



MINISTÉRIO DA SAÚDE
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA
COORDENAÇÃO DE ENSINO E PESQUISA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM
SAÚDE

WALDYLENE PAGOTO CHEVRAND

AVALIAÇÃO DA CUSTO-EFETIVIDADE DA DABIGATRANA NA
FIBRILAÇÃO ATRIAL

RIO DE JANEIRO

2015

WALDYLENE PAGOTO CHEVRAND

AVALIAÇÃO DA CUSTO-EFETIVIDADE DA DABIGATRANA NA
FIBRILAÇÃO ATRIAL

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Avaliação de Tecnologias e Saúde, do Instituto Nacional de Cardiologia, como requisito à obtenção do título de Mestre em Avaliação de Tecnologias e Saúde.

Orientador(es):

Bernardo Rangel Tura

Márcia Gisele Santos da Costa

RIO DE JANEIRO

2015

FICHA CATALOGRÁFICA

Pagoto-Chevrant, Waldylene.

Avaliação da custo-efetividade da Dabigatrana na Fibrilação Atrial/ Wadylene Pagoto Chevrant – Rio de Janeiro, 2015.

55 f.

Dissertação (Mestrado Profissional em Avaliação de Tecnologias em Saúde) Instituto Nacional de Cardiologia – INC

1. Anticoagulante. 2. Fibrilação Atrial. I. Avaliação da custo-efetividade da Dabigatrana na Fibrilação Atrial.

CDU- 615.2

WALDYLENE PAGOTO CHEVRAND

**AVALIAÇÃO DA CUSTO-EFETIVIDADE DA DABIGATRANA NA FIBRILAÇÃO
ATRIAL**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Avaliação de Tecnologias em Saúde, do Instituto Nacional de Cardiologia, como requisito à obtenção do título de Mestre em Avaliação de Tecnologias em Saúde.

Aprovada em 30 / 01 /2015

Andrea Rocha Lorenzo

Marcia Fernandes Teixeira Pinto

Luciana Tarbes Mattana Saturnino

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho para minha amiga, mentora e colega de trabalho Vera Maria Lopes Vianna, que me formou como profissional, mulher e ser humano. Me ensinou muita coisa, acreditou em mim e me ajudou a ser uma pessoa melhor.

Muito obrigada, minha amiga!

AGRADECIMENTOS

Ao meu querido orientador e conterrâneo, Bernardo Rangel Tura, pela doçura e simplicidade com que me ajudou à vencer este desafio.

À minha amiga Márcia Gisele Santos da Costa que participou de mais essa etapa da minha trajetória profissional como Coorientadora.

À Marisa da Silva Santos, coordenadora deste mestrado e líder da equipe vencedora do NATS/INC.

Aos mentores intelectuais e estatísticos de plantão: Big Five (Marcelo Goulart), Tio Márcio (Dr. Márcio Lassance) e Braulindo (Dr. Braulio dos Santos Junior) pelo apoio e imensurável e paciência inesgotável.

Aos colaborações do Ambulatório de Anticoagulação do Instituto Nacional de Cardiologia, em especial à M^a das Graça C.R. Lima Fonseca e Ionete Oliveira Rodrigues da Silva que me ajudaram na árdua tarefa de descobrir o bendito (ou maldito) custo do sangramento.

Aos meus colegas da primeira turma do Mestrado Profissional em Avaliação de Tecnologias em Saúde, que aturaram minhas brincadeiras e também me divertiram e ensinaram muita coisa. Como diria Stelinha: "É muita gente do bem!".

Aos meus colegas de trabalho da Amil Assistência Médica Internacional, que me apoiaram e colaboraram para que pudesse estar ausente para atender às aulas. Agradeço especialmente à amiga Bárbara Esteves das Neves.

À minha mãe Noerlene Pagoto, que me fez querer cada dia mais conhecimento, para não terminar a vida como caixa do Supermercado Mussi em Castelo-ES.

Ao meu marido, companheiro e melhor amigo Rafael Chevrand, pelos raros, digo raríssimos, momentos de paciência exclusivos para minha tranquilidade e dedicação ao mestrado.

EPÍGRAFE

"Minha energia é o desafio,
minha motivação é o impossível,
e é por isso que eu preciso
ser, à força e a esmo, inabalável."

Augusto Branco

RESUMO

A Fibrilação Atrial (FA) acomete 0,4% a 1% da população geral e sua prevalência aumenta com idade, podendo chegar a 8% em pacientes com mais de 80 anos. Com a inversão da pirâmide etária já em curso no Brasil, a análise econômica de medicamentos utilizados nesta população é importante para sustentar decisões de direcionamento de recursos da saúde.

Este estudo analisa através do desenho de uma árvore de decisão a custo efetividade da Dabigatrana 150mg no tratamento da FA, tendo a Varfarina Sódica 5mg como comparador. Foi realizada uma busca na literatura científica a fim de identificar ensaios clínicos randomizados (ECR) e revisões sistemáticas de ECR publicados nas base de dados eletrônica MEDLINE via PUBMED, com dados de probabilidade capazes de popular a árvore de decisão. Os dados de custos foram extraídos das bases públicas Comprasnet, SIGTAP e DATASUS.

A construção da árvore de decisão identificou que as variáveis custo do sangramento e probabilidade de embolizar dado que utilizou Varfarina, são as variáveis que influenciam o modelo e para sua melhor avaliação foi realizada análise de sensibilidade. Após as análises estatísticas foi possível identificar, que apesar de não haver dominância a Varfarina 5mg é mais custo efetiva que a Dabigatrana 150mg no tratamento da FA. A razão incremental de custo efetividade (ICER) foi de R\$ 376.975,96 por morte evitada, sendo 5,2 vezes maior que a disposição a pagar (WTP) de 3 vezes o PIB *per capita*.

Estudos apurados de segurança da Dabigatrana devem ser realizados afim de se entender de forma mais acurada o motivo de interrupção de segmento do tratamento, bem como a necessidade de ajustes de dose. Enquanto não houver benefício econômico e tão pouco dados robustos sobre a segurança deste novo anticoagulante oral, a Varfarina Sódica deve continuar a ser a opção de escolha no Sistema Único de Saúde (SUS). Esta escolha que está embasada em resultados favoráveis de custo efetividade, ainda pode ser potencializada com programas que colaborem para o adequado uso deste medicamento, à exemplo da atenção farmacêutica especializada.

Palavras-chave: Dabigatrana. Fibrilação atrial. Custo efetividade.

ABSTRACT

Atrial Fibrillation (AF) affects 0.4% to 1% of the population and its prevalence increases with age, reaching 8% in patients over 80 years. With the inversion of the age pyramid already underway in Brazil, the economic analysis of drugs used in this population is important to sustain the health system of targeting decisions.

This study analyzes through a decision tree drawing the cost effectiveness of Dabigatran 150mg to treat AF, taking Warfarin Sodium 5mg as comparator. A search was conducted in the scientific literature in order to identify randomized controlled trials (RCTs) and systematic reviews of RCTs published in electronic databases MEDLINE via PubMed, with probability data that could be applied in a decision tree. Cost data were collected in public databases Comprasnet, SIGTAP and DATASUS.

The construction of the decision tree identified that the variable cost of bleeding and likely to embolize as used Warfarin are the variables that influence the model and a sensitivity analysis was performed. After statistical analysis it was possible to identify that although there is no dominance Warfarin 5mg is more cost effective than Dabigatran 150 mg in the treatment of AF. The incremental cost effectiveness ratio (ICER) was R\$ 376,975.96, being 5.2 times greater than the willingness to pay (WTP) of 3 times GDP *per capita*.

Calculated safety of Dabigatran studies should be performed in order to more accurately understand the reason for discontinuation of the treatment segment, as well as the need for dosage adjustments. Whilst there is no economic benefit and so little robust data on the safety of this new oral anticoagulant Warfarin Sodium should remain the option of choice in Brazilian Public Health System. This choice is based on favorable results of cost effectiveness that can be further boosted with programs that contribute to the proper use of this drug, as example the implementation of specialized pharmaceutical care.

Keywords: Dabigatran. Atrial fibrillation. Cost effectiveness.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

- Figura 1. Fluxograma do processo de seleção dos artigos pesquisados.
- Figura 2. Árvore de decisão - Custo efetividade da Dabigatrana *versus* Varfarina.
- Figura 3. Diagrama de Tornado - Custo efetividade da Dabigatrana *versus* Varfarina.
- Figura 4. Análise de Custo Efetividade Dabigatrana *versus* Varfarina.
- Figura 5. Simulação de Monte Carlo - Análise de Custo Efetividade Incremental da Dabigatrana *versus* Varfarina.

LISTA DE ANEXOS

- | | |
|---------|---|
| ANEXO 1 | Estratégia de busca - Base Medline via PubMed |
| ANEXO 2 | Cálculo do Custo do desfecho Sangramento |

LISTA DE TABELAS

TABELA 1	Fontes de extração das probabilidades aplicadas ao modelo.
TABELA 2	Dados de Custo dos Medicamentos Avaliados.
TABELA 3	Dados de Custo dos Desfechos Avaliados.
TABELA 4	Dados de Custo Efetividade da Dabigatrana <i>versus</i> Varfarina.
TABELA 5	Simulação de Monte Carlo - Dados de Custo Efetividade Incremental da Dabigatrana <i>versus</i> Varfarina.

LISTA DE ABREVIATURAS

ACO	Anticoagulantes Orais
ATS	Avaliação de Tecnologias em Saúde
AVE	Acidente Vascular Encefálico
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
com	Comprimido
Comprasnet	Portal de Compras do Governo Federal
DATASUS	Banco de Dados do Sistema Único de Saúde
DDR	Dose Diária Recomendada
ECR	Ensaio Clínicos Randomizados
EP	Embolia Pulmonar
FA	Fibrilação Atrial
IAM	Infarto Agudo do Miocárdio
IC	Custo Incremental (<i>Incremental cost</i>)
ICER	Razão de Custo Efetividade Incremental (<i>Incremental cost-effectiveness ratio</i>)
IE	Efetividade Incremental (<i>Incremental effectiveness</i>)
IM	Infarto Mesentérico
INR	Índice Normalizado Internacional (<i>International Normalized Ratio</i>)
ISI	Índice Internacional de Sensibilidade (<i>International Sensitivity Index</i>)

MeSH	Termos Médicos Controlados (<i>Medical Subject Headings</i>)
OMS	Organização Mundial da Saúde
PIB	Produto Interno Bruto
QALY	Anos de vida ajustados por qualidade de vida (Quality-Adjusted Life Years)
SBC	Sociedade Brasileira de Cardiologia
SIGTAP	Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e Órteses/Próteses do Sistema Único de Saúde
SUS	Sistema Único de Saúde
TP	Tempo de Protrombina
WTC	<i>Willingness-to-pay</i>

SUMÁRIO

1. Introdução	16
2. Objetivo.....	21
3. Metodologia.....	22
3.1 Elaboração da Pergunta	22
3.2 Revisão da Literatura	22
3.2.1 Estratégias de Busca	23
3.2.2 Critérios de inclusão e exclusão	23
3.2.3 Seleção e análise dos artigos.....	23
3.3 Modelo proposto	24
3.4 Dados de Custo e Efetividade	24
3.5 Análise Estatística	26
3.6 Pressupostos.....	28
3.7 Aspéctos Éticos.....	28
4. Resultados e Discussão.....	29
4.1 Revisão da Literatura	29
4.2 A árvore de decisão.....	38
4.3 Limitações	46
5. Conclusão	47
6. Referências Bibliográficas	48
7. Anexos.....	54

1. Introdução

As doenças cardiovasculares representam um grande tópico na gestão de saúde mundial. No Brasil elas foram responsáveis por quase 30% das mortes no país em 2010 (1). Dentre as doenças cardiovasculares a Fibrilação Atrial (FA) representa importante incidência.

Conforme a definição da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) a FA "é uma arritmia supraventricular em que ocorre uma completa desorganização na atividade elétrica atrial, fazendo com que os átrios percam sua capacidade de contração, não gerando sístole atrial"(2).

A FA é a arritmia clínica sustentada mais comum. Está presente entre 0,4% a 1% da população geral. A prevalência aumenta com a idade, podendo chegar a 8% em pacientes com mais de 80 anos. Com relação ao gênero, a FA acomete mais homens do que mulheres, entretanto acima dos 75 anos, 60% dos doentes são mulheres. Existe ainda a estimativa de que 33% das internações por arritmias estejam relacionadas a FA (2).

A FA pode ser classificada em:

- Inicial: relacionada ao diagnóstico inicial ou novos episódios;
- Paroxística: caracteriza-se por episódios com duração inferior a 7 dias, frequentemente com menos de 24h, e que terminam espontaneamente, não havendo necessidade de uso de medicamentos ou cardioversão elétrica;
- Persistente: com duração superior a 7 dias e após instalada, não se interrompe. Para este caso é imprescindível cardioversão elétrica ou com uso de medicamentos;
- Permanente: diz respeito a FA onde houveram falhas na tentativa de cardioversão ou quando optou-se por não realizá-la.

Para o tratamento da FA três principais medidas são adotadas na prática clínica: a prevenção do tromboembolismo, o controle da frequência cardíaca e a prevenção de sua recorrência (2).

A relação entre a FA e os eventos tromboembólicos clinicamente relevantes estão principalmente associados ao acidente vascular encefálico (AVE) sendo tal relação amplamente estudada (2). Entretanto outros eventos embólicos estão relacionados com a FA. A FA e a insuficiência cardíaca são apontadas como as cardiopatias que são consideradas fatores de risco da ocorrência embolia pulmonar (3).

Como opções de tratamento oral na prevenção de eventos tromboembólicos, a utilização de agente antiplaquetários (ex.: Ácido Acetil Salicílico e Clopidogrel) ou anticoagulantes orais (ACO) podem ser indicados. Entretanto foi observado que, especialmente nos pacientes em tratamento da FA, os ACOs mostram maior benefício (4). Desta forma, a aplicação da anticoagulação oral no tratamento de pacientes com o diagnóstico de FA para a prevenção de tromboembolismo venoso já está consagrada pelas comunidades médicas (2, 5-9).

O tratamento oral não exige hospitalização, mas prevê controles adequados da dose indicada do ACO. Na prevenção de evento embólico associado ao tratamento da FA é indicado uso crônico de ACOs cuja utilização está constantemente relacionada à complicações hemorrágicas (10, 11).

Mundialmente a Varfarina Sódica, que é considerada o tratamento padrão, está gradualmente sendo substituída por novos medicamentos que vem sendo lançados no mercado farmacêutico nos últimos anos (11).

Como antagonista da Vitamina K, a Varfarina Sódica age inibindo a formação dos fatores de coagulação II, VII, IX e X. É o principal derivado cumarínico aplicado na prática clínica e com o qual se tem maior número de estudos (12). A posologia preconizada da Varfarina Sódica no adulto é de 5 a 10 mg diários durante 2 dias consecutivos, seguidos por ajuste posterior de acordo com o Tempo de Protrombina (TP), expresso como Índice Normalizado Internacional ou INR (*International Normalized Ratio*) até atingir alvo terapêutico entre INR 2 e 3 (13).

O INR expressa a proporção do TP do paciente e um TP para controle obtido por um método padronizado que utiliza uma tromboplastina padrão primária (humana) da Organização Mundial de Saúde. As dosagens de TP são convertidas em INR pela equação (14):

$$\text{INR} = (\text{TPpt} / \text{TPref})^{\text{ISI}}$$

Onde:

INR = International Normalized Ratio.

ISI = International Sensitivity Index (Índice Internacional de Sensibilidade).

Algumas limitações da Varfarina Sódica vem sendo grifadas frente ao surgimento de novos ACO. A resposta da Varfarina Sódica pode ser comprometida por condições clínicas como insuficiência cardíaca, hipo ou hipertireoidismo, dislipidemia, doença hepática e câncer. Além disso outras condições como a sua metabolização hepática dependente do citocromo P450. Seu lento início de ação, estreita margem terapêutica, além das interações medicamento-alimento e medicamento-medicamento são destacados como limitadores da utilização da Varfarina Sódica na prática clínica (12, 15-18).

Neste contexto de novos fármacos, o Etxilato de Dabigatrana (Pradaxa®), é um novo ACO que atua como inibidor direto da trombina. Administrado por via oral, como um pró-fármaco, o Etxilato de Dabigatrana é convertido em sua forma ativa, a Dabigatrana (19).

Seu mecanismo de ação tem foco na trombina (serina protease) que, na cascata de coagulação possibilita a conversão de fibrinogênio em fibrina. A Dabigatrana atua como inibidor reversível da trombina livre, da trombina ligada à fibrina e da agregação plaquetária induzida por trombina, inibindo assim o desenvolvimento de trombo (20).

A dose diária recomendada (DDR) é de 300mg (150 mg 2 vezes ao dia). Contudo é previsto ajuste para 220mg (110 mg 2 vezes ao dia) para casos de pacientes idosos ou com risco de sangramento (20).

Em janeiro de 2013, e após analisar resultados de novos estudos clínicos, o laboratório Boehringer Ingelheim publicou alerta mundial sobre a contra indicação do uso do Pradaxa® em pacientes com prótese de válvula cardíaca. O alerta e consequente edição da bula foram publicados devido à evidência de aumento de eventos tromboembólicos e episódios hemorrágicos nestes pacientes. A importância do alerta foi ainda reforçada em setembro de 2013 por Eikelboom, *et al.* 2013, que

reforçou que o uso Dabigatrana estava associado à tais eventos adversos nesta população. Não foi possível evidenciar assim benefício para tal indicação, mas o aumento do risco. Ainda é importante citar que a Dabigatrana está relacionada ao aumento do risco de infarto agudo do miocárdio (IAM) quando testada frente à diferentes controles (21).

A reversão de sangramentos clinicamente importantes, ou seja, que envolvam hemorragias de maiores consequências clínicas, tais quais, hemorragias digestiva, cerebral ou pulmão, mas também hematúria volumosa ou derrame pericárdio tem como primeira ação a suspensão do tratamento. A administração de medicamentos também é indicada. Na reversão do sangramento da Varfarina, dado o mecanismo de ação, é indicada a administração de vitamina K. Já para a Dabigatrana o foco é acelerar a eliminação do medicamento podendo ser indicada lavagem gástrica com carvão ativado e até hemodiálise. Na reversão de sangramentos importantes tanto com a Varfarina quanto com a Dabigatrana é indicado o uso de Complexo Protrombínico. O acompanhamento com a medida do INR no caso da Varfarina ou dos níveis séricos para a Dabigatrana, também deve ser realizado (22, 23).

Já a intervenção no caso de ocorrência de IAM prevê como tratamento geral o uso de oxigênio, nitrato, ácido acetil salicílico e morfina, podendo evoluir para o uso de beta-bloqueadores, nitroglicerina e heparina, sendo também possível a utilização de estreptoquinase e de ativador do plasminogênio tecidual. O monitoramento com eletrocardiograma, raio X de tórax, ecocardiograma e enzimas seriadas também é indicado (24).

A Dabigatrana vem sendo fortemente promovida pela indústria farmacêutica entretanto, espera-se que haja sua indicação e uso racional, principalmente por tratar-se de um novo medicamento onde suas reações adversas ainda estão sendo observadas. Apesar disto a Dabigatrana vem sendo divulgada e incorporada com a promessa de reduzir os eventos embólicos e o sangramento, principal efeito colateral da anticoagulação oral. Esta evidência pode ser percebida uma vez que, mais que sua aplicação, aprovação e uso na prevenção de AVE e embolia sistêmica relacionada a FA, é observada ainda a aprovação do seu registro em mais de 75 países com a indicação em bula de prevenção do tromboembolismo venoso (25).

Conhecer as novas opções de ACOs e analisá-las sobre a ótica da eficácia e segurança é primordial para sua aplicação racional na prática clínica. Ainda entender as principais diferenças entre o medicamento até então utilizado e as novas opções do mercado, tem grande importância para alinhar a prescrição médica. Da mesma forma, observar as diferenças entre as novas moléculas, e permitir a comparação de desempenho entre elas, pode ainda contribuir para a evolução da indicação e uso destes novos medicamentos (26).

Considerando a prevalência de doenças onde a anticoagulação oral é indicada, não podemos esquecer-nos dos aspectos econômicos, uma vez que o acesso da população aos novos medicamentos precisa estar pautado em relações de custo-efetividade sustentáveis. Considerando ainda que, a população brasileira está vivendo mais, com a inversão da pirâmide etária prevista para os próximos anos, o sistema de saúde brasileiro deverá estar preparado para subsidiar a anticoagulação para os pacientes com sua indicação. Contudo, é sabido que atualmente os novos ACOs ainda apresentam-se com custo bem maior que Varfarina, mesmo considerando os gastos adicionais neste caso, com a monitorização do INR (27).

A pressão da indústria para incorporação da Dabigatrana como primeira opção no tratamento da FA, bem como a incorporação deste medicamento por algumas agências governamentais e pesquisadores de países como Bélgica, Suécia ou Canadá vem motivando diversos estudos de custo-efetividade comparando a Dabigatrana e a Vafariana (28-30). Estes estudos entretanto, possuem resultados distintos, o que sugere que ainda não existe consenso, e que evidências precisam ser buscadas para fundamentar as decisões de incorporação ou não.

Para a avaliação e suporte da tomada de tais decisões relacionadas ao custo de novas tecnologias em saúde, bem como ao impacto desses gastos nos cofres públicos, os gestores utilizam-se de análises realizadas através de ferramentas passíveis de aplicação para a Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS). A árvore de decisão é um dos modelos que podem ser aplicados para tal finalidade. Sua elaboração deve partir de pressupostos assumidos a partir de dados e desfechos possíveis partindo do conhecimento da história natural da doença (31).

2. Objetivo

O presente trabalho tem por objetivo comparar a razão custo-efetividade da Dabigatrana em relação à Varfarina sódica, na prevenção de morte causada por eventos embólico clinicamente relevante relacionados ao tratamento da fibrilação atrial.

3. Metodologia

3.1 Elaboração da Pergunta

Foi aplicada a avaliação do PICOT para a definição da pergunta estruturada, conforme abaixo:

População- Pacientes adultos com Fibrilação Atrial.

Intervenção- Etxilato de Dabigatrana.

Comparador- Varfarina Sódica.

Outcome - Prevenção de morte por evento embólico clinicamente relevante.

Para a análise foram buscadas Revisão Sistemática e Ensaio Clínicos Randomizados.

Foi considerado evento embólico clinicamente relevante AVE, Infarto Mesentérico (IM), Embolia Pulmonar ou outra embolia sistêmica relacionada a FA.

3.2 Revisão da Literatura

Para o levantamento da literatura científica foi realizada busca na base de dados eletrônica MEDLINE via PUBMED em 21 de junho de 2013. Não foi considerado nenhum filtro de língua ou data de publicação.

3.2.1 Estratégias de Busca

Foram considerados tanto o termo controlado (*Medical Subject Headings* - MeSH) quanto o texto livre na delimitação dos filtros. Foi realizada a busca de artigos por um dos autores conforme estratégia descrita no Anexo 1.

Visando maior abrangência da literatura na busca, e ainda que não seja foco da presente análise, não foram aplicados filtros relativos à idade dos pacientes envolvidos, cabendo tal revisão para foco na população adulta na etapa de seleção dos artigos. Não foram, da mesma forma, aplicados filtros para limitação étnicas ou socioeconômicas.

3.2.2 Critérios de inclusão e exclusão

Para fins desta análise foram considerados ensaios clínicos randomizados (ECR) e revisões sistemáticas de ECR comparando os tratamentos da Varfarina e Dabigatrana na FA.

Foram excluídos da análise estudos que não cumpriam os requisitos de população, pacientes adultos, ou que não contemplavam os desfechos de prevenção de evento embólico clinicamente relevante, incluindo AVE, IM, Embolia Pulmonar ou outra embolia sistêmica relacionada a FA. Também foram excluídos os estudos secundários.

3.2.3 Seleção e análise dos artigos

A seleção dos artigos foi realizada por dois avaliadores independentes que realizaram análise crítica do título, resumo ou texto completo dos artigos. Para os casos onde não houve consenso, um terceiro avaliador realizou o desempate.

As referências captadas foram incluídas em uma biblioteca única na ferramenta eletrônica JabRef.

3.3 Modelo proposto

Para responder a pergunta principal foi realizada uma avaliação econômica e optou-se pela utilização de modelagem a partir da construção de uma árvore de decisão.

As probabilidades de ocorrências dos desfechos foram extraídas da revisão da literatura, bem como de fontes adicionais buscadas manualmente a fim de preencher os dados do modelo e melhor entender desfechos de segurança dos tratamentos.

Da mesma forma, para o entendimento dos custos envolvidos nas intervenções estudadas, bem como nos desfechos previstos, foram consultadas as fontes públicas de preços de produtos e procedimentos: Comprasnet (Portal de Compras do Governo Federal), SIGTAP (Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e Órteses/Próteses do Sistema Único de Saúde) e DATASUS (Banco de Dados do Sistema Único de Saúde).

Foi considerado horizonte temporal de 30 meses, ou 913 dias, em alinhamento ao tempo de tratamento aplicado ao maior estudo clínico envolvendo a Dabigatрана e Varfarina (RE-LY).

3.4 Dados de Custo e Efetividade

Para a análise de custo-efetividade foi adotada a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS), sendo considerados os custos diretos médicos no tratamento e reversão dos eventos indesejados IAM e Sangramento.

Para as análises de custo da tecnologia de intervenção e controle, foram consultadas a base Comprasnet do Ministério da Saúde (32). Foram considerados para esta análise apenas os custos dos medicamentos. Não foram considerados os custos com a medição do INR esperado para o tratamento da Varfarina, que

aconteceria mensalmente, segundo consulta à especialistas. Esta limitação não tem impacto neste modelo uma vez que na análise de sensibilidade determinística multivariada aplicou-se variação de 70% para mais e para menos aos parâmetros de custo. Desta forma, a faixa de variação aplicada é capaz de cobrir os custos adicionais que estariam associados à tal acompanhamento.

Os custos dos desfechos IAM e Embolia Pulmonar foram consultados na base pública Tabnet DATASUS (33). Já para o desfecho sangramento, uma vez que seu valor de referência não está disponível em base pública de dados, foi calculado a partir do Protocolo de Ajuste de Dose de Varfarina do Instituto Nacional de Cardiologia (INC). Este documento do INC, instituto que é referência nacional no tratamento de doenças cardiovasculares, foi desenvolvido pela equipe do Ambulatório de Anticoagulação (23).

O protocolo prevê as seguintes etapas:

- 1) Suspensão da Varfarina;
- 2) Encaminhamento para internação e medicação do paciente com:
 - Complexo Protrombínico: 25 UI/kg;
 - Plasma Fresco Congelado: 15 a 20 ml/kg até de 8/8horas;
 - Vitamina K 10 mg - Administração endovenosa com diluição em 50 ml de Soro Fisiológico 0,9%;
 - Realização de hemograma com contagem de plaquetas para avaliação de indicação de transfusão de Concentrado de Hemácias e de Concentrado de Plaquetas;
 - Se necessário então realizar transfusão de Concentrado de Hemácias e de Concentrado de Plaquetas;
 - Realização de exame para controle de INR em 6 a 8 horas.

A partir deste roteiro foi calculado o custo da reversão de sangramentos clinicamente relevantes, considerando-se paciente 70Kg com 24 horas de internação/tratamento e com a utilização de uma unidade transfusional de cada

componente por paciente. Foi também considerado para o cálculo a ocorrência de um episódio de sangramento no horizonte temporal analisado.

O custo em questão foi também aplicado para o braço da Dabigatrana, uma vez que a reversão do sangramento por este fármaco também prevê a administração de Complexo Protrombínico, que representa mais de 80% do custo total considerado para este desfecho. A extração dos dados de custo aplicados à tal cálculo foi realizada no dia 20 de agosto de 2014 e considerada a vigência de Junho de 2014. Todos os valores são descritos em Reais (R\$) e conforme apuração de 2014. Não foi utilizada taxa de desconto e os valores não foram corrigidos pela inflação.

A medida de efetividade aplicada a este modelo foi a morte evitada relacionada a cada uma das tecnologias analisadas.

3.5 Análise Estatística

Na construção de árvores de decisão aplicada à Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) são verificados parâmetros de custos das tecnologias em análise, bem como a probabilidade de ocorrência dos eventos relacionados. Possíveis imprecisões e incertezas na construção desses modelos podem ser minimizadas através da realização de Análise de Sensibilidade. Sua aplicação é capaz de estimar e corrigir a confiança dos resultados da avaliação econômica. Sua utilização é considerada de fácil entendimento e é capaz de representar o modelo de dados de forma clara e lógica (34). Este método está organizado em três fases:

- 1) Identificação dos parâmetros que são objeto da análise;
- 2) Escolha de uma faixa plausível de variação dos fatores relacionados à incerteza;
- 3) Apresentação dos diferentes resultados decorrentes da variação dos parâmetros selecionados.

A partir deste desenho é possível realizar variação de apenas um dos parâmetros por vez, a chamada análise univariada. A aplicação deve ser realizada ao(s) parâmetro(s) influenciado(s) pela variabilidade dos dados e pela incerteza (31).

Já na análise multivariada, ou seja, quando é realizada a variação de dois ou mais parâmetros ao mesmo tempo, o desenho de cenários é importante para que se possa melhor analisar o impacto da variação dos dados nos diferentes estados de saúde. Assim a verificação do melhor e do pior caso devem ser construídos e analisados (31).

A definição dos limites de variação deve ser estabelecido considerando a escala total de variabilidade e incertezas envolvidas e adequadas para cada modelo. A determinação dos limites pode ser realizada a partir de consulta à literatura ou a especialistas (31).

Para fins desta análise, foi realizada análise estatística incluindo análise de sensibilidade determinística multivariada através do Diagrama de Tornado. Nesta análise, foi utilizada faixa extensa de variação capaz de contemplar os valores críveis para os parâmetros estudados. Foi admitida variação de 30% para as variáveis de probabilidade e 70% para as variáveis de custos.

A partir da identificação das variáveis que são determinantes para o modelo foi realizada análise de sensibilidade probabilística com aplicação de distribuição equivalente ou adequada ao perfil de distribuição.

Nesta análise foi utilizado o TreeAge Pro 2011 para a realização das citadas análises (35).

3.6 Pressupostos

Assume-se que a embolia é independente do risco de infarto e do risco de sangramento. Também assume-se que a morbidade por infarto não está relacionada à desfechos anteriores.

Para fins dessa análise foi considerado o dado de custo relativo à Varfarina Sódica 5mg.

Adotou-se como limiar de pagamento ou *willingness-to-pay* (WTP) o valor de 3 vezes o Produto Interno Bruto (PIB) *per capita* de 2013, uma vez que não temos este valor pré-fixado no Brasil (36). O valor adotado faz parte das recomendações da Organização Mundial de Saúde (OMS) para os países que não possuem estudos próprios para estabelecer de seu próprio limiar de pagamento (37).

3.7 Aspéctos Éticos

O presente estudo foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) pela Plataforma Brasil pelo website www.saude.gov.br/plataformabrasil. O projeto foi avaliado e aprovado conforme dados abaixo:

Versão:1

CAAE: 19029713.0.0000.5272

4. Resultados e Discussão

4.1 Revisão da Literatura

A Figura 1 mostra o processo de seleção dos artigos em suas diferentes etapas e o respectivo número de artigos recuperados em cada etapa.

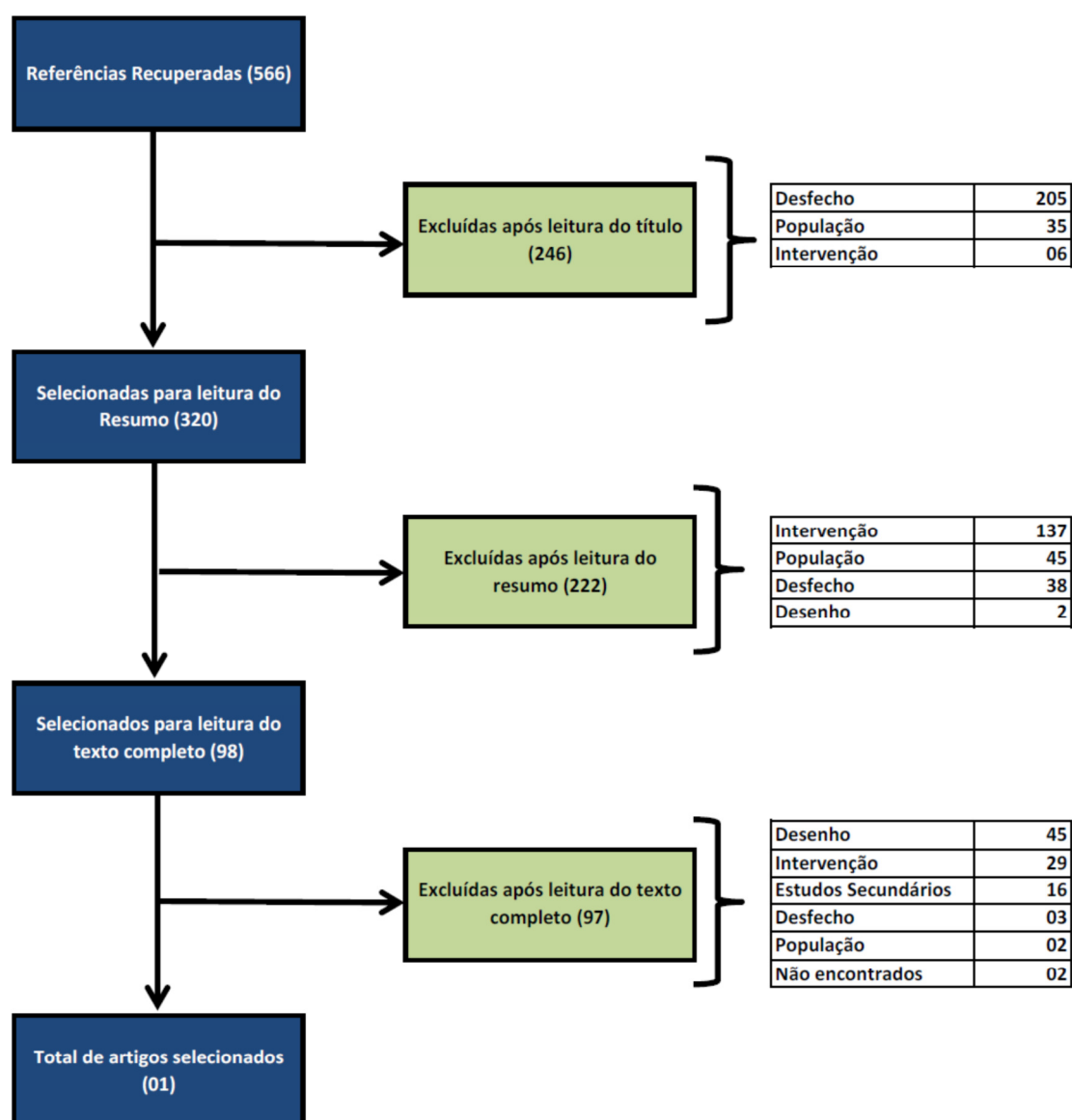


Figura 1. Fluxograma do processo de seleção dos artigos pesquisados. O número de artigos em cada etapa está indicado entre parênteses.

Na última etapa de avaliação dos artigos, não foi possível recuperar o texto completo de dois artigos. Tal perda não foi considerada relevante pois o resumo dos mesmos sugeria que ambos representavam estudos secundários.

O RE-LY (17) foi o único estudo selecionado a partir da revisão da literatura e seguindo os critérios de inclusão e exclusão pré definidos. Trata-se de um estudo clínico de não inferioridade que representa uma das mais robustas publicações envolvendo o estudo da Dabigatrana e, a apresenta como uma solução terapêutica importante no tratamento da FA, ressaltando o fato deste medicamento ser vantajoso devido à redução do risco de sangramento comparado à Varfarina.

A redução importante do número dos artigos da fase de avaliação de revisão da literatura de 566 para apenas 01 estudo demonstra que poucos são os ensaios clínicos e revisões sistemáticas que estudam o uso da Dabigatrana na FA, em comparação com a Varfarina.

Considerando que o risco de IAM apresentando no RE-LY, apesar de 38% maior nos paciente que utilizavam Dabigatrana que naqueles em uso de Varfarina, não apresentou-se estatisticamente significativo. Desta forma são sugeridos estudos com maior tempo de segmento incluindo pacientes em uso contínuo dos citados medicamentos.

Ainda é importante grifar que o RE-LY é um estudo clínico de não inferioridade. Isto significa que, dado o benefício que se tem com o tratamento com a Varfarina e admitindo-se um limite de equivalência deste, os dados de benefício da Dabigatrana - dentro de um intervalo de confiança - estão aquém ou dentro do limite de equivalência. Desta forma os resultados de benefício da Dabigatrana não são nem iguais, nem melhores do que os que já temos para a Varfarina.

Da mesma forma, observou-se no estudo PETRO (38), um dos estudos analisados na seleção de artigos, que a descontinuação do tratamento pelos paciente que utilizaram Dabigatrana devido à eventos adversos foi 6 vezes maior que nos pacientes que utilizaram Varfarina. Este resultado deve ser melhor estudado afim de se entender a importante descontinuação do tratamento associada ao uso da Dabigatrana.

Importante verificar que muitos dos estudos selecionados para a etapa de análise texto completo focam suas análises no desfecho sangramento. Cabe-nos grifar que a indicação dos ACOs no tratamento da FA é evitar evento embólico e não para evitar sangramento. Considerando assim a ocorrência de evento embólico, conforme achado do estudo RE-LY a Varfarina apresentou episódio de embolia pulmonar em 0,18% (n=11) dos casos, enquanto os tratados com Dabigatrana 150mg apresentaram o mesmo desfecho em 0,29% (n=18) dos casos.

O estudo RE-LY analisa como desfecho principal a ocorrência de AVE ou Embolia Sistêmica, ou seja, um desfecho composto. Entende-se que a aplicação de dados de desfecho composto não é indicada nas análises de modelos uma vez que podem englobar eventos de magnitudes distintas e assim mascarar o resultado. Entretanto, este estudo também apresentou os dados isolados relacionados à Embolia Pulmonar como desfecho simples. Desta forma, afim de conferir maior confiabilidade ao modelo, a Embolia Pulmonar foi o evento embólico clinicamente relevante eleito para compor esta análise.

Os dados de probabilidade foram extraídos primordialmente do estudo RE-LY, conforme critérios de seleção dos artigos, entretanto afim de se complementar dados de probabilidade que não puderam ser respondidos por este estudo foi realizada busca manual de fontes adicionais.

O estudo RE-COVER (39) foi consultado para os dados de probabilidade de morte relacionada à embolia. Esta referência prevê o uso da anticoagulação oral no tratamento do tromboembolismo venoso agudo, onde a indicação do uso de ACOs faz-se por períodos mais curtos. Contudo, a análise de sensibilidade prevista para a elaboração deste estudo, é capaz de corrigir possíveis discrepâncias relacionadas à esta adaptação. Também o estudo Eikelboom, 2006 foi considerado para obtenção dos dados de correlação entre infarto e sangramento (40). O DATASUS foi consultado para os dados de probabilidade de morte por infarto (33). A Tabela 1 indica as fontes de extração dos dados de probabilidade aplicados ao modelo.

Para a inclusão dos dados de custo, foram realizadas buscas nas bases públicas de preços de medicamentos e procedimentos (32, 41). A Tabela 2 demonstra as fontes de busca de custos para as intervenções: Varfarina Sódica e

Dabigatrana. Foi possível observar que existe importante diferença proporcional no custo unitário do comprimido da Varfarina e Dabigatrana em outros estudos de custo-efetividade realizados em diversos países quando comparamos com os preços praticados no Brasil (42). Tal diferença pode ser um importante ponto de decisão no resultado da análise de custo-efetividade.

Para o cálculo do desfecho IAM e Embolia Pulmonar foram considerados os valores do pacote do tratamento pelo SUS. Para o cálculo do custo do desfecho sangramento foi tomado como base o protocolo de reversão de sangramentos importantes relacionado ao uso de anticoagulação oral com Varfarina Sódica do Instituto Nacional de Cardiologia (23). O Anexo 2 demonstra a construção do cálculo de custo do desfecho sangramento. A Tabela 3 demonstra as fontes de busca de custos para os desfechos IAM, Embolia Pulmonar e Sangramento.

Tabela 1. Fontes de extração das probabilidades aplicadas ao modelo

Variável	Descrição da Variável	Probabilidade	Fonte
Prob_Dab_Emb	Probabilidade de ter embolia dado que usou Dabigatrana	0,002962475	RE-LY
Prob_Dab_Emb_Mor	Probabilidade de morrer dado que teve embolia e usou Dabigatrana	0,100000000	RE-COVER
Prob_Dab_InfSMor_Emb	Probabilidade de ter embolia dado que infartou e usou Dabigatrana	0,002962475	RE-LY
Prob_Dab_InfSMor_Emb_Mor	Probabilidade de Morrer dado que teve embolia, infarto prévio e usou Dabigatrana	0,100000000	RE-COVER
Prob_Dab_InfSMor_Mor	Probabilidade de morte dado que teve infarto prévio e usou Dabigatrana	0,072086899	RE-LY
Prob_Dab_Inf	Probabilidade de infartar dado que usou Dabigatrana	0,014647795	RE-LY
Prob_Dab_Inf_Mor	Probabilidade de morrer dado que infartou e usou Dabigatrana	0,125100000	Tabnet DATASUS Período 2013
Prob_Dab_Mor	Probabilidade de morrer dado que usou Dabigatrana	0,072086899	RE-LY
Prob_Dab_SEmb_Mor	Probabilidade de morrer dado que usou Dabigatrana e não teve embolia	0,072086899	RE-LY
Prob_Dab_Sang	Probabilidade de sangrar dado que usou Dabigatrana	0,061718236	RE-LY
Prob_Dab_Sang_Emb	Probabilidade de ter embolia dado que sangrou e usou Dabigatrana	0,002962475	RE-LY
Prob_Dab_Sang_Emb_Mor	Probabilidade de morrer ter embolia, sangrar e ter tomado Dabigatrana	0,100000000	RE-COVER
Prob_Dab_Sang_InfSMor_Emb	Probabilidade de ter embolia dado que infartou, sangrou e usou Dabigatrana	0,002962475	RE-LY
Prob_Dab_Sang_InfSMor_Emb_Mor	Probabilidade de Morrer dado que teve embolia, infarto, sangramento e usou Dabigatrana	0,100000000	RE-COVER
Prob_Dab_Sang_InfSMor_Mor	Probabilidade de Morrer por dado que infartou previamente, sangrou e usou Dabigatrana	0,072086899	RE-LY
Prob_Dab_Sang_Inf	Probabilidade de Infartar dado que sangrou e usou Dabigatrana	0,000168434	RE-LY e Eikelboom, 2006 utilizando a Regra da Probabilidade Total
Prob_Dab_Sang_Inf_Mor	Probabilidade de morrer dado que infartou, sangrou e usou Dabigatrana	0,125100000	Tabnet DATASUS Período 2013
Prob_Dab_Sang_Mor	Probabilidade de Morrer dado que sangrou e usou Dabigatrana	0,072086899	RE-LY

Variável	Descrição da Variável	Probabilidade	Fonte
Prob_Dab_Sang_SEmb_Mor	Probabilidade de Morrer dado que não teve embolia, mas teve sangramento e usou Dabigatrana	0,072086899	RE-LY
Prob_Var_Emb	Probabilidade de ter embolia dado que usou Varfarina	0,001826636	RE-LY
Prob_Var_Emb_Mor	Probabilidade de morrer dado que teve embolia e usou Varfarina	0,100000000	RE-COVER
Prob_Var_InfSMor_Emb	Probabilidade de ter embolia dado que infartou previamente e usou Varfarina	0,001826636	RE-LY
Prob_Var_InfSMor_Emb_Mor	Probabilidade de morrer dado que teve embolia, infartou previamente e usou Varfarina	0,100000000	RE-COVER
Prob_Var_InfSMor_Mor	Probabilidade de morrer dado que teve infarto prévio e que usou Varfarina	0,080870143	RE-LY
Prob_Var_Inf	Probabilidade de Infartar dado que usou Varfarina	0,000104606	RE-LY
Prob_Var_Inf_Mor	Probabilidade de morrer dado que infartou e usou Varfarina	0,125100000	Tabnet DATASUS Período 2013
Prob_Var_Mor	Probabilidade de morrer dado que usou Varfarina	0,080870143	RE-LY
Prob_Var_Sang	Probabilidade de sangrar dado que usou Varfarina	0,065924942	RE-LY
Prob_Var_Sang_Emb	Probabilidade de ter embolia dado que sangrou e que usou Varfarina	0,001826636	RE-LY
Prob_Var_Sang_Emb_Mor	Probabilidade de morrer dado que teve embolia, angramento e que usou Varfarina	0,100000000	RE-COVER
Prob_Var_Sang_InfSMor_Emb	Probabilidade de ter embolia dado que teve infarto e sangramento prévios e usou Varfarina	0,001826636	RE-LY
Prob_Var_Sang_InfSMor_Emb_Mor	Probabilidade de morrer dado que teve embolia, infarto prévio sem morte, sangrameto e que usou Varfarina	0,100000000	RE-COVER
Prob_Var_Sang_Inf	Probabilidade de infartar dado que sangrou e usou Varfarina	0,000120297	RE-LY e Eikelboom, 2006 utilizando a Regra da Probabilidade Total
Prob_Var_Sang_Inf_Mor	Probabilidade de morrer dado que infartou, sangrou e usou Varfarina	0,125100000	Tabnet DATASUS Período 2013
Prob_Var_Sang_SEmb_Mor	Probabilidade de morrer dado que sangrou, não teve embolia e usou Varfarina	0,080870143	RE-LY

Variável	Descrição da Variável	Probabilidade	Fonte
Prob_Varf_SEmb_Mor	Probabilidade de morrer dado que não teve embolia e usou Varfarina	0,080870143	RE-LY
Prob_Varf_Sang_InfSMor_Mor	Probabilidade de morrer dado que teve infarto prévio sem morte, sangramento e que usou Varfarina	0,080870143	RE-LY
Prob_Var_Sang_Mor	Probabilidade de morrer dado que sangrou e usou Varfarina	0,080870143	RE-LY

Tabela 2. Dados de Custo dos Medicamentos Avaliados

Custo	Descrição do Custo	N com/dia	Custo Unitário com (R\$)	Período Tratamento (dias)	Custo Total (R\$)	Fonte
Custo_Dabigatrana	Dabigatrana 150mg com	02	3,22	913	5.879,72	Custo Médio Ministério da Saúde. Consulta Comprasnet referente à Abril/2014 realizada em 22/04/2014
Custo_Varfarina	Varfarina 5mg com	01	0,074	913	67,562	Custo Médio Ministério da Saúde. Consulta Comprasnet referente à Abril/2014 realizada em 22/04/2014

Tabela 3. Dados de Custo dos Desfechos Avaliados

Custo	Descrição do Custo	Custo de Internação (R\$)	Fonte	Observação
Custo_EP	Embolia Pulmonar	1.716,91	Tabnet DATASUS Período 2013	Considerada a ocorrência de 01 internação no horizonte temporal analisado
Custo_IAM	IAM	3.313,13		
Custo_Sangramento	Sangramento	3.335,62	Cálculo do custo de reversão de sangramento importante por terapia de anticoagulação oral prevista no protocolo Ajuste de Dose de Varfarina do INC. Custos dos insumos/recursos relacionados consultados no Compranet e SIGTAP. Vide Anexo 2.	

4.2 A árvore de decisão

Após a leitura do estudo selecionado e conhecimento do ciclo natural da doença foi elaborada a árvore de decisão representada na Figura 2. Os desfechos de segurança IAM e sangramento foram considerados no modelo, já que representam as questões importantes relativas ao efeito indesejado dos medicamentos em análise.

O TreeAge Pro 2011 foi utilizado para o desenho da árvore de decisão e consequente a análise de custo-efetividade (35).

Os dados de probabilidade de ocorrência dos desfechos e custo foram preenchidos no sistema para o cálculo da razão de custo-efetividade. A medida de efetividade analisada foi a ocorrência, ou não, de morte.

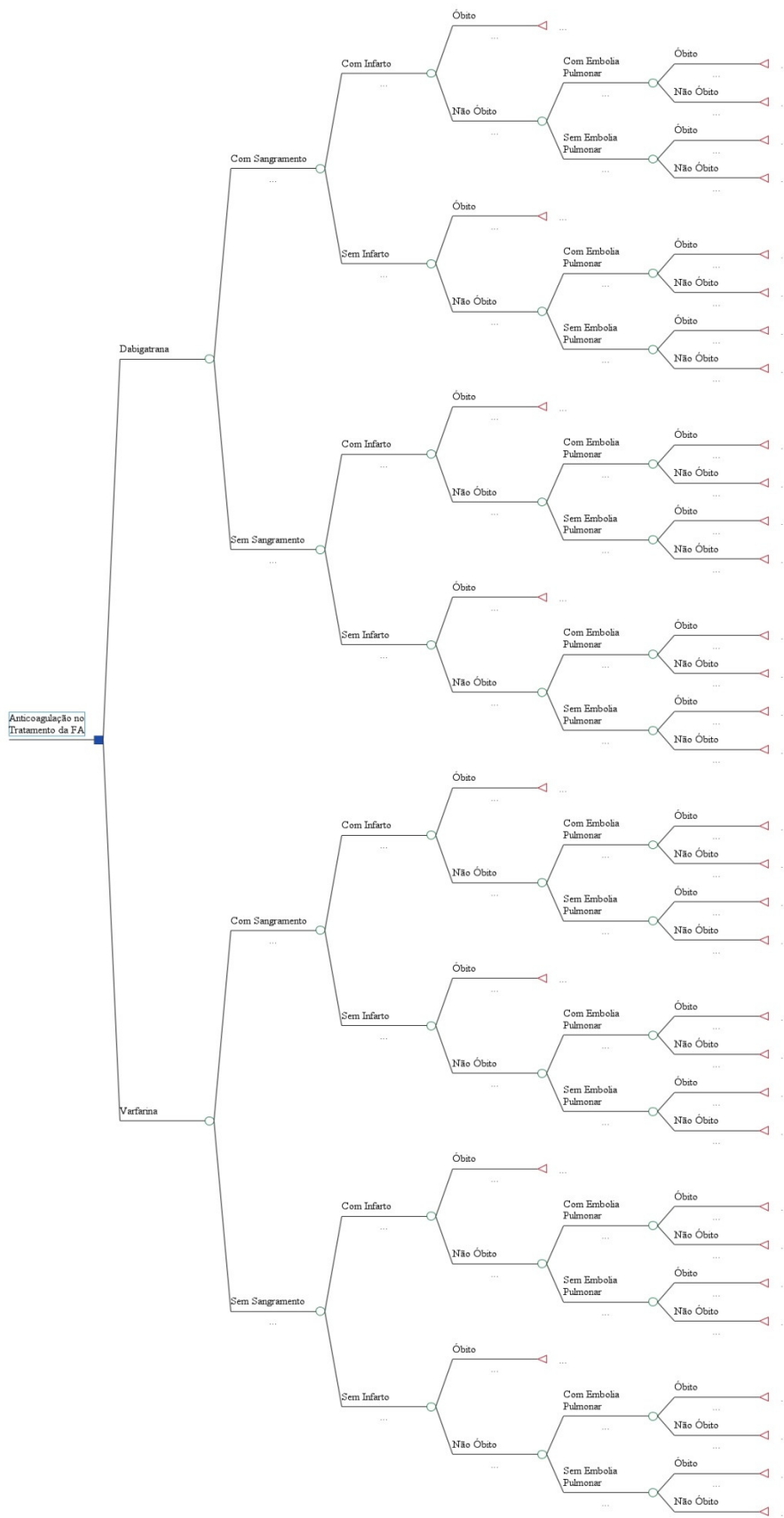


Figura 2. Árvore de decisão - Custo-efetividade da Dabigatran *versus* Varfarina

Após a obtenção dos dados de probabilidades e custos foi realizada análise de sensibilidade determinística multivariada através do Diagrama de Tornado, conforme demonstrado na Figura 3. Foi considerada variação de valores de 30% para mais e para menos para os dados de probabilidade de 70% para os dados de custo. A análise foi realizada com a utilização de 20 intervalos.

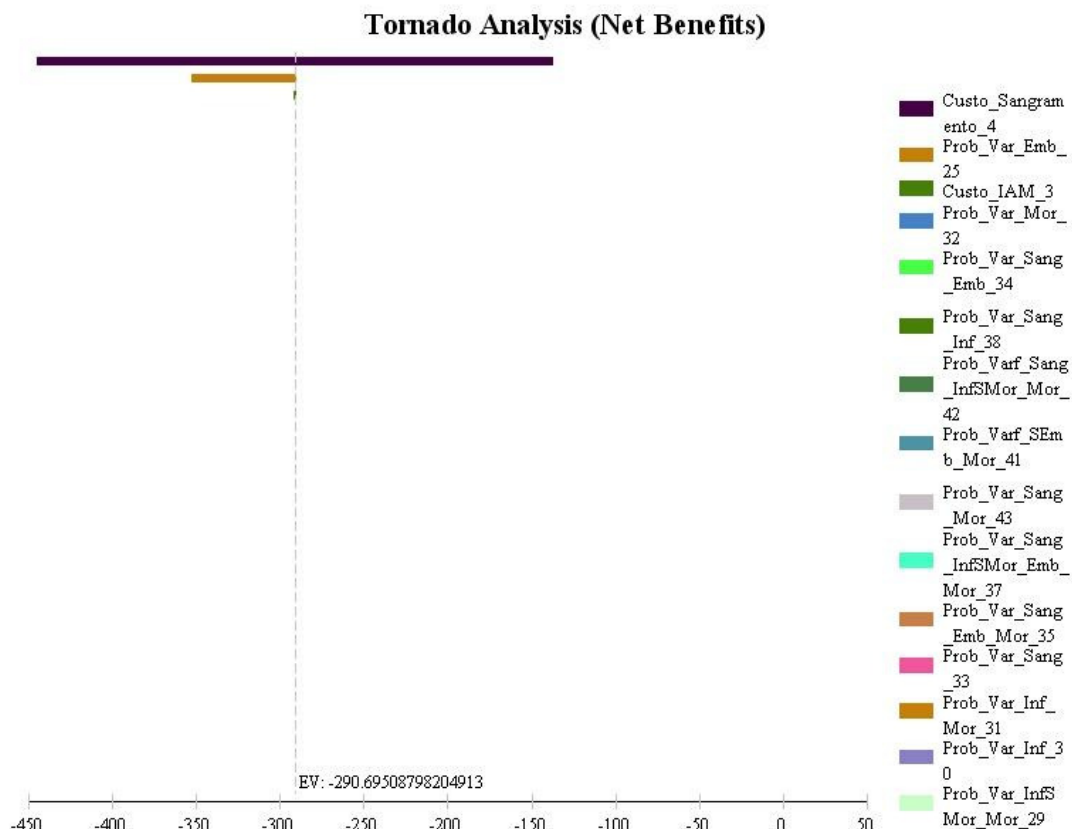


Figura 3. Diagrama de Tornado - Custo-efetividade da Dabigatrana *versus* Varfarina

A análise de sensibilidade demonstrou que as variáveis Probabilidade de embolizar dado que tomou Varfarina (Prob_Varf_Emb) e Custo do sangramento (Custo_Sangramento) representam as variáveis que tem maior interferência no resultado do modelo.

É importante grifar que a implantação de ações que possam aumentar a efetividade da Varfarina são interessantes para que se tenha um resultado ainda melhor na utilização deste medicamento. Neste contexto ações que reduzam a mortalidade no uso da Varfarina ou a redução de eventos embólicos, são importantes para melhoria do resultados. Este resultado é também confirmado por

Janzic e Kos que evidenciaram que a razão de custo-efetividade da Varfarina está diretamente relacionada ao seu melhor controle da anticoagulação. Quanto melhor o controle, mais custo efetiva é a Varfarina em relação à Dabigatrana (43).

Desta forma sugere-se que sejam incentivados no SUS a aplicação de ações à modelo da Assistência Farmacêutica direcionada à pacientes em uso da Varfarina. O modelo de uma linha telefônica de atendimento ou "Hot Line", por exemplo, poderia oferecer atendimento farmacêutico sanando dúvidas dos pacientes sobre a melhor forma de utilização deste medicamento. Ações desta natureza poderiam contribuir para o uso racional e aumento do efeito benéfico buscado desde e de qualquer outro medicamento.

Considerando então as variáveis ressaltadas pelo Diagrama de Tornado e afim de se corrigir qualquer inconformidade ou imprecisão dos dados aplicados ao modelo, foi realizada análise de sensibilidade probabilística, onde a probabilidade de embolizar dado que tomou Varfarina (Prob_Varf_Emb) e custo do desfecho sangramento (Custo_Sangramento) foram substituídas por distribuições de probabilidade Normal com 10.000 simulações.

Nesta análise de custo-efetividade não foi observada dominância de nenhuma das intervenções objeto deste estudo, uma vez que a Dabigatrana apresenta discreto incremento de efetividade (1,551%), mas com custo de tratamento mais de 20 vezes maior que a Varfarina. A Figura 4 e Tabela 4 demonstram estes dados.

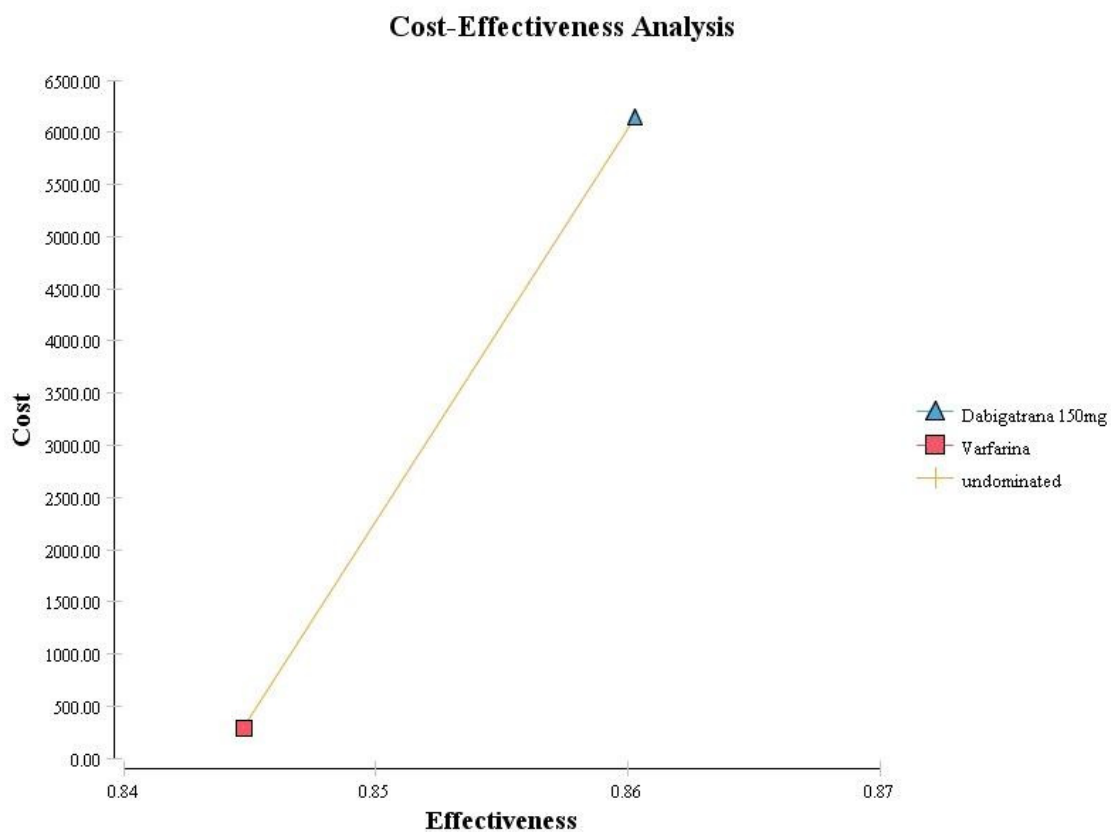


Figura 4. Análise de Custo-Efetividade Dabigatran *versus* Varfarina

A demonstração gráfica da razão de custo-efetividade incremental (ICER) gerada a partir da simulação de Monte Carlo é exibida na Figura 5. Para esta análise foi considerada como WTP o valor de três vezes o PIB *per capita* brasileiro de 2013 (36) - aproximadamente R\$ 24.000,00- considerado-se então valor de R\$ 72.000,00. Este parâmetro vem sendo a base dos estudos econômicos na saúde.

Incremental Cost-Effectiveness, Dabigatрана 150mg v. Varfarina

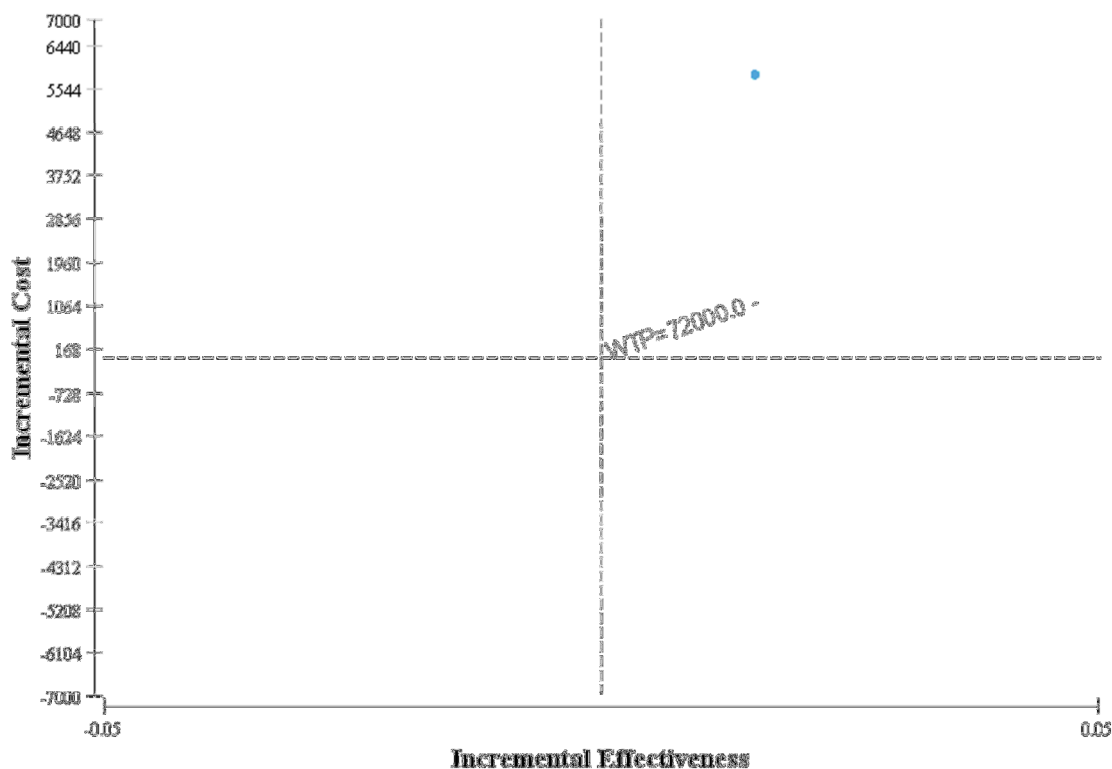


Figura 5. Simulação de Monte Carlo - Análise de Custo-Efetividade Incremental da Dabigatрана versus Varfarina

A Tabela 5 descreve os achados da simulação de Monte Carlo, onde 100% das simulações localizaram-se no Quadrante I e acima da linha de limiar de WTP. Isso significa que em todas as simulações realizadas o tratamento da Dabigatрана ultrapassa o WTP, sendo então o tratamento com a Varfarina privilegiado.

A ICER é de R\$ 376.957,96 conforme demonstrado na Tabela 4. Desta forma, em 30 meses e após gastar quase 400 mil Reais a mais, é possível salvar uma única vida com a utilização da Dabigatрана no tratamento de FA.

Estudos da Suécia, onde comparou-se também a Dabigatрана e Varfarina, medindo a efetividade em QALY (Anos de vida ajustados por qualidade de vida - Quality-Adjusted Life Years) sugerem que a Dabigatрана é mais custo-efetiva já que apresentou ICER de € 7.742,00 por QALY ganho comparado com a Varfarina. Neste estudo foi admitido WTP de € 50.000,00 por QALY, valores muito maiores que o WTP adotado no Brasil (29).

Tabela 4. Dados de Custo-Efetividade da Dabigatrana *versus* Varfarina

Estratégia	Custo (R\$)	Custo Incremental (R\$)	Efetividade	Efetividade Incremental	ICER (R\$)
Varfarina Sódica 5mg	290,69	0	0,84476	0	
Dabigatrana 150mg	6.135,87	5.845,18	0,86027	0,01551	376.957,96

Tabela 5. Simulação de Monte Carlo - Dados de Custo-Efetividade Incremental da Dabigatrana *versus* Varfarina

Componente	Quadrante	Efetividade Incremental	Custo Incremental	Custo-Efetividade Incremental (R\$)	Frequência	Proporção
C1	IV	IE>0	IC<0	Superior	0	0
C2	I	IE>0	IC>0	ICER<72.000,00	0	0
C3	III	IE<0	IC<0	ICER>72.000,00	0	0
C4	I	IE>0	IC>0	ICER>72.000,00	10000	1
C5	III	IE<0	IC<0	ICER<72.000,00	0	0
C6	II	IE<0	IC>0	Inferior	0	0
Não se Aplica	Origem	IE=0	IC=0	0/0	0	0

Considerando então os resultados na análise de custo-efetividade provenientes deste modelo foi possível verificar que o valor de WTP aplicado de 3 vezes o PIB *per capita*, apesar de amplamente aplicado nos estudos econômicos de saúde no Brasil, é por vezes questionado por ser muito alto. Foi evidenciado que em 100% dos dados simulados, nenhum deles é inferior aos R\$ 72.000,00 projetado como teto. Vale grifar que os resultados encontrados apresentam pequena dispersão.

Nesta mesma linha de análise é possível verificar que o tratamento com a Dabigatrana 150mg precisaria chegar aos R\$ 1.730,69, ou seja, seu custo deveria ser 3,5 vezes menor do que é hoje, para que pudesse tornar-se custo efetivo, dentro deste limiar proposto. Além disso, considerando o ICER de R\$ 376.957,96, caso se optasse pela incorporação da Dabigatrana, para se evitar 1 morte, o SUS deixaria de tratar 5.579 pacientes por 30 meses.

Podemos verificar que a Dabigatrana é um dos anticoagulantes orais indicados para o tratamento da FA pela Sociedade Brasileira de Cardiologia (44). Também este novo ACO é incorporado por países como Reino Unido, contudo para alguns subgrupos específicos onde a Dabigatrana demonstrou ser mais custo-efetiva (45).

Um ponto importante a ser observado está relacionado à incorporação de novas tecnologias em saúde sem a adequada avaliação de segurança esperada, principalmente, das agências reguladoras. Sobre a segurança de novos ACOs, não param surgir indicativos de que a Dabigatrana, dentre outros, tenham sido avaliadas de forma superficial. Com faturamento aproximado de 1 bilhão de dólares em apenas 2 anos (2010-2012), a Dabigatrana teve forte ação de *marketing* pautado na não necessidade de monitoramento do tratamento, o que é imprescindível no tratamento da Varfarina. Entretanto dados de farmacovigilância e alguns estudos sugerem que o acompanhamento das concentrações plasmáticas e consequente ajustes de dose da Dabigatrana teria sido capaz de mitigar consideravelmente o risco de sangramentos, alguns destes fatais, associados ao uso deste medicamento (46, 47).

4.3 Limitações

Este estudo utiliza como dados de evento embólico clinicamente relevante os resultados de Embolia Pulmonar do estudo clínico RE-LY , mesmo não sendo este o principal evento embólico relacionado à FA observado na prática clínica. Cabe grifar que não foram considerados os dados de embolia sistêmica ou AVE publicados neste estudo uma vez que os resultados estes foram apresentados como evento composto e que poderiam englobar eventos de magnitude distintas, principalmente os relacionados à embolia sistêmica.

Também é considerado como limitação deste estudo a assunção do WTP de 3 vezes o PIB *per capita* brasileiro, já que o Brasil não tem estudos próprios para tal definição. Por praxe, os estudos econômicos de saúde do Brasil, aplicam este valor que é a recomendação da OMS para tais análises em países que não possuem estudos próprios para definição (37). Este valor é, por vezes, questionado e considerado alto, sendo sugeridas por vezes avaliações caso a caso para estabelecimento deste limiar.

5. Conclusão

Considerando que as variáveis "custo do sangramento" e "probabilidade de embolizar dado que tomou Varfarina" foram as que tiveram maior impacto neste resultado, sugere-se que sejam realizados estudos específicos sobre estas. A sugestão refere-se especialmente à variável "custo do sangramento" já que atualmente não existem valores de referência públicos para este dado.

A ICER de R\$ 376.957,96 é clara em demonstrar que não é custo efetiva a substituição da padronização ou incorporação da Dabigatrana no SUS, enquanto a Varfarina Sódica for uma opção com tal magnitude de variação de custo-efetividade. Existe a possibilidade da redução do custo da Dabigatrana tão logo a patente deste medicamento expire. Entretanto não é esperado que a redução do custo atinja patamares favoráveis à Dabigatrana.

Tendo em vista o lançamento de outros novos ACOs (apixabana ou rivaroxabana), é importante que estudos semelhantes a este sejam realizados também para estes medicamentos antes de se pensar em sua incorporação no SUS.

Sem dúvidas, considerando o volume de pacientes em tratamento de FA no SUS que fazem uso da anticoagulação oral, bem como toda a limitação orçamentária da saúde em nosso país, é imprescindível que o poder público aplique a contra indicação da incorporação da Dabigatrana no tratamento da FA, mesmo que seu uso possa ser uma terapia alternativa à Varfarina. Além da necessidade de melhor elucidar dados de segurança deste medicamento, os achados desta tese é capaz de informar que não é válida sua incorporação no SUS.

6. Referências Bibliográficas

1. Brasil. Ministério da Saúde. <http://www.brasil.gov.br/saude>: Ministério da Saúde.; 2013 [cited 2013 23/06/13]. Available from: <http://www.brasil.gov.br/saude/2011/09/doencas-cardiovasculares-causam-quase-30-das-mortes-no-pais>.
2. Zimerman LI, Fenelon G, Martinelli Filho M, Grupi C, Atié J, Lorga Filho A. ec. Diretrizes Brasileiras de Fibrilação Atrial. Arquivos Brasileiros de Cardiologia. 2009;92(6. Suplemento 1.):1-39.
3. Póvoa R. Tromboembolismo Pulmonar. Quadro Clínico e Diagnóstico. . Arquivos Brasileiros de Cardiologia. 1996;67(3).
4. Mant J, Hobbs FD, Fletcher K, 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. 2007;370:493–503.
5. Guimarães JI, Volschan A, e cols. Diretriz de Embolia Pulmonar. Arquivos Brasileiros de Cardiologia. 2004;83(Supl. I):9.
6. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, Heit JA, Samama CM, Lassen MR, et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest. 2008;133(6 Suppl):381S-453S.
7. Randelli F, Biggi F, Della Rocca G, Grossi P, Imberti D, Landolfi R, et al. Italian intersociety consensus statement on antithrombotic prophylaxis in hip and knee replacement and in femoral neck fracture surgery. J Orthop Traumatol. 2011;12(1):69-76.

8. Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, Goldhaber S, Raskob GE, Comerota AJ, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008;133(6 Suppl):454S-545S.
9. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, Agnelli G, Galiè N, Pruszczyk P, et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2008;29(18):2276-315.
10. Fang MC, Chang Y, Hylek EM, Rosand J, Greenberg SM, Go AS, et al. Advanced age, anticoagulation intensity, and risk for intracranial hemorrhage among patients taking warfarin for atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2004;141(10):745-52.
11. Hylek EM, Go AS, Chang Y, Jensvold NG, Henault LE, Selby JV, et al. Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2003;349(11):1019-26.
12. Guimarães J, Zago AJ. Anticoagulação ambulatorial. *Revista Hospital de Clínicas de Porto Alegre*. 2007;27(1).
13. Lastória S, Fortes Junior AT, Maffei FHA, Sobreira ML, Rollo HA, Moura R, et al. Comparação da dose inicial de 5 mg ou 10 mg para o início da terapia com Varfarina. *Jornal Vascular Brasileiro*. 2014;13(1):12-7.
14. Guilman AG, Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB. Goodman & Gilman As Bases Farmacológicas da Terapêutica. . 9^o ed1996.
15. Ferreira SMA. A importância das interações medicamento-alimento no controlo da terapêutica com Varfarina. Lisboa2012.

16. Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, Granger CB, Kappetein AP, Mack MJ, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med*. 2013;369(13):1206-14.
17. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361(12):1139-51.
18. Silvestre L, Ministro A, Evangelista A, Pedro LM. Novos anticoagulantes orais no tromboembolismo venoso e fibrilhação auricular. *Angiologia e Cirurgia Vascul*. 2012;8(1):6-11.
19. Clemens A, van Ryn J, Sennewald R, Yamamura N, Stangier J, Feuring M, et al. Switching from enoxaparin to dabigatran etexilate: pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety profile. *Eur J Clin Pharmacol*. 2012;68(5):607-16.
20. Micromedex. Micromedex.: Micromedex Solutions.; 2013 [cited 2013 31/10/13]. Available from: <http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian>.
21. Uchino K, Hernandez AV. Dabigatran association with higher risk of acute coronary events: meta-analysis of noninferiority randomized controlled trials. *Arch Intern Med*. 2012;172(5):397-402.
22. van Ryn J, Stangier J, Haertter S, Liesenfeld KH, Wienen W, Feuring M, et al. Dabigatran etexilate--a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. *Thromb Haemost*. 2010;103(6):1116-27.
23. INC. Protocolo de Ajuste de Dose de Varfarina. Revisão 01. 2005.

24. Gaudi EN, Oliveira CC, Campos LA. Diretrizes para o Tratamento do IAM. Revista Sociedade de Cardiologia Estado do Rio de Janeiro 1999.
25. Rasmussen LH, Larsen TB, Graungaard T, Skjøth F, Lip GY. Primary and secondary prevention with new oral anticoagulant drugs for stroke prevention in atrial fibrillation: indirect comparison analysis. *BMJ*. 2012;345:e7097.
26. Lip GY, Larsen TB, Skjøth F, Rasmussen LH. Indirect comparisons of new oral anticoagulant drugs for efficacy and safety when used for stroke prevention in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(8):738-46.
27. Wartak SA, Bartholomew JR. Dabigatran: will it change clinical practice? *Cleve Clin J Med*. 2011;78(10):657-64.
28. Sorensen SV, Kansal AR, Connolly S, Peng S, Linnehan J, Bradley-Kennedy C, 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(5):908-19.
29. Davidson T, Husberg M, Janzon M, Oldgren J, Levin L. Cost-effectiveness of dabigatran compared with warfarin for patients with atrial fibrillation in Sweden. *Eur Heart J*. 2013;34(3):177-83.
30. Kongnakorn T, Lanitis T, Annemans L, Thijs V, Goethals M, Marbaix S, et al. Stroke and systemic embolism prevention in patients with atrial fibrillation in Belgium: comparative cost effectiveness of new oral anticoagulants and warfarin. *Clin Drug Investig*. 2015;35(2):109-19.
31. Brasil. Diretrizes Metodológicas: estudos de avaliação econômica e tecnologias em saúde. . Brasília.: Ministério da Saúde. ; 2009.

32. Brasil. Comprasnet <http://www.comprasgovernamentais.gov.br/2014> [cited 2014 20/08/14]. Available from: <http://www.comprasgovernamentais.gov.br/>.
33. Brasil. Tabnet DATASUS <http://tabnet.datasus.gov.br/>: Ministério da Saúde; 2013 [cited 2013].
34. Ackerman SJ, Smith MS, Ehreth J, Eldessouki R, Sullivan E. Therapeutic and Diagnostic Device Outcomes Reaserch.: ISPOR- International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Reaserch; 2011. 332 p.
35. TreeAge Software I. TreeAge Pro 2011. Pro 2011. ed: TreeAge Software, Inc.; 1988-2010.
36. IBGE. PIB per capita brasileiro 2013.: IBGE- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística.; 2013 [cited 2014 20/08/14]. Available from: <http://brasilemsintese.ibge.gov.br/contas-nacionais/pib-per-capita>.
37. OMS. Cost-effectiveness thresholds http://www.who.int/choice/costs/CER_thresholds/en/: World Health Organization; 2014 [cited 2014 20/08/14]. Available from: http://www.who.int/choice/costs/CER_thresholds/en/.
38. Ezekowitz MD, Reilly PA, Nehmiz G, Simmers TA, Nagarakanti R, Parcham-Azad K, et al. Dabigatran with or without concomitant aspirin compared with warfarin alone in patients with nonvalvular atrial fibrillation (PETRO Study). *Am J Cardiol.* 2007;100(9):1419-26.
39. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2009;361(24):2342-52.

40. Eikelboom JW, Mehta SR, Anand SS, Xie C, Fox KA, Yusuf S. Adverse impact of bleeding on prognosis in patients with acute coronary syndromes. *Circulation*. 2006;114(8):774-82.
41. Brasil. SIGTAP. 1.2.0909141204 ed: Ministério da Saúde.; 2014. p. Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS. Competência Junho de 2014.
42. Kansal AR, Zheng Y, Pokora T, Sorensen SV. Cost-effectiveness of new oral anticoagulants in the prevention of stroke in patients with atrial fibrillation. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2013;26(2):225-37.
43. 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*. 2014.
44. Lorga Filho AM, Azmus AD, Soeiro AM, e cols. Diretrizes Brasileiras de Antiagregantes Plaquetários e Anticoagulantes. . *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2013;101(Suplemento 3):1-93.
45. NHS. Dabigatran etexilate for the prevention of stroke and systemic embolism in atrial fibrillation. In: NICE, editor. guidance.nice.org.uk/ta249: National Institute for Health and Clinical Excellence; 2012.
46. Cohen D. Dabigatran: how the drug company withheld important analyses. *BMJ*. 2014;349:g4670.
47. Jackson T. Dabigatran and statins: faith, hype, and transparency. *BMJ - British Medical Journal*. 2014;349(g4793).

7. Anexos

Anexo 1. Estratégia de busca - Base Medline via PubMed

((Dabigatran[tw] OR Dabigatra* OR pradaxa[tw] OR pradax*) AND Atrial Fibrillation[tw]) AND (((clinical[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]) OR clinical trials[MeSH Terms] OR clinical trial[Publication Type] OR random*[Title/Abstract] OR random allocation[MeSH Terms] OR therapeutic use[MeSH Subheading]))

Anexo 2. Cálculo do Custo do desfecho Sangramento

Descrição	Observações	Custo Unitário (R\$)	Custo Total (R\$)	Fonte
Internação (24 horas)	Valor da internação para tratamento de outras doenças do sangue e órgãos hematopoéticos de R\$ 265,51 para média de permanência de 5 dias. Assim foi calculado o valor equivalente à 1 dia de internação.	53,10	53,10	SIGTAP
Complexo Protrombínico 500 UI (25 UI/KG)	---	676,5	2706,00	Comprasnet
Transfusão Plasma Fresco (15 a 20 ml/kg até 8/8 h)	---	8,39	25,17	SIGTAP
Vitamina K 10mg/ml - 1ml Ampola	---	0,84	0,84	Comprasnet
Soro Fisiológico 0,9%-100ml Sistema Fechado	---	1,07	1,07	Comprasnet
Hemograma com contagem plaquetas	Somatório do custo de Hemograma (R\$ 4,11) com a contagem de plaquetas (R\$ 2,73)	6,84	6,84	SIGTAP
Transfusão de Concentrado de Hemácias	---	8,39	8,39	SIGTAP
Transfusão de Concentrado de Plaquetas	---	8,39	8,39	SIGTAP
Coleta com Processamento Automático	---	504,90	504,90	SIGTAP
Triagem de Pacientes	---	10,00	10,00	SIGTAP
INR (4 vezes ao dia)	---	2,73	10,92	SIGTAP
Custo Total			3335,62	

* Pressupostos: Reversão de sangramentos maiores em paciente 70 Kg com 24 horas de internação/tratamento e com a utilização de uma unidade transfusional de cada componente por paciente.