

ANÁLISE CUSTO-EFETIVIDADE DOS NOVOS ANTICOAGULANTES ORAIS

João Pedro Rosa Ferreira

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias

Orientadora: Dra. Ana Mirco

Lisboa 2014

João Pedro Rosa Ferreira

ANÁLISE CUSTO-EFETIVIDADE DOS NOVOS ANTICOAGULANTES ORAIS

AFFORD - **A** Review of Cost **EFF**ectiveness of Novel **OR**al Anticoagulant **D**rugs



Dissertação de candidatura ao grau
de Mestre apresentada à Universidade
Lusófona de Humanidades e Tecnologias

Lisboa 2014

Resumo

Os novos anticoagulantes orais são opções emergentes para a prevenção e tratamento das doenças tromboembólicas. São cada vez mais usados na prática clínica pela facilidade do seu uso e pelos seus benefícios clínicos mas a sua utilização mais generalizada carece de demonstração de custo-efetividade.

O objectivo consistiu na realização de uma revisão sistemática dos estudos de custo-efetividade dos novos anticoagulantes orais, dabigatrano, rivaroxabano e apixabano, em todas as suas indicações clínicas e descrever os resultados principais.

Foi realizada uma revisão sistemática da literatura nas bases de dados Pubmed, Embase, Scopus, Cochrane e Web of Knowledge, para identificar todos os estudos de custo-efetividade dos novos anticoagulantes orais em todas as suas indicações clínicas.

A pesquisa selecionou 42 estudos, 15 relacionados com a trombopprofilaxia na artroplastia total da anca ou na artroplastia total do joelho e 27 na prevenção do acidente vascular cerebral na fibrilhação auricular. Não foram identificados estudos para as indicações de tratamento e prevenção secundária do tromboembolismo venoso ou para a prevenção secundária após síndromes coronários agudos. Os resultados principais incluíram os rácios custo-efetividade incremental por anos de vida ajustados pela qualidade, comparações com o limite pré-fixado à disponibilidade a pagar e análises de sensibilidade que revelaram custo-efetividade ou dominância dos novos anticoagulantes orais.

A presente revisão sistemática demonstra que os novos anticoagulantes orais são custo-efetivos para a trombopprofilaxia em cirurgia ortopédica major e para a prevenção do acidente vascular cerebral na fibrilhação auricular.

Palavras-Chave: Novos anticoagulantes orais, Dabigatrano, Rivaroxabano, Apixabano, Custo-efetividade, Tromboembolismo venoso, Fibrilhação Auricular, Trombopprofilaxia

Abstract

Novel oral anticoagulants are emerging options for the prevention and treatment of thromboembolic diseases. They are increasingly used in clinical practice due to simplicity of use and clinical benefits but an important step is to evaluate their cost-effectiveness.

We aimed to perform a systematic review of cost-effectiveness studies of novel oral anticoagulants, dabigatran, rivaroxaban and apixaban, in all their clinical indications and describe key findings.

A systematic review of the literature was conducted searching Pubmed, Embase, Scopus, Cochrane and Web of Knowledge databases to identify all cost-effectiveness studies of novel oral anticoagulants in all their clinical indications.

The research selected 42 studies, 15 related to thromboprophylaxis in total hip arthroplasty or total knee arthroplasty and 27 to stroke prevention in non-valvular atrial fibrillation. No studies were identified for the indications of treatment and secondary prevention of venous thromboembolism or for the secondary prevention after acute coronary syndromes. Key findings included incremental cost-effectiveness ratios per quality-adjusted life-years, comparisons with appropriate willingness-to-pay thresholds and sensitivity analysis that revealed cost-effectiveness or dominance for the novel oral anticoagulants.

This present systematic review demonstrates that novel oral anticoagulants are cost-effective for the thromboprophylaxis in major orthopedic surgery and for stroke prevention in atrial fibrillation.

Keywords: Novel oral anticoagulants, Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban, Cost-effectiveness, Venous thromboembolism, Atrial fibrillation, Thromboprophylaxis.

Índice

Abreviaturas	6
Índice de Figuras	7
Índice de Tabelas	8
I. Introdução.....	9
A. Despesas em Saúde.....	9
B. Análise Farmacoeconómica.....	9
C. Doenças Tromboembólicas	10
1. Tromboembolismo Venoso	11
2. Trombose Arterial	11
3. Embolismo Cardíaco da Fibrilhação Auricular	12
D. Novos Anticoagulantes Orais	12
1. Dabigatrano.....	13
2. Rivaroxabano.....	13
3. Apixabano	13
4. Eficácia e Segurança dos Novos ACO	13
II. Objectivo.....	16
III. Métodos.....	16
A. Identificação de estudos.....	16
B. Colheita de dados.....	17
C. Avaliação da qualidade dos estudos.....	18
D. Análise estatística	18
IV. Resultados.....	18
A. Trombopprofilaxia na ATA e ATJ	18
B. Prevenção do AVC na FA	22
V. Discussão	27
VI. Aplicabilidade dos novos ACO na prática clínica	30
Contexto Português	32
Bibliografia	34

Abreviaturas

ACO – Anticoagulantes Orais	FA – Fibrilhação Auricular
AIT – Acidente Isquémico Transitório	HBPM – Heparina de Baixo Peso Molecular
ATA – Artroplastia Total da Anca	HNF – Heparina Não Fraccionada
ATJ – Artroplastia Total do Joelho	LPFDP - Limite Pré-fixado à Disponibilidade a Pagar
AVAQ – Ano de Vida Ajustado para Qualidade	OCDE – <i>Organization for Economic Co-operation and Development</i>
AVC – Acidente Vascular Cerebral	PIB – Produto Interno Bruto
AVK – Antagonistas da Vitamina K	RCEI – Rácio Custo Efetividade Incremental
EAM – Enfarte Agudo do Miocárdio	SCA – Síndrome Coronária Aguda
EUA – Estados Unidos da América	TEV – Tromboembolismo Venoso
EP – Embolia Pulmonar	TVP – Trombose Venosa Profunda

Índice de Figuras

Figura 1. A: Crescimento das despesas em saúde, <i>per capita</i> , em dólares, em países da OCDE entre 1980 e 2008. B: Crescimento das despesas em saúde do Estado Português, <i>per capita</i> , em euros, entre 1972 e 2012	9
Figura 2. Resultados da identificação dos estudos.	17

Índice de Tabelas

Tabela 1. Ensaios clínicos de fase III dos novos ACO na trombofilaxia na artroplastia total da anca e do joelho	14
Tabela 2. Ensaios clínicos de fase III dos novos ACO na trombofilaxia em doentes com patologia médica aguda	14
Tabela 3. Ensaios clínicos de fase III dos novos ACO no tratamento e prevenção secundária do TEV	15
Tabela 4. Ensaios clínicos de fase III dos novos ACO na prevenção do AVC na FA	15
Tabela 5. Ensaios clínicos de fase III dos novos ACO na prevenção secundária das SCA	15
Tabela 6. Características e resultados dos estudos de custo-efetividade dos novos ACO na trombofilaxia da ATJ e ATA.	20
Tabela 7. Características e resultados dos estudos de custo-efetividade dos novos ACO na prevenção do AVC na FA.	24

I. Introdução

A. Despesas em Saúde

As despesas em saúde têm crescido a um ritmo superior ao da geração de riqueza na maior parte dos países desenvolvidos. Entre os países da *Organisation for Economic Co-operation and Development* (OCDE), os Estados Unidos da América (EUA) apresentaram nos últimos anos, um dos maiores crescimentos nas despesas em saúde, passando de 1 091 dólares *per capita* em 1980 para 7 538 dólares *per capita* em 2008¹ (Figura 1-A). A percentagem do Produto Interno Bruto (PIB) relativa às despesas em saúde cresceu de 9% em 1980 para 16% em 2008.

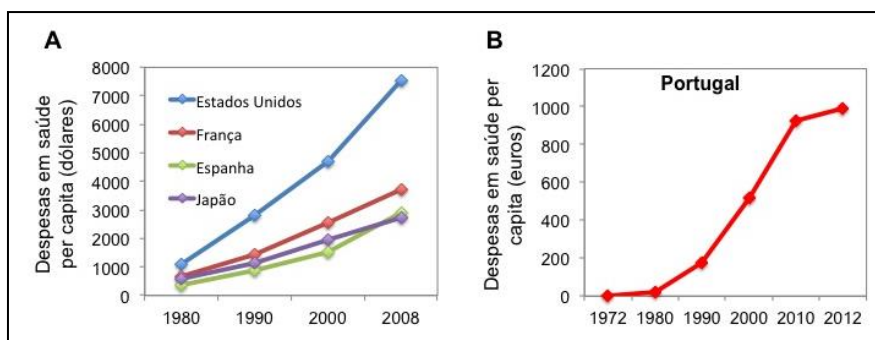


Figura 1. A: Crescimento das despesas em saúde, *per capita*, em dólares, em países da OCDE entre 1980 e 2008.

B: Crescimento das despesas em saúde do Estado Português, *per capita*, em euros, entre 1972 e 2012

Em Portugal, a despesa do Estado em saúde *per capita* cresceu de 0,3 euros em 1972 para 989,4 euros em 2012² (Figura 1-B). A despesa total passou de 2,8 em 1972 para 10 403,5 milhões de euros em 2012. Esta despesa correspondeu a 0,2% do Produto Interno Bruto (PIB) em 1972 e cresceu para 6,3% do PIB em 2012. A despesa do Estado com medicamentos, que correspondeu a cerca de 17% da despesa total em saúde em 2010, tem acompanhado o crescimento da despesa em saúde.

Todo este investimento na saúde traduz-se por uma melhoria dos seus indicadores, onde se destaca o aumento da esperança média de vida³. Este aumento da esperança média de vida, que faz crescer a população com idade igual ou superior a 65 anos, a par da redução da natalidade e da crise económica cria dificuldades ao Estado no financiamento da saúde em Portugal.

B. Análise Farmacoeconómica

Existe uma maior consciencialização de que os recursos em saúde disponíveis para os procedimentos médicos, incluindo a terapêutica farmacológica, são cada vez mais limitados. Como tal, as avaliações económicas visam racionalizar estes recursos direccionando-os eficientemente para onde são mais necessários.

Acontece particularmente com os novos medicamentos lançados no mercado, que são cada vez mais escrutinados, sendo sujeitos a análise custo-efetividade e acessibilidade, para que possam ser aprovados pelas agências do medicamento e posteriormente compartilhados.

É neste contexto que surge a análise custo-efetividade, que é uma ferramenta que visa comparar o custo de uma intervenção de saúde com os ganhos em saúde esperados⁴. Esta intervenção pode ser entendida como qualquer atividade que usa recursos financeiros ou humanos e que tem como objectivo melhorar a saúde.

Para que possa ser realizada uma análise económica é importante referir alguns conceitos indispensáveis à sua realização⁴.

Um aspecto muito importante de qualquer estudo farmacoeconómico é a perspectiva da avaliação, uma vez que esta vai influenciar a forma como os resultados são apresentados e também a própria leitura dos dados. As perspectivas mais comuns incluem a do doente, do pagador, do prestador e da sociedade.

Os conceitos económicos incluem o Rácio Custo Efetividade Incremental (RCEI) que é a relação da variação dos custos de uma nova terapêutica em comparação com a alternativa (não usar terapêutica ou usar a melhor alternativa de tratamento)⁴. Um RCEI representa o custo adicional necessário para atingir um efeito que foi ganho pela troca de um fármaco A por um fármaco B, ou seja, na prática o custo adicional para atingir mais um ano de vida ajustado para a qualidade (AVAQ; equivalente a um ano da totalidade da qualidade de vida).

O AVAQ representa o número de anos completos de plena saúde que são avaliados de forma equivalente ao número de anos já vividos⁴. Por exemplo, um ano de saúde completa de um indivíduo sem qualquer doença equivale a 1,0 AVAQ. Por seu turno, um ano vivido com uma determinada doença pode ser avaliado de forma significativamente mais baixa, tendo por exemplo AVAQ igual 0,5, tendo em conta que esta variação depende da doença.

C. Doenças Tromboembólicas

As doenças cardiovasculares são a principal causa de mortalidade e de morbilidade nos países desenvolvidos e o tromboembolismo relacionado com a circulação arterial e venosa ou decorrente de causa cardíaca responde pela maior parte dos eventos cardiovasculares fatais ou não fatais⁵.

1. Tromboembolismo Venoso

O tromboembolismo venoso (TEV) inclui a trombose venosa profunda (TVP), geralmente ao nível dos membros inferiores, e a embolia pulmonar (EP). Trata-se de uma patologia que ocorre com elevada frequência, que pode ser letal ou resultar em complicações como a síndrome pós-trombótica ou a hipertensão pulmonar tromboembólica crónica⁶.

Esta patologia resulta de uma combinação de factores de risco hereditários ou adquiridos ao longo do tempo, também conhecido como trombofilia ou estados de hipercoagulação, associados a lesão endotelial e a estase venosa⁶. Estes três factores são condições base para a compreensão da trombose e são conhecidos como a tríade de Virchow, proposta por este autor no século XIX.

O TEV é uma complicação assinalável da cirurgia ortopédica da anca e do joelho, estando associada a significativa morbilidade e mortalidade. Estas complicações desenvolvem-se habitualmente nos primeiros três meses após uma grande cirurgia ortopédica⁶.

2. Trombose Arterial

Os trombos arteriais tendem a ocorrer em locais onde se formam placas ateroscleróticas e onde a tensão parietal é maior, o que pode resultar num trombo rico em plaquetas designado por “trombo branco”, devido ao seu aspecto exterior. As placas ateroscleróticas podem ser alvo de ruptura, fissura ou erosão com exposição de substâncias pró-trombóticas e inflamatórias sub-endoteliais, tais como lípidos oxidados, factor tecidual e colagénio⁶.

Apesar da fisiopatologia das doenças trombóticas arteriais estar centrada na aterosclerose, o que é consideravelmente distinta do TEV, a ativação da cascata da coagulação e a consolidação do trombo de plaquetas pela fibrina desempenha também um papel importante na sua génese⁶.

Os territórios vasculares envolvidos na aterotrombose incluem as artérias coronárias, responsáveis pelas síndromes coronárias agudas (SCA) e as artérias cerebrais, responsáveis pela maior parte dos acidentes vasculares cerebrais (AVC) isquémicos⁶.

3. Embolismo Cardíaco da Fibrilhação Auricular

A fibrilhação auricular (FA) é a arritmia mais frequente na prática clínica. O peso que esta patologia representa, em termos de mortalidade, mas também em termos económicos, é substancial. A prevenção do AVC pela administração de antitrombóticos, que sejam eficazes e seguros, é um dos principais objectivos no tratamento de doentes que tenham fibrilhação auricular⁷.

A fibrilhação auricular está associada a um estado pró-trombótico, resultante da estase sanguínea intra-auricular e de doença cardíaca estrutural, conduzindo a uma predisposição para a formação de trombos, particularmente no apêndice auricular esquerdo. Este estado pró-trombótico predispõe ao embolismo cardíaco, fazendo com que os doentes tenham um risco cerca de cinco vezes superior de AVC e embolismo sistémico, em comparação com os indivíduos sem fibrilhação auricular⁷.

D. Novos Anticoagulantes Orais

A terapêutica com anticoagulantes é a pedra angular para a prevenção e tratamento das doenças tromboembólicas^{5,8}.

De uma maneira geral, os agentes anticoagulantes inibem a geração de fibrina por bloquearem um ou mais passos da cascata de coagulação. Os anticoagulantes indirectos, como as heparinas, ligam-se naturalmente aos anticoagulantes endógenos. Os anticoagulantes directos ligam-se ao centro ativo de factores da coagulação específicos, inibindo a sua atividade enzimática⁸.

Os anticoagulantes indirectos são a terapêutica tradicional, porém, com exceção das heparinas de baixo peso molecular (HBPM), possuem duas limitações relevantes: uma estreita margem terapêutica de anticoagulação sem eventos tromboticos e hemorrágicos e uma grande variabilidade na relação dose-resposta inter e intraindividual, o que requer um acompanhamento por meio de testes de laboratório⁸.

É neste contexto que surgiram os novos anticoagulantes directos, que emergiram de programas extensos de desenvolvimento clínico e que têm vindo a substituir os agentes mais antigos, representando um novo paradigma, já que apresentam uma maior facilidade de uso, bem como perfis farmacológicos mais favoráveis⁵.

No caso dos novos anticoagulantes orais, por terem um início de ação mais rápido e uma resposta anticoagulante mais previsível, conseguem eliminar a necessidade de serem monitorizados.

1. Dabigatrano

O dabigatrano etexilato é um pró-fármaco que, após absorção, sofre a ação de esterases séricas que o transformam no anticoagulante activo⁵. O transportador glicoproteína-P do epitélio intestinal devolve uma importante quantidade do fármaco ao lúmen intestinal, que gera uma biodisponibilidade baixa ($\approx 6\%$). O seu pico plasmático ocorre 2 horas após administração oral e a semivida é de 14 a 17 horas. A eliminação é predominantemente renal ($\approx 80\%$). O dabigatrano é um inibidor direto da trombina, que exerce a sua ação através da ligação competitiva e reversível no receptor ativo da trombina⁵.

2. Rivaroxabano

O rivaroxabano tem um início de ação rápido após administração oral, uma semivida de 7 a 11 horas e elevada biodisponibilidade ($\approx 80\%$)⁵. Tem eliminação renal ($\approx 66\%$) e hepática, após metabolização pela isoforma 3A4 do citocromo P450. É um anticoagulante oral, inibidor altamente seletivo, direto e competitivo do factor de coagulação Xa⁵.

3. Apixabano

O apixabano atinge o pico plasmático 3 horas após administração oral, tem uma semivida de 8 a 14 horas e biodisponibilidade de 60% ⁵. A eliminação é predominantemente hepática após oxidação pela isoforma 3A4 do citocromo P450 e renal ($\approx 25\%$). Este fármaco produz o seu efeito antitrombótico através da inibição potente, direta e seletiva do factor de coagulação Xa⁵.

4. Eficácia e Segurança dos Novos ACO

Foram realizados ensaios clínicos de fase III com três agentes para a prevenção e tratamento das três principais causas de morte cardiovascular: AVC, TEV e EAM. Estes novos agentes revelaram uma diminuição ou taxas semelhantes de trombose, hemorragia grave e efeitos adversos quando comparados com enoxaparina⁹⁻²¹ (Tabelas 1 e 2), varfarina^{22-27,29-31,33} ou aspirina³² (Tabelas 3 e 4) e redução de eventos trombóticos com maior risco hemorrágico quando comparados com placebo^{23,25,28,34,35} (Tabelas 3 e 5).

Como resultado, uma aplicação ampla destes novos agentes pode conduzir a um aumento significativo dos doentes corretamente anticoagulados, muitos dos quais não recebiam sequer qualquer terapêutica devido às inconveniências e desvantagens dos AVK⁸.

Tabela 1. Ensaios clínicos de fase III dos novos ACO na tromboprofilaxia na artroplastia total da anca e do joelho

Estudo	Inclusão	População	Novos ACO	Comparador	Eficácia – TEV total ou morte (Novos ACO vs. Comparador)	Segurança – Hemorragias major (Novos ACO vs. Comparador)
RE-NOVATE I ⁹	ATA	3494	Dabigatran 220mg	Enoxaparina 40mg	6,0% vs. 6,7% (NI)	2,0% vs. 1,6%
			Dabigatran 150mg		8,6% vs. 6,7% (NI)	1,3% vs. 1,6%
RE-MODEL ¹⁰	ATJ	2076	Dabigatran 220mg	Enoxaparina 40mg	36,4% vs. 37,7% (NI)	1,5% vs. 1,3%
			Dabigatran 150mg		40,5% vs. 37,7% (NI)	1,3% vs. 1,3%
RE-MOBILIZE ¹¹	ATJ	2615	Dabigatran 220mg	Enoxaparina 30mg 2xdia	31,1% vs. 25,3%	0,6% vs. 1,4%
			Dabigatran 150mg		33,7% vs. 25,3%	0,6% vs. 1,4%
RE-NOVATE II ¹²	ATA	2055	Dabigatran 220mg	Enoxaparina 40mg	7,7% vs. 8,8% (NI)	1,4% vs. 0,9%
RECORD 1 ¹³	ATA	4541	Rivaroxabano 10mg	Enoxaparina 40mg	1,1% vs. 3,7% (p<0,001)	0,3% vs. 0,1%
RECORD 2 ¹⁴	ATA	2509	Rivaroxabano 10mg	Enoxaparina 40mg	2,0% vs. 9,3% (p<0,001)	<0,1% vs. <0,1%
RECORD 3 ¹⁵	ATJ	2531	Rivaroxabano 10mg	Enoxaparina 40mg	9,6% vs. 18,9% (p<0,001)	0,6% vs. 0,5%
RECORD 4 ¹⁶	ATJ	3148	Rivaroxabano 10mg	Enoxaparina 30mg 2xdia	6,7% vs. 9,3% (p<0,04)	0,7% vs. 0,3%
ADVANCE 1 ¹⁷	ATJ	3195	Apixabano 2,5mg 2xdia	Enoxaparina 30mg 2xdia	9,0% vs. 8,8%	0,7% vs. 1,4%
ADVANCE 2 ¹⁸	ATJ	3057	Apixabano 2,5mg 2xdia	Enoxaparina 40mg	15,1% vs. 24,4% (p<0,001)	0,6% vs. 0,9%
ADVANCE 3 ¹⁹	ATA	5407	Apixabano 2,5mg 2xdia	Enoxaparina 40mg	1,4% vs. 3,9% (p<0,001)	0,8% vs. 0,7%

NI = Não inferior

Tabela 2. Ensaios clínicos de fase III dos novos ACO na tromboprofilaxia em doentes com patologia médica aguda

Estudo	Inclusão	População	Novos ACO	Comparador	Eficácia – TEV (Novos ACO)	Segurança – Hemorragias major (Novos ACO)
ADOPT ²⁰	Prev. 1ª Médica	6528	Apixabano 2,5mg 2xdia	Enoxaparina 40mg	0,87 (0,62-1,23)	2,6 (1,02-7,24) (p=0,04)
MAGELLAN ²¹	Prev. 1ª Médica	8101	Rivaroxabano 10mg	Enoxaparina 40mg	0,77 (0,62-0,96) (p=0,02)	2,3 (1,63-3,17) (p<0,001)

Prev. = Prevenção

Tabela 3. Ensaios clínicos de fase III dos novos ACO no tratamento e prevenção secundária do TEV

Estudo	Inclusão	População	Novos ACO	Comparador	Eficácia – TEV (Novos ACO)	Segurança – Hemorragias major (Novos ACO vs. Comparador)
RE-COVER ²²	TVP e EP aguda	2539	Dabigatrano 150mg 2xdia	Varfarina	1,10 (0,65-1,84) (NI)	0,82 (0,45-1,48)
RE-MEDY ²³	Prev. 2ª TEV	2867	Dabigatrano 150mg 2xdia	Varfarina	1,44 (0,78-2,64) (NI)	0,52 (0,27-1,02)
RE-COVER II ²⁴	TVP e EP aguda	2568	Dabigatrano 150mg 2xdia	Varfarina	1,08 (0,64-1,80) (NI)	0,69 (0,36-1,32)
RE-SONATE ²³	Prev. 2ª TEV	1343	Dabigatrano 150mg 2xdia	Placebo	0,08 (0,02-0,25) (p<0,001)	0,3% vs. 0%
EINSTEIN DVT ²⁵	TVP aguda	3449	Rivaroxabano 15 mg 2x/dia, 3 semanas) seguido por 20mg/dia	Enoxaparina e Varfarina	0,68 (0,44-1,04) (NI)	0,65 (0,33-1,30)
EINSTEIN PE ²⁶	EP aguda	4500	Rivaroxabano 15 mg 2x/dia (3 semanas) seguido por 20mg/dia	Enoxaparina e Varfarina	1,12 (0,75-1,68) (NI)	0,49 (0,31-0,79) (p=0,003)
EINSTEIN EXT ²⁵	Prev. 2ª TEV	1196	Rivaroxabano 20mg	Placebo	0,18 (0,09-0,39) (p<0,001)	0,7% vs. 0%
AMPLIFY ²⁷	EP e TVP aguda	4816	Apixabano 10mg 2x/dia (7dias) seguido por 5mg 2xdia	Enoxaparina e Varfarina	0,84 (0,60-1,18) (NI)	0,31 (0,17-0,55) (p<0,001)
AMPLIFY-EXT ²⁸	Prev. 2ª TEV	2430	Apixabano 2,5mg 2xdia	Placebo	0,33 (0,22-0,48) (p<0,001)	0,49 (0,09-0,64)
			Apixabano 5mg 2xdia		0,36 (0,25-0,55) (p<0,001)	0,25 (0,03-2,84)

NI = Não inferior; Prev. = Prevenção

Tabela 4. Ensaios clínicos de fase III dos novos ACO na prevenção do AVC na FA

Estudo	Inclusão	População	Novos ACO	Comparador	Eficácia – AVC ou ES (Novos ACO)	Segurança – Hemorragias major (Novos ACO)
RE-LY ^{29,30}	FA CHADS ₂ ≥1	18113	Dabigatrano 110mg 2xdia	Varfarina	0,90 (0,74-1,10) (NI)	0,80 (0,70-0,93) (p=0,003)
			Dabigatrano 150mg 2xdia		0,65 (0,53-0,82) (p<0,001)	0,93 (0,81-1,07)
ROCKET-AF ³¹	FA CHADS ₂ ≥2	14264	Rivaroxabano 20mg (15mg)/dia	Varfarina	0,88 (0,74-1,03) (NI)	1,04 (0,90-1,20)
AVERROES ³²	FA CHADS ₂ ≥1	5600	Apixabano 5mg (2,5mg) 2xdia	Aspirina	0,45 (0,32 -0,62) (p<0,001)	1,13 (0,74-1,75)
ARISTOTLE ³³	FA CHADS ₂ ≥1	18201	Apixabano 5mg (2,5mg) 2xdia	Varfarina	0,79 (0,66-0,95) (p=0,01)	0,69 (0,60-0,80) (p<0,001)

ES = Embolia sistêmica; NI = Não inferior

Tabela 5. Ensaios clínicos de fase III dos novos ACO na prevenção secundária das SCA

Estudo	Inclusão	População	Novos ACO	Comparador	Eficácia – Morte CV, EM ou AVC (Novos ACO)	Segurança – Hemorragias major (Novos ACO)
ATLAS ACS 2-TIMI 51 ³⁴	SCA	15526	Rivaroxabano 2,5mg 2xdia	Placebo	0,84 (0,72-0,97) (p=0,007)	3,46 (2,08-5,77) (p<0,001)
			Rivaroxabano 5mg 2xdia		0,85 (0,73-0,98) (p=0,01)	4,47 (2,71-7,36) (p<0,001)
APPRAISE ³⁵	SCA	7392	Apixabano 5mg 2xdia	Placebo	0,95 (0,80-1,11)	2,59 (1,50-4,46) (p<0,001)

Também o facto de não haver necessidade de monitorização da coagulação pode apresentar-se como uma vantagem importante. Estudos demonstraram que os níveis séricos e os efeitos do tratamento eram eficazes mesmo com terapêutica concomitante ou com ingestão de quaisquer alimentos.

Todavia, sem meios adequados de controlo do nível de coagulação, a segurança e eficácia da aplicação destes novos fármacos a longo prazo, o tratamento de doentes com múltiplas comorbilidades e recebendo numerosa medicação, exigirá estudos observacionais mais extensos⁵.

A falta de antídotos, de testes laboratoriais fiáveis, de evidência de segurança na prática clínica do mundo real e o custo elevado têm sido apontados como limitações importantes à sua utilização generalizada.

II. Objectivo

O estudo AFFORD (**A** Review of Cost **EFF**ectiveness of Novel **OR**al Anticoagulant **D**rugs) é uma revisão sistemática dos estudos de custo-efetividade dos novos ACO na trombopprofilaxia na ATA e ATJ e na prevenção do AVC na FA que pretende avaliar diferenças entre as indicações terapêuticas e entre os novos agentes e enquadrar o perfil farmacoeconómico como ferramenta de decisão na prática clínica.

III. Métodos

A. Identificação de estudos

A identificação de estudos foi conseguida através do uso de uma frase de pesquisa, “[(adults AND humans) AND (“new oral anticoagulants” OR “new oral anticoagulation” OR “novel oral anticoagulants” OR “novel oral anticoagulation” OR “newer oral anticoagulants” OR “newest oral anticoagulants” OR “new generation oral anticoagulants” OR “oral direct thrombin inhibitor*” OR “new oral thrombin inhibitor*” OR “oral factor Xa inhibitor*” OR “orally active factor Xa inhibitor” OR “orally active thrombin inhibitor” OR rivaroxaban* OR dabigatran* OR apixaban* OR edoxaban*) AND (“cost-effectiveness analysis” OR “cost-effectiveness study” OR “cost-effective” OR “cost-effectiveness”)]”, que foi utilizada em cinco bases de dados diferentes e consensuais no meio científico - *Pubmed*, *Embase*, *Scopus*, *Cochrane* e *Web of Knowledge* – para que pudessem ser encontrados estudos que estivessem integrados no objectivo deste projecto.

Pela pesquisa descrita anteriormente foram obtidos 533 estudos (Figura 2), que foram analisados pela leitura dos resumos e dos manuscritos, quando apropriado, com o objectivo de seleccionar os estudos realizados em populações adultas que comparassem os novos anticoagulantes orais e os anticoagulantes tradicionais, através de uma análise de custo-efetividade. Foram excluídos 414 estudos que não reuniam as condições descritas e 52 estudos publicados somente sob a forma de resumo.

Após remoção dos estudos duplicados foram seleccionados 38 artigos.

Além destes, foram seleccionados mais 4 estudos publicados sob a forma de artigo que não apareceram na pesquisa nas bases de dados, quando se utilizou aquela frase de pesquisa. Três estudos foram encontrados nas referências bibliográficas dos manuscritos analisados e outro foi encontrado em pesquisas anteriores no *Pubmed*.

Não foram identificados estudos nas indicações de tratamento e prevenção do TEV e na prevenção secundária após SCA.

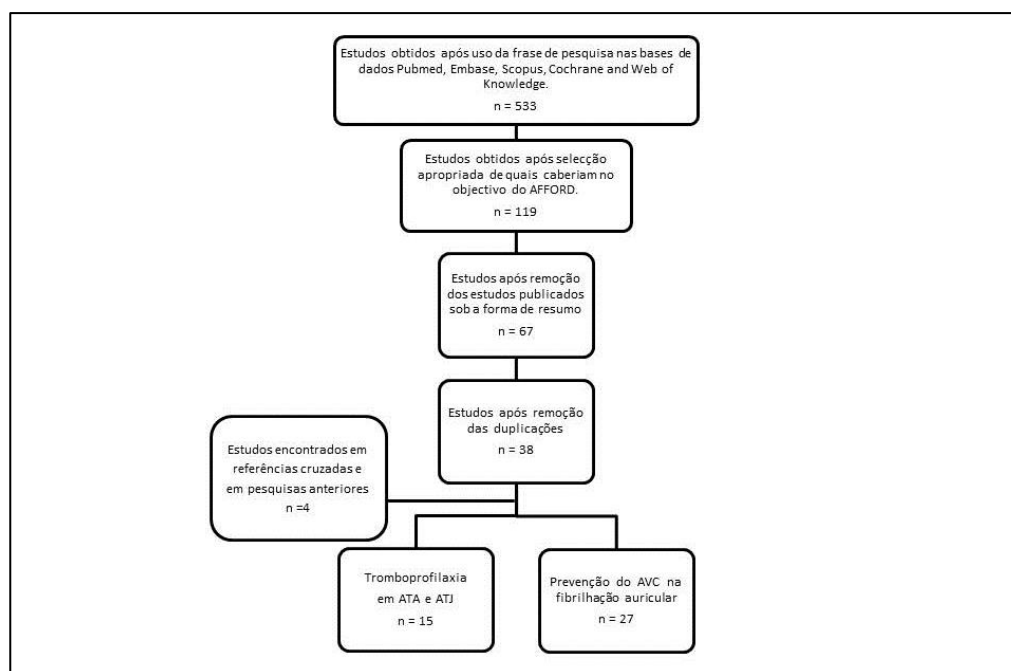


Figura 2 – Resultados da identificação de estudos

B. Colheita de dados

Os dados colhidos relativos ao modelo farmacoeconómico incluíram: 1) o país; 2) as comparações primárias: o novo ACO estudado e as doses, o anticoagulante comparador e os respectivos custos diários; 3) a estrutura do modelo e suposições, como modelos progenitores, a perspectiva do estudo; 4) os resultados do modelo

incluindo o custo incremental, o AVAQ e o RCEI, o limite pré-fixado à disponibilidade a pagar (LPFDP) por ano de vida ou por AVAQ ganho e as análises de sensibilidade.

C. Avaliação da qualidade dos estudos

A qualidade dos estudos foi avaliada pelo investigador, através da disponibilidade dos dados pré-definidos nos modelos dos estudos selecionados, que estão incluídos nos critérios da Escala da *Quality of Health Economic Studies*³⁶.

D. Análise estatística

A natureza descritiva da presente revisão sistemática não se enquadrou numa análise estatística formal. As características e os resultados dos modelos farmacoeconómicos selecionados foram apresentados de forma qualitativa, com suporte nos valores de custo incremental, AVAQ, RCEI, LPFDP e percentagem nas análises de sensibilidade.

IV. Resultados

Foram incluídos na revisão sistemática 42 estudos publicados sob a forma de artigo (Figura 2). Dos artigos publicados, 15 estavam relacionados com a trombopprofilaxia na artroplastia total da anca (ATA) ou na artroplastia total do joelho (ATJ) e 27 com a prevenção do AVC na FA.

A. Trombopprofilaxia na ATA e ATJ

Os estudos que abordaram o tema específico da trombopprofilaxia na ATA e ATJ foram 15 no total. Os modelos incluídos referiram-se maioritariamente aos sistemas de saúde da Europa (10)^{37-41,44,46,49-51}, sendo 3 oriundos do Canadá^{42,47,48} e 2 dos EUA^{43,45} (Tabela 6). As análises incidiram sobre o rivaroxabano em 6 estudos⁴²⁻⁴⁷, no dabigatrano em 5 estudos³⁷⁻⁴¹, no apixabano em 2 estudos^{48,49} e na comparação do rivaroxabano com o dabigatrano em 2 estudos^{50,51}. As análises de custo-efetividade basearam-se nos resultados dos ensaios clínicos que estabeleceram a eficácia e segurança dos novos ACO nesta indicação (Tabela 1).

As perspectivas privilegiadas nestes estudos foram o sistema de saúde em 60% e o pagador em 40%.

O modelo mais utilizado para a análise farmacoeconómica foi a combinação de uma árvore de decisão, para os eventos ocorridos num modelo da profilaxia e no

módulo pós-profilaxia, com um modelo de Markov para complicações a longo prazo que pudessem ocorrer (53%)^{37,39,40,42,45-47,51}.

Os resultados expõem, na sua maior parte, o custo incremental que a terapêutica acarreta e também o RCEI por AVAQ. Observa-se, portanto, que ao existir poupança com a terapêutica, os custos incrementais tomam um valor negativo pois não existe um custo adicional com a permuta de terapêutica, pelo contrário. Assim, embora não haja valores para o RCEI, frequentemente se nota que o novo anticoagulante oral em estudo ou é a terapêutica dominante, ou se encontra associado a poupança.

Em geral, todos os novos ACO proporcionaram poupanças quando comparados com a terapêutica profiláctica com enoxaparina. Também se verificou que a profilaxia de ATA gerou maior poupança em termos monetários do que a profilaxia da ATJ^{37-43,45,47,48}.

Todos os estudos sobre o dabigatrano realizaram análises de sensibilidade, onde este fármaco apresentou sempre elevada probabilidade de ser custo-efetivo. Um estudo comparou o desempenho farmacoeconómico das 2 doses de dabigatrano (220mg e 150mg) com enoxaparina (40mg e 30mg 2xdia) e mostrou que a dose de 220mg tinha maior dominância sobre o comparador³⁸.

No caso dos estudos do rivaroxabano, nem todos apresentaram análises de sensibilidade^{42,43,45,46}, mas nos que realizaram^{44,47}, obtiveram elevada probabilidade de ser custo-efetivo e também dominância na maioria das simulações.

Nos estudos que abordaram o apixabano, um deles foi realizado sob a perspectiva do sistema de saúde espanhol e estimou que a utilização de apixabano proporcionaria uma poupança de meio milhão de euros a este sistema de saúde no prazo de 5 anos⁴⁹. O outro estudo do apixabano revela que este fármaco é custo-efetivo para a prevenção da ATA e ATJ e que o custo incremental em ambas é negativo, proporcionando assim poupança⁴⁸.

Nos estudos em que se comparou dabigatrano e rivaroxabano simultaneamente, este último foi dominante em termos da redução de custos que proporciona, revelando um custo incremental negativo e uma maior probabilidade de ser custo-efetivo^{50,51}.

Um estudo do dabigatrano que analisou especificamente o subgrupo de doentes idosos ou com insuficiência renal moderada, também demonstrou custo-efetividade na ATA e ATJ, uma vez que se verificou um custo incremental negativo, que é indicativo de poupança nestes subgrupos específicos⁴⁰.

B. Prevenção do AVC na FA

Na indicação específica da prevenção do AVC na FA foram selecionados um total de 27 estudos. A esmagadora maioria destes são oriundos da Europa, com 11 estudos^{53,56,57,59,60,62,64-67,71} e dos Estados Unidos da América^{52,54,58,69,70, 72-74,76,77}, com 10 estudos. Com origem no Canadá foram encontrados 3 estudos^{55,75,78} e ainda 2 da China^{61,68} e outro da África do Sul⁶³.

As perspectivas mais seguidas nestes estudos foram do ponto de vista do sistema de saúde (11 estudos)^{52-55,57,59,62,64,67,72,73}, do pagador (9 estudos)^{61,63-65,68,71,75,77,78} e da sociedade (3 estudos)^{58,74,76}.

O modelo escolhido pela grande maioria dos estudos (93%) foi o modelo de Markov^{52-55,57-59,61-78}. Além deste modelo, um estudo utilizou um modelo de simulação discreta de eventos⁵⁶ e foi realizado um estudo observacional prospectivo⁶⁰.

O dabigatrano foi o fármaco mais estudado nesta indicação específica e foi analisado individualmente em 67% dos estudos apurados⁵²⁻⁶⁹. O apixabano foi analisado de forma particular em 3 estudos⁷²⁻⁷⁴ e o rivaroxabano em dois^{70,71}. Todos os restantes compararam pelo menos dois dos novos anticoagulantes com a varfarina⁷⁵⁻⁷⁸.

O comparador mais utilizado foi a varfarina, na sua dose ajustada, sendo que a maior parte considerou o impacto da variabilidade no controlo do INR nos seus resultados. Apenas os estudos de Pletscher et al., que utilizou o fenprocoumon⁶⁵ e o de Lee et al., que utilizou a aspirina⁷², não utilizaram a varfarina como comparador. O primeiro estudo utilizou o fenprocoumon por ser o AVK mais utilizado na Suíça, país de onde é oriundo este estudo. O segundo estudo baseou-se nos resultados do ensaio clínico AVERROES, que comparou o apixabano com a aspirina em doentes com FA intolerantes aos AVK³².

Em geral todos os estudos apontaram para a existência de custo-efetividade por parte dos novos ACO, uma vez que os RCEI ficaram bastante abaixo dos LPFDP, traçados pelos autores do estudo, mas em geral concordantes com os definidos pelos sistemas de saúde específicos, como limite para a comparticipação ou reembolso.

A tendência que se observou nos estudos em que o dabigatrano foi analisado em separado, é que este anticoagulante na dose de 150mg foi mais custo-efetivo, apesar da variabilidade verificada nas diversas análises de sensibilidade. O mesmo se observou na dose ajustada à idade (150mg 2xdia para os doentes com idade inferior a 80 anos e 110mg 2xdia para os restantes) que demonstrou custo-efetividade em todas

as análise que a incluíram^{53,55,59,63-65,67,78}. A dose de 110mg além de ter, regra geral, um custo incremental mais elevado, não foi custo-efetiva em 43% dos modelos que a analisaram em separado^{54,61,75}.

No caso do rivaroxabano, como anteriormente referido, foram analisados dois estudos, um norte-americano⁷⁰ e outro belga⁷¹, e ambos mostraram que este agente foi custo-efetivo na maioria das simulações realizadas nas análises de sensibilidade.

No que se refere aos estudos específicos do apixabano, todos realizados nos EUA, este associou-se a poupança no modelo que o comparou com a aspirina⁷² e noutro modelo que usou a varfarina como comparador⁷³. No terceiro modelo revelou custo-efetividade em 62% das simulações nas análises de sensibilidade⁷⁴.

Nos estudos em que os três novos ACO foram comparados em simultâneo⁷⁵⁻⁷⁷, os resultados apontam para que o apixabano seja o mais custo-efetivo, seguido pelo dabigatrano e rivaroxabano. Nos modelos de Coyle *et al.*⁷⁵ e de Harrington *et al.*⁷⁶, a conclusão é suportada pelo custo incremental e análise da sensibilidade. No modelo de Deitelzweig *et al.*⁷⁷, o custo incremental foi negativo para os três ACO, indicando geração de poupança, mas o valor foi mais elevado para o apixabano. No modelo de Kansal *et al.*⁷⁸ para a realidade canadiana, o dabigatrano foi mais custo-efetivo do que o rivaroxabano (RCEI 6889CAN\$/QALY vs. 22475CAN\$).

V. Discussão

Os novos ACO mostraram ter vantagens farmacológicas que se traduziram geralmente em benefícios clínicos nos numerosos ensaios em diversos cenários clínicos quando comparados com os anticoagulantes tradicionais⁹⁻³⁵.

A presente revisão sistemática surge num contexto em que esta inovação farmacológica se começa a manifestar com uma utilização mais ampla destes novos agentes na prática clínica. Por serem terapêuticas mais dispendiosas, acarretam um maior peso em termos de custos para os sistemas de saúde e para os seus beneficiários.

O estudo AFFORD pretende agregar os estudos de análise económica dos novos ACO publicados, para perceber se há custo-efetividade, ou seja, se os ganhos em saúde superam o custo desta nova terapêutica.

Pelos resultados obtidos nesta revisão sistemática, pode afirmar-se que os novos ACO analisados são custo-efetivos nas indicações estudadas, isto é, na trombopprofilaxia da ATA e ATJ e na prevenção do AVC na FA. Estes resultados são concordantes com as revisões sistemáticas já publicadas sobre este tema, mas de dimensão mais limitada^{79,80}. Efetivamente, o estudo AFFORD é a primeira revisão sistemática que inclui os estudos de análise económica dos novos ACO em mais do que uma das suas indicações terapêuticas, o que se traduz num maior número de modelos selecionados e confere maior solidez nos resultados e conclusões.

Estes estudos são oriundos de diferentes partes do globo, estando representados países da América, Europa, África e Ásia, que apresentam diferentes modelos económicos, diferentes perspectivas económicas para a sua realização, diversos comparadores, preços variáveis das terapêuticas, diferentes formas de apresentação do resultado final e ainda diversos limites de disponibilidade para pagar. Por este motivo, um dos desafios na avaliação comparativa dos diferentes modelos consistiu na variabilidade das metodologias utilizadas.

Apesar desta variabilidade, os resultados são consistentes e demonstraram dominância dos novos ACO face às terapêuticas convencionais mais utilizadas, que são a enoxaparina na trombopprofilaxia da ATA e ATJ e a varfarina na prevenção do AVC na FA.

Deve ser mencionado que os resultados obtidos nos ensaios clínicos não são dissociáveis dos obtidos nestes estudos económicos. Assim, na trombopprofilaxia na ATA e ATJ, o rivaroxabano foi o fármaco que obteve melhores resultados nas análises

económicas estudadas, uma vez que essas já eram as indicações dadas pelos estudos RECORD 1, 2, 3 e 4¹³⁻¹⁶. Nos ensaios clínicos realizados, o rivaroxabano mostrou superioridade face à terapêutica com enoxaparina, enquanto o dabigatrano⁹⁻¹² e o apixabano¹⁷⁻¹⁹, em geral mostraram não inferioridade, nos respectivos ensaios clínicos. Deve ser sublinhado que as comparações indiretas entre os novos ACO, realizadas por McCullagh et al.^{50,51}, se baseiam em modelos económicos derivados de resultados de ensaios clínicos com diferenças no desenho e populações estudadas.

Porém há um ponto em que são semelhantes, que é no da perspectiva utilizada. As perspectivas mais usadas são a do pagador e do sistema de saúde. Estas podem ser consideradas perspectivas coincidentes, uma vez que a perspectiva do pagador pode incluir companhias de seguros, entidades patronais ou o próprio governo que é quem gere o sistema de saúde da maior parte dos países⁶.

Na prevenção do AVC na FA, os novos ACO que mais se destacam são o dabigatrano e o apixabano. O primeiro é o que possui maior número de estudos, que se relaciona com o facto de ser o mais antigo. Mais uma vez, os resultados dos estudos agora analisados estão intimamente relacionados com os resultados dos ensaios clínicos. O estudo RE-LY, que é o estudo do dabigatrano na FA, mostrou superioridade da dose de 150 mg em termos de eficácia e da dose de 110 mg na segurança, em comparação com a varfarina^{29,30}. O dabigatrano na dose de 150mg e na dose ajustada à idade, foi sempre custo-efetivo e mostrou superioridade em percentagem elevada nas simulações das análises de sensibilidade. O apixabano mostrou superioridade, tanto em eficácia como em segurança, no estudo ARISTOTLE³³ em comparação com a varfarina e no estudo AVERROES³² em comparação com a aspirina.

Também nesta indicação é difícil comparar os resultados dos estudos que analisam os três fármacos em separado, porque mais uma vez são análises a partir de ensaios clínicos com metodologias diferentes.

Os modelos estudados na prevenção do AVC na FA adoptaram diferentes perspectivas, como pagador, sistema de saúde ou sociedade. No entanto, como já foi referido o sistema de saúde e o pagador podem ser vistos como perspectivas bastante coincidentes. Já a perspectiva da sociedade é mais ampla porque considera o benefício para a comunidade como um todo. Teoricamente, todos os custos directos e indirectos são incluídos na avaliação económica realizada a partir de uma perspectiva social⁶.

A presente revisão sistemática inclui três estudos⁷⁵⁻⁷⁷ em que os novos ACO foram analisados em simultâneo, o que permitiu estabelecer uma hierarquia em termos de desempenho farmacoeconómico. Embora sejam análises também diferentes entre si, todas apontam um resultado idêntico: os novos ACO são custo-efetivos e o apixabano é o mais custo-efetivo, seguido do dabigatrano e do rivaroxabano. No estudo de Deitelzweig et al.⁷⁷ é referido que os três têm um custo incremental negativo pelo que geram poupança.

Outro ponto comum entre a maior parte destes estudos é o do modelo utilizado na análise económica. O modelo de Markov foi empregue em mais de 90% dos estudos analisados e consiste num modelo estatístico que permite simular a evolução dos doentes em ciclos de tempo até ao fim da sua vida. Em cada ciclo temporal é aplicada uma determinada probabilidade de ocorrência mutuamente exclusiva dos eventos mais importantes para a população em estudo. Podem ser utilizados diferentes desenhos deste modelo e também diferentes adaptações consoante a realidade de cada país ou consoante a orientação do próprio estudo económico⁶⁷.

O estudo AFFORD tem algumas limitações. Não foi possível apresentar estudos económicos para todas as indicações terapêuticas dos novos ACO, nomeadamente nas indicações de tratamento e prevenção secundária do TEV e na prevenção secundária após SCA, por não terem sido identificados nas cinco bases de dados pesquisadas. Como foi já mencionado, as comparações indiretas entre os novos ACO devem ser encaradas com reserva devido às diferentes metodologias utilizadas nos ensaios clínicos de eficácia e segurança. Também não existem guias padronizadas para a realização de análises económicas, o que coloca entraves a uma avaliação comparativa e precisa entre os diferentes modelos económicos⁷⁹. Esta padronização é necessária, devido à preocupação crescente com a contenção de custos e racionalização dos recursos em saúde, que leva a uma proliferação de análises económicas, que para poderem ser comparáveis devem obedecer a regras universais.

Outra limitação importante que pode ser apontada é o facto de alguns autores dos estudos incluídos nesta revisão sistemática serem funcionários dos laboratórios de onde são oriundos os fármacos estudados, o que gera conflitos de interesse potenciais.

Em conclusão, o estudo AFFORD demonstrou que os novos ACO são custo-efetivos em comparação com as estratégias antitrombóticas convencionais, apesar do seu custo elevado, em vários contextos geográficos, sociais e de metodologias farmacoeconómicas.

VI. Aplicabilidade dos novos ACO na prática clínica

O estudo AFFORD, cujos resultados foram apresentados e discutidos anteriormente, apesar de lançar pistas muito importantes acerca da relação entre o custo destas novas terapêuticas anticoagulantes e a sua eficácia e segurança e de ser uma ferramenta essencial em futuras decisões clínicas, deixa um pouco em aberto a questão da aplicabilidade dos novos anticoagulantes na prática clínica diária, pois não existem dados consistentes sobre o seu desempenho no mundo real.

Deste modo, é necessário concretizar o objecto de estudo do AFFORD, apontando os temas que têm sido debatidos e estudados, no que diz respeito à utilização dos novos ACO na prática clínica e também especificamente no contexto português.

A adesão à terapêutica é extremamente importante para que sejam alcançados resultados clínicos positivos com os novos ACO, especialmente em doentes com FA por apresentarem um risco tromboembólico mais elevado. Por não haver a necessidade de monitorizar os níveis de coagulação de forma regular, com estes novos agentes, pode-se estar a eliminar a consciencialização que os doentes que fazem terapêutica com AVK possuem, e também se pode estar a eliminar a detecção precoce da não adesão à terapêutica.⁸¹

Os sistemas de saúde estão agora a braços com a forma de lidar com a adesão aos novos ACO, tendo que encontrar uma solução que vise garantir que de facto a terapêutica anticoagulante continue de alguma maneira a ser monitorizada.

No entanto, com uma melhor coordenação do atendimento e dos sistemas de saúde, pode haver um impulso para que mais doentes passem a tomar os novos ACO e que assim se obtenham bons resultados terapêuticos (incluindo a redução da necessidade de recorrer às urgências ou a internamentos).

Cabe aos profissionais de saúde como farmacêuticos, médicos ou enfermeiros, especialmente os que têm conhecimento em gestão de anticoagulação, o papel de garantir que os novos ACO são prescritos de forma adequada com base na história do doente e nas suas características clínicas.

Também o facto de estes novos fármacos terem um tempo de semivida curto, conduz a um declínio mais rápido do efeito anticoagulante/antitrombótico, pelo que a omissão da toma pode afectar a eficácia.⁸¹

O dabigatrano, rivaroxabano e apixabano são eliminados pela via renal em 80, 33 e 25%, respectivamente, como fármaco ativo. Assim, a função renal deve ser avaliada

antes de ser prescrito qualquer novo anticoagulante oral e esta avaliação pode ser feita através do cálculo da *Clearance* da creatinina usando a fórmula de *Cockcroft-Gault*. Todos os ensaios clínicos com os novos ACO excluíram doentes com clearance da creatinina inferior a 30ml/min.⁸² Deste modo, o uso dos novos anticoagulantes orais em doentes com insuficiência renal grave está contraindicado. Estes doentes também necessitam de interromper a terapêutica com uma antecedência maior, antes de serem submetidos a procedimentos com elevado risco de hemorragia.⁸¹

Conjuntamente, sem meios adequados de controlo da intensidade do tratamento, a segurança e eficácia da aplicação destes novos fármacos a longo prazo, o tratamento de doentes com múltiplas comorbilidades e recebendo numerosa medicação, exigirá estudos observacionais mais extensos.

De acrescentar também que é debatida a falta de medidas laboratoriais fiáveis da atividade anticoagulante destes novos agentes, bem como a falta de antídotos que revertam o efeito anticoagulante.

Outra questão que deve ser tomada em linha de conta, é que o ambiente dos ensaios clínicos, é absolutamente controlado e não consegue prever todas as situações que possam ocorrer no dia-a-dia com estas novas terapêuticas e têm também uma janela de tempo limitada e como tal, não se consegue desde logo perceber como se comporta a terapêutica num espaço de tempo mais longo. Esta é já a etapa denominada de fase IV, na qual se realizam estudos de farmacovigilância, que visam perceber como é o comportamento do fármaco e quais as reações adversas verificadas agora e que possivelmente não foram identificadas nas fases mais embrionárias dos ensaios clínicos.⁸¹

Todavia, e apesar do que foi agora exposto, os resultados do estudo AFFORD, já apresentados, apontaram que os novos ACO, dabigatrano, rivaroxabano e apixabano, são custo-efetivos no trombopprofilaxia na ATA ou na ATJ e também na prevenção do AVC na FA e este é desde logo um passo importante na tomada de decisão que os vários sistemas de saúde e agências do medicamento enfrentam, antes de incluir e aprovar determinado fármaco.

Portanto sendo verdade que os estudos apontam que a prática clínica será bem-sucedida e que o elevado custo desta nova terapêutica é compensada pela eficácia e segurança dos novos agentes, face aos agentes mais antigos, a aplicabilidade no contexto clínico e no dia-a-dia dos doentes pode revelar algumas limitações dos novos anticoagulantes orais, mas serão necessários mais anos de aplicação clínica para

avaliar a verdadeira eficácia e o perfil de reações adversas deste tipo promissor de fármacos.

Contexto Português

Importa também perceber qual a aplicabilidade dos novos ACO no contexto do nosso país, tendo não só em linha de conta aquele que é o desempenho destes novos agentes em termos de eficácia e segurança, mas também analisando o ponto de vista do encargo, nunca esquecendo o período de crise económica que o país atravessa.

Desde logo, deve-se mencionar que foi incluída na revisão sistemática, uma análise custo-efetividade realizada em Portugal, sobre a utilização do dabigatrano na prevenção do AVC na FA, que utilizou nos seus cálculos, quer dados económicos, quer custos de terapêutica praticados no nosso país. Esta análise concluiu de forma clara que a utilização do dabigatrano na prática clínica portuguesa é custo-efetiva.⁶⁷

Na outra indicação clínica estudada, de acordo com a norma da Direção Geral de Saúde, que se refere a profilaxia do TEV em ortopedia, os fármacos recomendados para a profilaxia do TEV em ATA e ATJ são: HBPM, fondaparinux, dabigatrano e rivaroxabano. Esta norma acrescenta ainda que esta recomendação se baseia na evidência retirada de estudos aleatorizados controlados efectuados com estes fármacos.⁸³

No que a nível de comparticipações diz respeito, o rivaroxabano é comparticipado em 69% no regime geral e 85% no regime especial, na dose de 10mg, sendo que as doses de 2,5, 5 e 20 mg não são comparticipadas. O dabigatrano também é comparticipado em 69% no regime geral e 85% no regime especial, nas doses de 75 e 110mg, sendo que a dose de 150mg não é comparticipada. O apixabano é apenas comercializado na dose de 2,5mg e não goza de qualquer comparticipação.⁸⁴

Deve ser mencionado também que em todos os novos ACO, as doses não comparticipadas têm um valor elevado. Este facto é decerto do conhecimento dos prescritores, bem como dos demais profissionais de saúde.

Segundo um estudo realizado pela Administração Regional de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo, é revelado que as primeiras prescrições de dabigatrano são efectuadas em maior proporção nos Hospitais e nos Privados e que as renovações são asseguradas pelos Centros de Saúde. Logo nestes casos a preocupação central, antes de iniciar a terapêutica no hospital com um novo ACO como o dabigatrano, deverá ser a de perceber se o doente terá a capacidade de continuar a terapêutica em ambulatório, para que não se verifique posteriormente um abandono da prescrição,

principalmente em doentes cuja anticoagulação é necessário manter de forma crónica.⁸⁵

Existe ainda uma realidade bem atual por abordar, que é a elaboração de um Formulário Nacional de Medicamentos, por parte da Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica, que foi já apresentado para alguma áreas terapêuticas e que se estenderá brevemente a todas as outras, e que pretende estabelecer a obrigatoriedade da sua utilização, e da observação dos seus protocolos na utilização de medicamentos, pelos prescritores no estabelecimentos e serviços do Serviço Nacional de Saúde. Segundo o INFARMED, pretende-se garantir um acesso justo de todos os cidadãos às alternativas terapêuticas existentes. Tal significa que, se porventura os novos ACO disponíveis no mercado português não forem incluídos neste Formulário, então não poderão ser prescritos.⁸⁶

Tendo em conta os resultados do estudo AFFORD, que incluíram várias avaliações farmacoeconómicas, dos mais diversos países e contextos gerais, e em que foi afirmado de forma clara, que os novos ACO eram custo-efetivos nas indicações clínicas, quando comparados com as alternativas terapêuticas mais utilizadas até então, será consequente afirmar, que pelo menos o dabigatrano e rivaroxabano, já aprovados, utilizados e comparticipados em Portugal, podem ser incluídos no já mencionado Formulário.

Não podendo negligenciar que existem ainda algumas questões por apurar no que se refere à sua utilização diária, que se prendem não só pelo seu custo elevado, mas também com as possíveis reações adversas que só poderão ser avaliadas com uma utilização mais alargada, a concretização que se pretendia inicialmente com o estudo AFFORD não está comprometida, na medida em que o seu propósito inicial se mantém, que é constituir uma ferramenta de análise importante, que ajude na tomada de decisão ao afirmar que os novos ACO são custo-efetivos, sendo certo que esta é uma condição que deve ser avaliada conjuntamente com outros parâmetros relacionados com a sua aplicação corrente na experiência e prática clínicas.

Bibliografia

1. OECD. "OECD Health Statistics (database)," February 14, 2011. Available at: <http://www.oecd.org/health/healthdata>. Acedido em 27/09/2013.
2. Despesas do Estado em saúde. Available at: <http://www.pordata.pt/Portugal/Despesas+do+Estado+em+saude+execucao+orcam+ental+per+capita-856>. Acedido em 27/09/2013.
3. Esperança de vida em Portugal. Available at: <http://www.pordata.pt/Portugal/Esperanca+de+vida+a+nascenca+total+e+por+sexo-418>. Acedido em 27/09/2013.
4. Bodrogi J, Kaló Z. Principles of pharmacoeconomics and their impact on strategic imperatives of pharmaceutical research and development. *Br J Pharmacol* 2010;159:1367-73.
5. Eikelboom J, Weitz J. New anticoagulants. *Circulation* 2010;121:1523-32.
6. Hirsch J, et al. Management of Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism. Available at: <http://circ.ahajournals.org/content/93/12/2212.full>. Acedido em 27/09/2013.
7. Bonhorst D, Mendes M, Adragão P, et al. Prevalência de fibrilhação auricular na população portuguesa com 40 ou mais anos. Estudo FAMA. *Rev Port Cardiol* 2010;29: 331-50.
8. Alquwaizani M, Buckley L, Adams C, et al. Anticoagulants: A Review of the Pharmacology, Dosing, and Complications. *Curr Emerg Hosp Med Rep* 2013;1:83-97.
9. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, et al. Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet* 2007;370:949-56.
10. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, et al. Oral dabigatran etexilate vs. subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the RE-MODEL randomized trial. *J Thromb Haemost* 2007;5:2178-85.
11. Ginsberg JS, Davidson BL, Comp PC, et al. Oral thrombin inhibitor dabigatran etexilate vs North American enoxaparin regimen for prevention of venous thromboembolism after knee arthroplasty surgery. *J Arthroplasty* 2009;24:1-9.
12. Eriksson BI, Dahl OE, Huo MH, et al. Oral dabigatran versus enoxaparin for thromboprophylaxis after primary total hip arthroplasty (RE-NOVATE II). A randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Thromb Haemost* 2011;105: 721-9.

13. Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N Engl J Med* 2008;358:2765-75.
14. Kakkar AK, Brenner B, Dahl OE, et al. Extended duration rivaroxaban versus short-term enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2008;372: 31-9.
15. Lassen MR, Ageno W, Borris LC, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. *N Engl J Med* 2008;358 2776-86.
16. Turpie AG, Lassen MR, Davidson BL, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty (RECORD4): a randomised trial. *Lancet* 2009;373: 1673-80.
17. Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, et al. Apixaban or enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement. *N Engl J Med* 2009;361: 594-604.
18. Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement (ADVANCE-2): a randomised double-blind trial. *Lancet* 2010;375:807-15.
19. Lassen MR, Gallus A, Raskob GE, et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip replacement. *N Engl J Med* 2010;363: 2487-98.
20. Goldhaber SZ, Leizorovicz A, Kakkar AK, et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis in medically ill patients. *N Engl J Med* 2011;365: 2167-77.
21. Cohen AT, Spiro TE, Büller HR, et al. Rivaroxaban for thromboprophylaxis in acutely ill medical patients. *N Engl J Med* 2013;368: 513-23.
22. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2009;361: 2342-52.
23. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al. Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;368:709-18.
24. Schulman S, Kakkar AK, Schellong SM, et al. A randomized trial of dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism (RE-COVER II). American Society of Hematology 2011 Annual Meeting; December 12, 2011; Abstract 205. Available at:
<https://ash.confex.com/ash/2011/webprogram/Paper42341.html>. Acedido em 07/10/2013.
25. Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010 Dec 23; 363(26):2499-510
26. Büller HR, Prins MH, Lensin AW, et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2012;366: 1287-97.
27. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. Oral Apixaban for the Treatment of Acute Venous Thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;369: 799-808.

28. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;368:699-708.
29. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361: 1139-1151.
30. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy Investigators. Newly identified events in the RE-LY trial [Letter]. *N Engl J Med* 2010;363: 1875–1876.
31. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365:883-91.
32. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;364: 806-817.
33. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365:981-92.
34. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, et al. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2012; 366:9-19.
35. Alexander JH, Lopes RD, James S, et al. Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2011;365:699-708.
36. Chiou CF, Hay JW, Wallace JF, Bloom BS, et al. Development and validation of a grading system for the quality of cost-effectiveness studies. *Med Care* 2003;41:32-44.
37. Wolowacz SE, Roskell NS, Maciver F, et al. Economic Evaluation of dabigatran etexilate for the prevention of venous thromboembolism after total knee and hip replacement after surgery. *Clinical Therapeutics* 2009; 31:1-19.
38. Holmes M, Carrol C, Papaioannou D. dabigatran etexilate for the prevention of venous thromboembolism in patients undergoing elective hip and knee surgery: a single technology appraisal. *Health Technology Assessment* 2009;13(Suppl 2):55-62.
39. Monreal M, Gonzalez-Rojas N, Vieta A, et al. Análisis económico de dabigatran etexilato en prevención del tromboembolismo venoso tras artroplastia total de cadera o rodilla. *Pharmacoeconomics – Spanish Research Articles* 2009; 6:126-145.
40. Wolowacz SE, Roskell NS, Plumb J. Economic evaluation of dabigatran etexilate for the prevention of venous thromboembolism in patients aged over 75 years or with moderate renal impairment undergoing total knee or hip replacement. *Thromb Haemost* 2010; 103:360-371.

41. Postma M, Kappelhoff B, van Hulst M, et al. Economic evaluation of dabigatran etexilate for the primary prevention of venous thromboembolic events following major orthopedic surgery in the Netherlands. *Journal of Medical Economics* 2012; 15: 878-886.
42. Diamantopoulos A, Lees M, Wells P, et al. Cost-effectiveness versus enoxaparin for the prevention of postsurgical venous thromboembolism in Canada. *Thromb Haemost* 2010; 104: 760-770.
43. Duran A, Sengupta N, Diamantopoulos A, et al. Cost and outcomes associated with rivaroxaban vs enoxaparin for the prevention of postsurgical venous thromboembolism from a US payer's perspective. *Journal of Medical Economics* 2011; 14: 824-834.
44. Rytberg L, Diamantopoulos A, Foster F, et al. Cost-effectiveness of rivaroxaban versus heparins for prevention of venous thromboembolism after total hip or knee surgery in Sweden. [Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res](#) 2011;11: 601-15.
45. Duran A, Sengupta N, Diamantopoulos A, et al. Cost-effectiveness of rivaroxaban versus enoxaparin for prevention of post-surgical venous thromboembolism from a US payer's perspective. *Pharmacoeconomics* 2012; 30: 87-101.
46. Zindel S, Stock S, Muller D, et al. A multi-perspective cost-effectiveness analysis comparing rivaroxaban with enoxaparin sodium for thromboprophylaxis after total hip and knee replacement in the German healthcare setting. *BMC Health Services Research* 2012; 12:192.
47. McDonald H, Diamantopoulos A, Wells P, et al. Cost-effectiveness of rivaroxaban in the prevention of venous thromboembolism: A Canadian analysis using the Ontario Ministry of Health Perspective. *Journal of Medical Economics* 2012; 15: 817-828.
48. Revankar N, Patterson J, Kadambi A, et al. A Canadian Study of the Cost-Effectiveness of Apixaban Compared With Enoxaparin for Post-Surgical Venous Thromboembolism Prevention. *Postgrad Med* 2013;125:141-53.
49. Arrayas I, Fernández C, Cerezo J, Impacto presupuestario para el sistema nacional de salud de la prevención del tromboembolismo venoso con apixaban con pacientes sometidos a artroplastia total de rodilla o cadera. *Rev Esp Salud Pública* 2012; 86: 601-612.
50. McCulagh L, Tilson L, Walsh C, et al. A cost-effectiveness model comparing rivaroxaban and dabigatran etexilate with enoxaparin sodium as

thromboprophylaxis after total hip and total knee replacement in Irish healthcare setting. *Pharmacoeconomics* 2009; 27: 829-846.

51. McCulagh L, Walsh C, M Barry et al. Value-of-Information Analysis to Reduce Decision Uncertainty Associated with the Choice of Thromboprophylaxis after Total Hip Replacement in the Irish Healthcare Setting. *Pharmacoeconomics* 2012; 30: 941-959.
52. Freeman J, Zhu R, Owens D, et al. Cost-Effectiveness of dabigatran compared with warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation. *Annals of Internal Medicine* 2011;154:1-11.
53. Kansal A, Sorensen S, Gani R, et al. Cost-effectiveness of dabigatran etexilate for the prevention of stroke and systemic embolism in UK patients with atrial fibrillation. *Heart* 2012;98:573-578.
54. Shah S, Gage B, Cost-effectiveness of dabigatran for stroke prophylaxis in atrial fibrillation. *Circulation* 2011; 123: 2562-2570.
55. Sorensen S, Kansal A, Connolly S, et al. Cost-effectiveness of dabigatran etexilate for the prevention of stroke and systemic embolism in atrial fibrillation: A Canadian payer perspective. *Thromb Haemost* 2011;105: 908-919.
56. Pink J, Lane S, Pirmohamed M, et al. Dabigatran etexilate versus warfarin in management of non-valvular atrial fibrillation in UK context: quantitative benefit-harm and economic analyses, *BMJ* 2011;343:1-14.
57. González-Juanatey J, Ivarez-Sabin J, Lobos J, et al. Análisis coste-efectividad de dabigatrán para la prevención de ictus y embolia sistémica en fibrilación auricular no valvular en España. *Rev Esp Cardiol* 2012;65:901–910.
58. Adcock A, Lee-Iannotti J, Aguillar M, et al. Is Dabigatran Cost Effective Compared With Warfarin for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation? A Critically Appraised Topic. *The Neurologist* 2012;18: 102-107.
59. Langkilde L, Overgaard M. Cost-effectiveness of dabigatran etexilate for stroke prevention in non-valvular atrial fibrillation. Applying RE-LY to clinical practice in Denmark. *Journal of Medical Economics* 2012; 15:695-703.
60. Ali A, Bailey C, Abdelhafiz. Stroke prophylaxis with warfarin or dabigatran for patients with non-valvular atrial fibrillation - cost analysis. *Age and Ageing* 2012; 0: 1-4.

61. You J, Tsui K, Wong R, et al. Cost-effectiveness versus genotyped-guided management of warfarin therapy for stroke prevention in patients with atrial fibrillation. *PlosOne* 2012; 7.
62. Wouters H, Thij V, Annemans L. Cost-effectiveness of dabigatran etexilate in the prevention of stroke and systemic embolism in patients with atrial fibrillation in Belgium. *Journal of Medical Economics* 2013; 16:407-414.
63. Bergh M, Marais C, Miller-Janson H, et al. Economic appraisal of dabigatran as first-line therapy for stroke prevention in atrial fibrillation. *South African Medical Journal* 2013;103:241-245.
64. Davidson T, Husberg M, Janzon M, et al. Cost-effectiveness of dabigatran compared with warfarin for patients with atrial fibrillation in Sweden. *European Heart Journal* 2013; 34:177-183.
65. Pletscher M, Plessow R, Wieser S. Cost-effectiveness of dabigatran for stroke prevention in atrial fibrillation in Switzerland. *Swiss Medical Weekly* 2013; 143:w13732.
66. Andrikopoulos G, Fragoulakis V, Maniadakis N. Economic evaluation of dabigatran etexilate in the management of atrial fibrillation in Greece. *Hellenic J Cardiol* 2013;54:289-300.
67. Miguel L, Rocha E, Ferreira J. Avaliação económica do dabigatrano na prevenção de acidentes cerebrais isquémicos em doentes com fibrilhação auricular não valvular. *Rev Port Cardiol* 2013;32:557-565.
68. Chang A, Ho J, Yan B, et al. Cost-Effectiveness of Dabigatran Compared With Warfarin for Stroke Prevention in Patients With Atrial Fibrillation—A Real Patient Data Analysis in a Hong Kong Teaching Hospital. *Clin Cardiol* 2013; 36:280–285.
69. Kamel H, Johnston S, Easton D, et al. Cost-effectiveness of dabigatran compared with warfarin for stroke prevention in patients with atrial fibrillation and prior stroke or transient ischemic attack. *Stroke* 2012;43:881-883.
70. Lee S, Anglade M, Pham D, et al. Cost-effectiveness of rivaroxaban compared to warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2012; 110:845-51.
71. Kleintjens J, Li X, Simoons S, et al. Cost-effectiveness of rivaroxaban versus warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation in the Belgian healthcare setting. *Pharmacoeconomics* 2013; 31:909-918.

72. Lee S, Anglade M, Meng J, et al. Cost-effectiveness of apixaban compared with asirin for stroke prevention in atrial fibrillation among patients unsuitable for warfarin. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2012; 5: 472-479.
73. Lee S, Mullin R, Blazawski J, et al. Cost-effectiveness of apixaban compared with aspirin for stroke prevention in atrial fibrillation. *PlosOne* 2012; 7:1-8.
74. Kamel H, Easton D, Johnston S, et al. Cost-effectiveness of apixaban vs warfarin for secondary stroke prevention in atrial fibrillation. *Neurology* 2012; 79:1428-34.
75. Coyle D, Coyle K, Cameron C, 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* 2013; 16: 498-506.
76. Harrington A, Armstrong E, Nolan P, et al. Cost-effectiveness of apixaban, dabigatran, rivaroxaban and warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation. *Stroke* 2013; 44:1676-81.
77. Deitelzweig S, Amin A, Makenbaeva Y. Medical cost reductions associated with the usage of novel oral anticoagulants vs. warfarin among atrial fibrillation patients, based on the RE-LY, ROCKET-AF, and ARISTOTLE trials. *Journal of Medical Economics* 2012;4: 776-785.
78. Kansal A, Sharma M, Bradley-Kennedy, et al. Dabigatran versus rivaroxaban for the prevention of stroke and systemic embolism in atrial fibrillation in Canada – Comparative efficacy and cost-effectiveness. *Thromb Haemost* 2012; 108: 672-682.
79. Limone B, Baker W, Kluger J, et al. Novel anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation: a systematic review of cost-effectiveness models. *PlosOne* 2013;12:1-15.
80. Kapoor A, Chuang W, Radhakrishnan N, et al. Cost Effectiveness of Venous Thromboembolism Pharmacological Prophylaxis in Total Hip and Knee Replacement - A Systematic Review. *Pharmacoeconomics* 2010;28:521-538.
81. Bauer K, Pros and cons of new oral anticoagulants. *Hematology* 2013, 464-470
82. Araújo Pereira A, Novos Anticoagulantes Oraís. Available at:
http://www.ordemfarmaceuticos.pt/xFiles/scContentDeployer_pt/docs/Doc6288.pdf -
Acedido em 07/1/2014

83. Direcção Geral de Saúde, Profilaxia do Trombo Embolismo Venoso em Ortopedia. Available at:

<http://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0262012-de-27122012.aspx> - Acedido em 05/01/2014

84. Valor da comparticipação para rivaroxabano e dabigatran. Available at:

http://www.infarmed.pt/infomed/detalhes.php?med_id=44857&dci=ZGFiaWdhhdHJhbm8=&nome_comer=&dosagem=&cnpem=&chnm=&forma_farmac=&atc=&disp=&estado_aim=&pesquisa_titular=&cft=&grupo_produto=&pagina=1

http://www.infarmed.pt/infomed/detalhes.php?med_id=46048&dci=cml2YXJveGFiYW5v&nome_comer=&dosagem=&cnpem=&chnm=&forma_farmac=&atc=&disp=&estado_aim=&pesquisa_titular=&cft=&grupo_produto=&pagina=1 - Acedido a 3/1/2014

85. Faria Vaz A, Magalhães A, et al. Anticoagulantes orais: Recomendações para a prevenção de tromboembolismo na FA. Available at:

http://www.arslvt.minsaude.pt/ctf/Documents/Boletins%20Terap%C3%AAAuticos%202013/5%20Boletim%20Terap%C3%AAAutico_2013.pdf Acedido em 07/1/2014

86. INFARMED, Apresentação do Novo Formulário Nacional de Medicamentos. Available at:

<http://www.infarmed.pt/portal/pls/portal/docs/1/8892269.PDF> - Acedido em 07/1/2014