com uma margem pré-estabelecida para aceitabilidade) é possível testar a superioridade como uma abordagem sequencial, desde que planejada durante o desenho do estudo para que se tenha um tamanho amostral adequado e poder estatístico suficiente para realização da análise de superioridade (PINTO, 2010).

#### 2.1.7.3.1 Dabigatрана

A dabigatрана foi o primeiro NOAC avaliado num estudo comparativo com a varfarina, o RE-LY (*Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy*), envolvendo 18.113 pacientes, para prevenção de embolia sistêmica em portadores de FA paroxística ou permanente, com idade acima de 75 anos ou, com idade abaixo, mas com mais de um fator de risco associado, tal como: insuficiência cardíaca, diabetes, hipertensão arterial ou história de AVC. Os pacientes foram randomizados para receber varfarina em doses ajustadas de acordo com o RNI e, doses fixas de dabigatрана 110 mg (naqueles maiores de 80 anos ou com Clearance de Creatinina entre 30 e 50 ml/minuto ou história de sangramento prévio) ou 150 mg duas vezes ao dia, de maneira randomizada. Foi um estudo aberto, baseado na intenção de tratar, com seguimento máximo de três anos. A média do escore de risco CHADS<sub>2</sub> da população avaliada foi de 2,2 e o tempo na faixa terapêutica para os pacientes que fizeram uso da varfarina foi de 64% (CONNOLLY *et al.*, 2009).

No estudo RE-LY, a taxa anual de AVC ou embolia sistêmica foi de 1,71% para a varfarina e, 1,54% para a dabigatрана 110 mg (risco relativo 0,90; IC 95% 0,74-1,10) e 1,11% para dose de 150 mg (risco relativo 0,76; IC 95% 0,60-0,98;  $p < 0,001$ ). A taxa de AVC hemorrágico foi mais baixa com as duas doses da dabigatрана 150 mg (0,10%) e 110 mg (0,12%), comparada com a varfarina (0,38%) ( $p < 0,001$  para ambas as doses). A taxa de sangramento maior foi de 3,57% com a varfarina, comparada a 2,8% com dabigatрана 110 mg ( $p = 0,003$ ) e 3,22% com 150 mg ( $p = 0,31$ ). Em outras palavras, a dose de 110 mg foi não inferior à varfarina na prevenção do tromboembolismo sistêmico, mas superior em termos de hemorragia, ao passo que com a dose de 150 mg houve superioridade nítida da dabigatрана na redução do tromboembolismo e taxa similar de hemorragia em comparação com a varfarina (CONNOLLY *et al.*, 2009).

Com relação aos efeitos colaterais, houve maior taxa de dispepsia no grupo que recebeu dabigatrana e aumento no risco de sangramento gastrointestinal com a dose de 150 mg. Apesar de uma tendência maior de risco de infarto do miocárdio em pacientes em uso de dabigatrana em comparação com o grupo que recebeu varfarina estes resultados não se confirmaram em análise posterior (HOHNLOSER *et al.*, 2012).

Um estudo independente, observacional com mais de mais de 134.000 pacientes novos usuários de dabigatrana e varfarina, com diagnóstico recente de FA não valvar ou flutter, utilizando a base de dados do sistema de seguro de saúde americano Medicare, comparou a segurança e eficácia dos fármacos através da avaliação dos riscos de AVC isquêmico, sangramento intracraniano, sangramento gastrointestinal, infarto agudo do miocárdio, todas as hospitalizações por sangramento e mortalidade. Dabigatrana foi associada a um menor risco de AVC isquêmico (risco relativo de 0,80 IC 95% 0,67-0,96  $p = 0.02$ ), de sangramento intracraniano (risco relativo de 0,34 IC 95% 0,26-0,46  $p < 0,001$ ) e mortalidade comparada à varfarina (risco relativo de 0,92 IC 95% 0,77-0,96  $p = 0,006$ ). Houve aumento de sangramento gastrointestinal com dabigatrana (risco relativo de 1,28 IC 95% 1,14-1,44  $p < 0,001$ ). As taxas de infarto do miocárdio e de todas as hospitalizações por sangramento foram similares entre dabigatrana e varfarina (GRAHAM *et al.*, 2015).

#### 2.1.7.3.2 Rivaroxabana

O estudo 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) avaliou os efeitos da rivaroxabana na prevenção de embolia sistêmica e AVC em 14.264 pacientes com FA não valvar, por aproximadamente 707 dias de acompanhamento. A média do escore de risco CHADS<sub>2</sub> para a população deste estudo foi de 3,5. Foi comparada a dose fixa de 20 mg de rivaroxabana uma vez ao dia (dose de 15 mg para pacientes com clearance renal entre 30 a 49 ml/min) com a dose ajustada de varfarina, com critério de não inferioridade, como no estudo RE-LY, com tempo médio de RNI na faixa terapêutica de 55%. Na análise pela intenção de tratar o AVC ocorreu em 2,1% ao ano no grupo que recebeu rivaroxabana e 2,4% no grupo da varfarina. Os achados do estudo

ROCKET-AF estabelecem a não inferioridade da rivaroxabana em relação à varfarina. As taxas de infarto do miocárdio (1,43% vs. 1,78%) e sangramento maior foram similares em ambos os grupos (3,60% vs. 3,45%; risco relativo 1,04; 95% IC variou entre 0,96 e 1,11;  $p = 0,442$ ), mas de sangramento fatal foram menores com a rivaroxabana em comparação com a varfarina (0,26% vs. 0,44%; risco relativo 0,59; IC 95% 0,37-0,93;  $p = 0,024$ ) bem como hemorragia intracraniana (0,5% vs. 0,7%; risco relativo 0,67; IC 95% 0,47-0,93). A incidência de sangramento gastrointestinal foi mais frequente com a rivaroxabana do que com a varfarina (3,2% vs. 2,2%) sendo responsável pelas quedas na concentração de hemoglobina e necessidade de transfusão (PATEL, M. R. *et al.*, 2011).

O uso de rivaroxabana foi também avaliado em um estudo observacional, recentemente publicado (CAMM *et al.*, 2016). O estudo XANTUS avaliou a eficácia e segurança da rivaroxabana, em pacientes com FA não valvar tratados na prática clínica diária. Esse estudo foi prospectivo e multicêntrico e avaliou 6784 pacientes com idade média de 71,5 anos (variação 19 a 99 anos), com média dos escores CHADS<sub>2</sub> = 2 e CHADS<sub>2</sub>VASc de 3,4, ou seja, com risco tromboembólico menor que no ROCKET AF *Study Investigators* (2010) e com duração média de tratamento de 329 dias. A incidência de sangramento maior foi de 2,1 eventos por 100 pacientes/ano e de AVC foi de 0,7 eventos por 100 pacientes/ano, ou seja, menor que no ECR (3,6 eventos hemorrágicos e 1,7 AVCs por 100 pacientes/ano no ROCKET AF). A incidência de sangramento fatal e hemorragia intracraniana foi semelhante ao observado no ECR. A taxa de persistência ao tratamento com rivaroxabana foi de 80% durante o período de seguimento.

#### 2.1.7.3.3 Apixabana

A apixabana foi avaliada em dois grandes estudos. O primeiro, estudo AVERROES (The Apixaban Versus Acetylsalicylic Acid to Prevent Stroke in Atrial Fibrillation Patients Who Have Failed or Are Unsuitable for Vitamin K Antagonist), comparou de forma duplo-cega a apixabana na dose de 5 mg duas vezes ao dia com a aspirina em 5.599 pacientes com FA e com risco para AVC, mas que por alguma razão não poderiam fazer uso de varfarina. O estudo foi interrompido precocemente pela observação da clara redução da embolia sistêmica e AVC com a apixabana em comparação com a aspirina (1,6% vs. 3,7%; risco relativo 0,45; IC

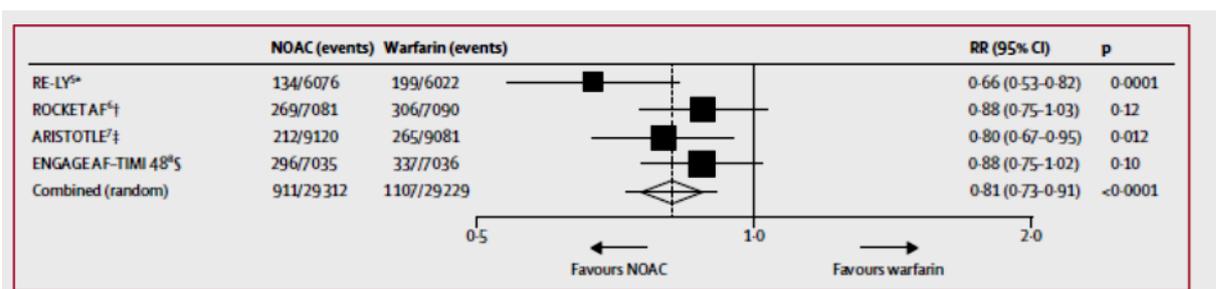
95% 0,32-0,62), com taxas similares de hemorragia maiores (1,4% para a apixabana e 1,2% para a aspirina; risco relativo 1,13; IC 95% 0,74- 1,75). A taxa de óbito foi de 3,5% no grupo apixabana e de 4,4% no grupo que recebeu aspirina (risco relativo 0,79; IC 95% 0,62-1,02;  $p < 0,07$ ) (CONNOLLY *et al.*, 2011).

No estudo ARISTOTLE (*Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation*) comparou-se a utilização de apixabana 5 mg duas vezes ao dia com varfarina com dose ajustada para manter RNI entre 2 a 3 na prevenção de fenômenos tromboembólicos de 18.201 pacientes com FA não-valvar e com pelo menos um fator de risco. O objetivo primário foi observar a ocorrência de AVC (hemorrágico e isquêmico) ou embolia sistêmica. O desfecho primário foi menor no grupo que recebeu apixabana em comparação com a varfarina. Quanto à segurança, os sangramentos maiores também ocorreram em menor proporção com a apixabana em comparação à varfarina. A apixabana foi superior a varfarina no que diz respeito ao desfecho primário, particularmente pela maior redução do AVC hemorrágico. Não houve superioridade na redução do AVC isquêmico. Por outro lado, a apixabana foi o agente que apresentou as menores taxas de sangramento maior (GRANGER *et al.*, 2011).

#### 2.1.7.3.4 Metanálises e recomendações das diretrizes e de agências de avaliação de tecnologias sobre o uso dos NOACs

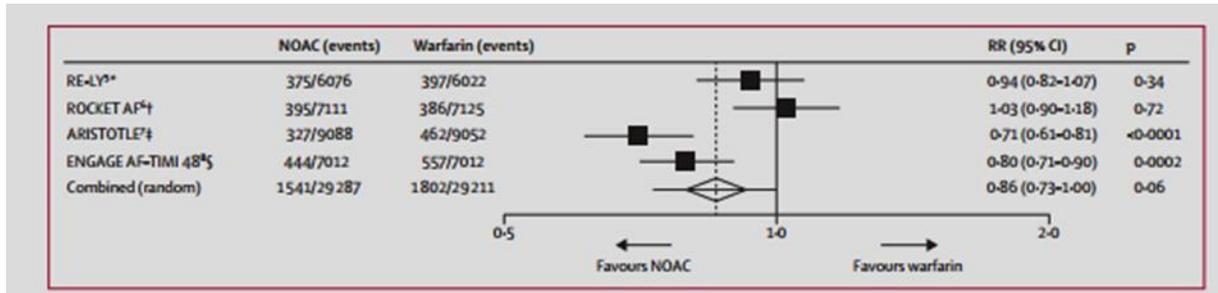
Uma metanálise desses grandes ECRs evidenciam que os NOACS são equivalentes ou até superiores à varfarina na prevenção da embolia sistêmica ou AVC com taxas de sangramento maiores mais baixas ou semelhantes em relação à varfarina como observado nas Gráficos 4 e 5 (RUFF *et al.*, 2014).

Gráfico 4 – Gráficos de floresta de estimativas de desfecho primário: AVC ou embolia sistêmica dos NOACs versus Varfarina



Fonte: Ruff *et al.* (2014, p. 3)

Gráfico 5 – Gráficos de floresta de estimativas de desfecho de segurança: hemorragia maior dos NOACs versus Varfarina



Fonte: Ruff *et al.* (2014, p. 4.)

Além dos ECR, dados de estudos observacionais recentes são bastante tranquilizadores no que tange às taxas de hemorragia dos NOACs (MAJEED *et al.*, 2013). Um estudo observacional com uso de rivaroxabana evidenciou taxas de sangramento grave atingindo 3-4/100 pacientes por ano, com uma taxa de mortalidade de 6% nesses casos. O mesmo registro evidencia uma taxa de sangramento grave de 6-8/100 pacientes/ano, com taxa de mortalidade de 15% com o uso de varfarina (BEYER-WESTENDORF *et al.*, 2014). Outra particularidade do uso dos NOACs é que o padrão de complicações hemorrágicas parece distinto daquele encontrado com a varfarina. Com os NOACs, as hemorragias tendem a ocorrer mais no trato gastrointestinal, de abordagem menos complexa do que aquelas necessárias quando a hemorragia acomete o cérebro, mais frequente com a utilização da varfarina (CHAN *et al.*, 2014).

As atuais diretrizes brasileiras de FA (MAGALHÃES *et al.*, 2016) recomendam o uso do escore CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc para estratificar o risco embólico, sendo que nos pacientes de baixo risco (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc igual a zero) não há indicação de terapia anticoagulante. Já os pacientes com CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc ≥ 2 há indicação de terapia anticoagulante, podendo usar tanto a varfarina quanto um NOAC. Naqueles com contraindicação para a terapia anticoagulante a associação de AAS e Clopidogrel pode ser uma opção. Nos pacientes com CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc =1 a terapia anticoagulante pode ser instituída, levando-se em consideração o risco de sangramento e as preferências do paciente

As recomendações de agências internacionais de avaliação de tecnologias em saúde (ATS) como a National Institute for Health and Care Excellence (NICE) do Reino Unido já se posicionaram em relação aos NOACs. Nesse documento há a descrição do perfil de pacientes que melhor se enquadra no uso dos NOACs: pacientes em uso de varfarina que à despeito de uma aderência adequada ao tratamento, mantém um controle subótimo da anticoagulação com labilidade do RNI e história de sangramento; pacientes intolerantes ou alérgicos à varfarina e pacientes com impossibilidade de fazer o controle laboratorial (NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE, 2012).

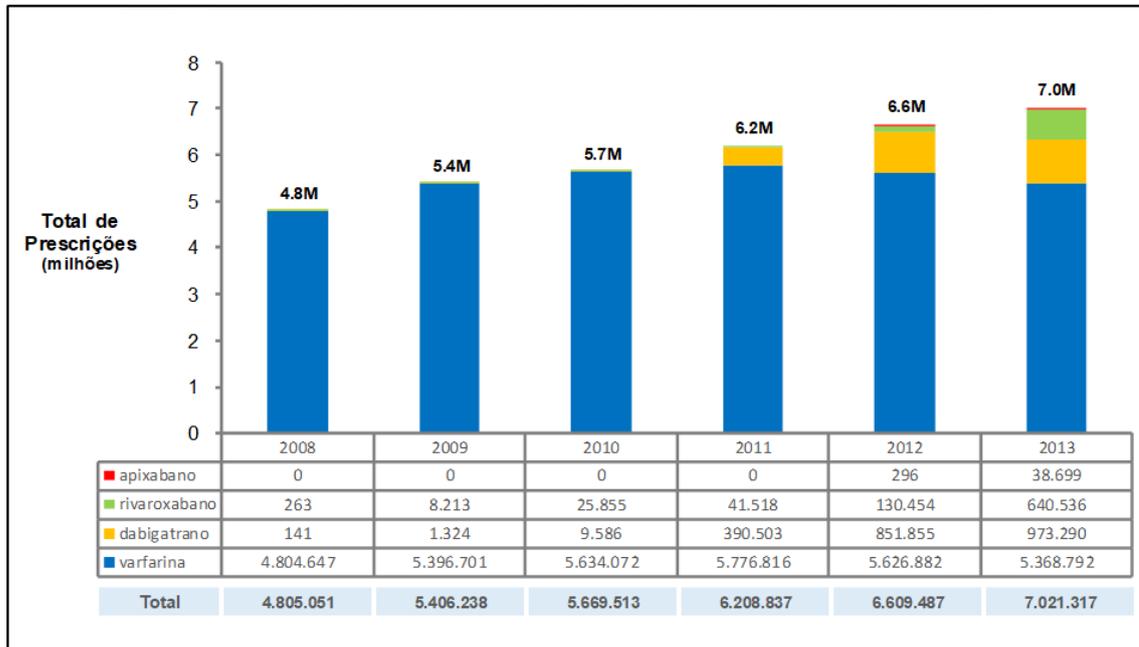
No nosso país houve recentemente proposta da incorporação dos NOACs junto a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (Conitec) do SUS do Ministério da Saúde sendo feita a seguinte recomendação:

Os membros da CONITEC presentes na 38ª reunião do plenário do dia 05 e 06/08/2015 apreciaram a proposta de incorporação de anticoagulação em pacientes com fibrilação atrial não valvar. Trata-se da avaliação dos estudos existentes sobre os novos medicamentos anticoagulantes na prevenção de acidente vascular cerebral (AVC) isquêmico em pacientes com fibrilação atrial crônica não valvar. As evidências científicas disponíveis na literatura sobre a eficácia e segurança dos novos medicamentos (apixabana, dabigatrana e rivaroxabana) se resumem a 3 ensaios clínicos randomizados duplo cego de não inferioridade comparada à varfarina, sendo um ECR para cada um dos novos medicamentos. Todos são estudos pivotais (que embasaram os registros de comercialização desses produtos), pois comprovaram que os novos medicamentos são não inferiores à varfarina. Considerou-se que não é viável assumir eficácia superior a partir de um estudo de não inferioridade. Os membros da CONITEC presentes deliberaram por unanimidade recomendar a não incorporação da apixabana, rivaroxabana e dabigatrana para prevenção de Acidente Vascular Cerebral em pacientes com Fibrilação Atrial crônica não valvar no SUS. A matéria foi disponibilizada em Consulta Pública. As contribuições da consulta pública não apresentaram novas evidências que justificassem alteração do parecer inicial. (BRASIL, 2016a, p. 24).

Estudo realizado no Canadá analisou o número total de prescrições de anticoagulantes orais, que aumentou significativamente de 4,8 para 7 milhões de 2008 a 2013. Com advento dos NOACs, a proporção das prescrições totais atribuíveis à varfarina diminuiu de 99% para 67% neste período, conforme observado no Gráfico 6 (WEITZ *et al.*, 2015). O aumento na prescrição dos NOACs

foi provavelmente influenciado pelas diretrizes locais que indicaram estas drogas como opção preferencial à varfarina em muitos pacientes além da ampliação do seu uso na profilaxia e tratamento de trombose venosa profunda e embolia pulmonar.

Gráfico 6 – Tendências das prescrições de anticoagulantes orais para FA no Canadá



Fonte: Adaptado de Weitz *et al.* (2015)

A utilização mais ampla dos NOACs poderia levar a um aumento significativo dos pacientes em tratamento anticoagulante, muitos dos quais não receberiam qualquer tratamento devido às limitações dos AVK. Por outro lado, por serem terapêutica mais caras acarretam um maior peso em termos de custos para o sistema de saúde e para os usuários. Frente a um sistema de saúde cada vez mais exigente na contenção de custos aliada à otimização da terapêutica, a avaliação de novas tecnologias através de análises econômicas são ferramentas essenciais na avaliação destes medicamentos (DRUMMOND *et al.*, 2005).

## 2.2 AVALIAÇÃO TECNOLÓGICA EM SAÚDE

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), o envelhecimento populacional é, hoje, um fenômeno mundial. Isto significa um crescimento mais elevado da população idosa com relação aos demais grupos etários e, naturalmente acompanhado por maior prevalência de doenças crônicas não transmissíveis,

principalmente cardiovasculares (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2015). A mesma tendência se repete no Brasil, onde a expectativa de vida era de 45,5 anos, em 1940, chegando aos 74,9 anos, em 2014. Para 2050, o patamar projetado é de 81,3 anos (INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA, 2008). Tamanho avanço nos anos de vida da população é devido às melhorias nas condições de vida e da assistência à saúde (INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA, 2008).

Com o avanço da ciência, novas tecnologias em saúde, o que inclui os medicamentos, materiais médicos, equipamentos hospitalares, métodos diagnósticos e procedimentos técnicos estão sendo desenvolvidas para prover qualidade de vida aos pacientes. Entretanto, estas tecnologias possuem um alto custo agregado para a sua produção (BRASIL, 2009). Muitas vezes as novas tecnologias são incorporadas de modo acelerado e com poucas evidências acerca de sua segurança, eficácia e custo-efetividade em razão de pressões diversas (BRASIL, 2009). Somando o fato de a população viver cada vez mais – e, por essa razão, demandar mais serviços de saúde – e dos tratamentos das doenças serem constituídos de tecnologias cada vez mais caras, a segunda década do século XXI está sendo caracterizada pela preocupação com a sustentabilidade dos sistemas de saúde, em que a capacidade de se manter benefícios em saúde ao longo do tempo é determinante para qualidade da atenção (BRASIL, 2014).

Além disso, nos países em desenvolvimento, como o Brasil, o processo de transição demográfica e epidemiológica, provocado pelo envelhecimento da população consequente ao aumento da expectativa de vida e à redução das taxas de fecundidade, não se completou e as doenças infecciosas e parasitárias persistiram simultaneamente ao surgimento das doenças crônico-degenerativas e de causas externas (COSTA, A. J. L.; KALE; VERMELHO, 2009).

As despesas do Ministério da Saúde (MS) com a compra de medicamentos cresceram 53% entre 2011 e 2014 e já consomem quase 14% do orçamento federal do SUS, equivalente ao dobro da inflação no período. Além do gasto crescente com a aquisição de medicamentos, o governo tem se preocupado com o aumento no número de ações judiciais reivindicando tecnologias ainda não incorporadas ao sistema de saúde. Entre 2011 e 2014, os gastos do MS com a compra de medicamentos por mandados judiciais passou de R\$ 218,5 milhões para R\$ 722,9 milhões, alta de 230% (CAMBRICOLI, 2014).

As Avaliações de Tecnologias em Saúde (ATS) surgiram nos últimos 35 anos como resposta à exagerada oferta de tecnologias médicas e do aumento dos custos em saúde, sem o respectivo crescimento do aporte financeiro para sustentar esse sistema. As tecnologias em saúde incluem

[...] medicamentos, equipamentos, procedimentos técnicos, sistemas organizacionais, educacionais, de informação e de suporte, e os programas e protocolos assistenciais, por meio dos quais a atenção e os cuidados em saúde são prestados à população. (BRASIL, 2006b apud BRASIL, 2009, p. 11).

A ATS é uma área multidisciplinar de estudos, baseada em critérios de efetividade, custo, risco ou impacto do seu uso, segurança e, inclusive, critérios éticos, que fornece subsídios para o processo de tomada de decisão no que se refere ao impacto da inclusão de uma nova tecnologia ou mudança na tecnologia já em uso e avaliação de sua necessidade (BRASIL, 2009).

No âmbito da saúde, é comum nos depararmos com mais de uma alternativa possível para tratar uma doença ou condição, e a escolha da melhor alternativa nem sempre é óbvia. É nesse contexto que se destacam as avaliações econômicas de saúde como auxiliares no processo de tomada de decisão. Os estudos de avaliações econômica em saúde é um campo da ATS em que se pode selecionar entre diferentes intervenções, as alternativas que proporcionam os maiores benefícios clínicos a um menor custo (BRASIL, 2014).

As ATS ocorrem com intensidade diferenciada entre os países e parece estar associado aos mecanismos de financiamento e provimento desses serviços em cada país (ANDRADE *et al.*, 2011). Portanto, o papel do Estado na regulamentação da oferta de serviços de saúde é fundamental.

A criação do SUS, a partir da Constituição de 1988 (BRASIL, 2015a), promoveu uma nova compreensão no processo saúde-doença, redefiniu o vínculo entre os serviços de saúde e seus usuários, numa combinação que envolve a promoção da saúde, a prevenção de doenças e a atenção curativa. Entre as atribuições do SUS estão o direito à saúde a todos os brasileiros como um dever do Estado, garantida por meio de um sistema universal, com cuidado integral e equitativo (BRASIL, 1990). Embora gasto privado em saúde, 58.4%, como porcentagem do gasto total em saúde seja maior que o gasto público, 41.6%, a

grande maioria de população brasileira (75%) dependente exclusivamente do SUS (PAIM *et al.*, 2011).

Atualmente, os gestores do SUS se deparam com grandes desafios representados pela crescente inovação tecnológica em ritmos exponenciais, o aumento proporcional nos gastos de saúde, a restrição de recursos no orçamento, a pressão da indústria, da mídia e dos profissionais de saúde, a demanda de usuários por direitos pautada nos princípios de integralidade e universalidade do SUS, e a consequente judicialização da saúde (GUIMARÃES, R., 2014).

A pressão pela incorporação dos NOACs ao SUS vem sendo observada em nosso país, principalmente através das demandas judiciais, como é o caso da rivaroxabana, no nosso meio (MUNCK, 2014).

Se por um lado, as decisões judiciais visam garantir o direito à saúde e o acesso aos medicamentos, por outro implicam em decisões de alocação de recursos que podem contradizer o princípio da equidade, pois para atender a demandas judiciais, muitas vezes ocorre o investimento de grande montante financeiro na assistência à saúde que favorece poucos indivíduos em detrimento de muitos outros (PEPE *et al.*, 2010).

No país, depois de 25 anos de SUS, percebeu-se também que o princípio da integralidade do cuidado precisava ser reinterpretado, à luz da sustentabilidade do sistema. Em 28 de abril de 2011, foi promulgada a Lei nº 12.401, de 28 de abril de 2011 (BRASIL, 2011) que reforça a necessidade de protocolos clínicos, de evidências científicas sobre a eficácia, a efetividade e a segurança do medicamento, e por fim, de avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias existentes para incorporação no SUS. Esta lei define que o Ministério da Saúde assessorado pela Conitec, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolos clínicos ou de diretrizes terapêuticas.

A missão da Conitec é analisar as solicitações de incorporação de tecnologias, em consonância com as necessidades sociais de saúde e de gestão do SUS de acordo com as evidências científicas disponíveis através de revisões sistemáticas da literatura, estudos de avaliação econômica e impacto orçamentário e recomendar ao Ministério da Saúde a incorporação ou não de tecnologias (BRASIL, 2011).

A revisão sistemática é um tipo de estudo secundário que reúne, avalia e sintetiza todos os estudos primários relevantes e de boa qualidade metodológica sobre uma determinada questão clínica. Utiliza metodologia explícita, clara e transparente e facilita a elaboração de diretrizes e protocolos clínicos, sendo extremamente útil para os tomadores de decisão, sejam gestores, médicos assistenciais ou pesquisadores. Os resultados de revisões sistemáticas recebem o maior grau de recomendação (nível A), tendo o maior nível de evidência disponível na literatura, seguido dos ensaios clínicos e estudos de coorte (BRASIL, 2012).

A metanálise, que é uma análise estatística que combina os resultados de estudos independentes gerando uma estimativa de efeito, pode ou não acompanhar uma revisão sistemática (BRASIL, 2012). Ambos os métodos estão fundamentados no movimento de medicina baseada em evidências (MBE). A MBE depende da interação entre a experiência clínica, os valores e as preferências dos pacientes e a melhor evidência científica disponível. Esses três aspectos têm como princípio a garantia da boa prática médica (NITA *et al.*, 2010).

As revisões sistemáticas de eficácia baseadas em evidências clínicas e metanálises, porém, em alguns casos não apresentam informações suficientes que permitam identificar entre as tecnologias efetivas, que geram o maior benefício em saúde ou financeiro por quantidade de recurso utilizado (CARANDE-KULLIS *et al.*, 2000).

Uma forma de considerar os aspectos econômicos juntamente com os de efetividade é a realização de estudos de avaliação econômica para apoiar a tomada de decisão e que objetivam identificar, medir, valorar e comparar os custos e as consequências de intervenções alternativas, e envolvem além da revisão sistemática de estudos econômicos, o uso de um modelo de decisão em que as probabilidades de eventos ocorrerem ao longo do processo de assistência e seus custos são incluídos (AKERS *et al.*, 2009; DRUMMOND *et al.*, 2005; VIANNA; CAETANO, 2005).

### **2.2.1 Custos**

Um dos principais conceitos incorporados em estudos de avaliação econômica é o de custo de oportunidade. Considerando um cenário em que os recursos são escassos o processo de produção em saúde passa a ser um processo

de escolha. Nesse sentido, os recursos utilizados em uma intervenção não estarão mais disponíveis para serem usados em outras opções. Os custos de oportunidade são os recursos monetários não ganhos decorrentes da perda de oportunidade de investir em outras intervenções que resultariam em resultados mais benéficos para a sociedade (DRUMMOND *et al.*, 2005).

Os custos são usualmente classificados em quatro categorias: custos diretos médicos, custos diretos não médicos, custos indiretos e custo intangíveis.

Os custos diretos médicos estão relacionados aos recursos médicos utilizados diretamente para o cuidado em saúde. São, portanto, custos relacionados a medicamentos, exames, consultas, hospitalizações e serviços de emergência (RASCATI, 2010). Os custos diretos não médicos são os custos de responsabilidade dos pacientes e das famílias, entre eles transporte, hospedagem e comunicação, mas relacionados ao tratamento.

Custos indiretos são oriundos da perda de capacidade produtiva do indivíduo frente ao processo de adoecimento ou mortalidade precoce (RASCATI, 2010; SECOLI *et al.*, 2005). Por último, os custos intangíveis são custos relacionados à dor, sofrimento, ansiedade, fadiga, provocados pela doença ou pelo seu tratamento. Apesar de importante para o usuário, são custos de difícil mensuração (RASCATI, 2010).

A estimativa dos custos, segundo as diretrizes do MS (BRASIL, 2014) compreende três etapas: (1<sup>a</sup>) a identificação dos custos relevantes à avaliação; (2<sup>a</sup>) a mensuração dos recursos usados; e (3<sup>a</sup>) valoração dos recursos.

Quando a perspectiva de análise for do SUS, devem ser incluídos todos os custos diretos médicos envolvidos no cuidado prestado pelo sistema de saúde. A utilização de recursos em cada estado de saúde deve ser representada em uma função de produção que mostre os custos gerados pela utilização de recursos nas estratégias analisadas. Todos os custos correntes e futuros de cada intervenção, apropriados para o horizonte temporal escolhido, devem ser incluídos nas análises realizadas.

A mensuração dos recursos usados, por exemplo, para estimar custos de hospitalizações pode ser feita utilizando-se três técnicas: (a) microcusteio (*microcosting* ou *bottom-up*. Em português, técnica *de baixo para cima*); (b) macrocusteio (*gross-costing* ou *top-down* – ou técnica *de cima para baixo*, em português) e (c) técnica mista.

O microcusteio é o método mais preciso de estimativas de custos hospitalares. Esse envolve a coleta de informações sobre o uso de recursos para cada componente da intervenção e/ou hospitalização para estimar e comparar alternativas de tratamento. O microcusteio costuma utilizar a análise de prontuários dos pacientes para determinar que serviços específicos foram utilizados e atribuir custos a cada serviço (RASCATI, 2010).

O macrocusteio pode ser feito a partir de bancos de dados administrativos ou alguma outra fonte de dados secundários. No caso de estudos realizados no âmbito do SUS, o sítio eletrônico do Datasus oferece informações de valores pagos aos prestadores, como, por exemplo, valor médio da AIH (autorização de internação hospitalar) por determinado procedimento ou grupo de diagnósticos. Estes bancos de dados muitas vezes carecem de detalhamento quanto a todos os recursos de saúde utilizados (dentre medicamentos, materiais médicos e outros insumos). Embora isso não caracterize os custos de forma adequada, constituindo-se os valores reembolsados e não os valores reais dos recursos de saúde utilizados, geralmente são utilizados em quase todos os estudos realizados no país (BRASIL, 2014).

Ainda para levantamento de dados sobre recursos utilizados no tratamento de uma determinada doença, como valores de consultas e exames, o Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos (SIGTAP) fornece informações referentes aos procedimentos e OPM (órteses, próteses e materiais) do SUS. A estimativa dos custos dos medicamentos pode ser feita através do Banco de Preços da Câmara de Medicamentos (CMED) da Anvisa, do Banco de Preços em Saúde do Ministério da Saúde ou do Banco de Preços das secretarias estaduais e municipais de saúde. Pode-se ainda utilizar o Brasíndice como alternativa para se consultar o preço de medicamentos de venda liberada ao comércio (BRASIL, 2014).

### **2.2.2 Perspectiva**

Para se estabelecer quais são os custos importantes serão mensurados, a perspectiva do estudo deve ser determinada. O termo econômico *perspectiva* descreve de quem são os custos relevantes com base no propósito do estudo (RASCATI, 2010).

Dentre as perspectivas existentes, podem-se mencionar as seguintes como mais relevantes: a perspectiva do sistema de saúde como o SUS como comprador de serviços; a perspectiva de um órgão prestador de serviços de saúde, seja ele público ou privado, e a perspectiva da sociedade como um todo.

Sendo assim, a perspectiva do SUS pode ser adotada sob duas óticas. Uma referindo-se ao SUS como órgão comprador de serviços de saúde, e a outra como prestador de serviços de saúde. No primeiro caso, são considerados todos os custos médicos diretos cobertos pelo sistema público, sendo, portanto, computados os custos relacionados ao repasse de recursos para a compra de serviços prestados por hospitais e outros serviços de saúde. Por outro lado, quando a perspectiva adotada é a do SUS como órgão prestador de serviços de saúde, os custos advêm dos insumos efetivamente utilizados na produção dos serviços ou procedimentos (BRASIL, 2014).

A perspectiva da sociedade é mais abrangente, pois leva em consideração todos os custos diretos da produção do serviço e dos tempos perdidos pelos pacientes e seus familiares além dos custos indiretos relacionados à perda de produtividade, morte prematura e gastos previdenciários. Esta perspectiva apresenta, assim, o ponto de vista da sociedade como um todo, sendo a mais adequada para uma análise econômica (BRASIL, 2014). Todavia, a maioria das análises não a utilizam devido à dificuldade em se medirem todos os custos mencionados (RASCATI, 2010).

Nos casos em que o principal interesse é estabelecer os custos gerais entre duas alternativas terapêuticas onde existem diferenças apenas entre os custos diretos médicos, seria desnecessário avaliar os demais custos. Para que estudos de custo-efetividade sejam comparáveis, o ideal é que a mesma perspectiva seja adotada (BRASIL, 2014).

As estimativas de custos devem ser apresentadas para um determinado ano, sendo necessário o ajuste pela passagem do tempo: no caso de custos que serão incorridos no futuro, deve-se aplicar uma taxa de desconto para trazê-los ao valor presente; no caso de custos realizados no passado, deve-se corrigi-los pela taxa de inflação, para trazê-los ao valor real, sendo, pois necessária uma padronização. Para aumentar a comparabilidade dos estudos no Brasil, sugere-se padronizar as taxas de desconto em 5% ao ano e na análise de sensibilidade aplicar diferentes

taxas de desconto para se determinar se houve mudança nos resultados (BRASIL, 2014).

### 2.2.3 Avaliações econômicas

A avaliação da efetividade clínica de uma nova intervenção na assistência à saúde, inclusive de medicamentos, é de grande importância para se definir seu papel na prática clínica. Contudo, novas intervenções podem oferecer apenas uma vantagem pequena ou nenhuma vantagem em comparação ao tratamento existente, em geral a um custo maior. No caso de intervenções farmacêuticas, a farmacoeconomia tenta medir se o benefício adicionado por uma intervenção compensa o custo adicionado. Tomadores de decisão dos sistemas da saúde podem utilizar esses métodos para avaliar e comparar custos totais de alternativas de tratamento e os desfechos relacionados a essas alternativas (RASCATI, 2010).

As análises econômicas podem ser primeiramente classificadas entre parciais ou completas. Para que uma análise seja considerada completa, é necessária a comparação entre custos e desfechos em saúde de pelo menos duas alternativas concorrentes (BRASIL, 2014).

Assim podem-se citar quatro tipos de análises econômicas completas: custo-minimização, custo-benefício, custo-efetividade e custo-utilidade, que diferem entre si em relação à forma de mensuração dos desfechos. Como análises incompletas, destacam-se as do tipo *custo da doença e comparação de custos* (RASCATI, 2010).

Quando a comparação entre duas alternativas não é realizada, mas os custos e as consequências são avaliados, estamos diante de uma descrição de custos e resultados. Por outro lado, quando é feita a comparação entre as alternativas, mas somente os custos são analisados, chamamos de análise de custo (CASTRO, 2002). Na farmacoeconomia, esse tipo de análise envolve apenas a identificação dos custos diretos relacionados à aquisição de medicamentos ou terapia não sendo, portanto, considerada uma análise econômica completa (LOURENÇO; SILVA, V., 2008).

Quando a análise de custo é do tipo “custo da doença”, todos os recursos utilizados em determinada doença são estimados e quantificados. São estudos importantes já que informam quanto uma sociedade está gastando em determinada doença e quanto poderia ser poupado caso ela fosse controlada, sendo considerada

uma análise necessária não só para tomada de decisão em termos de priorização dos recursos, mas também para verificar o impacto da implantação de ações e programas de saúde (BALBINOTTO NETO; SILVA, E. N., 2008).

A análise de custo-minimização (ACM) é a forma mais simples de avaliação econômica em saúde, em que somente os custos são comparados, pois se pressupõe que os desfechos das alternativas comparáveis sejam iguais (RASCATI, 2010). Por este motivo, a aplicação desse tipo de análise também é limitada, visto que são raras as intervenções com desfechos em saúde idênticos. Na farmacoeconomia sua importância reside, por exemplo, na comparação entre diferentes medicamentos genéricos de um mesmo princípio ativo, pois, nesse caso, os efeitos são semelhantes, podendo-se optar pelo de menor custo (GUIMARÃES, H. P. *et al.*, 2007).

Na análise de custo-benefício (ACB) um valor monetário é atribuído aos benefícios de saúde ganhos e, portanto, os custos e os desfechos são medidos em unidades monetárias (RASCATI, 2010). Seu objetivo é avaliar se uma opção é ou não vantajosa em termos econômicos, de forma a determinar qual programa ou intervenção possui maior benefício em termos sociais. Permite comparação de vários estudos de uma série de programas, em diferentes áreas da assistência à saúde, pois todos são mensurados na mesma unidade de valor. No entanto, essa análise pode ignorar importantes benefícios em saúde, cujos valores em termos monetários são de difícil mensuração, como, por exemplo, sofrimento, morte e ansiedade (HAYCOX, 2009).

Nas análises de custo-efetividade (ACE) os custos são medidos em termos monetários, e utilizam-se desfechos concretos da prática clínica como curas e vidas salvas. Neste caso, o principal objetivo é avaliar o impacto de diferentes alternativas, buscando-se identificar a opção que traz melhores benefícios ao menor custo possível. Os resultados da análise de custo-efetividade são expressos por uma razão, onde o numerador é o custo e o denominador é a efetividade, ou seja, indicam o custo por unidade clínica de sucesso (SECOLI *et al.*, 2010). A grande aplicabilidade de um estudo de custo-efetividade é a comparação entre alternativas de intervenção que competem entre si, mas que não podem ser executadas concomitantemente, devido principalmente ao problema de custo. A principal limitação deste tipo de análise é que os desfechos das alternativas comparadas são

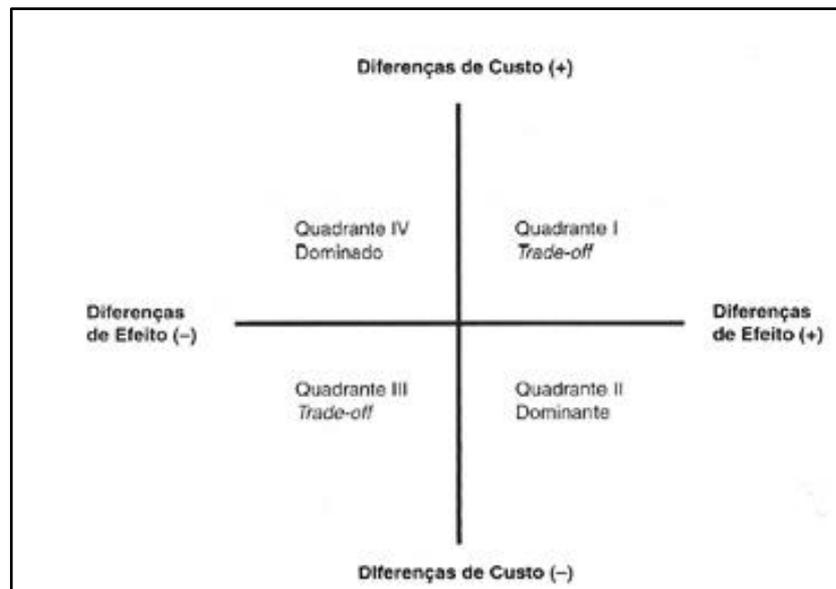
medidos pelas mesmas unidades clínicas, não sendo possível, portanto, comparar produtos farmacêuticos utilizados para diferentes doenças (RASCATI, 2010).

Para cálculo da razão de custo-efetividade incremental (RCEI) (Figura 4), utiliza-se uma equação que equivale à razão entre a diferença dos custos e a diferença entre os desfechos (RASCATI, 2010).

$$RCEI = \frac{\text{custo 1} - \text{custo 2}}{\text{efetividade 1} - \text{efetividade 2}} \quad (1)$$

Se os cálculos incrementais produzirem resultados negativos, isso indicará que um dos tratamentos que estão sendo comparados é tanto mais efetivo, quanto mais barato. Chamado de opção dominante em relação à outra terapia chamada de dominada. A fácil visualização desse conceito pode ser representada por meio de um plano de custo efetividade. Um ponto é colocado no plano para cada alternativa ao fator padrão de comparação para indicar o quanto ele custa a mais ou a menos em relação ao ponto de partida (eixo y) e o quanto ele é mais ou menos efetivo que o ponto de partida (eixo x). Se a alternativa for mais cara e mais efetiva que o fator padrão, esse ponto cairá no quadrante I. Esta é uma situação de escolha conflitante (*trade-off*) pelo tomador de decisão que deverá decidir se a efetividade maior compensa o custo maior. Se uma alternativa for mais barata e mais efetiva, o ponto cairá no quadrante II e a alternativa seria dominante comparada ao tratamento padrão. Se a alternativa for mais barata e menos efetiva, o ponto cairá no quadrante III, e novamente deve-se avaliar se a economia de custos da alternativa justifica uma perda de efetividade (*trade-off*). Se a alternativa for mais cara e menos efetiva o ponto cairá no quadrante IV e essa alternativa será dominada pelo tratamento padrão (RASCATI, 2010), como visto na Figura 3.

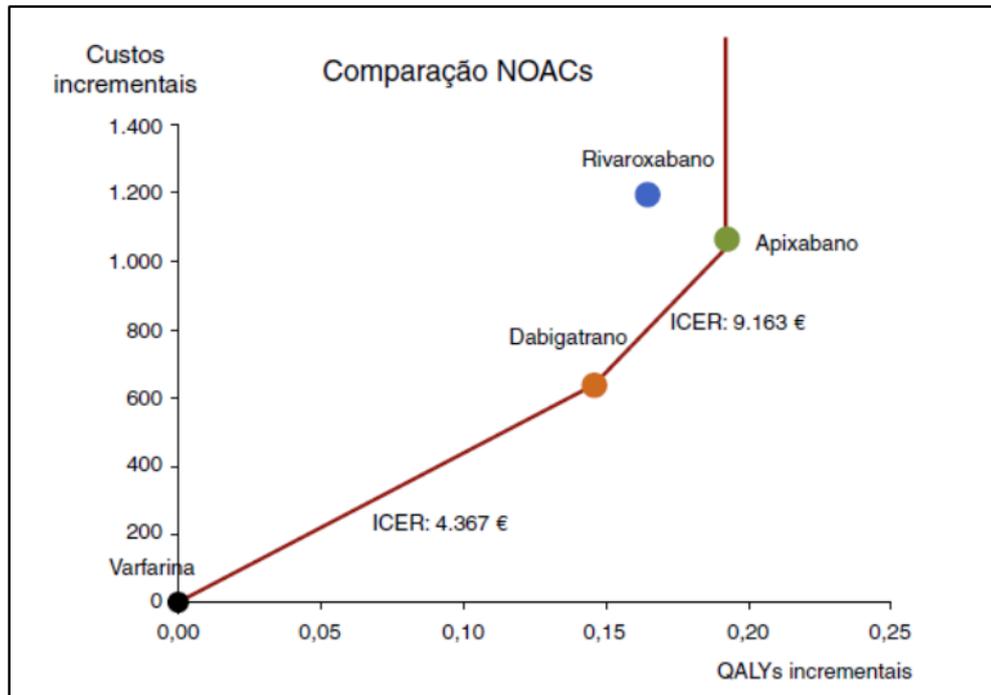
Figura 3 – Plano de custo-efetividade



Fonte: Rascati (2010, p. 72)

Outra representação da ACE, quando várias opções de tratamento são comparadas, é a chamada *fronteira da eficiência de custo-efetividade*. No plano de custo-efetividade onde as abscissas representam as diferenças de efetividade, medidas por anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ) ou no inglês QALYs – *quality-adjusted life years* e as ordenadas as diferenças de custos o tratamento padrão é colocado na origem e todas as outras alternativas de tratamento são representadas no plano comparado ao padrão. As alternativas de tratamento são consideradas dominadas se tiverem custos mais altos e menos efetividade em relação às outras opções. Assim pode-se traçar segmentos de reta conectando as alternativas de tratamento não dominadas e a linha que une estas alternativas representa a fronteira da eficiência. A inclinação da reta em cada segmento corresponde à RCEI entre os pontos. Construída desta maneira qualquer alternativa que esteja acima (maiores custos) e à esquerda (menor efetividade) é considerada dominada por uma ou mais opções de tratamento situada na fronteira de eficiência (BRIGGS et. al., 2006), como exemplificado no Gráfico 7.

Gráfico 7 – Exemplo de representação da fronteira da eficiência de custo-efetividade na comparação de custos incrementais e efetividade dos NOACs em relação à varfarina



Fonte: J. Costa *et al.* (2015, p. 733)

A escolha de uma nova tecnologia está ligada ao valor que a sociedade se dispõe a pagar por um ganho adicional de saúde (*threshold*), ou limite de disposição a pagar (LDP). Diferentes países definiram seu LDP de custo-efetividade que variam por exemplo, no Reino Unido entre £ 20.000 e £ 30.000 (US\$ 30.000 a 45.000) por AVAQ a AU\$ 69,900 (US\$ 51.000) por AVAQ na Austrália. Os valores encontrados nas análises de custo-efetividade seriam, então, comparados com estes limiares, de modo que, abaixo destes, a alternativa seria economicamente atrativa (GUIMARÃES, H. P. *et al.*, 2007). Outros países como Bélgica e Alemanha propõe a metodologia, já citada, da “fronteira da eficiência” onde a ACE parte sempre da intervenção atualmente em uso e mais custo-efetiva para determinado cenário clínico e recomenda-se incorporar novas intervenções que tenham RCEI similar ou mais favorável do que a intervenção padrão. No Brasil, ainda não existe um valor de LDP recomendado. A Organização Mundial de Saúde recomenda o valor de três vezes o Produto Interno Bruto (PIB) per capita de onde foi realizada a pesquisa como limite de custo-efetividade (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2011). O PIB per capita do Brasil de 2015 foi de R\$ 28.876,00, o que tornaria os valores abaixo de

R\$ 86.876,00 (US\$ 22.135,00) por AVAQ custo-efetivos no país (INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA, c2016).

As diretrizes do MS (BRASIL, 2014) recomendam que os estudos sejam realizados para avaliação de faixas de limiares incluindo o valor de uma a três vezes o PIB per capita do país por AVAQ e que cada caso seja analisado em sua especificidade e disponibilidade orçamentária do tomador de decisão, mas tentando-se manter certa homogeneidade nas incorporações de tecnologias.

Como mencionado, existem limitações na utilização da RCEI para a tomada de decisão principalmente quando há pouca diferença de efetividade entre as alternativas de tratamento. Por isto surgiu uma técnica mais nova, chamada de Benefício Monetário Líquido (BML) ou em inglês *Net Monetary Benefit* (NMB) que poderá superar algumas dessas limitações. O BML é um método que pode ser usado para determinar qual a estratégia mais custofetiva e é baseada na combinação de custo, efetividade e limiar de disponibilidade para pagar. O BML corresponde ao benefício proporcionado por uma tecnologia (E) em termos de medida de efetividade (AVAQ), multiplicado pelo limiar de disposição a pagar ( $\lambda$ ), subtraído pelo custo total da tecnologia em análise (C), como visto na equação 2.

$$\text{BML} = (E \times \lambda) - C \quad (2)$$

Esta equação evidencia o quanto seria economizado ou gasto para se utilizar a tecnologia, ou seja, possibilita quantificar o benefício líquido em termos monetários para cada estratégia. Se o BML for positivo, a intervenção é considerada efetiva em termos de custo. Se for negativo, ela não será efetiva em termos de custos. Portanto é considerado um método melhor, comparado ao RCEI, para se determinar a custo-efetividade quando há pouca diferença na efetividade (RASCATI, 2010).

### 2.2.3.1 *Análise de custo-utilidade*

A análise de custo-utilidade (ACU) é definida por Drummond e outros (1997) como um tipo especial de análise custo-efetividade. A diferença está na forma de se medirem os desfechos de efetividade, que, nesse caso, são mensurados em termos de qualidade de vida, geralmente anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ) ou

no inglês QALYs – *quality-adjusted life years*, obtidos através de índices de utilidade de estados de saúde (utilities) para ponderar os anos de sobrevida.

A importância da avaliação de qualidade de vida (QV) aumentou de modo expressivo durante os últimos 50 anos. O maior propósito deste tipo de avaliação é o de medir o impacto funcional e subjetivo das doenças crônicas e seu tratamento na vida dos indivíduos afetados (BRASIL, 2014).

Recentemente, houve também a incorporação deste tipo de desfecho nas avaliações de tecnologias em saúde e nos processos de tomada de decisão em políticas públicas. A literatura vem advogando o uso da QV como uma medida dos benefícios trazidos pelos gastos em saúde e para avaliar a estrutura e o processo da assistência à saúde de uma população. Na área da economia da saúde, a medida de QV vem sendo recomendada por diretrizes internacionais (SANDERS *et al.*, 2016)) e por agências internacionais de avaliação de tecnologias em saúde, a exemplo do *National Institute for Health and Care Excellence* (2010), do Reino Unido, como a medida de desfecho em saúde a ser utilizada em estudos de avaliação econômica e é o tipo de estudo indicado como preferencial pelas diretrizes do MS (BRASIL, 2014).

AVAQ é uma unidade bidimensional do bem-estar, que ajusta os anos de vida (sobrevida) de acordo com a utilidade considerada para determinada qualidade de vida (BRASIL, 2014).

Os instrumentos para medir preferências por estados de saúde podem ser divididos em dois grandes grupos: técnicas diretas e indiretas. Na abordagem direta, os valores são obtidos diretamente da escala de medida sem realizar nenhuma transformação. Já nas medidas indiretas, o indivíduo é instruído a responder um questionário e os valores das respostas a este questionário são convertidos em índices de utilidade (DRUMMOND *et al.*, 1997).

As utilidades podem ser determinadas de forma direta pelo uso das seguintes técnicas:

- a) *Rating Scale* – RS (escala de pontuação): em uma linha se pretende ordenar os estados de saúde por preferência. Os intervalos entre as marcações correspondem às diferenças entre as preferências;
- b) *Standard Gamble*- SG (escolha pela chance): é um jogo no qual se atribuem probabilidades a duas situações de saúde. Essas probabilidades variam junto com o tempo de sobrevida até que o indivíduo fique

indiferente entre as duas. Este ponto demonstra a preferência do estado de saúde do indivíduo;

- c) *Time trade off* – TTO (escolha pelo tempo): aplica-se novamente um teste em que se espera do entrevistado uma indiferença entre um tempo em saúde perfeita e um tempo maior no atual estado em que está. Desse modo, espera-se conseguir um valor específico de preferência (utilidade neste caso).

Os métodos diretos descritos acima para medida de preferências são instrumentos complexos e que consomem tempo, tornando sua aplicação prática difícil. Neste contexto, surgiram os métodos indiretos, as chamadas medidas baseadas em preferências. Neste caso, os indivíduos respondem ao questionário e as respostas são transformadas em índices de utilidade por meio de algoritmos.

Os quatro instrumentos baseados em preferências mais amplamente utilizados mundialmente são o *Quality of Well-Being* (QWB), o *Health Utility Index* (HUI), o EQ-5D, do grupo EuroQol e o SF-6D. Tem sido reconhecido na literatura que as preferências de indivíduos por estados de saúde podem diferir de uma cultura para outra sendo recomendável que cada país tenha sua própria tabela de valores de índices de utilidade para construção dos algoritmos (BRASIL, 2014).

Em grande parte das análises econômicas realizadas por grupos de pesquisa, não há disponibilidade de dados primários em relação a índices de utilidade, sendo necessária a utilização de informação da literatura. Neste caso deve-se priorizar índices de utilidade coletados em populações semelhantes à população considerada no estudo e agregar apenas índices de utilidade que foram aferidos pelo mesmo instrumento uma vez que a literatura vem demonstrando que os valores de utilidade não são os mesmos para um mesmo estado de saúde quando são gerados por instrumentos diferentes (BRASIL, 2014).

As AVAQs ou QALY baseiam-se em uma escala de 0 a 1, pela qual o usuário poderá se classificar diante de uma ou múltiplas condições de saúde ou estados da doença. De acordo com essa escala, 0 significa morte e 1 significa saúde perfeita. Após definidas as utilidades, elas são multiplicadas pela sobrevida permitida por cada opção de tratamento em comparação (RASCATI, 2010).

O resultado da ACU é apresentado pela razão entre custo e anos de vida ajustados pela qualidade (SECOLI *et al.*, 2005). Assim como ACE, na ACU podem-se calcular tanto razão de custo utilidade (RCU), como a razão de custo utilidade

incremental (RCUI), estimando os custos adicionais do benefício extra de um tratamento (BRASIL, 2014).

$$RCU = \frac{\text{custo}}{\text{utilidade}} \quad (3)$$

$$RCUI = \frac{\text{custo 2} - \text{custo 1}}{\text{utilidade 2} - \text{utilidade 1}} \quad (4)$$

Embora a medida da qualidade de vida seja uma vantagem dessa análise, visto que favorece a comparação de diferentes tipos de desfechos de interesse, a utilidade não é considerada uma medida precisa, como é o caso das unidades naturais de saúde, como redução da PA ou dos níveis de colesterol, dentre outras (RASCATI, 2010). No entanto, possui grande importância no caso das doenças crônicas, cujo tratamento contínuo e prolongado interfere diretamente no cotidiano dos usuários.

Os estudos de avaliação econômica também podem ser classificados quanto à utilização em dois tipos:

- a) Avaliações econômicas empíricas, baseadas exclusivamente em dados primários de consumo de recursos e de desfechos em saúde (dados coletados diretamente de bases de dados administrativas, séries de casos, estudos observacionais ou ensaios clínicos);
- b) Avaliações econômicas baseadas em modelagem computadorizada, nos quais dados provenientes de muitas fontes (como dados primários de ECR e revisões sistemáticas) são integrados em modelos de decisão (como árvores de decisão e coortes simuladas de Markov) a fim de oferecer estimativas mais robustas das reais relações de custo-efetividade existentes e do grau de incerteza dos valores obtidos.

Cada vez mais as avaliações econômicas baseadas em modelagem têm se firmado como método de eleição nas avaliações das tecnologias em saúde (BRASIL, 2014).

#### 2.2.4 O Modelo de decisão

Um modelo é uma forma de representação simplificada e abstrata da realidade capaz de simular de forma analítica o impacto de um ou mais fatores no resultado esperado. Nele estão contidas de maneira simplificada informações essenciais ao processo de tomada de decisão (BRASIL, 2014).

A escolha certa de um modelo depende das características do estudo, principalmente, seu objetivo. Estando a questão principal do estudo definida, pode-se determinar se o desenvolvimento de uma modelagem é a melhor maneira de se responder ao problema e definir a técnica mais apropriada a se utilizar (BRASIL, 2014).

As diretrizes do MS (BRASIL, 2014) recomendam como primeiro passo para a operacionalização desse tipo de estudo a problematização, que compreende a descrição da doença em termos clínicos e epidemiológicos e os seus impactos nas questões sociais e econômicas. A descrição da história natural da doença e de sua evolução prognóstica contribui com elementos importantes para o embasamento do modelo de decisão a ser utilizado, uma vez que esses direcionam o planejamento das ações clínicas e das estratégias de intervenções que serão consideradas no modelo (SANCHO; DAIN, 2008).

Portanto, de acordo com estas recomendações (BRASIL, 2014) um estudo de avaliação econômica deve apresentar: uma questão de estudo bem definida; a descrição da população-alvo para a qual a tecnologia avaliada se destina; o delineamento do estudo, especificando se ele está baseado em dados primários ou em modelagem; o tipo de análise utilizada e sua justificativa; a descrição das tecnologias a serem comparadas; a perspectiva do estudo; o horizonte temporal utilizado; a caracterização e mensuração dos resultados; a quantificação e o custeio dos recursos utilizados; a especificação da taxa de desconto utilizada; os resultados, com especificação da razão de custo-efetividade ou custo-utilidade incremental; análises de sensibilidade, com identificação dos parâmetros de incerteza e da faixa plausível de variação desses parâmetros e com apresentação dos diferentes resultados decorrentes da variação dos parâmetros; a generalização dos resultados; as limitações do estudo; as conclusões e recomendações do estudo, além dos conflitos de interesse dos autores e as fontes de financiamento.

Além disso, as mesmas diretrizes recomendam que sempre que possível sejam utilizados dados de efetividade de estudos observacionais e não de eficácia, como aqueles oriundos dos ECR. Dados de eficácia são medidas de probabilidade de um indivíduo, numa dada população, que se beneficia de uma dada tecnologia médica para solucionar um problema de saúde em condições ideais de uso. Esse tipo de medida é geralmente extraído de ECRs. Já o conceito de efetividade engloba a medida de probabilidade de um indivíduo numa dada população se beneficiar de uma dada tecnologia médica para tratar um problema de saúde nas condições reais de utilização como visto em estudos observacionais (BRASIL, 2014).

Avaliações econômicas devem ser realizadas idealmente, incorporando dados de efetividade, mas geralmente esses não estão disponíveis. Assim, a maior parte dos estudos desse tipo estima a efetividade através dos dados de eficácia obtidos em ensaios clínicos (DRUMMOND *et al.*, 2005). Constrói-se assim uma aproximação capaz de fornecer uma noção da efetividade potencial das intervenções avaliadas.

As construções de modelos a partir de dados secundários obtidos por revisão sistemática da literatura ou por meio de base de dados do sistema de saúde são atualmente muito utilizadas em estudos econômicos. Isso acarreta algumas desvantagens como o emprego de inúmeras fontes de informações sujeitas a vieses, utilização de alguns pressupostos não comprovados, falta de transparência e dificuldade de análise crítica dos leitores. Contudo, essa metodologia é válida para simulação dos caminhos percorridos pelo paciente, principalmente na ausência de ensaios clínicos randomizados ou de dados primários. Quando se avalia doenças crônicas são recomendados a utilização de dois métodos de modelagem: a árvore de decisão ou a cadeia de Markov (BRASIL, 2014).

#### 2.2.4.1 *Árvore de decisão*

Árvore de decisão é um fluxograma ilustrando a estrutura lógica de uma escolha sob condições de incerteza, incluindo todas as alternativas relevantes disponíveis ao tomador de decisão, bem como os valores e probabilidades de todas as consequências relevantes subsequentes. Ao fim de cada série de probabilidades, valores de efetividade e/ou custo são associados para se obter um resultado final (BRASIL, 2014).

A representação esquemática de uma árvore de decisão envolve várias etapas: identificar a decisão específica, apontar alternativas, traçar a estrutura da análise de decisão, especificar possíveis custos, desfechos e probabilidades, realizar cálculos e realizar uma análise de sensibilidade (RASCATI, 2010).

Para a construção esquemática são traçadas linhas até o ponto de decisão, denominados nós de escolha, nós de chance e nós terminais. São nesses locais da árvore de decisão em que ocorrem diferentes opções e torna-se possível sua ramificação. Em um nó de opção é permitido fazer uma escolha, como entre um ou outro tratamento. Em um nó de chance, a chance entra na equação, como a probabilidade de evento adverso ou morte. E um nó terminal é representado o desfecho final de interesse para cada opção na decisão. Por convenção de softwares utiliza-se uma caixa quadrada para representar um nó de opção, um círculo para um nó de chance e um triângulo para o desfecho final (RASCATI, 2010).

Embora as árvores de decisão busquem simplificar captar todas as probabilidades clínicas e todos os desfechos, a complexidade da análise pode aumentar muito em condições crônicas, em que tratamentos e desfechos são medidos durante longos períodos, quando então a modelagem de Markov pode ser mais apropriada para a avaliação.

#### 2.2.4.2 *Análise de Markov*

A cadeia de Markov é um método que simula o caminho percorrido pelo paciente através de distintos estados de saúde, denominados estados de transição, ao longo da evolução da doença. Essa técnica é considerada complexa, contudo, pela sua dinamicidade possui uma boa aplicação para analisar a história natural das doenças crônicas que apresentam recorrências ou alterações no decorrer da terapia e prognóstico (SANCHO; DAIN, 2008).

Na cadeia de Markov os pacientes podem passar de um estado de saúde a outro ou transitar entre estados de saúde por determinados períodos de tempo, denominados de *ciclo* (RASCATI, 2010).

Há cinco etapas para a realização da modelagem de Markov: escolher os estados de saúde que representam os desfechos possíveis de cada intervenção; determinar possíveis transições entre os estados de saúde; escolher a amplitude de cada ciclo e como os vários ciclos serão analisados; estimar as probabilidades de

transição para os estados de saúde e estimar os custos e os desfechos associados a cada opção (RASCATI, 2010).

O delineamento de estados de saúde exclusivos deve ser determinado enumerando os diferentes cenários que possam ser vivenciados pelo paciente. A determinação das transições possíveis entre os estados é realizada por meio de revisão da literatura. O paciente pode permanecer em um estado de saúde ou transitar para outro até o estado de absorção. O estado de absorção indica que o paciente não poderá passar para outro estado de saúde em um ciclo posterior. Dependendo da doença estudada, os pacientes poderão ou não ser capazes de voltarem para o estado sadio depois de estarem doentes (RASCATI, 2010).

As probabilidades de transição são utilizadas para estimar a porcentagem de pacientes que estão propensas a se movimentar de um estado de saúde para o outro durante cada ciclo. A duração do ciclo deve ser curta o suficiente para representar a frequência de eventos clínicos, isto é, não deve ser possível sofrer mais do que um evento a cada ciclo. Assim como a determinação das transições, os valores probabilísticos de transição são obtidos principalmente por meio de estudos prévios (RASCATI, 2010).

Em caso de avaliações econômicas devem-se estimar os desfechos para cada estado de saúde e atribuir-lhes um valor. Os custos em cada estado de saúde serão estimados como nas análises de decisão simples e então o total de custos e desfechos são somados para todos os ciclos, podendo ter variação no transcurso do tempo tanto dos custos, quanto das utilidades (RASCATI, 2010).

O método da cadeia de Markov apresenta algumas desvantagens. Todos os indivíduos inseridos em um estado de saúde são configurados como idênticos, não comportando assim decisões em múltiplos períodos de tempo (SANCHO; DAIN, 2008). Outra desvantagem é que os dados necessários para a estimação de probabilidades e custos, principalmente em longo prazo, muitas vezes não estão disponíveis. A maior parte dos estudos clínicos mede desfechos de curto prazo, sendo que a extrapolação para o futuro pode acrescentar erros de estimativas (RASCATI, 2010).

Uma característica básica dos processos dinâmicos de Markov é a chamada *regra de Markov*, que pressupõe que uma transição de um estado atual para um estado futuro não depende da história pregressa do sistema, somente do estado atual (BRASIL, 2014). Essa propriedade é uma citada desvantagem da modelagem

de Markov, ela *não tem memória*. Na prática, o histórico clínico do paciente é um determinante importante da probabilidade de sua saúde futura (RASCATI, 2010). Existem dois métodos de cálculo utilizados para determinar os resultados de uma análise de Markov: simulação de coorte e simulação de Monte Carlo. Na simulação de coorte usa-se um grupo hipotético de pacientes, coorte, que normalmente iniciam o modelo em um mesmo estado de saúde. A cada ciclo são aplicadas probabilidades de transição. Os modelos de simulação de coorte são chamados de análises determinísticas, ou seja, as probabilidades e os custos são valores estabelecidos e a incerteza contida nesses valores não é considerada. Portanto, para um modelo específico, a análise sempre irá gerar os mesmos resultados numéricos (RASCATI, 2010).

O método de Monte Carlo, por sua vez, é um tipo de análise estocástica que considera a incerteza ou variabilidade no nível do paciente. Um paciente aleatório percorre o modelo e a partir daí os desfechos e os custos são calculados de maneira individualizada para o mesmo. Esse processo individualizado é feito com os demais pacientes. A trajetória percorrida por cada paciente ao longo do modelo é diferente, pois a variação aleatória e os resultados para um modelo específico podem resultar em diferentes respostas devido à aleatoriedade nos nós de chance do modelo. A simulação de Monte Carlo de primeira ordem é utilizada para a análise da variabilidade no nível do paciente encontrada na prática clínica. A simulação de segunda ordem lida com a incerteza dos parâmetros estatísticos que será avaliada nas análises de sensibilidade (RASCATI, 2010).

### **2.2.5 Análises de sensibilidade**

Toda avaliação econômica apresenta certo grau de incerteza, imprecisão ou controvérsia metodológica em relação à estimativa da efetividade das intervenções, do curso da doença, das consequências sobre a qualidade de vida, dos custos, entre outras. Na execução dos modelos é necessário assumir hipóteses que permitam construir um cenário principal. Porém, como essas hipóteses podem condicionar os resultados obtidos, é importante analisar o impacto de se assumirem valores alternativos para parâmetros relevantes. Para tal, é usual realizar-se uma análise de sensibilidade do resultado final às hipóteses assumidas (BRASIL, 2014).

O tipo de incerteza mais frequentemente citado é a relacionada aos valores das variáveis utilizadas no modelo (incerteza de parâmetros), os quais usualmente são oriundos de amostras e estão associados a uma margem de erro em relação ao real valor do parâmetro populacional (BRASIL, 2014).

Análises de sensibilidade podem ser univariadas ou multivariadas. Usualmente, as análises univariadas ou bivariadas são realizadas de forma determinística (isto é, através de delimitação exata dos valores mínimos e máximos para os parâmetros). O seu objetivo é verificar a influência do parâmetro analisado na RCEI ou RCUI, a fim de determinar se esta é ou não sensível à mudança paramétrica. Quanto maior o impacto nos resultados, maior deve ser a precaução na interpretação do RCEI do caso base. Este tipo de análise deve ser realizado obrigatoriamente nas estimativas de parâmetros considerado como mais importantes no modelo. Nos modelos econômicos de análise de custo-efetividade dos NOACs comparada à varfarina na FA, por exemplo, deve-se avaliar o impacto do tempo na faixa terapêutica do RNI na análise de sensibilidade (LIMONE *et al.*, 2014).

Um modelo é considerado robusto em relação aos seus resultados quando a alteração de diversos de seus parâmetros não impacta de maneira significativa nos resultados da análise. Um modelo é considerado sensível quando a alteração de valores de um ou mais de seus parâmetros modifica os resultados da análise (BRASIL, 2014).

Análises multivariadas são realizadas de forma probabilística quando se modificam dois ou mais parâmetros simultaneamente, com a finalidade de se verificar o impacto deles no resultado do estudo; usualmente quanto maior o número de parâmetros utilizados, mais difícil é a interpretação dos resultados do modelo. Para diminuir este problema, a construção de cenários é um caminho para explorar o impacto nos diferentes estados de saúde, por exemplo, no caso-base e no cenário alternativo.

Nas análises probabilísticas, a variação nos parâmetros é feita de forma estocástica: em vez de determinar o valor mínimo e máximo dos parâmetros (como nas análises univariadas determinísticas) é definida alguma função de distribuição de probabilidade e os parâmetros terão variação de acordo com esta distribuição. As mais utilizadas são: log-normal para risco relativo, gamma para custos e beta para probabilidade dos estados de transição e valores de utilidade. As análises probabilísticas são feitas através da simulação de Monte Carlo de segunda ordem

realizando-se 1000 ou mais simulações onde em cada uma delas um conjunto de valores para os parâmetros são sorteados de acordo com as distribuições definidas (BRASIL, 2014). Nos modelos econômicos que avaliam por exemplo, os NOACs na prevenção do AVC na FA a simulação de Monte Carlo pode avaliar a probabilidade de o anticoagulante ser custo-efetivo para determinado LDP estabelecido (LIMONE *et al.*, 2014).

Além da incerteza dos parâmetros, existem ainda dois outros tipos de incerteza: a relacionada à estrutura do modelo empregado e a relacionada a aspectos metodológicos, que diz respeito a decisões sobre as análises utilizadas.

A realização da análise de sensibilidade é uma etapa fundamental (BRASIL, 2014) e amplamente recomendada especialmente no contexto brasileiro, onde os pesquisadores se deparam com a escassez de bancos de dados que permitam realizar pesquisas na área da avaliação econômica de saúde, o que os estimula a assumir pressupostos que aumentam a incerteza dos modelos (BALBINOTTO NETO; SILVA, E. N., 2008).

### 2.3 CUSTOS DA FIBRILAÇÃO ATRIAL

A FA representa um problema de saúde pública de alto custo. Assim, por exemplo, nos Estados Unidos, os custos atribuíveis ao tratamento hospitalar por FA em 2005 foram estimados em US\$ 6.65 bilhões. Este custo foi dividido entre os custos devido à hospitalização com o diagnóstico principal de FA de US\$ 2.93 bilhões (44%), os custos indiretos do paciente internado de US\$ 1.95 bilhão (29%), os custos ambulatoriais de US\$1,53 bilhão (23%) e os custos de tratamento com medicamentos, de US\$ 235 milhões (4%) (COYNE *et al.*, 2006).

Vários estudos analisaram os custos médicos, diretos e indiretos, relacionados com a FA. Nos EUA, o custo direto anual da FA é estimado entre US\$ 2.000 e US\$ 14.200 por paciente e na Europa varia de € 450 a € 3.000 (WOLOWACZ *et al.*, 2011).

Em relação aos custos médicos diretos as hospitalizações contabilizam 52% dos custos totais, seguido por 23% em medicamentos, 9% em consultas e 8% em exames (LE HEUZEY *et al.*, 2004).

Na Inglaterra (STEWART *et al.*, 2004), o custo relacionado com o tratamento da FA e suas complicações representou cerca de 1% de todos os gastos em saúde

daquele país. Estes gastos estão, sobretudo, relacionados com episódios de hospitalização, a qual representa 60 a 85% do custo total.

Na França (MOEREMANS *et al.*, 2000), uma análise incluindo os custos médicos diretos da FA e suas complicações principalmente tromboembólicas, encontrou um custo por doente de € 3.308 (incluindo € 1.296 euros de hospitalização, € 998 euros de tratamento de insuficiência cardíaca e € 334 euros de tratamento de AVC).

Em um estudo realizado em Portugal Gouveia e colaboradores (2015) analisaram a carga de morbimortalidade e os custos da FA naquele país, com base nas estatísticas demográficas, na análise de dados hospitalares e na avaliação dos custos do seu sistema de saúde referentes a 2013. Neste estudo os autores utilizaram como medida da carga da doença os DALY (anos de vida perdidos ajustados por incapacidade ou por morte prematura) e consideraram como custos na perspectiva da sociedade o consumo de recursos de saúde e as perdas de produtividade dos doentes, tanto relacionados com a FA como com a sua principal complicação, o AVC isquêmico. A análise revelou que 3,8% (4 070 indivíduos) da mortalidade em Portugal foi devida à FA e a carga da doença foi estimada em 23 084 DALY (incluindo morte prematura e perda da produtividade gerada pela incapacidade). Os custos médicos diretos estimados foram de 115 milhões de euros (34 milhões em hospitalização e 81 milhões em cuidados ambulatoriais) e de custos indiretos (por incapacidade relacionada com a doença) estimados foram de 25 milhões, representando um custo total de 140 milhões de euros, ou seja, 0,08% do PIB português.

Os custos indiretos do AVC incluem perda de produtividade devido a morbidade e mortalidade, e despesas com cuidadores informais, geralmente membros da família não remunerados. Com o envelhecimento da população e uma melhor taxa de sobrevivência de pacientes com AVC, os custos indiretos aumentarão ainda mais. Uma revisão sistemática avaliou os custos indiretos relativos à AVCs e concluiu que a proporção mediana dos custos indiretos representou 32% do custo total do AVC (JOO *et al.*, 2014).

Um estudo brasileiro avaliou o impacto econômico de episódios de AVC em pacientes com FA, sob a perspectiva do sistema de saúde privado. Dos 1.898 pacientes diagnosticados com FA, 66 tiveram AVC. Esses pacientes representaram

um custo total de R\$ 2.325.250,61 ao serviço de saúde suplementar, com R\$ 2.193.185,50 gastos em 21 hospitalizações devido à AVCs (ARAÚJO *et al.*, 2013).

Num estudo também nacional foram estimados os gastos agregados com a saúde na hospitalização inicial para AVC no SUS em US\$ 449,3 milhões por ano, com custo médio de tratamento agudo do AVC hemorrágico de US\$ 4.101 por paciente e do AVC isquêmico de US\$ 1.902 por paciente (CHRISTENSEN *et al.*, 2009).

Estudo nacional realizado recentemente mostrou que custo total do tratamento dos pacientes após a hospitalização, ou seja, sequelados de AVC com cuidados ambulatoriais no ano de 2014 foi em média de R\$ 6.904,00 por paciente, sendo composto pelos custos diretos (11%) e pelos custos indiretos (89%). Metade dos custos diretos foi relacionado ao tratamento fisioterapêutico. Os custos indiretos foram divididos pela aposentadoria por invalidez (53%) e os benefícios concedidos pelo INSS (47%) (REIS, 2015).

Apesar da elevada carga de morbimortalidade e custos do AVC, o manejo adequado pode reduzir substancialmente o risco desta complicação em pacientes com FA, já que há evidências que medidas preventivas têm bons resultados, como mostram estatísticas de países desenvolvidos, com redução nas taxas de mortalidade por AVC de até 40% num período de 20 anos (KOTON *et al.*, 2014), recomendando-se as seguintes estratégias:

Em primeiro lugar, devem ser prevenidas, controladas e tratadas as entidades ou fatores de risco modificáveis que mais frequentemente levam ao desenvolvimento da FA: a hipertensão arterial, a cardiopatia isquêmica, a insuficiência cardíaca, a valvopatia reumática e o diabetes mellitus. Outros fatores de risco que deverão ser minimizados são o tabagismo, o consumo excessivo de álcool, a obesidade e a apneia do sono que estão associadas à arritmia. No entanto, alguns fatores que contribuem para o surgimento da FA como a genética e o processo natural de envelhecimento, não são modificáveis; por isto não será possível eliminar totalmente a FA (KIRCHHOF *et al.*, 2009).

Em segundo lugar, deverá ser estimulado o diagnóstico precoce e adequado da FA, pela simples avaliação clínica do pulso em consultas de rotina ou pela realização de eletrocardiograma de rastreio, dado que só através da detecção adequada da arritmia poderão ser tomadas as atitudes terapêuticas corretas. A FA muitas vezes só é detectada após um AVC, devido ao fato de muitos pacientes não

estarem cientes de sua arritmia. As recentes diretrizes da Sociedade Europeia de Cardiologia (KIRCHHOF *et al.*, 2016) recomendam a avaliação do pulso ou eletrocardiograma de rastreamento como métodos fáceis e imediatos para suspeitar da presença de FA nos cuidados primários de saúde.

Em terceiro lugar deverão ser implementadas opções terapêuticas que permitam a redução do risco de AVC isquêmico como a terapia anticoagulante. Em um estudo de pacientes com FA no Reino Unido estimou-se que o custo de tratamento de um AVC durante um período de dez anos era quatro vezes maior do que os custos diretos estimados da anticoagulação neste mesmo período, indicando que a prevenção apresenta uma relação custo-benefício substancialmente mais favorável do que o tratamento (LIGHTOWLERS; MCGUIRE, 1998). Naquele país foi estimado em 500 mil as admissões hospitalares por FA em 2008, sendo o custo de cada AVC relacionado a esta arritmia calculado em £ 11.500 no primeiro ano. Aproximadamente 75% dos pacientes são elegíveis para o tratamento anticoagulante, mas menos da metade estão recebendo este tratamento e destes menos de 50% com RNI na faixa terapêutica. Muitos estão recebendo antiagregantes plaquetários como o AAS que apresenta poucas evidências de efetividade na prevenção do AVC cardioembólico (SHANTSILA *et al.*, 2015). Como a incidência de FA apresenta aumento progressivo com o envelhecimento da população aliado ao alto custo médico e social do AVC impõe-se um grande desafio para ampliar o espectro do tratamento anticoagulante e prevenção deste evento.

### 3 JUSTIFICATIVA

Considerando que:

- a) A comunidade científica reconhece a importância do tratamento anticoagulante na FA para redução da morbimortalidade e dos custos de suas complicações principalmente o AVC e que esta terapia deve ser disponibilizada para o SUS, do qual depende 75% da população brasileira.
- b) Os recursos financeiros necessários para financiar essa modalidade de tratamento, sabidamente onerosa, são finitos e, por essa razão, demandam alocação eficiente dos recursos, de modo a trazer o máximo benefício ao menor custo;
- c) Ainda não existem estudos farmacoeconômicos comparando a rivaroxabana com a varfarina na perspectiva do SUS, utilizando parâmetros e características locais, visando obter resultados mais fidedignos à realidade brasileira que sirvam de subsídio para os gestores de saúde decidir sobre a incorporação desses medicamentos.

Entende-se que o presente trabalho é relevante para subsidiar o processo de tomada de decisões sobre o fármaco que represente a melhor alternativa para o sistema de saúde, contribuindo para aumentar a eficiência e racionalizar os gastos do SUS.

## 4 OBJETIVOS

Os objetivos deste estudo são os que se seguem.

### 4.1 OBJETIVOS GERAIS

Determinar a razão de custo-utilidade incremental (RCUI) da rivaroxabana comparada a varfarina na prevenção de acidente vascular cerebral em idosos com fibrilação atrial não valvar, na perspectiva do SUS.

### 4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) Realizar uma revisão sistemática da literatura de estudos de custo-efetividade e custo-utilidade comparando a rivaroxabana à varfarina e a outros NOACs para prevenção do AVC na FA não valvar;
- b) Estimar os custos médicos diretos no SUS do tratamento anticoagulante na prevenção do AVC na FA comparando a rivaroxabana com a varfarina;
- c) Desenvolver um modelo de Markov na perspectiva do SUS e realizar uma análise de custo-utilidade comparando as duas estratégias.

## 5 MÉTODOS

Foi realizada inicialmente uma revisão sistemática de estudos de custo-efetividade que avaliaram a rivaroxabana comparada a varfarina e outros NOACs na prevenção do AVC na FA não valvar. O objetivo desta revisão foi analisar as avaliações econômicas realizadas em outros países que pudessem ajudar na construção de um modelo de decisão mais fidedigno possível dentro da nossa realidade, além de coletar dados para alimentar este modelo e realizar uma análise comparativa entre os resultados encontrados no âmbito internacional e no Brasil. Posteriormente então, foi desenvolvido um modelo de Markov, onde foram avaliados custos e desfechos de utilidade (AVAQ) em uma coorte hipotética de pacientes idosos com FA, na perspectiva do SUS.

### 5.1 REVISÃO SISTEMÁTICA

O estudo foi realizado conforme protocolo pré-determinado registrado na base *International Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO- Registro CRD42016027265) e redigido conforme recomendações e itens elencados pelo PRISMA (MOHER *et al.*, 2009).

#### 5.1.1 Critérios de elegibilidade

A revisão sistemática teve a seguinte questão norteadora (Quadro 5), baseada no acrônimo PICOS (onde cada letra representa um componente da pergunta, ou seja, P = população, I = intervenção, C = comparação, O = *outcome* ou desfecho e S = *study* ou desenho do estudo): a rivaroxabana é custo-efetiva quando comparada à varfarina e aos outros anticoagulantes orais na prevenção do AVC em pacientes de risco portadores de FA não valvar?

Quadro 5 – Pergunta estruturada para inclusão dos estudos na revisão sistemática

<b>População</b>	Pacientes com FA não valvar de risco para episódios embólicos, incluindo AVC.
<b>Intervenção</b>	Rivaroxabana 20 mg/dia (ou 15 mg/dia com Clearance de creatinina de 30 a 50 ml/min)
<b>Comparação</b>	Rivaroxabana vs. Varfarina e outros antagonistas da vitamina K (AVK) com dose ajustada para manter RNI entre 2 a 3. Rivaroxabana vs. AAS Rivaroxabana vs. outros NOACs (Dabigatrana e Apixabana)
<b>Desfechos (outcomes)</b>	Razão de Custo-Efetividade ou Custo-Utilidade Incremental, ou seja, custos/anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ)
<b>Desenho dos estudos</b>	Estudos de avaliação econômica de análise de custo-efetividade e/ou custo-utilidade.

Fonte: Elaborado pelo autor (2016).

### 5.1.2 Estratégia de busca e seleção dos artigos

Para realização da revisão sistemática foi realizada uma busca de estudos nas seguintes bases de dados: *Pubmed*, *Embase*, *Lilacs*, *Cochrane* e *National Health System Economic Evaluation Database* (NHS EED) do *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) com uma combinação de descritores e palavras-chaves. Os mecanismos de busca de cada base de dados, os filtros utilizados, operadores booleanos e as palavras-chave estão no Quadro 6. Limites de data não foram aplicados na estratégia de busca. A busca foi realizada até 26 de janeiro de 2016. Somente foram selecionados estudos nos idiomas inglês, espanhol e português.

Quadro 6 – Estratégia de busca da pesquisa em base de dados eletrônicas

Base de dados	Estratégia de busca, descritores, operadores booleanos e filtros utilizados
MEDLINE (via PubMed)	("Atrial Fibrillation"[Mesh] AND "Anticoagulants"[Mesh]) AND "Cost-Benefit Analysis"[Mesh]
COCHRANE	#1 MeSH descriptor: [atrial fibrillation] explode all trees #2 MeSH descriptor: [anticoagulants] explode all trees #3 MeSH descriptor: [cost-benefit analyses] explode all trees #1 AND # 2 AND # 3 Filters: Economic Evaluations
LILACS	(tw:(atrial fibrillation)) AND (tw:(anticoagulants)) AND (tw:(cost benefit analysis))
CRD	#1 MeSH descriptor: [atrial fibrillation] AND #2 MeSH descriptor: [anticoagulants] AND #3 MeSH descriptor: [cost-benefit analyses] #1 AND # 2 AND # 3
EMBASE	1- Busca por Disease - 'heart atrium fibrillation' 2- Filtro Drugs: 'warfarin', 'rivaroxaban' "anticoagulants". 3- Filtro Floating Subheadings: 'pharmacoeconomics' 4- Filtro Gender: 'Male', 'Female'

Fonte: Elaborado pelo autor (2016).

Os estudos foram selecionados inicialmente através dos títulos e resumos de forma independente por dois revisores. As discordâncias foram resolvidas por consenso ou, quando não houve consenso, por decisão de um terceiro revisor. Os estudos incluídos foram lidos em texto integral. Após a leitura dos estudos, alguns foram excluídos por não preencherem os critérios de inclusão.

### 5.1.3 Critérios de exclusão

Não foram selecionados estudos farmacoeconômicos de avaliação de desfechos e custos, avaliações econômicas incompletas, resumos de congresso, estudos sobre outras tecnologias ou doenças, revisões sistemáticas de estudos de avaliação econômica, estudos realizados por agências de avaliação tecnológica, estudos realizados para avaliar apenas de custos hospitalares e estudos nos quais não foi possível avaliar a rivaroxabana em comparação à varfarina.

#### 5.1.4 Extração dos dados

A extração dos dados dos estudos selecionados foi realizada de forma independente por dois revisores e, no caso de discordâncias, estas foram resolvidas por um terceiro revisor. Um formulário de extração de dados foi elaborado Apêndice A) e utilizado para esse objetivo.

Os dados colhidos foram: (1) o país do estudo e o ano base da pesquisa; (2) as comparações diretas ou indiretas realizadas; (3) as características da população; (4) a perspectiva do estudo e as taxas de desconto; (5) o horizonte temporal e a duração dos ciclos; (6) os resultados do modelo, incluindo principalmente: a razão custo-efetividade incremental (RCEI), o limite de disposição a pagar estimado para o país, as análises de sensibilidade realizadas e as conclusões dos autores, além das fontes de financiamento dos estudos e conflitos de interesse.

#### 5.1.5 Avaliação da qualidade dos estudos de avaliação econômica

A qualidade dos estudos foi avaliada com aplicação do *checklist* proposto pela escala denominada *Quality of Health Economics Studies* (QHES) (OFMAN *et al.*, 2003) (Anexo A) que permite avaliar os itens mais importantes de uma avaliação econômica. Este *checklist* é dividido em 16 questões abordando os seguintes itens: 1) objetivo; 2) perspectiva; 3) fontes de estimativas; 4) análise de subgrupos; 5) análise da incerteza; 6) análise incremental; 7) abstração dos dados; 8) horizonte temporal e taxas de desconto; 9) mensuração dos custos; 10) mensuração dos desfechos; 11) validação dos desfechos; 12) estrutura do modelo; 13) pressupostos e limitações; 14) risco de viés; 15) conclusões e 16) fontes de financiamento.

O *checklist* estabelece a classificação de seus itens em: “Sim” e “Não” para cada questão. Ao final da classificação foi estabelecido um valor em termos relativos de cada um desses graus para cada estudo, variando no total de 0 a 100. Modelos com escores maiores de 90 foram de alta qualidade e abaixo de 45 como de baixa qualidade e entre estes valores de razoável qualidade (OFMAN *et al.*, 2003).

### **5.1.6 Análises e interpretação dos dados**

As características e os resultados dos modelos farmacoeconômicos selecionados foram apresentados em tabelas de maneira a permitir a comparação dos principais parâmetros selecionados usando estatística descritiva simples. Os dados categóricos foram reportados como percentagens enquanto os dados contínuos como média  $\pm$  desvio padrão (DP), incluindo os valores de RCEI, LDP e análises de sensibilidade probabilística pela Simulação de Monte Carlo (SMC). Para esta comparação, os estudos foram agrupados conforme os desfechos e os comparadores utilizados. Foram observados os parâmetros que influenciaram mais fortemente os resultados. Os resultados de custos foram apresentados nos estudos em diferentes moedas e em diferentes anos. Para padronizar os custos e permitir comparações entre eles, os valores de cada moeda foram inflacionados para o ano de 2015 e, em seguida, os valores foram convertidos em dólar norte-americanos em 30 de dezembro de 2015 pela calculadora do Banco Central do Brasil.

### **5.1.7 Considerações éticas**

Não foram realizadas pesquisas em seres humanos, nem utilizados dados confidenciais, institucionais ou pessoais. Toda a pesquisa foi baseada em dados de estudos publicados em bases de dados eletrônicas, não necessitando aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa.

O autor do presente estudo declara ainda ausência de potenciais conflitos de interesse envolvendo esta pesquisa.

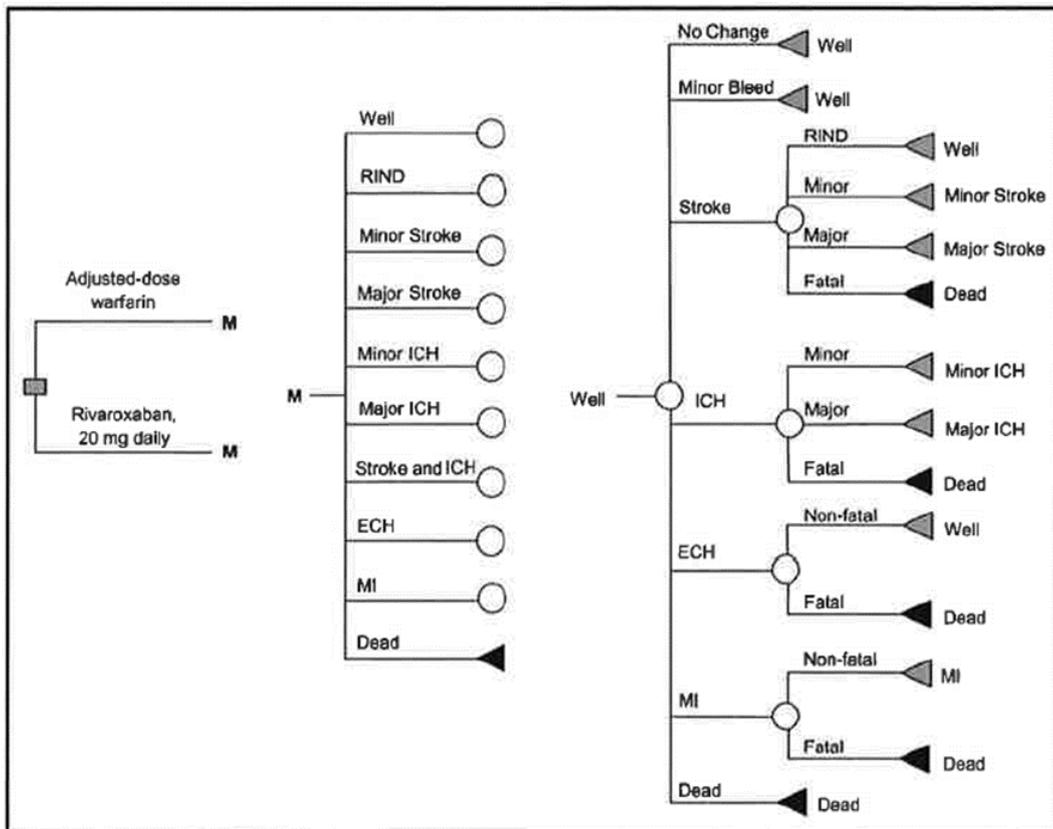
## **5.2 MODELO DE MARKOV**

Baseado na revisão sistemática da literatura foi construído um modelo probabilístico, a cadeia de Markov, para determinação da custo-utilidade da rivaroxabana comparada a varfarina na prevenção do AVC na FA não valvar, na perspectiva do SUS.

### 5.2.1 Estrutura do modelo

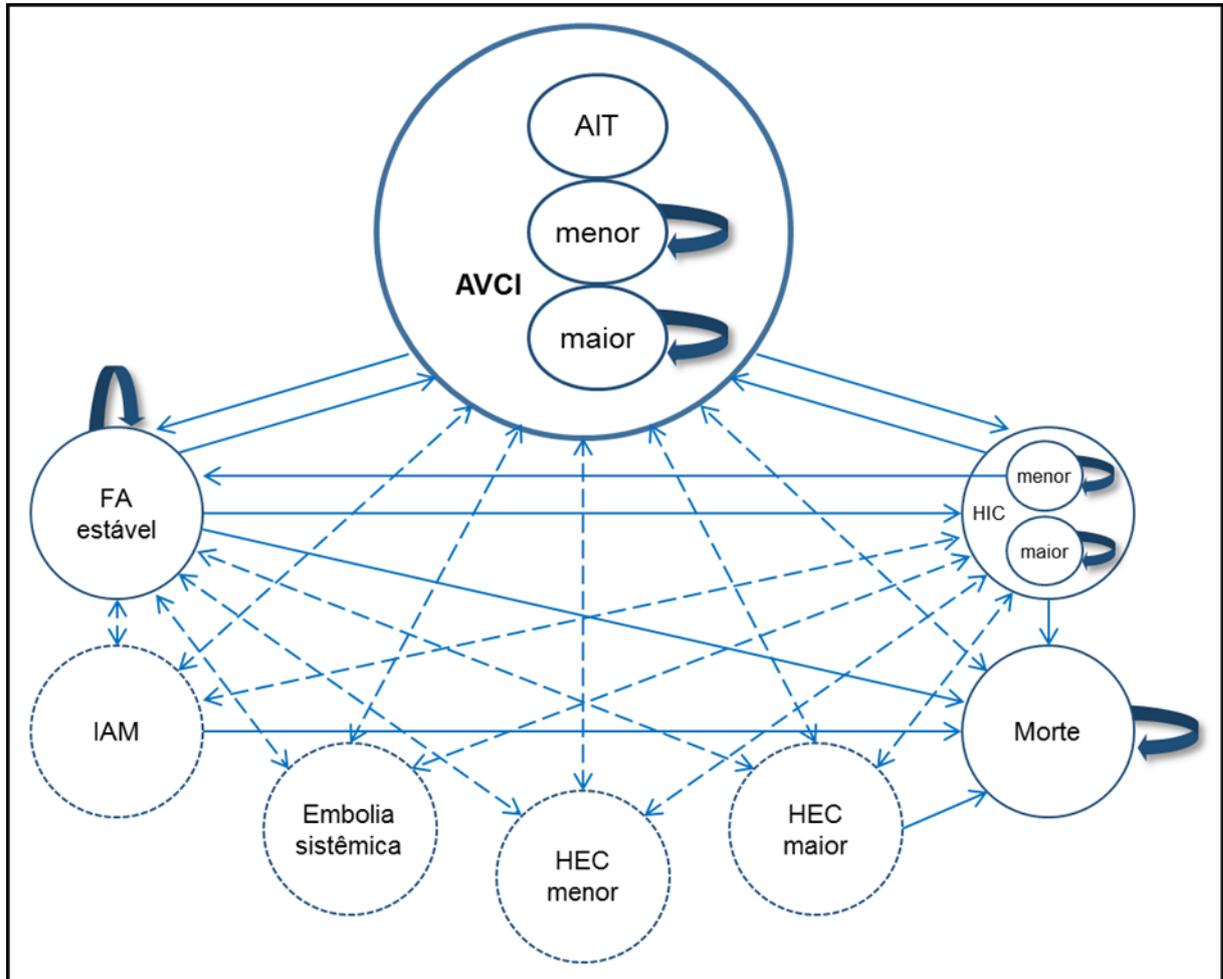
O modelo de Markov utilizado neste estudo é uma adaptação de outro estudo econômico comparando a rivaroxabana com a varfarina (LEE *et al.*, 2012), cujo exemplo é mostrado nos Fluxogramas 2 e 3.

Fluxograma 2 – Exemplo de modelo de Markov



Fonte: Lee *et al.* (2012, p. 846)

Fluxograma 3 – Representação simplificada do Modelo de Markov usado no estudo



Legenda: AVCI: acidente vascular cerebral isquêmico; AIT: ataque isquêmico transitório; HIC: hemorragia intracraniana; HEC: hemorragias extracranianas; IAM: infarto agudo do miocárdio

Nota: Os estados representados com linhas pontilhadas são transitórios.

Fonte: Elaborado pelo autor (2016).

O modelo de Markov foi escolhido em função das características da doença estudada: a FA é uma doença crônica com custos recorrentes.

Os pacientes entram no modelo com um quadro de FA estável não complicada e recebem como tratamento a rivaroxabana ou a varfarina em dose ajustada para manter o RNI entre 2 a 3.

O modelo permite simular a evolução dos doentes em ciclos trimestrais. O horizonte do estudo foi a expectativa média da população brasileira, segundo o IBGE. Um ciclo de três meses foi considerado curto o suficiente para capturar adequadamente a frequência dos maiores eventos. Conseqüentemente, a cada

trimestre foi aplicada uma determinada probabilidade de ocorrência mutuamente exclusiva dos estados de transição mais relevantes para esta população.

Os principais estados de transição, que foram derivados do ensaio ROCKET-AF, são: FA estável, AVC isquêmico (AVCI) maior ou menor, ataque isquêmico transitório (AIT), embolia sistêmica (ES), Infarto agudo do miocárdio (IAM), hemorragia intracraniana (HIC) maior e menor e hemorragias extracranianas (HEC) maior ou menor e morte. Outra fonte de probabilidade dos estados de transição foi a revisão sistemática realizada.

Para a construção do modelo três tipos de parâmetros foram considerados: as probabilidades de transição entre cada estado de saúde, as utilidades (AVAQs) relacionadas a cada estado de saúde e custos referentes a cada estado de saúde e estratégia de tratamento.

A análise de custo-utilidade foi realizada no *software Tree Age Pro 2011 Health Care* (Tree Age Software, Williamstown, Massachusetts, EUA) e no programa Microsoft Excel® 2011 (Microsoft, Redmond, Washington, EUA).

### **5.2.2 População do estudo**

O conhecimento das características da população a ser favorecida torna-se imprescindível para que a extrapolação de informações seja oriunda de estudos que possuam população com características semelhantes.

Neste modelo foi avaliada uma coorte hipotética de idosos com FA não valvar acima de 65 anos de moderado a alto risco para AVC ou embolia sistêmica ( $CHADS_2 \geq 2$ ) e sem contraindicações para anticoagulação.

### **5.2.3 Estratégias de comparação**

Um dos aspectos fundamentais na elaboração de um estudo de avaliação econômica é a escolha do comparador, isto é, da opção terapêutica que será substituída pelo medicamento em avaliação. A rivaroxabana será comparada com a alternativa padrão representada pela varfarina.

Os pacientes entram no modelo com um quadro de FA estável não complicada e recebem como tratamento a rivaroxabana 20mg/dia (ou 15 mg/dia em

pacientes com Clearance da Creatinina entre 30 a 50 ml/min) ou a varfarina em dose ajustada para manter o RNI entre 2 a 3.

#### **5.2.4 Horizonte temporal**

O horizonte temporal do estudo foi o tempo de vida dos pacientes conforme a expectativa de vida média da população brasileira, segundo o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). A coorte de pacientes hipotéticos entrou no modelo aos 65 anos e a expectativa de vida foi ajustada a cada ano de acordo com a tábua de vida do IBGE.

#### **5.2.5 Taxa de descontos**

Todos os custos e desfechos em saúde foram descontados a uma taxa de 5% anualmente, como recomendado pelas diretrizes do MS (BRASIL, 2014).

#### **5.2.6 Probabilidades de transição**

As taxas de eventos basais, isto é, a probabilidade de mudar de estado de saúde para outro foi obtida principalmente do ensaio ROCKET AF e foram convertidas em quartis para modelar a análise em ciclos trimestrais como descrito por Briggs e outros (2006). Por exemplo, o risco basal de AVCI foi 1,42% por ano no braço varfarina do estudo que será convertido em frequência de quartil (a cada 3 meses) de 0,36%. Para a rivaroxabana esta taxa será multiplicada por um risco relativo de 0,94 resultando numa taxa de evento por quartil de 0,34%. Taxas de eventos para embolia sistêmica, eventos hemorrágicos e infarto do miocárdio foram derivadas de maneira idêntica e com os respectivos intervalos de confiança, conforme Tabela 2.

Tabela 2 – Probabilidades de transição estimadas no modelo

Evento	Risco basal (% 3 meses) IC 95%	RR rivaroxabana X varfarina
AVC Isquêmico	0,36 (0,27 – 0,45)	0,94 (0,75 – 1,17)
IAM	0,28% (0,05 – 1,22)	0,81 (0,63 – 1,06)
Embolia sistêmica	0,05% (0,00 – 0,76)	0,23 (0,09 - 0,61)
HIC maior	0,19% (0,03 – 1,04)	0,67 (0,47 – 0,93)
HEC maior	0,69% (0,24 – 1,90)	1,14 (0,98 – 1,33)
HEC menor	2,97% (1,79 – 5,05)	1,04 (0,96 – 1,13)

Legenda: AVC: acidente vascular cerebral; IAM: infarto agudo do miocárdio; HIC: hemorragia intracraniana; HEC: hemorragia extracraniana

Fonte: Adaptado de Rocket Af Study Investigators (2010)

Taxas de mortalidade foram derivadas de duas maneiras. Além de se ajustar a expectativa de vida a cada ano de acordo com a tábua de vida do IBGE, após sofrer um evento parte-se do pressuposto que estes pacientes poderão morrer com uma probabilidade igual à taxa de mortalidade no estudo ROCKET (Quadro 7). (eventos por 100.000 pacientes/ano) convertido em quartis (ciclos trimestrais).

Quadro 7 – Taxas de mortalidade estimadas no modelo

Evento	Mortalidade 3 meses (IC 95%)	Fonte
AVC isquêmico maior	12,60 (9,40 -15,70)	Rocket Af Study Investigators (2010)
Pós AVCI maior	2,63 (0,91 – 13, 50)	Marini <i>et al.</i> (2005)
HEC maior	1,55 (1,16 – 1,94)	Rocket Af Study Investigators (2010)
HIC	38,80 (29,14 – 48,56)	Rocket Af Study Investigators (2010)
Pós HIC	2,63 (0,91 – 13, 50)	Marini <i>et al.</i> (2005)
IAM	9,69 (7,27 – 12,11)	Rocket Af Study Investigators (2010)
Pós IAM	2,68 (0,00 – 6,75)	Hoit <i>et al.</i> (1986)

Legenda: IC: intervalo de confiança; AVC: acidente vascular cerebral; HEC: hemorragia extracraniana; HIC: hemorragia intracraniana IAM: infarto agudo do miocárdio

Fonte: Adaptado de Kleintjens *et al.* (2013).

### 5.2.7 Pressupostos do modelo

Na construção do modelo, alguns pressupostos foram adotados:

- Assume-se que um indivíduo que tenha sofrido um evento cerebral (AVC isquêmico ou HIC) pode perder a capacidade de ser independente. Assim,

de acordo com a escala modificada de Rankin (para os AVC) ou com a escala de Glasgow Outcomes (para a hemorragia intracraniana), estes doentes poderão continuar independentes (AIT) passar a ser moderadamente dependentes (AVC ou HIC menor), ou completamente dependentes (AVC ou HIC maior) e ainda podem morrer (AVC ou HIC fatal). A frequência destes eventos segue as distribuições relatada por Hylek e outros (2007), pelo estudo ROCKET AF e pelo estudo de Fang e outros (2007);

- b) Pacientes que sofreram dois AVCI menores foram subsequentemente alocados como tendo AVCI maior e pacientes que sofreram dois AVCI maiores foram alocados para estado de morte;
- c) Adicionalmente assumiu-se que o risco de AVCI irá aumentar 1,4 vezes a cada 10 anos de vida;
- d) Após sofrer AVC Isquêmico maior, hemorragia maior ou infarto do miocárdio será assumido que estes pacientes poderão morrer com uma probabilidade igual àquela taxa observada no ROCKET AF;
- e) AVC isquêmico menor, embolia sistêmica e sangramentos menores não terão associação com casos fatais;
- f) Pacientes que experimentarem um AVC Isquêmico maior ou IAM, mas, que se recuperam, terão uma taxa de mortalidade aumentada após recuperação e estas taxas foram derivadas da literatura;
- g) Para pacientes com hemorragia intracerebral e que se recuperam a taxa subsequente de mortalidade foi estimada como no AVC Isquêmico;
- h) Taxas anuais de HIC serão ajustadas pelo fator 1,97 por 10 anos de vida;
- i) Taxas de mortalidade por IAM serão retiradas do ROCKET AF e será assumida uma taxa de mortalidade de 16,6% no IAM e risco de 1,3 vezes a cada 10 anos de vida e 2,3 para pacientes que sofrem AVCI;
- j) Por outro lado, no modelo, admite-se que o tratamento seja descontinuado permanentemente caso ocorra um AVC hemorrágico ou uma hemorragia intracraniana ou descontinuado temporariamente devido a hemorragias extracranianas ou outras razões não especificadas. Caso os pacientes descontinuem um dos tratamentos assume-se que ele possa ficar sem anticoagulante ou com aspirina;

- k) Neste modelo a taxa de descontinuação para o ciclo inicial foi estimada em 8,9% e 8% respectivamente para a rivaroxabana e varfarina baseado no ROCKET AF. Nos ciclos subsequentes foi de 4,39% e 4,46% respectivamente.

### 5.2.8 Dados de utilidade (qualidade de vida)

A estimação dos QALY ou AVAQ associados a cada uma das opções implica incorporar o fato da qualidade de vida das pessoas diminuir com a existência de doença e com a ocorrência de eventos. Assim, é importante analisar a qualidade de vida inicial dos doentes que constituem a população em análise e estimar o impacto da ocorrência de eventos nessa mesma qualidade de vida. Devido à escassez de dados sobre qualidade de vida relacionada a FA na população brasileira este estudo utilizará de dados da literatura internacional.

Os valores de utilidade usados, derivados da literatura, foram identificados através dos métodos *Time Trade Off* e *Standart Gamble*. Assim, os QALY foram calculados por multiplicar os anos de vida pelos escores de utilidade derivada da literatura médica.

O valor de 0,779 foi designado para os pacientes com FA estáveis (DAGRES *et al.*, 2007). Valores de 0,189, 0,641 e 0,679 foram designados para AVCI maior, AVCI menor e embolia sistêmica (ROBINSON *et al.*, 2001) enquanto valores de 0,667, 0,487 e 0,727 foram considerados para o IAM, pós AVCI maior e menor (BERG *et al.*, 2010; HALLAN *et al.*, 1999; ROBINSON *et al.*, 2001).

Finalmente, valores de utilidade de 0,776 e 0,598 foram designados para as hemorragias extracranianas maiores e menores, respectivamente. Para tal, foram utilizados os resultados de uma meta-análise que incorporou resultados de 20 estudos de avaliação de qualidade de vida e de um estudo em que os autores estimaram valores de utilidade para várias doenças crônicas utilizando uma amostra representativa da população norte-americana através de dados recolhidos pelo Medical Expenditure Panel Survey (SULLIVAN *et al.*, 2006). O Quadro 8 mostra os valores de utilidade de cada estado de transição e as variações nos parâmetros usados na análise.

Apesar de aceitar que a necessidade de monitorização constante poder afetar adversamente a qualidade de vida (PROTHEROE *et al.*, 2000) não foi atribuída uma perda de valores de utilidade com o tratamento com a varfarina.

Quadro 8 – Estimativas das utilidades no modelo

Evento	Utilidade– distribuição Beta	Fonte
FA estável	0,779 (0,635-1,000)	Dagres <i>et al.</i> , 2007
AVCI maior	0,189 (0,142-0,236)	Robinson <i>et al.</i> , 2001
AVCI menor	0,641 (0,550-0,660)	Robinson <i>et al.</i> 2001
Embolia sistêmica	0,679 (0,660-0,692)	Sullivan <i>et al.</i> , 2006
IAM	0,667 (0,501-0,799)	Robinson <i>et al.</i> , 2001
Pós AVCI maior	0,487 (0,078-0,710)	Hallan <i>et al.</i> , 1999
Pós AVCI menor	0,727 (0,538-0,772)	Hallan <i>et al.</i> , 1999
HEC menor	0,796 (0,794-0,789)	Sullivan <i>et al.</i> , 2006
HEC maior	0,618 (0,590-0,645)	Sullivan <i>et al.</i> , 2006
HIC	0,600 (0,020-0,635)	Lenert; Soetikno, 1997.
Pos HIC	0,740 (0,078-0,772)	Haacke <i>et al.</i> 2006

Legenda: FA: fibrilação atrial; AVCI: acidente vascular cerebral isquêmico; HEC hemorragia extra-craniana; HIC: hemorragia intracraniana; IAM: infarto agudo do miocárdio

Fonte: Adaptado de Kleintjens *et al.* (2013).

### 5.2.9 Valoração dos custos

A perspectiva dos custos é a do SUS como pagador dos serviços conforme recomendação das diretrizes do MS (BRASIL, 2014). Estes custos são aqueles pagos pelo sistema de saúde aos prestadores de serviços. Estão incluídos nesta análise os custos diretos médicos (consultas, exames, medicamentos, hospitalização por complicações e reabilitação ambulatorial).

O preço dos medicamentos utilizados para o cálculo do custo foi extraído do Banco de Preços da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos – CMED da Anvisa. Esta contém os preços máximos de medicamentos por princípio ativo, para compras públicas nas categorias preço fábrica (PF), preço máximo de venda ao governo (PMVG) e preço máximo ao consumidor (PMC). Para este trabalho foi adotado o Preço Fábrica da Lista de Preços de Medicamentos da versão atualizada em 29 de janeiro de 2016, e a alíquota de Imposto sobre Circulação de Mercadorias

e Serviços (ICMS) de 18% que é embutido no preço dos medicamentos para o estado de Minas Gerais.

Baseado nas tabelas referidas o custo médio do comprimido de 5 mg (foi escolhida esta dosagem por ser a dose média utilizada no estudo) da varfarina foi estimada em R\$ 0,28 a unidade, utilizando o preço do medicamento genérico mais barato. Assim o custo anual estimado da varfarina foi de R\$ 102,25. O custo médio do comprimido de 20 ou 15 mg da Rivaroxabana foi estimado em R\$ 6,00 a unidade e o custo anual de R\$2.192,24. O custo médio do comprimido de AAS 100 mg (genérico) foi R\$0,17 e o custo anual de R\$ 61,58.

Os custos de monitorização do tratamento com a varfarina incluem custos das consultas médicas e dos exames de RNI. Baseado na literatura (GAGE *et al.*, 2000), estima-se que sejam necessários cerca de 20 consultas e exames de RNI por ano, ou seja, cerca de 5 consultas e exames por ciclo trimestral. Apesar do tratamento com rivaroxabana não necessitar exames laboratoriais de monitorização do tratamento eles necessitam pelo menos de 3 consultas anuais de vigilância clínica, conforme protocolo vigente (MITCHELL *et al.*, 2013).

Para consulta médica no SIGTAP foi utilizado o código 03.01.01.007-21, que equivale à consulta médica na atenção especializada, cujo valor pago pelo SUS é de R\$ 10,00. O custo do RNI (procedimento 02.02.02.014-2), segundo o SIGTAP, é de R\$ 2,73.

Para o levantamento dos custos envolvidos nas complicações da FA como AVC Isquêmico, AVC Hemorrágico, Embolia Sistêmica e Infarto Agudo do Miocárdio, foi acessada a base de dados do SUS (BRASIL, c2008b) e realizado o levantamento dos valores médios das internações por grupo de diagnósticos (CID e Procedimentos) através de macrocusteio de acordo com tipo de eventos durante o ano de 2015, conforme demonstrado da Quadro 9, de acordo com o proposto pela Conitec (BRASIL, 2015b), na consulta para incorporação dos NOACs.

Quadro 9 – Custo dos eventos considerados na análise do modelo

Evento	Custo (R\$)	Premissa
AVC isquêmico	1.304,30	Média ponderada dos procedimentos: <ul style="list-style-type: none"> <li>– 0303040149 Tratamento AVC (isquêmico ou hemorrágico agudo)</li> <li>– 0303040300 Tratamento AVC isquêmico agudo com uso de trombolítico</li> </ul>
Embolia sistêmica	813,58	Valor médio da AIH do procedimento 0303060204 Tratamento de insuficiência arterial com isquemia crítica
AVC hemorrágico	1.793,35	Valor médio da AIH do procedimento 0303040076 Tratamento conservador da hemorragia cerebral
Sangramento gastrointestinal	251,66	Valor do Procedimento 0209010029 Colonoscopia + procedimento 0802010105 Diária de UTI
Necessidade de transfusão	98,08	Transfusão de duas bolsas de sangue ou concentrado de hemácias: <ul style="list-style-type: none"> <li>– Procedimentos 030610011</li> <li>– Coleta de sangue para transfusão + procedimento 030610038 triagem clínica de doador + procedimento 0306020122</li> <li>– Transfusão de sangue</li> </ul>
Queda de 2g/L de hemoglobina	98,08	Idem à necessidade de transfusão
Infarto agudo do miocárdio	1.937,50	Valor médio AIH do procedimento 0303060190 Tratamento de Infarto Agudo do Miocárdio

Fonte: Adaptado de Brasil (2015).

Para o levantamento dos custos com hemorragias extracranianas (HEC) menores ou hemorragia extracraniana clinicamente relevante não maior com queda de até 2g/dl de hemoglobina ou necessidade de transfusão foram estimados os custos da transfusão de 2 bolsas de sangue ou concentrado de hemácias, calculado a partir do custo no SIGTAP de coleta de sangue para transfusão, triagem clínica de doador de sangue e transfusão de sangue/ componentes irradiados o que corresponde aos procedimentos 0306010011, 0306010038 e 0306020122, respectivamente. No total, isto corresponde a R\$ 49,04 por procedimento. Como o evento é referente a transfusão de 2 unidades o custo deste desfecho foi estimado em R\$98,08.

Para o levantamento dos custos da HEC maior cujo exemplo mais frequente é o sangramento gastrointestinal foi estimado o custo de uma colonoscopia (procedimento 0209010029) já que se trata do exame diagnóstico associado a este desfecho com o maior ressarcimento e acrescentado uma diária de Unidade de Terapia Intensiva – UTI nível I (procedimento 0802010105) que corresponde a um total de R\$251,66, conforme proposto pela Conitec (BRASIL, 2015b).

De acordo com as Diretrizes Metodológicas do MS (BRASIL, 2014) na perspectiva do órgão gestor do SUS como comprador de serviços públicos e privados de saúde, todos os custos médicos diretos cobertos pelo sistema público devem ser computados. Dentre os eventos avaliados, o AVC isquêmico e hemorrágico, devido à alta morbidade, requer reabilitação após a alta hospitalar.

Um estudo recente realizado na cidade de Juiz de Fora/MG (REIS, 2015) avaliou o custo do tratamento ambulatorial em uma coorte de pacientes sobreviventes de AVC isquêmico e hemorrágico, sob a perspectiva do SUS, e identificou um custo médio por paciente ao ano de R\$762,96.

O custo anual de acompanhamento ambulatorial dos pacientes após infarto agudo do miocárdio foi estimado em R\$ 2.523,88 obtidos do estudo de Ribeiro e outros (2005), ajustados pela inflação da saúde e atualizados (Quadro 10).

Os custos médicos diretos no tratamento da FA foram estimados em dezembro de 2015 no Brasil em reais e sua conversão em dólar no dia 30 de dezembro de 2015 pelo Banco Central do Brasil.

Quadro 10 – Custos das medicações, exames, consultas e eventos no modelo

Fonte de Custos	Valores (R\$)	Fonte
Custos diários da medicação		
Rivaroxabana .....	6,00	(Brasil (2016b))
Varfarina.....	0,28	
AAS.....	0,17	
Custos da monitorização		
Exames de RNI .....	2,73	SIGTAP (BRASIL, c2008b)
Consultas .....	10,00	
Custo dos eventos agudos		
AVCI maior.....	1.304,30	Brasil (c2008c, (2015b))
AVCI menor.....	471,82	
Embolia sistêmica.....	813,58	
HEC maior.....	251,66	
HEC menor .....	98,08	
HIC.....	1.793,35	
IAM .....	1.937,50	
Custos anuais de reabilitação		
Pós AVC.....	762,96	Reis (2015); Ribeiro <i>et al.</i> (2005)
Pós IAM.....	2.523,88	

Legenda: AAS: Ácido Acetil Salicílico; AVCI: acidente vascular cerebral isquêmico; HEC: hemorragia extracraniana; HIC: hemorragia intracraniana; IAM: infarto agudo do miocárdio

Fonte: O autor

### 5.2.10 Análise de sensibilidade

Foi realizada uma análise de sensibilidade determinística univariada para o caso-base, cujo objetivo foi verificar se alterações nos valores das variáveis do modelo seriam capazes de alterar as conclusões atingidas pelo mesmo. Para tal, foi construído um Diagrama de Tornado, a fim de averiguar quais variáveis possuem maior impacto na robustez do modelo, e que se alteradas poderiam vir a modificar os resultados finais. As variáveis escolhidas foram alteradas segundo faixas de possibilidades de valores.

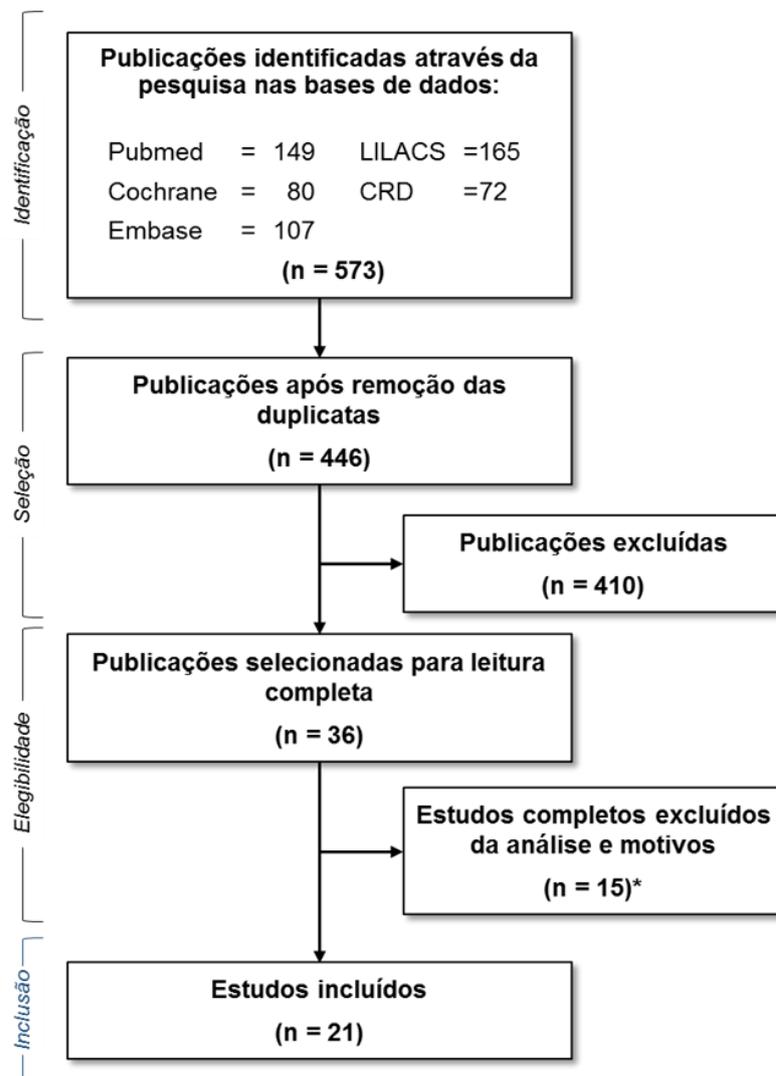
## 6 RESULTADOS

Os resultados estão apresentados de acordo com a revisão sistemática e com o modelo econômico.

### 6.1 RESULTADOS DA REVISÃO SISTEMÁTICA

Pela pesquisa nas bases de dados foram obtidos inicialmente 573 estudos, que foram analisados pela leitura dos títulos e resumos com o objetivo de selecionar os estudos, conforme fluxo de seleção dos artigos na Fluxograma 4.

Fluxograma 4 – Fluxo de seleção dos artigos da revisão sistemática



Nota: \* Ver relação no Apêndice B

Fonte: Elaborado pelo autor (2016).

Foram excluídos 410 estudos que não reuniam as condições descritas e 127 títulos repetidos. Foram selecionados 36 artigos para leitura do texto completo. Destes, 15 não atenderam aos critérios de inclusão pelos motivos descritos no Apêndice B, sendo selecionados para revisão sistemática 21 artigos, que foram publicados entre os anos de 2012 a 2015. Suas principais características estão apresentadas no Quadro 11.

Quadro 11 – Características dos artigos incluídos na revisão sistemática

Continua

Estudo Autor (ano)	País do estudo (ano base)	Características da população	Perspectiva / taxas de desconto	Horizonte temporal / ciclo	Comparações diretas ou indiretas do tratamento	Resultados RCEI	LDP, Análises de sensibilidade probabilística através da SMC e conclusões dos autores
Lee <i>et al.</i> (2012)	EUA (2011)	Pacientes ≥ 65 anos com CHADS <sub>2</sub> = 3 Sem contraindicação para anticoagulação	Sistema de saúde 3%	35 anos / 1 mês	Rivaroxabana vs. Varfarina	U\$ 27498 / AVAQ	U\$ 50.000 / AVAQ. Rivaroxabana foi custo-efetiva em 80,1% das SMC e pode ser uma alternativa custo-efetiva em relação à Varfarina
Kleintjens <i>et al.</i> (2013)	Bélgica (2010)	Pacientes com idade média de 73 anos e CHADS <sub>2</sub> ≥ 2 sem contraindicação para anticoagulação	Pagador 3% custos 1,50% desfechos	Tempo de vida / 3 meses	Rivaroxabana vs. Varfarina	8809 € / AVAQ	35.000 € / AVAQ Rivaroxabana foi custo-efetiva em 87% das SMC e pode ser uma alternativa custo-efetiva em relação à Varfarina
					Rivaroxabana vs. AAS	7493 € / AVAQ	
Morais <i>et al.</i> (2014)	Portugal (2011)	Pacientes com idade média de 73 anos e CHADS <sub>2</sub> ≥ 2	Sociedade 5%	20 anos / 3 meses	Rivaroxabana vs. Varfarina	3895 € / AVAQ	30.000 € / AVAQ. Rivaroxabana foi custo-efetiva em 72% das SMC e pode ser uma alternativa custo-efetiva em relação à Varfarina
					Rivaroxabana vs. AAS	6697 € / AVAQ	
Kourlaba <i>et al.</i> (2014)	Grécia (2013)	Pacientes com idade média de 75 anos e CHADS <sub>2</sub> ≥ 1	Pagador 3,50%	Tempo de vida / 3 meses	Rivaroxabana vs. Acenocoumarol (AVK)	Dominante	30.000 € / AVAQ. Rivaroxabana foi custo-efetiva 100% das SMC – sendo dominante sobre AVK
Mensch <i>et al.</i> (2015)	Alemanha (2014)	Pacientes com idade média de 65 anos e CHADS <sub>2</sub> ≥ 2 Contraindicação para anticoagulação	Sistema de saúde 3%	35 anos / 1 mês	Rivaroxabana vs. Varfarina	15207€ / AVAQ	25.000 € / AVAQ. Rivaroxabana foi custo-efetiva em 99% das SMC e pode ser uma opção custo-efetiva em relação à Varfarina
Wu <i>et al.</i> (2014)	China (2012)	Pacientes com idade média de 65 anos com CHADS <sub>2</sub> = 3	Sistema de saúde 3%	Tempo de vida / 1 mês	Rivaroxabana vs. Varfarina	U\$ 216.273 / AVAQ	U\$ 16,350 / AVAQ. Varfarina foi a opção mais provável de ser custo-efetiva em 49% das SMC. Rivaroxabana é improvável de ser custo-efetiva
					Rivaroxabana vs. AAS	U\$ 153.944 / AVAQ	
					Rivaroxabana vs. AAS + Clopidogrel	U\$ 155.979 / AVAQ	
					Rivaroxabana vs. Nenhuma terapia	U\$ 116.884 / AVAQ	
Kansal <i>et al.</i> (2012)	Canadá (2010)	Pacientes com idade média de 73 anos c/ CHADS <sub>2</sub> médio = 3,5 sem contraindicação para anticoagulação	Sistema de saúde 5%	Tempo de vida / 3 meses	Rivaroxabana vs. Varfarina	22475 CAD ou 3065 US\$ / AVAQ	30.000 CAD / AVAQ. Dabigatrana sequencial foi custo-efetiva em 98% das SMC, sendo uma opção dominante sobre a Rivaroxabana. Rivaroxabana foi custo-efetiva em apenas 2,1% das SMC.
					Dabigatrana sequencial vs. Varfarina	6889 CAD ou 7071 US\$ / AVAQ	

## Continuação

Estudo Autor (ano)	País do estudo (ano base)	Características da população	Perspectiva / taxas de desconto	Horizonte temporal / ciclo	Comparações diretas ou indiretas do tratamento	Resultados RCEI	LDP, Análises de sensibilidade probabilística através da SMC e conclusões dos autores
Y. Wang <i>et al.</i> (2014)	Singapura (2012)	Pacientes com idade média de 65 anos com CHADS <sub>2</sub> ≥ 1 sem contra-indicação para anticoagulação	Sistema de saúde 3%	20 anos / 1 mês	Rivaroxabana vs. Varfarina	US\$ 26.727/ AVAQ	US\$ 58.500 / AVAQ. Rivaroxabana foi custo- efetiva em 97,8% das simulações e foi dominante sobre Dabigatrana, podendo ser uma alternativa custo- efetiva em relação à Varfarina.
					Dabigatrana vs. Varfarina	Dominado	
Kongnakorn <i>et al.</i> (2015)	Bélgica (2013)	Pacientes com idade média de 73 anos e CHADS <sub>2</sub> médio = 3,5 sem contra-indicação para anticoagulação	Pagador 5%	Tempo de vida / 6 semanas	Rivaroxabana vs. Dabigatrana 110	9907 € / AVAQ	30.000 € / AVAQ. Varfarina não foi custo- efetiva. Rivaroxabana foi custo-efetiva em apenas 9% das SMC. Dabigatrana 110 mg e 150 mg foram custo-efetivas em apenas 1 e 8% das SMC. Apixabana foi custo-efetiva em 82% das SMC, sendo melhor alternativa terapêutica ao AVK.
					Apixabana vs. Dabigatrana 150	13727 € / AVAQ	
					Apixabana vs. Varfarina	7.212 € / AVAQ	
Lanits <i>et al.</i> (2014)	França (2012)	Pacientes com idade média de 73 anos e CHADS <sub>2</sub> ≥ 2 sem contra-indicação para anticoagulação	Sistema de saúde 4%	Tempo de vida / 6 semanas	Apixabana vs. Varfarina	12.227€ / AVAQ	30.000 € / AVAQ. AAS e Dabigatrana 110 mg não foram opções custo- efetivas. Varfarina foi custo- efetiva em apenas 14% das SMC. Dabigatrana 150 mg em 6% e Rivaroxabana em 5% das SMC. Apixabana foi custo-efetiva em 75% das SMC em relação AVK, sendo melhor opção custo- efetiva
					Rivaroxabana vs. Varfarina	Dominado	
					Dabigatrana 110 vs. Varfarina	Dominado	
					Dabigatrana 150 vs. Varfarina	Dominado	
Costa <i>et al.</i> (2015)	Portugal (2014)	Pacientes com idade média de 70 anos e CHADS <sub>2</sub> ≥ 1 sem contra-indicação para anticoagulação	Sistema de saúde 5%	Tempo de vida / 6 semanas	Apixabana vs. Varfarina	5529€ / AVAQ	20.000€ / AVAQ. Apixabana foi custo-efetiva em relação à Varfarina em 96% das SMC, em relação à Dabigatrana em 87% das SMC e em relação à Rivaroxabana em 95% da SMC. Apixabana é uma opção custo-efetiva vs. Varfarina e Dabigatrana e dominante sobre a rivaroxabana.
					Apixabana vs. Dabigatrana	9163€ / AVAQ	
					Apixabana vs. Rivaroxabana	Dominado	
					Apixabana vs. Dabigatrana 110	9907€ / AVAQ	
					Apixabana vs. Dabigatrana 150	13727€ / AVAQ	
Athanasakis <i>et al.</i> (2015)	Grécia (2013)	Pacientes com idade média de 70 anos com média do escore CHADS <sub>2</sub> = 2,1	Pagador 3%	Tempo de vida / 6 semanas	Apixabana vs. Rivaroxabana	6936 € / AVAQ	30.000 € / AVAQ. Apixabana vs. Rivaroxabana foi custo-efetiva em 80% das SMC. Apixabana vs. dabigatrana 110 foi custo-efetiva em 92% SMC. Apixabana vs. Dabigatrana 150 foi custoefetiva em 79% SMC. Apixabana pode ser uma alternativa custo-efetiva aos outros NOACs.
					Apixabana vs. Dabigatrana 110	9907€ / AVAQ	
					Apixabana vs. Dabigatrana 150	13727€ / AVAQ	

## Continuação

Estudo Autor (ano)	País do estudo (ano base)	Características da população	Perspectiva / taxas de desconto	Horizonte temporal / ciclo	Comparações diretas ou indiretas do tratamento	Resultados RCEI	LDP, Análises de sensibilidade probabilística através da SMC e conclusões dos autores
Lip <i>et al.</i> (2014)	Reino Unido (2011)	Pacientes com idade média de 73 anos com CHADS <sub>2</sub> ≥ 2 sem contra-indicação para anticoagulação	Sistema de saúde 3,5%	Tempo de vida / 6 semanas	Apixabana vs. Rivaroxabana	5305 £ / AVAQ	20.000 £ / AVAQ. Apixabana vs. Rivaroxabana foi custo-efetiva em 85% das SMC. Apixabana vs. Dabigatran 110 foi custo-efetiva em 98% das SMC; Apixabana vs. dabigatran 150 foi custo-efetiva em 83%. Apixabana pode ser uma alternativa custo-efetiva aos outros NOACs.
					Apixabana vs. Dabigatran 110	4497 £ / AVAQ	
					Apixabana vs. Dabigatran 150	9611 £ / AVAQ	
Canestaro <i>et al.</i> (2013)	EUA (2011)	Pacientes com idade média de 70 anos com CHADS <sub>2</sub> ≥ 2 sem contra-indicação para anticoagulação	Sociedade 3%	Tempo de vida / 1 mês	Rivaroxabana vs. Varfarina	U\$ 111.465 / AVAQ	100.000 U\$ / AVAQ. Apixabana e Varfarina foram custo-efetivas em 39,8% das SMC, sugerindo que a Varfarina pode ser uma melhor opção em relação à Apixabana e outros NOACs.
					Dabigatran vs. Varfarina	U\$ 140.557 / AVAQ	
					Apixabana vs. Varfarina	U\$ 93.062/ AVAQ	
Krejczyk <i>et al.</i> (2014)	Alemanha (2012)	Pacientes com idade média de 65 anos com CHADS <sub>2</sub> ≥ 1 sem contra-indicação para anticoagulação	Sistema de saúde 5%	20 anos / 1 ano	Rivaroxabana vs. Varfarina	133.926 € / AVAQ	50.000 € / AVAQ. Nenhum NOAC foi custo- efetivo em relação a AVK.
					Dabigatran 150 vs. Varfarina	163.184 € / AVAQ	
					Dabigatran 110 vs. Varfarina	294.349 € / AVAQ	
					Apixabana vs.	57.245 € / AVAQ	
Rognoni <i>et al.</i> (2014)	Itália (2013)	Pacientes com idade média de 71 anos com CHADS <sub>2</sub> ≥ 1 sem contra-indicação para anticoagulação	Sistema de saúde 3,5%	Tempo de vida / 3 meses	Rivaroxabana vs. Varfarina	20.089 € / AVAQ se CHADS <sub>2</sub> = 2 3.063 € / AVAQ Se CHADS <sub>2</sub> ≥ 3	25.0000 € / AVAQ. Apixabana foi custo-efetiva em 94,8% da SMC, Dabigatran em 96,2% das SMC e Rivaroxabana em 71,1% das SMC. Os NOACs são custo- efetivos em relação aos AVK.
					Dabigatran vs. Varfarina	7609 € / AVAQ se CHADS <sub>2</sub> = 2 e 12.029 € / AVAQ Se CHADS <sub>2</sub> ≥ 3	
					Apixabana vs. Varfarina	9660 € / AVAQ se CHADS <sub>2</sub> = 2 e 4.723 € / AVAQ Se CHADS <sub>2</sub> ≥ 3	
Harrington <i>et al.</i> (2013)	EUA (2012)	Pacientes com idade média de 70 anos com CHADS <sub>2</sub> ≥ 1 sem contra-indicação para anticoagulação com função renal normal	Sociedade 3%	30 anos / 1 mês	Rivaroxabana vs. Varfarina	U\$ 3190 / AVAQ	U\$ 50.000 / AVAQ. Rivaroxabana foi custo- efetiva 14,9% das SMC. Dabigatran 150 foi custo- efetiva em 40% das SMC. Apixabana foi a mais custo- efetiva (em 45,1% das simulações). Os NOACs são alternativas custo-efetivas à Varfarina.
					Dabigatran vs. Varfarina	U\$ 11150 / AVAQ	
					Apixabana vs. Varfarina	U\$ 15026 / AVAQ	

## Conclusão

Estudo Autor (ano)	País do estudo (ano base)	Características da população	Perspectiva / taxas de desconto	Horizonte temporal / ciclo	Comparações diretas ou indiretas do tratamento	Resultados RCEI	LDP, Análises de sensibilidade probabilística através da SMC e conclusões dos autores
Verholf <i>et al.</i> (2014)	Reino Unido (2012)	Pacientes com idade média de 70 anos com CHADS <sub>2</sub> ≥ 1	Sistema de saúde 3,5% custos e desfechos	Tempo de vida / 1 mês	Rivaroxabana vs. Varfarina Dabigatrana vs. Varfarina Apixabana vs. Varfarina	16.949 € / AVAQ 11.172 € / AVAQ 11.470 € / AVAQ	20.000 a 36.000 € / AVAQ. A Dabigatrana foi a mais custo efetiva (41% e 48% conforme LDP respectivamente). Apixabana foi custoefetiva em 35% e 41% e Rivaroxabana foi custo-efetiva em 5% e 4%, sendo os NOACs opções custo-efetivas em relação aos AVK neste país. Na Holanda a Apixabana foi custo-efetiva em 37% e 42% das SMC, e a Dabigatrana foi custo-efetiva em 28% e 38% das SMC, sendo opções custo-efetivas neste país.
	Holanda (2012)	Pacientes com idade média de 70 anos com CHADS <sub>2</sub> ≥ 1		Tempo de vida / 1 mês	Rivaroxabana vs. Varfarina Dabigatrana vs. Varfarina Apixabana vs. Varfarina	34,248 € / AVAQ 14,626 € / AVAQ 13,024 € / AVAQ	
Coyle <i>et al.</i> (2013)	Canadá (2011)	Pacientes com idade média de 72 anos com CHADS <sub>2</sub> ≥ 2 sem contraindicação para anticoagulação	Pagador 5%	Tempo de vida / 3 meses	Rivaroxabana vs. Varfarina Dabigatrana 110 vs. Varfarina Dabigatrana 150 vs. Varfarina Apixabana vs. Varfarina	55.757 CAD / AVAQ 66 354 CAD / AVAQ 20.797 CAD / AVAQ 24.312 CAD / AVAQ	50.000 CAD / AVAQ. Rivaroxabana foi custo-efetiva em apenas 2,1% das SMC e Dabigatrana 110 mg foi custo-efetiva em 1,6% das SMC, sendo pouco prováveis de serem custo-efetivas em relação aos AVK. Dabigatrana 150 mg foi custo-efetiva em 50,8% das SMC e Apixabana foi custo-efetiva em 44,1% das SMC, sendo melhores opções aos AVK.
Zheng <i>et al.</i> (2014)	Reino Unido (2013)	Pacientes com idade média de 71 anos com CHADS <sub>2</sub> ≥ 2 sem contraindicação a anticoagulação	Pagador 3,5%	Tempo de vida / 3 meses	Rivaroxabana vs. Varfarina	Dominada	25.000 £ / AVAQ. Rivaroxabana e Varfarina não foram custo-efetivos nas SMC. Apixabana foi custo-efetiva em apenas 8% das SMC. Dabigatrana foi a mais custo-efetiva (92% das SMC), sendo dominante sobre a Rivaroxabana e Apixabana.
					Dabigatrana vs. Varfarina	3039 £ / AVAQ	
					Apixabana vs. Varfarina	Dominada	
Wisloff, Hagen e Klomp. (2014)	Noruega (2012)	Pacientes com idade média de 75 anos com CHADSVASC ≥ 2 sem contraindicação para anticoagulação	Sistema de saúde 4%	Tempo de vida / Duração do ciclo não relatada	Rivaroxabana vs. Varfarina	29.990 € / AVAQ	79.000 €/AVAQ. Todos os NOACs podem ser custo-efetivos, porém a Dabigatrana sequencial e depois Apixabana são as alternativas mais custo-efetivas em relação a Rivaroxabana.
					Dabigatrana 110 vs. Varfarina	66.121€ / AVAQ	
					Dabigatrana 150 vs. Varfarina	15.920 € / AVAQ	
					Apixabana vs. Varfarina	18955€ / AVAQ	

Legenda: RCEI: Razão de custo-efetividade incremental; SMC: Simulação de Monte Carlo; CHADS<sub>2</sub>: Congestive heart failure, Hypertension, Age ≥ 75, Diabetes, Stroke (doubled); CHADS<sub>2</sub>VASc: Congestive heart failure or left ventricular, dysfunction, Hypertension, Age ≥ 75 (doubled), Diabetes, Stroke (doubled), Vascular disease, Age 65-74, and Sex category (female); NOACs: Novos anticoagulantes orais; AVAQ: anos de vida ajustada pela qualidade; AVK: antagonistas da vitamina K; LDP: limite de disposição para pagar.

Fonte: Elaborado pelo autor (2016).

Dos estudos selecionados na pesquisa efetuada, a maioria é oriunda de países desenvolvidos da Europa (sendo três realizados no Reino Unido, dois na

Bélgica, dois em Portugal, dois na Grécia, dois na Alemanha, um na França, um na Itália, um na Holanda e um na Noruega), da América do Norte (três nos Estados Unidos e dois no Canadá) e Ásia (um em Singapura). Apenas um estudo foi realizado num país em desenvolvimento (China). Todos os estudos foram publicados nos últimos quatro anos (2012 a 2015).

As diferentes perspectivas avaliadas nestes estudos foram do ponto de vista do sistema de saúde (12 estudos) e do pagador (6 estudos). Em 3 estudos foi usada a perspectiva da sociedade, mas não foram relatados os custos indiretos devido a aposentadoria e perda da produtividade ocasionada pelas complicações.

O modelo escolhido por 95% dos estudos selecionados foi o modelo de Markov que permitiu simular a evolução da população de idosos entre 65 a 75 anos com pelo menos um fator de risco cardioembólico ( $CHADS_2 \geq 1$ ), sem contraindicações ao uso de anticoagulantes, em ciclos durando de 1 a 3 meses. Apenas no estudo de Wu e outros (2014) na China foi utilizado um modelo de estado de transição em nível individual.

As principais alternativas concorrentes foram incluídas nos estudos e os resultados foram apresentados em formato de razão incremental. Todos os estudos compararam diretamente a rivaroxabana com a varfarina ajustada por dose, para manutenção do RNI entre 2 e 3, sendo que a maioria dos modelos considerou o impacto do tempo nesta faixa terapêutica nas suas análises de sensibilidade. Porém 4 estudos compararam também a rivaroxabana com AAS; 1 estudo com AAS + clopidogrel; 2 estudos com dabigatrana; e 13 estudos com dabigatrana e apixabana por comparação indireta de tratamento derivados dos ensaios RE-LY e ARISTOTLE. A rivaroxabana, ainda, foi comparada com ausência de terapia anticoagulante em outros 2 estudos.

Os dados de eficácia e as probabilidades dos estados de transição dos modelos foram derivados principalmente do ensaio ROCKET AF. Na grande maioria dos modelos estes estados de transição foram: FA estável, AVCIsquêmico (AVCI) maior ou menor, AVC hemorrágico (AVCH), ataque isquêmico transitório (AIT), embolia sistêmica (ES), infarto agudo do miocárdio (IAM), hemorragia intracraniana (HIC) e hemorragias extracranianas (HEC) maior ou menor e morte. Alguns modelos que compararam com a dabigatrana englobaram a dispepsia como estado de transição.

O horizonte temporal dos modelos foi longo o suficiente para refletir as principais diferenças de custos e desfechos entre as alternativas analisadas, sendo que em 71% dos estudos foi o tempo de vida dos pacientes, conforme a expectativa para cada país. Nos outros modelos o horizonte variou de 20 a 35 anos, de tal forma que o paciente fosse acompanhado por longo tempo. Como todos os estudos apresentaram duração superior a um ano, foram apresentadas taxas de descontos que variaram entre 3% a 5% para custos e entre 1,5% a 5% para desfechos.

Como a maior parte dos estudos não apresentava desfechos de utilidades (AVAQ) validado e específico para cada país estes valores foram derivados da literatura, principalmente através dos métodos de Time Trade-Off e Standart Gamble. Alguns poucos modelos incorporaram decrementos de utilidade associados à varfarina, pelo fato da necessidade de monitoramento constante poder afetar a qualidade de vida.

Em relação às mensurações dos custos, a maioria dos estudos descreveram a valoração dos recursos usados e os métodos para mensurar os custos, bem como a informaram sobre o período (ano base) em que foram coletados e a moeda corrente adotada. No cálculo dos custos totais de cada intervenção, foram computados os custos médicos diretos dos medicamentos, exames de monitorização, consultas de acompanhamento e das complicações agudas, além da reabilitação no caso de AVC ou IAM.

De maneira geral o custo da rivaroxabana foi cerca de 8 a 12 vezes maior que a varfarina, mas esta última medicação demandou maior custo de monitorização pela necessidade de mais consultas e exames de RNI, havendo pequenas diferenças nos custos das complicações, que foram menores com o NOAC. Em apenas um estudo a rivaroxabana foi a opção dominante sobre o AVK, ou seja, teve menor custo e maior efetividade. De maneira geral o custo incremental foi maior com uso da rivaroxabana, porém com valores de utilidade também maiores (AVAQ). A estimativa da razão de custo-utilidade incremental (RCUI) por anos de vida ajustado para qualidade (AVAQ) da rivaroxabana versus varfarina foi em média de US\$ 17.961,33 ± 9.520, ficando abaixo do limite de disposição a pagar dos países em 76% dos modelos, em que este NOAC foi considerado custo-efetivo.

Os dois estudos em que a rivaroxabana foi comparada à dabigatrana por comparação indireta com a varfarina apresentaram resultados divergentes. Nos 13 estudos em que a rivaroxabana foi comparada à dabigatrana e apixabana por

comparação indireta de tratamento, evidenciou-se que pode uma alternativa menos custo-efetiva ou mesmo dominada por estes NOACs em 11 estudos.

As incertezas dos modelos foram contornadas pelas análises de sensibilidade realizadas em todos os estudos bem como as escolhas das variáveis que mais influenciaram os resultados foram avaliadas. Nas análises de sensibilidade univariada as principais variáveis avaliadas foram: risco relativo de HIC e AVC isquêmico com a rivaroxabana, o custo da rivaroxabana, o horizonte temporal do estudo, os custos de monitorização do tratamento com a varfarina, tempo na faixa terapêutica com a varfarina e as taxas de descontinuação do tratamento. Foram também realizadas análise de sensibilidade probabilística através da simulação de Monte Carlo (SMC) para avaliar a probabilidade de a RCUI ficar abaixo dos limites de disposição a pagar estabelecido pelos modelos.

A qualidade dos artigos foi analisada de acordo com o *check list* proposto pelo QHES (*Quality of Health Economic Studies*). De maneira geral os artigos selecionados foram de razoável qualidade, pois foram classificados com escore entre 69 a 89, conforme mostrado no Quadro 12.

Quadro 12 – Resultados da avaliação da qualidade dos estudos econômicos em saúde (QHES)

Continua

Autor	Ano	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	Q6	Q7	Q8	Q9	Q10	Q11	Q12	Q13	Q14	Q15	Q16	Total
Lee <i>et al.</i>	2012	S	N	S	S	S	S	N	S	S	N	S	S	S	S	S	S	85
Kleintjens <i>et al.</i>	2013	S	N	S	S	S	S	N	S	S	N	S	N	S	S	S	S	77
Morais <i>et al.</i>	2014	S	N	S	S	S	S	N	S	S	N	S	S	S	S	S	N	82
Kourlaba <i>et al.</i>	2014	S	N	S	S	S	S	N	S	S	N	S	N	S	S	S	S	77
Mensh	2015	S	N	S	S	S	S	N	S	S	N	S	S	S	S	S	N	82
Wu <i>et al.</i>	2012	S	N	S	S	S	S	N	S	S	N	S	N	S	S	S	S	77
Kansal <i>et al.</i>	2012	S	N	S	S	S	S	N	S	S	N	S	S	N	S	S	S	78
Y. Wang <i>et al.</i>	2012	S	N	S	S	S	S	N	S	N	N	N	S	S	S	S	S	70
Kongnakorn <i>et al.</i>	2015	S	N	S	S	S	S	N	S	S	N	S	S	S	S	S	S	85
Lanits	2014	S	S	S	S	S	S	N	S	S	N	S	S	S	S	S	S	85
J. Costa <i>et al.</i>	2015	S	N	S	S	S	S	N	S	S	N	S	S	S	S	S	S	85
Athanasakis <i>et al.</i>	2015	S	S	S	S	S	S	N	S	N	N	S	S	S	S	S	S	79

Autor	Ano	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	Q6	Q7	Q8	Q9	Q10	Q11	Q12	Q13	Q14	Q15	Q16	Total
Lip <i>et al.</i>	2014	S	S	S	S	S	S	N	S	S	N	S	S	S	S	S	S	89

### Conclusão

Autor	Ano	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	Q6	Q7	Q8	Q9	Q10	Q11	Q12	Q13	Q14	Q15	Q16	Total
Canestaro <i>et al.</i>	2013	S	N	S	S	S	S	N	S	N	N	S	S	S	S	S	S	77
Krejczy <i>et al.</i>	2014	S	N	S	S	S	S	N	S	S	N	S	S	S	S	S	N	82
Rognoni <i>et al.</i>	2014	S	N	S	S	S	S	N	S	N	N	S	S	S	S	S	S	77
Harrington <i>et al.</i>	2013	S	N	S	S	S	S	N	S	N	N	S	N	S	S	S	N	69
Verholf	2014	S	N	S	S	S	S	N	S	S	N	S	S	S	S	S	S	85
Coyle <i>et al.</i>	2013	S	N	S	S	S	S	N	S	N	N	S	S	S	S	S	S	77
Zheng <i>et al.</i>	2014	S	N	S	S	S	S	N	S	S	N	S	S	S	S	S	S	85
Wisloff, Hagen e Klomp	2014	S	N	S	S	S	S	N	S	S	N	S	S	S	S	S	S	85
Frequencia SIM		21	3	21	21	21	21	0	21	15	0	20	17	20	21	21	17	
Porcentagem SIM		100	14	100	100	100	100	0	100	71	0	95	80	95	100	100	80	

Legenda: S: sim; N: não;

Notas: Q1) objetivo; Q2) perspectiva; Q3) fontes de estimativa; Q4) análise de subgrupo; Q5) análise da incerteza; Q6) análise incremental; Q7) abstração dos dados; Q8) horizonte temporal e taxas de desconto; Q9) mensuração dos custos; Q10) mensuração dos desfechos; Q11) validação dos desfechos; Q12) estrutura do modelo; Q13) pressupostos e limitações; Q14) risco de viés; Q15) conclusões; Q16) fontes de financiamento.

Fonte: Elaborado pelo autor (2016).

As questões que mais receberam as respostas “*não*” se referiram aos itens 2, 7 e 10. Em relação à perspectiva do estudo, apesar de claramente definida em todos os artigos, ela não foi justificada na grande maioria, e nos estudos em que foi usada a perspectiva da sociedade, os custos indiretos não foram relatados. Em relação à descrição dos métodos usados para abstração dos dados de efetividade dos estados de saúde e de utilidade houve falha na maioria dos modelos, que derivaram dados apenas de eficácia dos ECR e da qualidade de vida de outras populações. Alguns modelos omitiram medidas de desfechos como HEC menor, embolia sistêmica, infarto do miocárdio ou dispepsia.

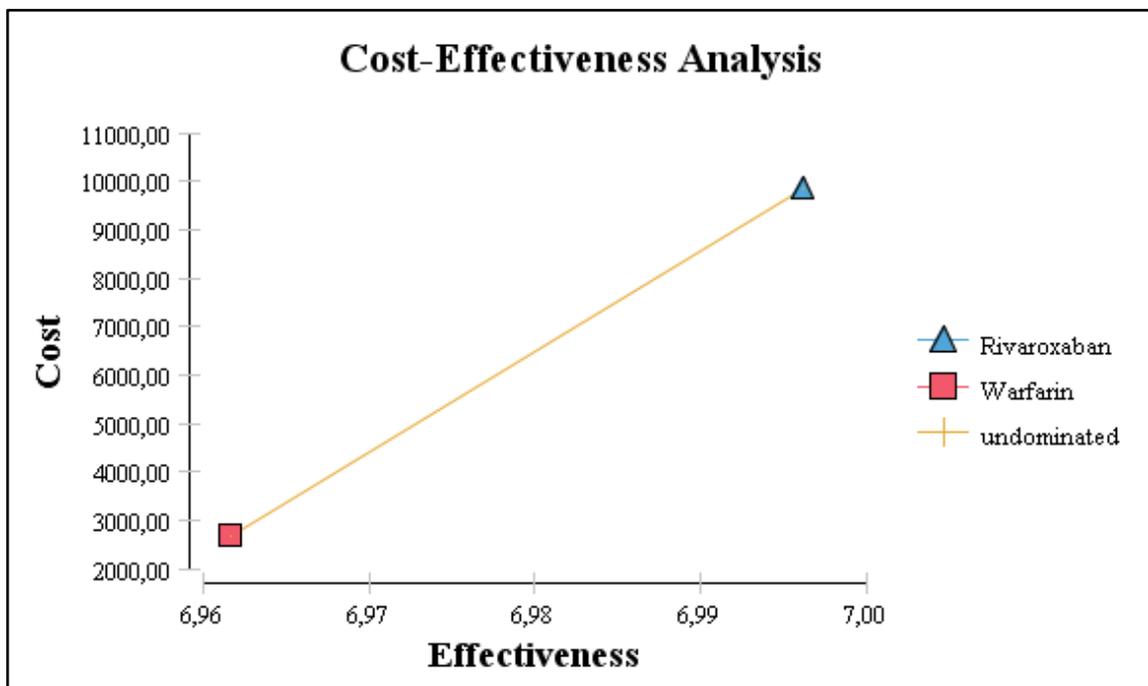
Em relação às fontes de financiamento ela não foi relatada em 4 estudos, sendo financiada pelos laboratórios farmacêuticos em 10, por outras instituições em 5 e sem nenhum apoio financeiro em 2 estudos. Os autores dos 10 estudos (47%)

financiados pelos laboratórios relataram conflitos de interesses, em quatro estudos os autores não declararam se houve algum tipo de conflito e em sete estudos declararam não ter conflitos de interesses.

## 6.2 RESULTADOS DO MODELO ECONOMICO

A análise do caso-base mostrou que o tratamento com a rivaroxabana resultou em aumento do AVAQ para 6,996 enquanto a terapia com varfarina resultou em 6,961 AVAQ. Os custos totais do tratamento com a varfarina foram de R\$ 2.698,27 enquanto com a rivaroxabana foram de R\$ 9.833,76, como mostrado na Gráfico 8 e Tabela 3. Assim a rivaroxabana resultou em um ganho de 0,034 AVAQ a um custo incremental de R\$ 7.135,48 resultando numa razão de custo-utilidade incremental (RCUI) de R\$ 206.816,45 por AVAQ.

Gráfico 8 – Análise de custo-efetividade da rivaroxabana comparada à varfarina



Fonte: Elaborado pelo autor (2016).

Tendo em vista que o Brasil não possui um limite formal de disponibilidade para pagar (LDP), pode-se analisar a RCUI diante da recomendação da OMS de usar como limiar o valor de três vezes o PIB per capita do país, sendo esse valor

calculado em 2015 em torno de R\$ 86.628,00 (US\$ 22.135,00). Neste limiar a rivaroxabana não foi considerado uma opção custo-efetiva, portanto o tratamento com varfarina é considerado mais custo-efetivo.

Além do RCEI, o Benefício Monetário Líquido (BML) é outro método usado para determinar qual estratégia é mais custo-efetiva, principalmente quando há pouca diferença na efetividade. O BML corresponde ao benefício proporcionado por uma tecnologia (E) em termos de medida de efetividade (AVAQ), multiplicado pelo limiar de disposição a pagar ( $\lambda$ ), subtraído pelo custo total da tecnologia em análise (C), como visto na equação 2.

$$\text{BML} = (E \times \lambda) - C \quad (5)$$

Assim a estratégia com maior BML é a mais custo-efetiva. Neste estudo o BML da varfarina foi superior à rivaroxabana como demonstrado na Tabela 3.

Tabela 3 – Custo e efetividade de utilização dos anticoagulantes para o caso base

Estratégia	Custo (R\$)	Custo incremental (R\$)	Utilidade (AVAQ)	Utilidade incremental (AVAQ)	Custo/utilidade (R\$)	RCUI (R\$/AVAQ)	BML (R\$)
Varfarina	2.698,27		6,961		390,48		602.045,56
Rivaroxabana	9.833,76	7.135,48	6,996	0,034	1.405,62	206.816,45	597.950,73

Legenda: AVAQ: anos de vida ajustada pela qualidade; BML: benefício monetário líquido; RCUI: razão custo-utilidade incremental.

Fonte: Elaborada pelo autor (2016).

O custo total anual do tratamento com rivaroxabana (R\$ 2.345,17) foi quase cinco vezes maior quando comparado com a varfarina (R\$ 498,14) sendo representado principalmente (90%) pelo custo de aquisição da medicação (R\$ 2.190,78), sendo apenas 10% pelo custo de monitorização (consultas e exames) e tratamento das complicações. Apesar da rivaroxabana apresentar menores custos de monitorização e tratamento das complicações (principalmente devido à redução das taxas de HIC) os custos de aquisição da medicação foram cerca de 20 vezes superiores à varfarina e isto impactou nos custos incrementais totais de (R\$ 1.847,03) por paciente ao ano, como visto na Tabela 4.

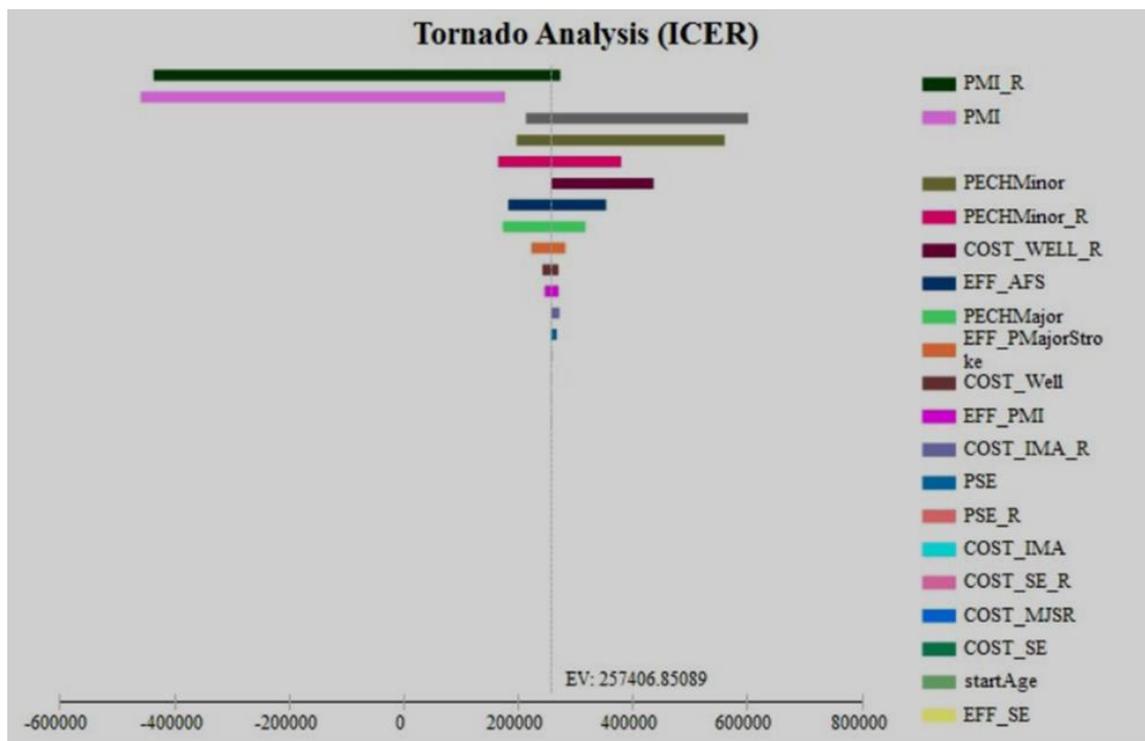
Tabela 4 – Custo total anual dos tratamentos com rivaroxabana e varfarina, baseados nas taxas de ocorrência dos eventos no ROCKET-AF

<b>Custos</b>	<b>Rivaroxabana (R\$)</b>	<b>Varfarina (R\$)</b>
Custo de aquisição do medicamento	2.190,78	102,20
Custo das consultas e exames de Monitoramento	30,00	254,60
AVC isquêmico	43,41	49,61
Embolia sistêmica	11,39	15,45
AVC hemorrágico	12,78	17,89
Sangramento gastrointestinal	7,80	5,80
Necessidade de transfusão	1,66	1,27
Queda de 2g/L de hemoglobina	2,74	2,25
Infarto agudo do miocárdio	44,61	49,07
Custo total anual	2.345,17	498,14
Custo incremental	–	1.847,03

Fonte: Elaborada pelo autor (2016).

A análise de sensibilidade univariada através do diagrama de Tornado, como mostrado no Gráfico 9, evidenciou as variáveis com maior impacto nos resultados do modelo. A probabilidade de IAM, principalmente devido ao alto custo desta complicação, foi a variável com maior possibilidade de alteração da RCUI no modelo, porém sem alterar as conclusões do estudo, já que esta probabilidade foi muito baixa. Outras variáveis que impactaram o modelo, mas que não alteraram significativamente a RCUI, demonstrando a robustez dos resultados foram: a probabilidade de hemorragia extra-craniana menor, o custo da rivaroxabana e a efetividade da varfarina, dependente do tempo na faixa terapêutica do RNI.

Gráfico 9 – Diagrama de Tornado



Fonte: Elaborado pelo autor (2016).

## 7 DISCUSSÃO

Neste estudo foi avaliada a custo-utilidade da rivaroxabana comparada à varfarina, utilizando o modelo de Markov, numa coorte de idosos na prevenção do AVC na FA não valvar, na perspectiva do SUS. A rivaroxabana foi escolhida como comparador por ser o NOAC mais demandado judicialmente no nosso meio.

De acordo com os resultados do estudo para pacientes com FA com idade  $\geq$  65 anos com moderado a alto risco de AVC (CHADS<sub>2</sub>) o tratamento com a varfarina é mais custo-efetivo do que com a rivaroxabana. A análise do caso-base mostrou que nenhum tratamento foi dominante. Contudo, a RCUI para a rivaroxabana foi de R\$ 206.816,45 (US\$ 55.964,58) por AVAQ superando o LDP de R\$ 86.876,00 estimado pela OMS, tornando o tratamento com varfarina uma opção mais custo-efetiva. Além disto, o tratamento com varfarina resultou em maior benefício monetário líquido do que a rivaroxabana. A análise do caso-base revelou que para cada 100 pacientes tratados com rivaroxabana houve um ganho de 3,4 AVAQ comparado com a varfarina, porém a custo extra de R\$ 7.135,48 por paciente, podendo não representar uma opção econômica viável. Apesar do uso da rivaroxabana oferecer mais conveniência para os pacientes por necessitar menos consultas e exames de seguimento além de menores custos no tratamento das complicações, os custos de aquisição da medicação foram cerca de 20 vezes superiores à varfarina e isto impactou nos custos incrementais totais.

As análises de sensibilidade univariada demonstraram que os resultados são robustos e as principais variáveis que tiveram impacto na RCUI foram a probabilidade de Infarto Agudo do Miocárdio, o custo da rivaroxabana, a probabilidade de hemorragias menores e a efetividade da varfarina. A efetividade da varfarina é determinada principalmente pelos níveis de controle e tempo na faixa terapêutica do RNI de tal forma que quando fosse baixa favoreceria a rivaroxabana e quando alta a varfarina. A única variável que tornou o modelo sensível às mudanças dos resultados foram à probabilidade de Infarto Agudo do Miocárdio, principalmente devido ao alto custo deste evento no nosso meio.

Estes resultados são concordantes com os de outros estudos, avaliados na revisão sistemática realizada, como o de Wu e outros (2014), realizado na China, comparando a rivaroxabana com a varfarina com RCEI de US\$ 216.273,00, bem acima do LDP estimado para aquele país (US\$ 16,350 / AVAQ). Os autores deste

estudo concluíram que a rivaroxabana é improvável de ser custo-efetiva, apesar de incrementar discretamente a qualidade de vida (mais AVAQ) quando comparada à varfarina com bom controle do RNI, que seria a estratégia seria mais viável para pacientes com FA nos países em desenvolvimento. Também o estudo de Krejczy e outros (2014) na Alemanha concluíram que nenhum dos NOACs (rivaroxabana, dabigatrana e apixabana) foram consideradas opções custo-efetivas quando comparados à varfarina. Neste modelo quando a rivaroxabana foi comparada à varfarina houve um incremento de 0,08 AVAQ a um custo incremental de US\$ 11.799,06 resultando numa RCEI estimada em US\$ 146.247,19/AVAQ, acima da LDP estimado para aquele país de US\$ 54.600,00/AVAQ. No estudo de Canestaro e outros (2013), nos EUA, comparando os mesmos NOACs num LDP de US\$ 100.000/AVAQ a rivaroxabana quando comparada à varfarina resultou numa RCEI estimada em US\$ 111.465/AVAQ. Apenas a apixabana seria uma alternativa custo-efetiva com RCEI de US\$ 93.063/AVAQ muito próxima a varfarina na análise de sensibilidade probalística, concluindo os autores que os NOACS podem não representar uma boa opção econômica frente à varfarina.

Na revisão sistemática realizada, também foram publicados outros cinco estudos, cujos resultados diferem do presente estudo. Lee e outros (2012) nos Estados Unidos da América estimou a RCEI da rivaroxabana versus varfarina em US\$ 27.498/AVAQ sendo custo-efetiva em 91.4% das Simulações de Monte Carlo (SMC), usando uma LDP de US\$ 100.000/AVAQ, independentemente do risco score CHADS<sub>2</sub>. Nos países europeus a rivaroxabana foi comparada primariamente com a varfarina com RCEI de US\$ 9913,12/AVAQ na Bélgica (KLEINTJENS *et al.*, 2013), US\$ 4253,34/AVAQ em Portugal (MORAIS *et al.*, 2014) e US\$ 16.606,04/AVAQ na Alemanha (MENSCH *et al.*, 2015) ficando abaixo dos LDP destes países, sendo considerada uma alternativa custo-efetiva. Na Grécia a rivaroxabana foi a opção dominante sobre os AVK no estudo de Kourlaba e outros (2014).

A rivaroxabana ainda foi comparada a outros NOACs por comparação indireta, sendo a varfarina o comparador comum. Quando comparada a dabigatrana apresentou resultados divergentes em dois modelos. No modelo de Kansal e outros (2012) para a realidade canadense a dabigatrana foi mais custo-efetiva do que a rivaroxabana (RCEI US\$ 7.071/AVAQ *versus* US\$ 23.065/AVAQ). De forma contrária ao estudo anterior, o estudo de Y. Wang e outros (2014) em Singapura

estimou a RCEI da rivaroxabana versus varfarina em US\$ 26.727/AVAQ sendo mais custo-efetiva que a dabigatrana. Apesar de ambos os estudos derivarem os estados de transição dos ensaios ROCKET AF (PATEL, M. R. *et al.*, 2011) e RE-LY (CONNOLLY *et al.*, 2009) os valores de utilidade e custos foram derivados de formas diferentes, o que poderia explicar a diferença nos resultados dos modelos.

Nos EUA, Harrington e outros (2013) concluíram que todos os NOACs foram custo-efetivos em relação à varfarina, com a RCEI da rivaroxabana versus varfarina de US\$ 3.190,00/AVAQ menor que dabigatrana 150 mg (US\$ 11.150/AVAQ) e apixabana (US\$ 15.026/AVAQ). O estudo de Wisloff, Hagen e Klemp (2014) na Noruega, concluiu também que todos os NOACs foram custo-efetivos, mas com superioridade da dabigatrana seguida da apixabana e, por fim, a rivaroxabana.

Já nos sete estudos realizados em países europeus em que os três NOACs foram comparados, os resultados apontam para que a apixabana seja a mais custo-efetiva, seguido pela dabigatrana e superior ou dominante sobre a rivaroxabana. A superioridade da apixabana sobre os outros NOACs foi atribuída ao menor risco hemorrágico, maior expectativa de vida e menores taxas de descontinuação. Nestes países a apixabana foi a opção mais custo-efetiva versus varfarina com RCEI de US\$ 6.037/AVAQ em Portugal (COSTA, J. *et al.*, 2015), de US\$ 7.875/AVAQ na Bélgica (KONGNAKORN *et al.*, 2015) e US\$ 13.352/AVAQ na França (LANITIS *et al.*, 2014). Na Grécia (ATHANASAKIS *et al.*, 2015) a RCEI da apixabana versus dabigatrana foi estimada em US\$ 14.087/AVAQ muito semelhante ao estudo de Lip e outros (2014) no Reino Unido e dominante sobre a rivaroxabana. Na Itália, Rognoni e outros (2014) evidenciaram que todos os NOAC foram custo-efetivos, mas se o risco embólico fosse muito alto a apixabana seria superior a dabigatrana e a rivaroxabana. Verhoef e outros (2014) compararam os NOACs em 2 países: na Holanda onde somente apixabana e dabigatrana foram custo-efetivas comparada a varfarina ajustadas por doses em clínicas de anticoagulação enquanto no Reino Unido todos os NOACs foram custo-efetivos, mas a dabigatrana foi a opção dominante sobre a rivaroxabana e apixabana naquele país. Neste estudo o tempo na faixa terapêutica do RNI que, alcançaram os maiores valores nas clínicas de anticoagulação, tiveram uma influência importante nos resultados.

No Reino Unido, Zheng e outros (2014) mostraram que a dabigatrana foi considerada uma alternativa mais custo-efetiva versus apixabana (ambos superiores ao rivaroxabano) em concordância com o estudo realizado no Canadá, por Coyle e

outros (2013). Os autores atribuíram a superioridade da dabigatrana pelo fato de reduzir mais o desfecho primário de AVC quando comparado às outras alternativas terapêuticas.

Estes estudos são provenientes de diferentes países que apresentam diferentes modelos econômicos, distintos indicadores de qualidade de vida, diversos comparadores, custos variáveis das terapêuticas, diferentes perspectivas e ainda diversos limites de disponibilidade para pagar. Assim vários aspectos metodológicos podem justificar estas diferenças: diferenças nos modelos empregados, diferentes taxas de descontinuação, utilização de diferentes valores de utilidade e taxas de desconto. Mas parece que uma das principais diferenças nos estudos pode ter origem nos custos de aquisição dos medicamentos, que podem ter sua estimativa influenciada pelos recursos e especificidade do sistema de saúde de cada país, bem como por eventuais diferenças internacionais nos preços dos fármacos. Por exemplo, a diferença de custos entre as duas medicações nos modelos que não evidenciaram a custo-efetividade da rivaroxabana em relação à varfarina na China no estudo de Wu e outros (2014) foi de 100 vezes, no de Krejczy e outros (2014) foi de 50 vezes e no de Canestaro e outros (2013) foi 60 vezes. Neste estudo a diferença de custos entre as medicações foi cerca de 20 vezes a favor da rivaroxabana. Nos estudos que mostraram que a rivaroxabana pode ser custo-efetiva esta diferença é bem menor variando de 5 a 14 vezes, estando representado principalmente por países desenvolvidos. Nestes países o custo maior da varfarina em comparação com a rivaroxabana e os limiares de aceitabilidade praticados são superiores ao proposto neste estudo aumentando a probabilidade deste NOAC ser mais custo-efetivo.

Por este motivo, um dos desafios na avaliação comparativa dos diferentes estudos consistiu na variabilidade das metodologias com diferentes custos nos modelos de cada país o que impõe desafios para uma avaliação comparativa entre os diversos modelos econômicos (LIMONE *et al.*, 2014). A literatura confirma que os resultados de estudos econômicos podem ser diferentes entre países desenvolvidos e os países em desenvolvimento, que muitas vezes carecem de estudos econômicos para adequada alocação de recursos (RASCATI, 2010). No contexto dos países em desenvolvimento a entrada intempestiva de novos medicamentos e tecnologias, a imposição de preços excessivos cotados em dólar e garantidos por patentes, sem evidências de custo-efetividade ameaça a sustentabilidade e o

desenvolvimento dos seus sistemas de saúde (PEREIRA *et al.*, 2015). Ainda em relação aos custos das complicações, eles são bem mais baixos nos países em desenvolvimento em relação aos desenvolvidos. Neste estudo o custo de tratamento das complicações foi calculado com base nos valores pagos pela AIHs que muitas vezes são inferiores ao custo real das internações no SUS (MARINHO *et al.*, 2011). No nosso país são escassos os estudos de avaliação de custo-efetividade, apesar do crescimento nos últimos anos (MORAZ *et al.*, 2015).

Não foram encontradas outras avaliações econômicas em âmbito nacional comparando a custo-utilidade da rivaroxabana com a varfarina. Apenas um estudo nacional de custo-utilidade (SOUZA *et al.*, 2015) comparou outro NOAC, a dabigatrana, à varfarina usando um modelo de Markov numa coorte de idosos com FA não valvar com idade média de 71 anos com CHADS<sub>2</sub> médio de 2,1 na perspectiva do SUS e do Sistema de Saúde Suplementar (SSS) num horizonte temporal de 10 anos. Os custos dos eventos foram levantados por meio de painel de especialistas e das medicações foram estimados através da CMED e das consultas e exames foram extraídos do SIGTAP. O custo total do tratamento com a dabigatrana no SUS foi de R\$ 28.342,91 e com a varfarina de R\$16.310,37, ou seja, houve um custo incremental de R\$12.032,54 (US\$ 5.120,23) com o NOAC. Mas houve também um aumento do AVAQ de 6,91 para 7,25, ou seja, 0,35 de AVAQ incremental, resultando num RCEI de R\$ 34.867,00 (US\$ 14.837,00) por AVAQ no SUS e R\$ 22.160,00 (US\$ 9.430,00) por AVAQ na SSS - abaixo do LDP (estimado em 3 vezes o PIB per capita do Brasil no ano base do estudo 2010 = R\$ 57.048,00/US\$ 24.275,74). Os autores concluíram que a dabigatrana comparada à varfarina foi considerada uma opção custo-efetiva. Apesar do custo incremental deste modelo foi quase três vezes maior que no nosso estudo (os custos de aquisição do NOAC foram semelhantes, mas dos eventos foram de 4 a 10 vezes maiores) houve um incremento da AVAQ 10 vezes maior:  $0,35 \times 0,03$ . Como o RCEI é uma razão entre a diferença entre custos pela diferença entre efetividades, o aumento do valor do denominador faz diminuir o valor desta razão. Isto provavelmente ocorreu devido à superioridade da dabigatrana em relação à varfarina na prevenção do AVC no estudo RE-LY, diferente do ROCKET AF em que a rivaroxabana foi não inferior e por não computar a queda em valores de utilidade (AVAQ) devido à dispepsia atribuída ao medicamento, o que resultou num RCEI 3,5 vezes menor que no nosso estudo.

Há diversas limitações neste modelo e na revisão sistemática que necessitam ser mencionadas. Primeiro, as probabilidades dos eventos foram derivadas principalmente de um único ensaio clínico randomizado (ECR), o ROCKET AF (PATEL, M. R. *et al.*, 2011). Assim é importante mencionar que os resultados dos modelos econômicos estão muito relacionados com os resultados de eficácia dos ECR que avaliaram os NOACs, quando o ideal é que refletissem a efetividade do mundo real. Estudos de custo-efetividade mais recentes incorporando dados de efetividade dos estudos observacionais dos NOACs (ZHAO *et al.*, 2016) tem mostrado que estes medicamentos não foram mais custo-efetivos em relação à varfarina, principalmente em idosos acima de 75 anos pelos riscos de hemorragias.

Assim uma das limitações dos estudos é extrapolar o risco de eventos dos ECR que tem tempo de seguimento curto (2 a 3 anos) e podem não refletir os resultados estimados num horizonte temporal mais longo como a expectativa de vida dos pacientes, como estimado nos modelos econômicos. Além disto os 3 principais ECRs, ou seja, o ROCKET AF (PATEL, M. R. *et al.*, 2011), o RE-LY (CONNOLLY *et al.*, 2009) e o ARISTOTLE (GRANGER *et al.*, 2011) avaliaram diferentes NOACs, ou seja, a rivaroxabana, a dabigatrana e a apixabana, respectivamente, com diferenças também em relação a amostra populacional envolvida (por exemplo o risco basal de AVC pelo escore CHADS<sub>2</sub> de 3,5, 2,1 e 2,1 respectivamente) além de diferenças de tempos na faixa terapêutica de RNI de 55%, 64% e 62%, respectivamente, tornando heterogêneos os ensaios e diferentes do mundo real.

Assim as metanálises de comparação indireta envolvendo os NOACs utilizando a varfarina como comparador comum que foi utilizada em muitos modelos, apresentam limitações diante da heterogeneidade destes estudos. A falta de estudos de comparação direta entre os NOACs (cabeça-a-cabeça), as diferenças nos ensaios clínicos randomizados e entre os modelos econômicos dos diversos países, dificulta a determinação da opção de anticoagulante mais custo-efetiva para os tomadores de decisão dentro dos sistemas de saúde e impõe desafios para estudos futuros.

Segundo, partiu-se do pressuposto que o RNI dos pacientes em uso de varfarina encontravam-se dentro da faixa terapêutica do estudo ROCKET AF (PATEL, M. R. *et al.*, 2011), ou seja, 55%. No mundo real este tempo varia muito e isto pode ter impactado os resultados por superestimar a efetividade da varfarina (YOU *et al.*, 2014). Alguns estudos sugerem que a custo-efetividade dos NOACs

estaria na dependência do tempo na faixa terapêutica de RNI da varfarina, sendo que estas medicações tenderão a ser mais custo-efetivas num cenário de pior controle (JANZIC; KOS, 2015). Para se conseguir melhorar este tempo na faixa terapêutica do RNI há que se organizar melhor o cuidado com os pacientes em uso de varfarina no sistema de saúde. Atualmente monitorização destes pacientes pode ser realizada na atenção primária ou secundária em ambulatórios gerais ou especializados do SUS, mas as clínicas de anticoagulação, instaladas em instituições públicas, hospitais universitários e hemocentros, com equipes multiprofissionais, podem na realidade ser o melhor investimento na atualidade para otimizar o seguimento destes pacientes, inclusive com evidências de custo-efetividade superior ao uso dos NOACS, que não necessitam de monitorização, mas precisam de vigilância clínica (BARNES *et al.*, 2016).

Terceiro, partiu-se do pressuposto que todos os pacientes em ambas as opções de tratamento tinham a mesma taxa de aderência. Isto pode diferir no mundo real, pois cada opção difere no regime de dose, perfil de segurança e monitorização. Isto foi feito pois não havia dados a respeito do nível de aderência aos NOACS no mundo real, mas estudos recentes evidenciam que mesmo com uso destes medicamentos a persistência do uso tem sido baixa. Um estudo de coorte de um grande banco de dados de uma seguradora americana identificou 64.661 pacientes com FA entre 2010 a 2014, sendo que 90% tiveram um escore CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc de 2. Neste registro o anticoagulante mais usado foi a varfarina, em 59% dos casos, seguido pela rivaroxabana em 19%, dabigatrana em 16% e apixabana em 6% dos casos. No período acompanhado 47,5% dos pacientes em uso de um dos NOACs, haviam aderido ao tratamento por 80% ou mais do intervalo de estudo. Embora modestamente melhor, a diferença foi significativa em relação à aderência entre pacientes em uso de varfarina, nos quais apenas 40,2% teve 80% ou mais dos dias cobertos pela anticoagulação ( $p < 0,001$ ). Este estudo sugere que mesmo com o advento dos NOACs menos da metade dos pacientes aderem ao tratamento anticoagulante no contexto real de prática clínica (YAO *et al.*, 2016). Isto acontece não apenas por esquecer de tomar a medicação, mas provavelmente pela incapacidade de comprar os medicamentos, devido ao seu alto custo. Ressalte-se que a adesão à terapêutica é extremamente importante para que sejam alcançados resultados clínicos com os NOACs. Por não haver a necessidade de monitorizar os seus efeitos terapêuticos diferentemente da necessidade do RNI nos pacientes em

uso da varfarina pode se tornar mais difícil detectar a falta de adesão à terapêutica. Os sistemas de saúde terão que mudar a forma de lidar com a adesão aos NOACs, tendo que encontrar uma solução que vise garantir que de fato a terapêutica anticoagulante continue de alguma maneira a ser monitorizada (OBAMIRO; CHALMERS; BEREZNICKI, 2016).

Face aos custos diferentes referentes ao tratamento anticoagulante de portadores de FA não valvar é necessário identificar o perfil de pacientes que possam se beneficiar destas medicações com o menor custo. Um estudo realizado na Inglaterra (SHANTSILA *et al.*, 2015) estimou em 900.000 (1,74% da população) o número de pacientes com FA naquele país. Destes 84% são portadores de FA não valvar. Cerca de 90% destes com CHADSVACS  $\geq 2$ , ou seja, candidatos a anticoagulação, mas apenas 53,6% estão em uso de varfarina e em cerca de 10% dos casos é contraindicado a varfarina por intolerância, alergia e sangramento importante por labilidade do RNI. Talvez este subgrupo possa se beneficiar dos NOACs. Se todos os outros pacientes estivessem em uso de varfarina seriam evitados cerca de 27.770 casos de AVCI/ano, sendo 7.600 casos fatais ao custo de ocorrência de 4.300 sangramentos maiores. Um modelo de Markov neste estudo estimou que 30% de AVCI serão evitados e 0,75 AVAQ ganho com economia de £2.400,00 por paciente e de £124 milhões ao ano do sistema de saúde que podem ser investidos nos cuidados com o paciente.

No Brasil estima-se que existam cerca de 1.500.000 pacientes com FA com projeção de ocorrência de 50.000 AVCI/ano sendo 13.667 casos fatais ao custo de ocorrência de 7.700 sangramentos maiores. Baseado num estudo de base populacional (RENOUX; PATENAUDE; SUISSA, 2014) existiriam aproximadamente 421.896 pacientes em 2016 com FA não valvar, estimando-se que em torno de 57% destes com CHADS<sub>2</sub>  $\geq 2$  (HAAS *et al.*, 2014), ou seja, 240.902,61 candidatos a anticoagulação. Considerando a diferença de custo anual por paciente entre a varfarina (R\$ 498,14) e a rivaroxabana (R\$ 2.345,17) e que cerca de 10% desta população seria talvez elegível para o tratamento com NOAC (24.090,26 pacientes) o provável impacto orçamentário seria mais da metade do valor (R\$ 56.495.75,00) de tratar os outros 90% com varfarina (R\$ 108.002.89,00).

## 8 CONCLUSÃO

A avaliação de tecnologia em saúde e, sobretudo a farmacoeconomia, tem se constituído uma importante ferramenta para a gestão do SUS e seus resultados podem embasar o processo de tomada de decisão, apontando, neste caso, qual tratamento anticoagulante se mostra mais custo-efetivo para a prevenção do AVC na FA não valvar, permitindo uma alocação mais efetiva dos recursos públicos. Além disto, pode fornecer evidências juntamente com as informações clínicas e epidemiológicas para a revisão ou elaboração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas, que podem evitar a judicialização e contribuir para subsidiar a incorporação ou não das tecnologias no sistema de saúde.

Apesar das divergências e independentemente dos resultados dos estudos econômicos de outros países encontrados na revisão sistemática realizada, o presente estudo buscou fazer uma avaliação de custo-utilidade da rivaroxabana comparada à varfarina sob a perspectiva do SUS, utilizando um modelo de Markov alimentado com dados de custo extraídos de fontes nacionais e, portanto, construindo um cenário mais adequado à nossa realidade.

É possível concluir, através dos resultados aqui apresentados, que o tratamento com varfarina é a estratégia mais custo-efetiva para os idosos com FA com moderado a alto risco de AVC quando comparado à rivaroxabana. Além disto, o tratamento com varfarina resultou em maior benefício monetário líquido do que a rivaroxabana, que apresenta custo de aquisição 20 vezes maior, apesar de não necessitar monitorização. Este resultado é afetado pelo tempo na faixa terapêutica do RNI, daí a necessidade de focar na melhora do controle no SUS para melhorar os desfechos e reduzir complicações.

Apesar das limitações, este estudo corrobora e agrega evidências com decisão recente da Conitec pela não incorporação da rivaroxabana no SUS em pacientes com FA não valvar, sinalizando que ao invés de se investir em NOACs deve-se ampliar e melhorar o cuidado com o paciente em uso de varfarina, já que provavelmente não haverá recursos bastantes o suficiente para manter ambos os investimentos e a sustentabilidade do SUS.

## REFERÊNCIAS

ABE, I. L. M. **Prevalência de acidente vascular cerebral em área de exclusão social na cidade de São Paulo, Brasil**: utilizando questionário validado para sintomas. 2010. 181f. Tese (Doutorado em Ciências Médicas)– Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2010.

ACTIVE INVESTIGATORS *et al.* Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. **The New England journal of medicine**, Boston, v. 360, n. 29, p. 2066-2078, May 2009.

AKERS, J. *et al.* **Systematic reviews**: CRD's guidance for undertaking reviews in health care. York: Centre for Reviews and Dissemination, 2009. Disponível em: <[http://www.york.ac.uk/crd/SysRev/!SSL!/WebHelp/SysRev3.htm#5\\_1\\_INTRODUCTION\\_TO\\_SYSTEMATIC\\_REVIEWS\\_OF\\_ECONOMIC\\_EVALUATIONS.htm](http://www.york.ac.uk/crd/SysRev/!SSL!/WebHelp/SysRev3.htm#5_1_INTRODUCTION_TO_SYSTEMATIC_REVIEWS_OF_ECONOMIC_EVALUATIONS.htm)>. Acesso em: 11 mar. 2016.

ALMEIDA, E. D. *et al.* Clinical Differences between Subtypes of Atrial Fibrillation and Flutter: Cross-Sectional Registry of 407 Patients. **Arquivos brasileiros de cardiologia**, São Paulo, v. 105, n. 1, p. 3-10, jul. 2015.

AL-SAADY, N. M.; OBEL, O. A.; CAMM, A. J. Left atrial appendage: structure, function, and role in thromboembolism. **Heart**, London, v. 82, n. 5, p. 547-554, Nov 1999.

AMIN, A. *et al.* Estimation of the impact of warfarin's time-in-therapeutic range on stroke and major bleeding rates and its influence on the medical cost avoidance associated with novel oral anticoagulant use-learnings from ARISTOTLE, ROCKET-AF, and RE-LY trials. **Journal of thrombosis and thrombolysis**, Dordrecht, v. 38, n. 2, p. 150-159, 2014.

ANDRADE, J. G. *et al.* Risk of bleeding on triple antithrombotic therapy after percutaneous coronary intervention/stenting: a systematic review and meta-analysis. **The Canadian journal of cardiology**, Oxford, v. 29, n. 2, p. 204-212, Feb 2013.

ANDRADE, M. V. *et al.* **Análise da estrutura do setor saúde e sua inserção na economia brasileira utilizando as matrizes de insumo produto de 2000 e 2005**. Belo Horizonte: UFMG/CEDEPLAR, 2011. (Texto para discussão n° 424). Disponível em: <<http://www.cedeplar.ufmg.br/pesquisas/td/TD%20424.pdf>>. Acesso em: 11 mar. 2016.

APOSTOLAKIS, S. *et al.* Factors affecting quality of anticoagulation control among patients with atrial fibrillation on warfarin: the SAME-TT2R2 score. **Chest**, Chicago, v. 144, n. 5, p. 1555-1563, Nov 2013.

ARAÚJO, G. *et al.* Economic impact of stroke episode in patients previous diagnosed with atrial fibrillation in private health system in Brazil. **Value in health**, New York, v. 16, n. 7, p. A522, Nov 2013.

ATHANASAKIS, K. *et al.* Cost-effectiveness of apixaban vs. other new oral anticoagulants for the prevention of stroke: an analysis on patients with non-valvular atrial fibrillation in the Greek healthcare setting. **Clinical drug investigation**, Mairangi Bay, v. 35, n. 11, p. 693-705, Nov 2015.

AVILES, R. J. *et al.* Inflammation as a risk factor for atrial fibrillation. **Circulation**, Dallas, v. 108, n. 24, p. 3006-3010, Dec 2003.

BALBINOTTO NETO, G.; SILVA, E. N. Os custos da doença cardiovascular no Brasil: um breve comentário econômico. **Arquivos brasileiros de cardiologia**, São Paulo, v. 91, n. 4, p. 217-218, out. 2008.

BARNES, G. D. *et al.* Reimagining Anticoagulation Clinics in the Era of Direct Oral Anticoagulants. **Circulation. Cardiovascular quality and outcomes**, Hagerstown, v. 9, n. 2, p. 182-185, Mar 2016.

BERG, J. *et al.* Factors determining utility measured with the EQ-5D in patients with atrial fibrillation. **Quality of life research**, Netherlands, v. 19, n. 3, p. 381-390, Apr 2010.

BEYER-WESTENDORF, J. *et al.* Rates, management, and outcome of rivaroxaban bleeding in daily care: results from the Dresden NOAC registry. **Blood**, Washington, v. 124, n. 6, p. 955-962, Aug 2014.

BRASIL. Lei nº 8.080 (Lei Orgânica da Saúde), de 19 de setembro de 1990. Dispõe sobre as condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização dos serviços correspondentes, e dá outras providências. **Diário Oficial da União**, Brasília, 20 set. 1990. Seção 1, p.18055.

BRASIL. Ministério da Saúde. Departamento de Informática do SUS. Datasus. **Informações em saúde**: morbidade hospitalar do SUS - por local de internação - Minas Gerais. c2008a. Disponível em: <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sih/cnv/nimg.def>>. Acesso em: 26 fev. 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. Datasus. **SIGTAP - Sistema de gerenciamento da tabela de procedimentos, medicamentos e OPM do SUS**. c2008b. Disponível em: <<http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>>. Acesso em: 30 jan. 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. Departamento de Informática do SUS. Datasus. **Informações em saúde**: procedimentos hospitalares do SUS - por local de internação - Brasil. c2008c. Disponível em: <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sih/cnv/qiuf.def>>. Acesso em: 1 fev. 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. **Diretrizes metodológicas**: estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde. Brasília: MS, 2009.

BRASIL. Lei nº 12.401, de 28 de abril de 2011. Altera a Lei nº 8.080 e dispõe sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologia em saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS. **Diário Oficial da União**, Brasília, 29 abr. 2011. Seção 1, p. 1.

BRASIL. Ministério Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. **Diretrizes metodológicas: elaboração de revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados**. Brasília: MS, 2012.

BRASIL. Ministério Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. **Diretrizes metodológicas: diretriz de avaliação econômica**. 2. ed. Brasília: MS, 2014.

BRASIL. [Constituição (1988)]. **Constituição da República Federativa do Brasil**: texto constitucional promulgado em 5 de outubro de 1988, com as alterações adotadas pelas Emendas constitucionais nºs 1/1992 a 90/2015, pelo Decreto legislativo nº 186/2008 e pelas Emendas constitucionais de revisão nºs 1 a 6/1994. 48. ed. Brasília: Câmara dos Deputados, Edições Câmara, 2015a. (Série textos básicos, n. 119)

BRASIL. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. **Apixabana, rivaroxabana e dabigatrana em pacientes com fibrilação atrial não valvar**. Brasília: Ministério da Saúde, 2015b. Disponível em: <[http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2015/Relatorio\\_Anticoagulantes\\_CP.pdf](http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2015/Relatorio_Anticoagulantes_CP.pdf)>. Acesso em: 5 jan. 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. **Apixabana, rivaroxabana e dabigatrana em pacientes com fibrilação atrial não valvar**. Brasília: Ministério da Saúde, 2016a. Disponível em: <[http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2016/Relatorio\\_Anticoagulantes\\_final.pdf](http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2016/Relatorio_Anticoagulantes_final.pdf)>. Acesso em: 25 mar. 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos. **Listas de preços de medicamentos**. Brasília: Anvisa, 2016b. Disponível em: <[http://portal.anvisa.gov.br/documents/374947/2829072/LISTA\\_CONFORMIDADE\\_GOV\\_2016-06-20.pdf/d88c073c-6bf2-4b0f-a93c-b529d889bb0c](http://portal.anvisa.gov.br/documents/374947/2829072/LISTA_CONFORMIDADE_GOV_2016-06-20.pdf/d88c073c-6bf2-4b0f-a93c-b529d889bb0c)>. Acesso em: 1 fev. 2016.

BRIGGS, A. H. E. *et al.* **Decision modelling for health economic evaluation**. New York: Oxford University Press, 2006

BRUGADA, R. Is atrial fibrillation a genetic disease? **Journal of cardiovascular electrophysiology**, Malden, v. 16, n. 5, p. 553-556, May 2005.

CAMBRICOLI, F. Governos gastam R\$314 milhões com remédio importado. **O Estado de São Paulo**, São Paulo, 24 mai. 2014. Saúde. p. A2. Disponível em: <<http://saude.estadao.com.br/noticias/geral,governos-gastam-r-314-milhoes-com-remedio-importado,1693438>>. Acesso em: 5 jan. 2016.

CAMM, A. J. *et al.* 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. **Europace**, Oxford, v. 14, n. 10, p. 1385-1413, Oct 2012.

CAMM, A. J. *et al.* XANTUS: a real-world, prospective, observational study of patients treated with rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation. **European heart journal**, Oxford, v. 37, n. 14, p. 1145-1153, Apr 2016 >. Acesso em: 3 maio 2016.

CANESTARO, W. J. *et al.* Cost-effectiveness of oral anticoagulants for treatment of atrial fibrillation. **Circulation. Cardiovascular quality and outcomes**, Hagerstown, v. 6, n. 6, p. 724-731, Nov 2013.

CARANDE-KULLIS, V. G. *et al. et al.* Methods for systematic reviews of economic evaluations for the Guide to Community Preventive Services. Task Force on Community Preventive Services. **American journal of preventive medicine**, Amsterdam, v. 18, n. 1, p. 75-91, Jan 2000. Supplement.

CASTRO, J. D. Instrumentos para avaliação econômica dos serviços de saúde. In: ENCONTRO NACIONAL DE ECONOMIA DA SAÚDE. NOVA FRIBURGO, 6., 2002, Nova Friburgo. **Anais...** Brasília: IPEA/MS/DIFID, 2002. p. 6-21.

CHAN, N. C. *et al.* New oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation: impact of study design, double counting and unexpected findings on interpretation of study results and conclusions. **Thrombosis and haemostasis**, Stuttgart, v. 111, n. 5, p. 798-807, May 2014.

CHEHUEN NETO, J. A. *et al.* Percepção da aplicabilidade da Medicina Baseada em Evidência. **HU Revista**, Juiz de Fora, v. 34, n. 1, p. 33-39, 2008.

CHIQUETTE, E.; AMATO, M. G.; BUSSEY, H. I. Comparison of an anticoagulation clinic with usual medical care: anticoagulation control, patient outcomes, and health care costs. **Archives of internal medicine**, Chicago, v. 158, n. 15, p. 1641-1647, Aug 1998.

CHRISTENSEN, M. C. *et al.* Acute treatment costs of stroke in Brazil. **Neuroepidemiology**, Basel, v. 32, n. 2, p. 142-149, 2009.

CHUGH, S. S. *et al.* Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. **Circulation**, Hagerstown, v. 129, n. 8, p. 837-847, Feb 2014.

COMO tudo funciona. Como tratar a fibrilação atrial? c1998-2014. Disponível em: <<http://saude.hsw.uol.com.br/como-tratar-a-fibrilacao-atrrial.htm>>. Acesso em: 3 jan. 2016

CONNOLLY, S. J. *et al.* Apixaban in patients with atrial fibrillation. **The New England journal of medicine**, Boston, v. 354, n. 9, p. 806-817, Mar 2011.

CONNOLLY, S. J. *et al.* Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. **The New England journal of medicine**, Boston, v. 361, n. 12, p. 1139-1151, Sep 2009.

COSTA, A. J. L.; KALE, P. L.; VERMELHO, L. L. Indicadores de saúde. In: MEDRONHO, R. A. *et al.* (Eds.). **Epidemiologia**. 2. ed. São Paulo: Atheneu; 2009. p. 31-82.

COSTA, J. *et al.* Cost-effectiveness of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants for atrial fibrillation in Portugal. **Revista portuguesa de cardiologia**, Lisboa, v. 34, n. 12, p. 723-737, dez. 2015.

COYLE, D. *et al.* Cost-effectiveness of new oral anticoagulants compared with warfarin in preventing stroke and other cardiovascular events in patients with atrial fibrillation. **Value in health**, New York, v. 16, n. 4, p. 498-506, Jun 2013.

COYNE, K. S. *et al.* Assessing the direct costs of treating nonvalvular atrial fibrillation in the United States. **Value in health**, Malden, v. 9, n. 5, p. 348-356, Sep/Oct 2006.

CUBILLOS, L. *et al.* Burden of disease from atrial fibrillation in adults from seven countries in Latin America. **International journal of general medicine**, Auckland, v. 7, p. 441-448, 2014.

DAGRES, N. *et al.* Gender-related differences in presentation, treatment, and outcome of patients with atrial fibrillation in Europe: a report from the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. **Journal of the American College of Cardiology**, New York, v. 49, n. 5, p. 572-577, Feb 2007.

DE BACKER, O. *et al.* Percutaneous left atrial appendage occlusion for stroke prevention in atrial fibrillation: an update. **Open heart**, London, v. 1, n. 1, p. e000020, Jun 2014.

DE DENUS, S. *et al.* Rate vs rhythm control in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. **Archives of internal medicine**, Chicago, v. 165, n. 3, p. 258-262, Feb 2005.

DRUMMOND, M. F.; BARBIERI, M.; WONG, J. B. Analytic choices in economic models of treatments for rheumatoid arthritis: What makes a difference? **Med Decis Making**, v. 25, n. 5, p. 520-533, Sep/Oct 2005.

DRUMMOND, M. F. *et al.* Users' guides to the medical literature. XIII. How to use an article on economic analysis of clinical practice. A. Are the results of the study valid? Evidence-Based Medicine Working Group. **The Journal of the American Medical Association**, Chicago, v. 277, n. 19, p. 1552-1557, 1997.

DRUMMOND, M. F. *et al.* **Methods for the economic evaluation of health care programs**. 3. ed. New York: Oxford University Press, 2005.

DULLI, D. A.; STANKO, H.; LEVINE, R. L. Atrial fibrillation is associated with severe acute ischemic stroke. **Neuroepidemiology**, Basel, v. 22, n. 2, p. 118-123, Mar/Apr 2003.

ESMERIO, F. G. *et al.* Constant use of oral anticoagulants: implications in the control of their adequate levels. **Arquivos brasileiros de cardiologia**, São Paulo, v. 93, n. 5, p. 549-554, nov. 2009.

FANG, M. C. *et al.* Death and disability from warfarin-associated intracranial and extracranial hemorrhages. **The American journal of medicine**, New York, v. 120, n. 8, p. 700-705, Aug 2007.

FERREIRA, J.; MIRCO, A. Systematic review of cost-effectiveness analyses of novel oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation. **Revista portuguesa de cardiologia**, Lisboa, v. 34, n. 3, p. 179-191, mar. 2015.

FIORANELLI, M. *et al.* Analysis of heart rate variability five minutes before the onset of paroxysmal atrial fibrillation. **Pacing and clinical electrophysiology**, Mount Kisco, v. 22, n. 5, p. 743-749, May 1999.

FORNARI, L. S. *et al.* Misuse of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients: frequent, pervasive and persistent. **Journal of thrombosis and thrombolysis**, Dordrecht, v. 23, n. 1, p. 65-71, Feb 2007.

GAGE, B. F. *et al.* Adverse outcomes and predictors of underuse of antithrombotic therapy in medicare beneficiaries with chronic atrial fibrillation. **Stroke**, Baltimore, v. 31, n. 4, p. 822-827, Apr 2000.

GAGE, B. F. *et al.* Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. **JAMA**, Chicago, v. 285, n. 22, p. 2864-2870, Jun 2001.

GALLEGO, P. *et al.* SAME-TT2R2 score, time in therapeutic range, and outcomes in anticoagulated patients with atrial fibrillation. **The American journal of medicine**, New York, v. 127, n. 11, p. 1083-1088, Nov 2014.

GARRITANO, C. R. *et al.* Analysis of the mortality trend due to cerebrovascular accident in Brazil in the XXI century. **Arquivos brasileiros de cardiologia**, São Paulo, v. 98, n. 6, p. 519-527, jun. 2012.

GOUVEIA, M. *et al.* Carga e custo da fibrilação auricular em Portugal. **Revista portuguesa de cardiologia**, Lisboa, v. 34, p. 1-11, 2015.

GRAHAM, D. J. *et al.* Cardiovascular, bleeding, and mortality risks in elderly Medicare patients treated with dabigatran or warfarin for nonvalvular atrial fibrillation. **Circulation**, Hagerstown, v. 131, n. 2, p. 157-164, Jan 2015.

GRANGER, C. B. *et al.* Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. **The New England journal of medicine**, Boston, v. 365, n. 11, p. 981-992, Sep 2011.

GUIMARÃES, H. P. *et al.* Estudos de farmacoeconomia e análises econômicas: conceitos básicos. **Revista brasileira de hipertensão**, Rio de Janeiro, v. 14, n. 4, p. 265-268, 2007.

GUIMARÃES, R. Incorporação tecnológica no SUS: o problema e seus desafios. **Ciência e saúde coletiva**, Rio de Janeiro, v. 19, n. 12, p. 4899-4908, dez. 2014.

HAISSAGUERRE, M. *et al.* Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. **The New England journal of medicine**, Boston, v. 339, n. 10, p. 659-666, Sep 1998.

HALLAN, S. *et al.* Quality of life after cerebrovascular stroke: a systematic study of patients' preferences for different functional outcomes. **Journal of internal medicine**, Oxford, v. 246, n. 3, p. 309-316, Sep 1999.

HAMER, M. E. *et al.* Quality-of-life assessment in patients with paroxysmal atrial fibrillation or paroxysmal supraventricular tachycardia. **The American journal of cardiology**, New York, v. 74, n. 8, p. 826-829, Oct 1994.

HARRINGTON, A. R. *et al.* Cost-effectiveness of apixaban, dabigatran, rivaroxaban, and warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation. **Stroke**, Baltimore, v. 44, n. 6, p. 1676-1681, Jun 2013.

HART, R. G.; PEARCE, L. A.; AGUILAR, M. I. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. **Annals of internal medicine**, Philadelphia, v. 146, n. 12, p. 857-867, Jun 2007.

HAAS, S. *et al.* International normalized ratio control and 1-year outcomes in patients with newly diagnosed atrial fibrillation: the GARFIELD Registry. **European heart journal**, Oxford, v. 35, p. 1110, 2014. Supplement 1.

HAYCOX, A. **What is health economics?** 2. ed. Newmarket (UK): Hayward Medical Communications, 2009. What is series. Disponível em: <[http://www.medicine.ox.ac.uk/bandolier/painres/download/whatis/what\\_is\\_health\\_economics.pdf](http://www.medicine.ox.ac.uk/bandolier/painres/download/whatis/what_is_health_economics.pdf)>. Acesso em: 2 fev. 2016.

HEIDBUCHEL, H. *et al.* EHRA practical guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: executive summary. **European heart journal**, Oxford, v. 34, n. 27, p. 2094-2106, Jul 2013.

HOHNLOSER, P. *et al.* Myocardial ischemic events in patients with atrial fibrillation treated with dabigatran or warfarin in the RE-LY (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy) trial. **Circulation**, Hagerstown, v. 125, n. 5, p. 669-676, Feb 2012.

HYLEK, E. M. *et al.* Major hemorrhage and tolerability of warfarin in the first year of therapy among elderly patients with atrial fibrillation. **Circulation**, Hagerstown, v. 115, p. 2689-2696, May 2007.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. Notícias. **População Brasileira envelhece em ritmo acelerado**. 2008. Disponível em: <[http://www.ibge.gov.br/home/presidencia/noticias/noticia\\_visualiza.php?id\\_noticia=1isp272](http://www.ibge.gov.br/home/presidencia/noticias/noticia_visualiza.php?id_noticia=1isp272)>. Acesso em: 28 fev. 2016.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **Brasil em síntese**: contas nacionais. PIB per capita. c2016. Disponível em: <<http://brasilemsintese.ibge.gov.br/contas-nacionais/pib-per-capita>>. Acesso em: 28 fev. 2016.

JANUARY, C. T. *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. **Journal of the American College of Cardiology**, New York, v. 64, n. 21, p. e1-76, Dec 2014.

JANZIC, A.; KOS, M. Cost effectiveness of novel oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation depending on the quality of warfarin anticoagulation control. **PharmacoEconomics**, Auckland, v. 33, n. 4, p. 395-408, Apr 2015.

JOO, H. *et al.* A literature review of indirect costs associated with stroke. **Journal of stroke and cerebrovascular diseases**, Philadelphia, v. 23, n. 7, p. 1753-1763, Aug 2014.

KAKKAR, A. K. *et al.* Risk profiles and antithrombotic treatment of patients newly diagnosed with atrial fibrillation at risk of stroke: perspectives from the international, observational, prospective GARFIELD registry. **PloS one**, San Francisco, v. 8, n. 5, p. e63479, May 2013.

KANSAL, A. R. *et al.* Dabigatran versus rivaroxaban for the prevention of stroke and systemic embolism in atrial fibrillation in Canada. Comparative efficacy and cost-effectiveness. **Thrombosis and haemostasis**, Stuttgart, v. 108, n. 4, p. 672-682, Oct 2012.

KAWABATA-YOSHIHARA, L. A. *et al.* Prevalência de achados eletrocardiográficos no paciente idoso: estudo envelhecimento e saúde de São Paulo. **Arquivos brasileiros de cardiologia**, São Paulo, v. 93, n. 6, p. 651-656, dez. 2009.

KIM, M. H. *et al.* Estimation of total incremental health care costs in patients with atrial fibrillation in the United States. **Circulation. Cardiovascular quality and outcomes**, Hagerstown, v. 4, n. 3, p. 313-320, May 2011.

KIRCHHOF, P. *et al.* Early and comprehensive management of atrial fibrillation: executive summary of the proceedings from the 2nd AFNET-EHRA consensus conference 'research perspectives in AF'. **European heart journal**, Oxford, v. 30, n. 24, p. 2969-2977c, Dec 2009.

KIRCHHOF, P. *et al.* 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS: The Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC Endorsed by the European Stroke Organisation (ESO). **European heart journal**, Oxford, p. ehw210, Aug 2016. Supplement pii.

KLEINTJENS, J. *et al.* Cost-effectiveness of rivaroxaban versus warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation in the Belgian healthcare setting. **PharmacoEconomics**, Auckland, v. 31, n. 10, p. 909-918, Oct 2013.

KONGNAKORN, T. *et al.* Stroke and systemic embolism prevention in patients with atrial fibrillation in Belgium: comparative cost effectiveness of new oral anticoagulants and warfarin. **Clinical drug investigation**, Auckland, v. 35, n. 2, p. 109-119, Feb 2015.

KOTON, S. *et al.* Stroke incidence and mortality trends in US communities, 1987 to 2011. **JAMA**, Chicago, v. 312, n. 3, p. 259-268, Jul 2014.

KOURLABA, G. *et al.* Economic evaluation of rivaroxaban in stroke prevention for patients with atrial fibrillation in Greece. **Cost effectiveness and resource allocation**, London, v. 12, n. 1, p. 5, 2014.

KRAHN, A. D. *et al.* How useful is thyroid function testing in patients with recent-onset atrial fibrillation? The Canadian Registry of Atrial Fibrillation Investigators. **Archives of internal medicine**, Chicago, v. 156, n. 19, p. 2221-2224, Oct 1996.

KREJCZY, M. *et al.* Comparison of cost-effectiveness of anticoagulation with dabigatran, rivaroxaban and apixaban in patients with non-valvular atrial fibrillation across countries. **Journal of thrombosis and thrombolysis**, Dordrecht, v. 37, n. 4, p. 507-523, May 2014.

LANITIS, T. *et al.* Stroke prevention in patients with atrial fibrillation in France: comparative cost-effectiveness of new oral anticoagulants (apixaban, dabigatran, and rivaroxaban), warfarin, and aspirin. **Journal of medical economics**, Richmond, v. 17, n. 8, p. 587-598, Aug 2014.

LE HEUZEY, J. Y. *et al.* Cost of care distribution in atrial fibrillation patients: the COCAF study. **American heart journal**, St. Louis, v. 147, n. 1, p. 121-126, Jan 2004.

LEE, S. *et al.* Cost-effectiveness of rivaroxaban compared to warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation. **The American journal of cardiology**, New York, v. 110, n. 6, p. 845-851, Sep 2012.

LENERT, L. A.; SOETIKNO, R. M. Automated computer interviews to elicit utilities: potential applications in the treatment of deep venous thrombosis. **Journal of the American Medical Informatics Association**, Philadelphia, v. 4, n. 1, p. 49-56, Jan/Feb 1997.

LIGHTOWLERS, S.; MCGUIRE, A. Cost-effectiveness of anticoagulation in nonrheumatic atrial fibrillation in the primary prevention of ischemic stroke. **Stroke**, Baltimore, v. 29, n. 9, p. 1827-1832, Sep 1998.

LIMONE, B. L. *et al.* Novel anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation: a systematic review of cost-effectiveness models. **PloS one**, San Francisco, v. 8, n. 4, p. e62183, Apr 2013.

LIMONE, B. L. *et al.* Common flaws exist in published cost-effectiveness models of pharmacologic stroke prevention in atrial fibrillation. **Journal of clinical epidemiology**, New York, v. 67, n. 10, p. 1093-1102, Oct 2014.

LIP, G. Y.; BEEVERS, D. G. ABC of atrial fibrillation. History, epidemiology, and importance of atrial fibrillation. **BMJ (Clinical research ed.)**, London, v. 311, n. 7016, p. 1361-1363, Nov 1995.

- LIP, G. Y. *et al.* Cost-effectiveness of apixaban versus other new oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation. **Clinical therapeutics**, Belle Mead, v. 36, n. 2, p. 192-210 e20, Feb 2014.
- LIP, G. Y. *et al.* Refining clinical risk stratification for predicting stroke na thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk fator-based approach: the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. **Chest**, Chicago, v. 37 n. 2 p. 263-272, Feb 2010.
- LORGA FILHO, A. M. *et al.* Brazilian guidelines on platelet antiaggregants and anticoagulants in cardiology. **Arquivos brasileiros de cardiologia**, São Paulo, v. 101, n. 3, p. 1-95, set. 2013. Suplemento 3.
- LOURENÇO, O.; SILVA, V. Avaliação económica de programas de saúde: essencial sobre conceitos, metodologia, dificuldades e oportunidades **Revista portuguesa de clínica geral**, Lisboa, v. 24, n.6, p. 729-752, nov./dez. 2008.
- MAGALHÃES, L. P. *et al.* II Diretrizes Brasileiras de Fibrilação Atrial. **Arquivos brasileiros de cardiologia**, São Paulo, v. 106, n. 4, p. 1-22, abr. 2016. Suplemento 2.
- MAJEED, A. *et al.* Management and outcomes of major bleeding during treatment with dabigatran or warfarin. **Circulation**, Hagerstown, v. 128, n. 21, p. 2325-2332, Nov 2013.
- MANT, J. *et al.* Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. **Lancet**, London, v. 370, n. 9586, p. 493-503, Aug 2007.
- MARINI, C. *et al.* Contribution of atrial fibrillation to incidence and outcome of ischemic stroke: results from a population-based study. **Stroke**, Baltimore, v. 36, n. 6, p. 1115-1119, Jun 2005.
- MARINHO, M. G. S. *et al.* Análise de custos da assistência à saúde aos portadores de diabetes melito e hipertensão arterial em uma unidade de saúde pública de referência em Recife - Brasil. **Arquivos brasileiros de endocrinologia e metabologia**, São Paulo, v. 55, n. 6, p. 406-411, ago. 2011.
- MENSCH, A. *et al.* Cost effectiveness of rivaroxaban for stroke prevention in German patients with atrial fibrillation. **PharmacoEconomics**, Auckland, v. 33, n. 3, p. 271-283, Mar 2015.
- MITCHELL, S. A. *et al.* The efficacy and safety of oral anticoagulants in warfarin-suitable patients with nonvalvular atrial fibrillation: systematic review and meta-analysis. **Clinical and applied thrombosis/hemostasis**, Thousand Oaks, v. 19, n. 6, p. 619-631, Nov/Dec 2013.
- MOEREMANS, K. *et al.* Second line pharmacological management of paroxysmal and persistente atrial fibrillation in France: a cost analysis. **Value in health**, Malden, v. 3, n. 6, p. 407-416, 2000.

MOHER, D. *et al.* Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. **BMJ (Clinical research ed.)**, London, v. 339, p. b2535, Jul 2009.

MORAIS, J. *et al.* Cost-effectiveness of rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation in the Portuguese setting. **Revista portuguesa de cardiologia**, Lisboa, v. 33, n. 9, p. 535-544, Sep 2014.

MORAZ, G. *et al.* Estudos de custo-efetividade em saúde no Brasil: uma revisão sistemática. **Ciência e saúde coletiva**, Rio de Janeiro, v. 20, n. 10, p. 3211-3229, out. 2015.

MOREIRA, D. A. R.; HABIB, R. Anticoagulação na fibrilação atrial. **Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo**, São Paulo, v. 24, n. 3, p. 9-20, jul./set. 2014.

MOUNTANTONAKIS, S. E. *et al.* Presence of atrial fibrillation is independently associated with adverse outcomes in patients hospitalized with heart failure: an analysis of get with the guidelines-heart failure. **Circulation. Heart failure**, Hagerstown, v. 5, n. 2, p. 191-201, Mar 2012.

MOZAFFARIAN, D. *et al.* Heart disease and stroke statistics--2015 update: a report from the American Heart Association. **Circulation**, Hagerstown, v. 131, n. 4, p. e29-322, Jan 2015.

MUNCK, A. K. R. **Perspectiva médico-sanitária das demandas judiciais de medicamentos em um município polo de Minas Gerais**. 2014. 130 f. Dissertação (Mestrado em Saúde Coletiva)– Universidade Federal de Juiz de Fora, Faculdade de Medicina, Juiz de Fora, 2014.

NACCARELLI, G. V. *et al.* Increasing prevalence of atrial fibrillation and flutter in the United States. **The American journal of cardiology**, New York, v. 104, n. 11, p. 1534-1539, Dec 2009.

NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE. **Measuring effectiveness and cost-effectiveness: the QALY**. 2010. Disponível em: <<https://www.nice.org.uk/proxy/?sourceUrl=http%3A%2F%2Fwww.nice.org>>. Acesso em: 12 fev. 2016.

NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE. **Rivaroxaban for the prevention of stroke and systemic embolism in people with atrial fibrillation. Technology appraisal guidance, 2012**. 2012. Disponível em: <<https://www.nice.org.uk/guidance/ta256>>. Acesso em: 5 jan. 2016

NATTEL, S. *et al.* Mechanisms of atrial fibrillation: lessons from animal models. **Progress in cardiovascular diseases**, Philadelphia, v. 48, n. 1, p. 9-28, Jul/Aug 2005.

NITA, M. E. *et al.* **Avaliação de tecnologias em saúde: evidência clínica, análise econômica e análise de decisão**. Porto Alegre: Artmed, 2010.

OBAMIRO, K. O.; CHALMERS, L.; BEREZNICKI, L. R. A Summary of the Literature Evaluating Adherence and Persistence with Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation. **American journal of cardiovascular drugs**, Auckland, v. 16, n. 5, p. 349-363, Oct 2016.

OFMAN, J. J. *et al.* Examining the value and quality of health economic analyses: implications of utilizing the QHES. **Journal of managed care pharmacy**, Alexandria, v. 9, n. 1, p. 53-61, Jan/Feb 2003.

OLIVEIRA, L. H. *et al.* Estudo transversal das estratégias de tratamento clínico na fibrilação atrial. **Arquivos brasileiros de cardiologia**, São Paulo, v. 98, n. 3, p. 195-202, mar. 2012.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Resumo**: relatório mundial de envelhecimento e saúde. Genebra: OMS, 2015. Disponível em: <<http://sbgg.org.br/wp-content/uploads/2015/10/OMS-ENVELHECIMENTO-2015-port.pdf>>. Acesso em: 5 jan. 2016.

OTT, A. *et al.* Atrial fibrillation and dementia in a population-based study. The Rotterdam Study. **Stroke**, Baltimore, v. 28, n. 2, p. 316-321, Feb 1997.

PAIM, J. *et al.* The Brazilian health system: history, advances, and challenges. **Lancet**, London, v. 377, n. 9779, p. 1778-1797, May 2011.

PATEL, M. R. *et al.* Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. **The New England journal of medicine**, Boston, v. 365, n. 10, p. 883-891, Sep 2011.

PATEL, N. J. *et al.* Contemporary trends of hospitalization for atrial fibrillation in the United States, 2000 through 2010: implications for healthcare planning. **Circulation**, Hagerstown, v. 129, n. 23, p. 2371-2379, Jun 2014.

PEPE, V. *et al.* A judicialização da saúde e os novos desafios da gestão da assistência farmacêutica. **Ciência e saúde coletiva**, Rio de Janeiro, v. 15, n. 5, p. 2405-2414, 2010.

PEREIRA, V. C. *et al.* Health Technology Assessment Tools for Technologies Incorporation into Public Health System. **Value in health**, New York, v. 18, n. 7, p. A560, Nov 2015.

PICCINI, J. P. *et al.* Incidence and prevalence of atrial fibrillation and associated mortality among Medicare beneficiaries, 1993-2007. **Circulation. Cardiovascular quality and outcomes**, Hagerstown, v. 5, n. 1, p. 85-93, Jan 2012.

PINTO, V. F. Estudos clínicos de não-inferioridade: fundamentos e controvérsias. **Jornal vascular brasileiro**, Porto Alegre, v. 9, n. 3, p. 145-151, 2010.

PISTERS, R. *et al.* A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. **Chest**, Chicago, v. 138, n. 5, p. 1093-1100, Nov 2010.

POKORNEY, S. D. *et al.* Patients' time in therapeutic range on warfarin among US patients with atrial fibrillation: Results from ORBIT-AF registry. **American heart journal**, St. Louis, v. 170, n. 1, p. 141-148, Jul 2015.

PROTHEROE, J. *et al.* The impact of patients' preferences on the treatment of atrial fibrillation: observational study of patient based decision analysis. **BMJ (Clinical research ed.)**, London, v. 320, n. 7246, p. 1380-1384, May 2000.

RASCATI, K. L. **Introdução à farmacoeconomia**. Tradução de Cristina Bazan, Rodrigo Lopes Sardenberg e Christiane de Brito Andrei. Porto Alegre: Artmed, 2010.

REIS, M. F. **Análise do custo do tratamento fisioterapêutico de pacientes sequelados por acidentes vasculares cerebrais pelo Sistema Único de Saúde na cidade de Juiz de Fora, MG**. 2015. 97 f. Dissertação (Mestrado em Saúde Coletiva)– Universidade Federal de Juiz de Fora, Faculdade de Medicina, Juiz de Fora, 2015.

RENOUX, C.; PATENAUDE, V.; SUISSA, S. Incidence, mortality, and sex differences of non-valvular atrial fibrillation: a population-based study. **Journal of the American Heart Association**, Oxford, v. 3, n. 6, p. e001402, Nov 2014.

RIBEIRO, R. A. *et al.* Annual cost of ischemic heart disease in Brazil. Public and private perspective. **Arquivos brasileiros de cardiologia**, São Paulo, v. 85, n. 1, p. 3-8, jul. 2005.

ROBINSON, A. *et al.* How patients with atrial fibrillation value different health outcomes: a standard gamble study. **Journal of health services research & policy**, Edinburgh, v. 6, n. 2, p. 92-98, Apr 2001.

ROCKET AF STUDY INVESTIGATORS. Rivaroxaban-once daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation: rationale and design of the ROCKET AF study. **American heart journal**, St. Louis, v. 159, n. 3, p. 340-347, Mar 2010.

ROGNONI, C. *et al.* Apixaban, dabigatran, and rivaroxaban versus warfarin for stroke prevention in non-valvular atrial fibrillation: a cost-effectiveness analysis. **Clinical drug investigation**, Auckland, v. 34, n. 1, p. 9-17, Jan 2014.

ROSE, A. J. *et al.* Risk-adjusted percent time in therapeutic range as a quality indicator for outpatient oral anticoagulation: results of the Veterans Affairs Study to Improve Anticoagulation (VARIA). **Circulation. Cardiovascular quality and outcomes**, Hagerstown, v. 4, n. 1, p. 22-29, Jan 2011.

RUFF, C. T.; BRAUNWALD, E. Will warfarin ever be replaced? **Journal of cardiovascular pharmacology and therapeutics**, Thousand Oaks, v. 15, n. 3, p. 210-219, Sep 2010.

RUFF, C. T. *et al.* New oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation - Authors'reply. **Lancet**, London, v. 384, n. 9937, p. 25-26, Jul 2014.

SANCHO, L. G.; DAIN, S. Análise de custo-efetividade em relação às terapias renais substitutivas: como pensar estudos em relação a essas intervenções no Brasil? **Cadernos de saúde pública**, Rio de Janeiro, v. 24, n. 6, p. 1279-1289, jun. 2008.

SANDERS, G. D. *et al.* Recommendations for Conduct, Methodological Practices, and Reporting of Cost-effectiveness Analyses: Second Panel on Cost-Effectiveness in Health and Medicine. **JAMA**, v. 316, n. 10, p. 1093-1103, Sep 13 2016

SANOSKI, C. A. Current approaches to anticoagulation for reducing risk of atrial fibrillation-related stroke. **Journal of pharmacy practice**, Thousand Oaks, v. 26, n. 3, p. 204-213, Jun 2013.

SECOLI, R. S. *et al.* Farmacoeconomia: perspectiva emergente no processo de tomada de decisão. **Ciência e saúde coletiva**, Rio de Janeiro, v. 10, p. 287-296, 2005. Suplemento.

SECOLI, R. S *et al.* Avaliação de Tecnologia em Saúde. II. Análise de custo-efetividade. **Arquivos de gastroenterologia**, São Paulo, v. 47, n. 4, p. 329-333, out./dez. 2010.

SHAMEEM, R.; ANSELL, J. Disadvantages of VKA and requirements for novel anticoagulants. **Best practice & research. Clinical haematology**, Amsterdam, v. 26, n. 2, p. 103-114, Jun 2013.

SHANTSILA, E. *et al.* Optimising stroke prevention in patients with atrial fibrillation: application of the GRASP-AF audit tool in a UK general practice cohort. **The British journal of general practice**, v. 65, n. 630, p. e16-23, Jan 2015.

SHIROSHITA-TAKESHITA, A.; BRUNDEL, B. J.; NATTEL, S. Atrial fibrillation: basic mechanisms, remodeling and triggers. **Journal of interventional cardiac electrophysiology**, Amsterdam, v. 13, n. 3, p. 181-193, Sep 2005.

SHROFF, G. R.; SOLID, C. A.; HERZOG, C. A. Temporal trends in ischemic stroke and anticoagulation therapy among Medicare patients with atrial fibrillation: a 15-year perspective (1992-2007). **JAMA internal medicine**, Chicago, v. 173, n. 2, p. 159-160, Jan 2013.

SILVERMAN, M. E. From rebellious palpitations to the discovery of auricular fibrillation: contributions of Mackenzie, Lewis and Einthoven. **The American journal of cardiology**, New York, v. 73, n. 5, p. 384-389, Feb 1994.

SOUZA, C. P. R. *et al.* Cost-effectiveness and cost-utility analyses of dabigatran in patients with atrial fibrillation and risk factors for stroke and systemic embolism within Brazilian private and public healthcare systems perspective. **Value in health regional issues**, New York, v.8, p. 36-42, 2015.

STEWART, S. *et al.* Cost of an emerging epidemic: an economic analysis of atrial fibrillation in the UK. **Heart (British Cardiac Society)**, London, v. 90, n. 3, p. 286-292, Mar 2004.

SULLIVAN, P. W. *et al.* The cost effectiveness of anticoagulation management services for patients with atrial fibrillation and at high risk of stroke in the US. **PharmacoEconomics**, Auckland, v. 24, n. 10, p. 1021-1033, 2006.

VAN WALRAVEN, C. *et al.* Effect of age on stroke prevention therapy in patients with atrial fibrillation: the atrial fibrillation investigators. **Stroke**, Baltimore, v. 40, n. 4, p. 1410-1416, 2009.

VERHOEF, T. I. *et al.* Cost effectiveness of new oral anticoagulants for stroke prevention in patients with atrial fibrillation in two different European healthcare settings. **American journal of cardiovascular drugs**, Auckland, v. 14, n. 6, p. 451-462, Dec 2014.

VIANNA, C. M. M.; CAETANO, R. Avaliações econômicas como um instrumento no processo de incorporação tecnológica em saúde. **Cadernos de saúde coletiva**, Rio de Janeiro, v. 13, n. 3, p. 747-766, jul./set. 2005.

WANG, T. J. *et al.* A risk score for predicting stroke or death in individuals with new-onset atrial fibrillation in the community: the Framingham Heart Study. **JAMA**, Chicago, v. 290, n. 8, p. 1049-1056, Aug 2003.

WANG, Y. *et al.* Cost-effectiveness of dabigatran and rivaroxaban compared with warfarin for stroke prevention in patients with atrial fibrillation. **Cardiovascular drugs and therapy**, Norwell, v. 28, n. 6, p. 575-585, Dec 2014.

WATSON, T.; SHANTSILA, E.; LIP, G. Y. Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow's triad revisited. **Lancet**, London, v. 373, n. 9658, p. 155-166, Jan 2009.

WEITZ, J. I. *et al.* Trends in Prescribing Oral Anticoagulants in Canada, 2008-2014. **Clinical therapeutics**, Belle Mead, v. 37, n. 11, p. 2506-2514, Nov 2015.

WISLOFF, T.; HAGEN, G.; KLEMP, M. Economic evaluation of warfarin, dabigatran, rivaroxaban, and apixaban for stroke prevention in atrial fibrillation. **PharmacoEconomics**, Auckland, v. 32, n. 6, p. 601-612, Jun 2014.

WOLOWACZ, S. E. *et al.* The cost of illness of atrial fibrillation: a systematic review of the recent literature. **Europace**, Oxford, v. 13, n. 10, p. 1375-1385, Oct 2011.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Commission on macroeconomics and health. Macroeconomics and health: investing in health for economic development.** Washington: Commission on Macroeconomics and Health, 2011.

WU, B. *et al.* Cost-effectiveness of different strategies for stroke prevention in patients with atrial fibrillation in a health resource-limited setting. **Cardiovascular drugs and therapy**, Norwell, v. 28, n. 1, p. 87-98, Feb 2014.

YAO, X. *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**, Oxford, v. 5, n. 2, p. e003074, Feb 2016.

YOU, J. H. Novel oral anticoagulants versus warfarin therapy at various levels of anticoagulation control in atrial fibrillation – a cost-effectiveness analysis. **Journal of general internal medicine**, Secaucus, v. 29, n. 3, p. 438-446, Mar 2014.

ZABALGOITIA, M. *et al.* Transesophageal echocardiographic correlates of clinical risk of thromboembolism in nonvalvular atrial fibrillation. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III Investigators. **Journal of the American College of Cardiology**, New York, v. 31, n. 7, p. 1622-1626, Jun 1998.

ZHAO, Y. J. *et al.* Cost-effectiveness modelling of novel oral anticoagulants incorporating real-world elderly patients with atrial fibrillation. **International journal of cardiology**, Amsterdam, v. 220, p. 794-801, Oct 1 2016.

ZHENG, Y. *et al.* Comparison of the cost-effectiveness of new oral anticoagulants for the prevention of stroke and systemic embolism in atrial fibrillation in a UK setting. **Clinical therapeutics**, Belle Mead, v. 36, n. 12, p. 2015-2028, Dec 2014.

ZIMERMAN, L. I. (Ed.) *et al.* Diretrizes Brasileiras de Fibrilação Atrial. **Arquivos brasileiros de cardiologia**, São Paulo, v. 92, n. 6, p. 1-39, jun. 2009. Suplemento 1.

## APÊNDICE A – Formulário de extração dos dados dos estudos

1) Nome do autor principal do artigo e ano de publicação:

2) Título do artigo:

.....

3) Periódico:

4) Ano base da pesquisa:

5) País do estudo:

6) Foi relatado fontes de financiamento do estudo: Não ..... Sim

7) Qual?

8) Houve declaração de conflitos de interesse dos autores? Não Sim

9) Qual?

10) Modelo utilizado

11) Estados de transição

.....

12) Fontes dos dados de eficácia/efetividade

13) Comparações diretas ou indiretas realizadas

.....

14) Características da população:

15) Fonte dos dados de custos

16) Fontes dos dados de utilidade

.....

17) Perspectiva do estudo:

18) Taxas de desconto:

19) Horizonte temporal

Duração dos ciclos: .....

20) Resultados: Razão custo/efetividade incremental (RCEI)

.....

21) Limite de disposição a pagar estimado para o país:

22) Parâmetros principais avaliados nas análises de sensibilidade univariadas:

.....

.....  
23)Análise de sensibilidade probabilística

.....  
24)Conclusões dos autores

.....  
25)Observações  
.....  
.....  
.....  
.....

## APÊNDICE B – Quadro dos estudos excluídos da revisão sistemática e os motivos da exclusão

ESTUDOS	MOTIVOS
ALEMAN, A.; IOLI, P. Eficacia comparativa y costo-eficacia de los nuevos anticoagulantes orales para prevención de accidente cerebrovascular em pacientes com fibrilación auricular no valvular. <b>Neurologia Argentina</b> , v. 5, n. 4, p. 228-232, 2013.	Avaliação econômica incompleta, só apresenta custos.
DEITELZWEIG, S. <i>et al.</i> Medical costs in the US of clinical events associated with oral anticoagulant (OAC) use compared to warfarin among non-valvular atrial fibrillation patients $\geq 75$ and $< 75$ years of age, based on the ARISTOTLE, RE-LY, and ROCKET-AF trials. <b>J Med Econ</b> , v. 16, n. 9, p. 1163-8, Sep 2013.	Avaliação econômica incompleta, só apresenta custos.
EDWARDS, S. J. <i>et al.</i> Rivaroxaban for the prevention of stroke and systemic embolism in people with atrial fibrillation: A Single Technology Appraisal. <b>BMJ-TAG</b> , London, 2011.	Avaliação da indústria farmacêutica para agência de tecnologia em saúde.
FERREIRA, J.; MIRCO, A. Systematic review of cost-effectiveness analyses of novel oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation. <b>Rev Port Cardiol</b> , v. 34, n. 3, p. 179-91, Mar 2015.	Revisão sistemática de estudos de avaliação econômica.
JANZIC, A.; KOS, M. Cost effectiveness of novel oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation depending on the quality of warfarin anticoagulation control. <b>PharmacoEconomics</b> , Auckland, v. 33, n. 4, p. 395-408, Apr 2015.	Comparação com varfarina guiada por farmacogenética.
JARUNGSUCCESS, S.; TAERAKUN, S. Cost-utility analysis of oral anticoagulants for nonvalvular atrial fibrillation patients at the police general hospital, Bangkok, Thailand. <b>Clin Ther</b> , v. 36, n. 10, p. 1389-94.e4, Oct 2014.	Análise de custo-utilidade em hospital.
KAPUR, A. K.; CHATZITHEOFILOU, I.; SCHANG, L. K. PCV57 Cost-Effectiveness of Rivaroxaban Compared with Warfarin for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation. <b>Value in Health</b> , v. 15, n. 4, p. A122, 2012.	Comunicação em congresso.
LIMONE, B. L. <i>et al.</i> Novel anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation: a systematic review of cost-effectiveness models. <b>PloS one</b> , San Francisco, v. 8, n. 4, p. e62183, Apr 2013.	Revisão sistemática de estudos de avaliação econômica

<p>MANI, H.; LINDHOFF-LAST, E. New oral anticoagulants in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a review of pharmacokinetics, safety, efficacy, quality of life, and cost effectiveness. <b>Drug Des Devel Ther</b>, v. 8, p. 789-98, 2014.</p>	<p>Revisão de estudos de avaliação econômica</p>
<p>MODY, S. H. <i>et al.</i> A cost-analysis model for anticoagulant treatment in the hospital setting. <b>J Med Econ</b>, v. 17, n. 7, p. 492-8, Jul 2014.</p>	<p>Levantamento de custos em hospital.</p>
<p>PINK, J. <i>et al.</i> Cost-effectiveness of pharmacogenetics-guided warfarin therapy vs. alternative anticoagulation in atrial fibrillation. <b>Clin Pharmacol Ther</b>, v. 95, n. 2, p. 199-207, Feb 2014.</p>	<p>Comparação com varfarina guiada por farmacogenética.</p>
<p>RUDAKOVA, A. V.; TATARSKIĬ, B. A. Cost-effectiveness of apixaban compared to other new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. <b>Kardiologiia</b>, v. 54, n. 7, p. 43-52, 2014.</p>	<p>Artigo escrito em russo.</p>
<p>WELLS, G, Coyle D, Cameron C, Steiner S, Coyle K, <i>et al.</i> Safety, effectiveness, and cost-effectiveness of new oral anticoagulants compared with warfarin in preventing stroke and other cardiovascular events in patients with atrial fibrillation. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Therapeutic review, 2012</p>	<p>Recomendação de agência de tecnologia em saúde.</p>
<p>YOU, J. Novel Oral Anticoagulants Versus Warfarin Therapy at Various Levels of Anticoagulation Control in Atrial Fibrillation—A Cost-Effectiveness Analysis. <b>J GEN INTERN MED</b>, v. 29, n. 3, p. 438-446, 2014</p>	<p>Não avalia a Rivaroxabana isoladamente em relação à varfarina.</p>

**ANEXO A – Check list de avaliação da qualidade dos estudos econômicos em saúde (QHES) e escore (OFMAN *et al.*, 2003)**

	Questions	Points	Yes	No
1.	Was the study objective presented in a clear, specific, and measurable manner?	7		
2.	Were the perspective of the analysis (societal, third-party payer, etc.) and reasons for its selection stated?	4		
3.	Were variable estimates used in the analysis from the best available source (i.e., randomized control trial - best, expert opinion - worst)?	8		
4.	If estimates came from a subgroup analysis, were the groups prespecified at the beginning of the study?	1		
5.	Was uncertainty handled by (1) statistical analysis to address random events, (2) sensitivity analysis to cover a range of assumptions?	9		
6.	Was incremental analysis performed between alternatives for resources and costs?	6		
7.	Was the methodology for data abstraction (including the value of health states and other benefits) stated?	5		
8.	Did the analytic horizon allow time for all relevant and important outcomes? Were benefits and costs that went beyond 1 year discounted (3% to 5%) and justification given for the discount rate?	7		
9.	Was the measurement of costs appropriate and the methodology for the estimation of quantities and unit costs clearly described?	8		
10.	Were the primary outcome measure(s) for the economic evaluation clearly stated and did they include the major short-term was justification given for the measures/scales used?	6		
11.	Were the health outcomes measures/scales valid and reliable? If previously tested valid and reliable measures were not available, was justification given for the measures/scales used?	7		
12.	Were the economic model (including structure), study methods and analysis, and the components of the numerator and denominator displayed in a clear, transparent manner?	8		
13.	Were the choice of economic model, main assumptions, and limitations of the study stated and justified?	7		
14.	Did the author(s) explicitly discuss direction and magnitude of potential biases?	6		
15.	Were the conclusions/recommendations of the study justified and based on the study results?	8		
16.	Was there a statement disclosing the source of funding for the study?	3		
	TOTAL POINTS	100		