

**EFICÁCIA, SEGURANÇA E CUSTO-EFETIVIDADE DOS ANTICOAGULANTES ORAIS DIRETOS PARA PREVENÇÃO DE EVENTOS TROMBOEMBÓLICOS NOS CASOS DE FIBRILAÇÃO ATRIAL NÃO VALVAR, ANTICOAGULADOS COM VARFARINA E EVENTOS ADVERSOS GRAVES: REVISÃO RÁPIDA DE EVIDÊNCIAS**

EFFECTIVENESS, SAFETY AND COST-EFFECTIVENESS OF DIRECT ORAL ANTICOAGULANTS FOR PREVENTION OF THROMBOEMBOLIC EVENTS IN CASES OF NON-VALVE ATRIAL FIBRILLATION, ANTICOAGULATED WITH VARFARINE AND SERIOUS ADVERSE EVENTS: RAPID REVIEW OF EVIDENCE

**ARAÚJO**, Wattusy Estefane Cunha de<sup>1</sup>  
**BARBOSA**, Aurélio de Melo<sup>2</sup>

1. Médica, especialista em clínica médica e cardiologia, docente na Faculdade de Medicina Alfredo Nascier, analista técnica na Escola de Saúde de Goiás/Secretaria de Estado da Saúde-GO, [wattusy.araujo@goias.gov.br](mailto:wattusy.araujo@goias.gov.br).

2. Fisioterapeuta, mestre, sanitarista, docente na Universidade Estadual de Goiás (UEG), analista técnico na Escola de Saúde de Goiás/Secretaria de Estado da Saúde-GO, [aurelio.barbosa@goias.gov.br](mailto:aurelio.barbosa@goias.gov.br).

## RESUMO

**Tecnologia:** Os medicamentos Rivaroxabana, Apixabana, Edoxabana e Dabigatrana são anticoagulantes orais diretos (DOACs). **Indicação:** Prevenção e tratamento de fenômenos tromboembólicos, em pacientes portadores de Fibrilação Atrial Não Valvar (FANV). **Pergunta:** Os DOACs são eficazes, seguros e custo-efetivos para prevenção de eventos tromboembólicos em portadores de FANV (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASC  $\geq$  2 pontos) e que apresentaram eventos adversos graves, incluindo sangramento maior, ou falha terapêutica em uso de varfarina? **Métodos:** Levantamento bibliográfico foi realizado nas bases eletrônicas Pubmed e Google seguindo estratégias de buscas predefinidas. Foi feita avaliação da qualidade metodológica das revisões sistemáticas, ensaios clínicos e dos estudos econômicos com as ferramentas *Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews* (AMSTAR), *Delphi List* e *Quality of Health Economic Studies* (QHES) checklist, respectivamente. **Resultados:** Foram selecionadas e incluídas 4 revisões sistemáticas, 4 ensaios clínicos e 2 estudos econômicos. **Conclusão:** As evidências apontam que apixabana e dabigatrana são mais

eficazes e seguros que varfarina para prevenção de eventos tromboembólicos em portadores de FANV, previamente anticoagulados com varfarina, que apresentaram eventos adversos graves. Não há estudos econômicos nacionais ou internacionais que avaliem DOACs especificamente para esses casos. Os estudos econômicos disponíveis indicam que, na maioria dos contextos internacionais, os DOACs são custo-efetivos para tratamento de FANV em casos nunca anticoagulados como primeira-linha terapêutica, mas no contexto brasileiro concluem que dabigatrana e rivaroxabana não são custo-efetivos. No SUS, a varfarina é a única opção terapêutica de anticoagulantes para FANV, mesmo para os casos de falha terapêutica ou com eventos adversos graves. Outras opções terapêuticas para esses casos deveriam ser fornecidas pelo SUS, visto que as evidências disponíveis sugerem que pode ser vantajoso migrar de varfarina para apixabana ou dabigatrana.

**Palavras-chave:** Fibrilação Atrial/terapia. Anticoagulantes. Análise Custo-Benefício. Revisão Sistemática.

## ABSTRACT

**Technology:** The drugs Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban and Dabigatran are direct oral anticoagulants (DOACs). **Indication:** Prevention and treatment of thromboembolic phenomena, in patients with Non-Valvar Atrial Fibrillation (NVAF). **Question:** Are DOACs effective, safe and cost-effective for preventing thromboembolic events in patients with NVAF (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASC<sub>2</sub> ≥ 2 points) and who have had serious adverse events, including major bleeding, or therapeutic failure using warfarin? **Methods:** Bibliographic search was performed on Pubmed and Google, following predefined search strategies. Evaluation of the methodological quality of systematic reviews, clinical trials and economic studies was carried out using the *Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews* (AMSTAR), *Delphi List* and *Quality of Health Economic Studies* (QHES) checklist tools, respectively. **Results:** 4 systematic reviews, 4 clinical trials and 2 economic studies were selected and included. **Conclusion:** Evidence indicates that apixaban and dabigatran are more effective and safer than warfarin for preventing thromboembolic events in patients with NVAF, previously anticoagulated with warfarin, who had serious adverse events. There are no national or international economic studies that evaluate DOACs specifically for these cases. The

available economic studies indicate that, in most international contexts, DOACs are cost-effective for treating NVAF in cases never anticoagulated, but in the Brazilian context they conclude that dabigatran and rivaroxaban are not cost-effective. In Brazilian Public Health System, warfarin is the only therapeutic option for anticoagulants for NVAF, even in cases of therapeutic failure or with serious adverse events. Other therapeutic options for these cases should be provided by Brazilian Public Health System, as the available evidence suggests that it may be advantageous to switch from warfarin to apixaban or dabigatran.

**Keywords:** Atrial Fibrillation/therapy. Anticoagulants. Cost-Benefit Analysis. Systematic Review.

## GLOSSÁRIO DE ABREVIATURAS E ACRÔNIMOS

**AAPs:** Agentes Antiplaquetários

**AAS:** Ácido Acetilsalicílico

**AIT:** Ataque Isquêmico Transitório

**AVC:** Acidente vascular cerebral

**AVCi:** Acidente vascular cerebral isquêmico

**AVCh:** Acidente vascular cerebral hemorrágico

**AVKs:** inibidores da vitamina K

**ACO:** Anticoagulantes Oraís

**AVAQ:** Anos de Vida Ajustados pela Qualidade ou Quality-Adjusted Life Years (QALY)

**CHADS<sub>2</sub>** e **CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc:** escores que identificam o risco de tromboembolismo sistêmico em portadores de FANV. Inicialmente utilizado o CHADS<sub>2</sub> e foram incorporados outros fatores de risco [acrônimo traduzido: **C** - disfunção ventricular esquerda (IC); **H** - hipertensão; **A** - idade ≥ 75 anos; **D** - Diabetes; **Stroke** - AVC prévio ou AIT; **V** - doença vascular periférica; **Age** - idade de 64 a 74 anos, **Sc** - sexo feminino]. Cada item soma 1 ponto, exceto os itens idade ≥ 75 anos e histórico de AVC (2 pontos cada).

**CONITEC:** Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias do SUS.

**cp:** comprimido

**DOAC:** Anticoagulantes orais diretos

**ECR:** Ensaio(s) Clínico(s) Randomizados

**FA:** Fibrilação Atrial

**FANV:** Fibrilação Atrial Não Valvar

**HAS-BLED:** escore que estima o risco de sangramento maior em pacientes anticoagulados [acrônimo traduzido: **HAS** - hipertensão não controlada, **A**normalidade na função renal/hepática, **Stroke** - AVC, **B**leeding - história ou predisposição a sangramento, **L**abilidade de RNI (Razão de Normalizada Internacional), **E**lderly - idade > 65 anos, **D**rogas e/ou álcool, uso abusivo. A cada item atribui-se 1 ponto.

**HR:** *Hazard ratio*, que pode ser interpretado como o risco relativo da ocorrência do evento em função do tempo, como a probabilidade de algum participante que não teve o evento até determinado momento, tê-lo nesse momento, sendo assim uma estimativa de um evento em um período de tempo determinado.

**HR<sub>ca</sub>:** *Hazard Ratio combined adjusted* (razão de azar, risco relativo de sobrevivência combinada e ajustada. HR<sub>ca</sub> é um valor de HR em metanálises, que combina os dados de HR de vários estudos, com um ajuste/ correção estatística.

**IC95%:** intervalo de confiança de 95%

**IAM:** Infarto Agudo do Miocárdio.

**LDAP:** limite de disposição a pagar

**OR:** *odds ratio* ou razão de chances

**PCDT:** Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica

**RCEI:** razão de custo-efetividade incremental

**RNI:** Razão Normalizada Internacional

**RR:** razão de risco ou risco relativo

**SBC:** Sociedade Brasileira de Cardiologia

**SES-GO:** Secretaria de Saúde do Estado de Goiás

**RENAME:** Relação Nacional de Medicamentos Essenciais

## INTRODUÇÃO

### Contexto

A Fibrilação Atrial (FA) é a arritmia sustentada mais frequente na prática clínica e ocorre quando anormalidades eletrofisiológicas alteram o tecido atrial e promovem formação/propagação anormal do impulso elétrico. É a principal fonte emboligênica de origem cardíaca, cerca de 45% dos casos, quando comparada com outras cardiopatias<sup>1</sup>.

Define-se FA paroxística aquela que é revertida espontaneamente ou com intervenção médica em até 7 dias de seu início. Episódios com duração superior a 7 dias: FA persistente. Alguns estudos utilizam a terminologia de FA persistente de longa duração para os casos com duração superior a 1 ano. Quando as tentativas de reversão ao ritmo sinusal não serão mais instituídas é utilizado o termo FA permanente, a mais frequente, ocorrendo em aproximadamente 40 a 50% dos pacientes, seguida pelas formas paroxística e persistente. FA “não valvar” é definida pela SBC como FA na ausência de estenose mitral reumática, válvula mecânica ou biológica ou plastia mitral prévia.<sup>1</sup>

Trata-se de um importante problema de saúde pública com grande consumo de recursos.<sup>1</sup> Possui prevalência estimada de 1-4% em países norte-americanos e europeus e de 0,5-2% na Ásia<sup>2</sup>. Na América Latina, estima-se 1,5 milhões de pacientes no Brasil e 230.000 na Venezuela, a tendência é aumentar para 1 milhão em 2050.<sup>1</sup>

Em indivíduos > 65 anos, a mortalidade associada à FA é de 10,8% em 30 dias após o diagnóstico, chegando a 42% em 3 anos. Pacientes com 65 anos apresentam risco relativo de morte de 4,88 para mulheres e de 3,07 para homens em 1 ano. A FA é um preditor significativo de morte por todas as causas na presença de insuficiência renal, câncer e doença pulmonar obstrutiva crônica.<sup>1</sup>

A FA é responsável por 15% a 30% de todos os Acidentes Vasculares Cerebrais (AVCs), isquêmico ou hemorrágico, e o risco é de cerca de 4 a 5 vezes maior do que em pessoas da mesma idade em ritmo sinusal.<sup>3</sup> São, mais frequentemente, incapacitantes e fatais, ocorrendo geralmente em uma idade mais precoce, em comparação com os indivíduos em ritmo sinusal.<sup>3</sup>

Utiliza-se o escore **CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc** para estimar o risco de tromboembolismo sistêmico na FA para indicar o tratamento com anticoagulantes orais (ACO) para prevenção primária; para prevenção secundária a terapia é sempre indicada salvo contraindicações. Para pacientes com escore 0 pontos na escala **CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc** não é necessário ACO. O risco de tromboembolismo sistêmico é baixo se pontuação é 1 (1,3% ao ano), sendo opcional a ACO neste caso. Para pacientes com escores  $\geq 2$ , o tratamento com ACO é indicado.<sup>1</sup>

Para quantificar o risco de sangramento maior em pacientes anticoagulados, um dos escores mais utilizados é o HAS-BLED, sendo que pacientes com escore  $\geq 3$  são considerados de alto risco de sangramento.<sup>1</sup>

Entre as décadas de 80 e 90 estudos clínicos controlados determinaram a importância da prevenção do AVC na FANV. Foi demonstrada superioridade dos antagonistas da vitamina K (AVKs – varfarina) sobre o ácido acetilsalicílico (AAS) e outros os agentes antiplaquetários (AAPs): a varfarina, comparada ao placebo, tem considerável redução de risco relativo (RRR= 64% [49%; 74%] IC 95%); o AAS e outros AAPs, se comparados com placebo, tem efeito moderado (RRR= 22% [6%; 35%] IC 95%). Quando se compara Varfarina e outros AVKs, em diversas dosagens, com AAS ou AAPs, respectivamente, há RRR= 38% [18%; 52%] IC 95% e RRR= 37% [23%; 48%] IC95%.<sup>4</sup>

Os DOAC (rivaroxabana, apixabana, dabigatrada e edoxabana) são recomendados por Diretrizes Clínicas Nacionais<sup>1</sup> e Internacionais<sup>5,6</sup> das Sociedades Médicas como tratamento de primeira linha para prevenção primária e secundária de eventos tromboembólicos na FA não valvar. Para os casos de FA valvar a recomendação atual pela II Diretriz Brasileira de Fibrilação Atrial é utilização dos antagonistas da vitamina k.

Dentre os benefícios apontados pela literatura para a mudança de AVK para um DOAC, estão: episódios de AVCh e sangramentos intracranianos são menos frequentes entre usuários de DOACs, independente do intervalo de tempo terapêutico da varfarina; a labilidade do RNI lábil apresentada por alguns pacientes aumenta o risco de AVCi ou hemorragia; alguns DOACs provaram ser superiores à varfarina na redução do risco de complicações tromboembólicas, mesmo nas análises de intenção de tratamento; os DOACs apresentam



menos interações medicamentosas quando comparados à varfarina, não precisam de coleta frequente de sangue, exceto em pacientes com disfunção renal moderada, exigindo menos consultas médicas de acompanhamento do paciente. Porém, o custo mais alto continua sendo uma barreira para ampliar o uso dos DOACs<sup>7</sup>.

A RENAME não inclui os DOACs, devido ao seu alto custo, portanto, apenas a varfarina é o tratamento de primeira linha e a única opção terapêutica no SUS para prevenção de eventos tromboembólicos na FANV, mesmo nos casos em que ocorrem eventos adversos, como tromboembolismo sistêmico, hemorragia intracraniana e outros sangramentos. Isto tem sido questionado judicialmente por usuários do sistema, pois alguns médicos modificam a prescrição de AVKs para DOACs em pacientes que sofreram eventos adversos, gerando demandas de fornecimento judicial ou pré-judicial dos novos anticoagulantes orais às secretarias estaduais de saúde no Brasil.

### **Registro da tecnologia na ANVISA**

Os DOACs possuem registro na ANVISA:

- 170560048 – Rivaroxabana: Xarelto® cp 10, 15 e 20 mg: é um inibidor direto seletivo do fator Xa, portanto, previne a geração de trombina e o desenvolvimento do trombo (o FXa converte diretamente a protrombina em trombina por meio do complexo de protrombinase e esta reação leva à formação do coágulo de fibrina e à ativação das plaquetas pela trombina).
- 1018004000021 – Apixabana: Eliquis® cp 2,5 e 5,0 mg: é um inibidor reversível, direto, seletivo e ativo no sítio de inibição do fator Xa livre e ligado ao coágulo, e a atividade da protrombinase. Não necessita da antitrombina III para a atividade antitrombótica.
- 103670160 – etexilato do Dabigatrana: Pradaxa® cápsulas 75, 110 e 150 mg: é uma pró-droga e convertido em dabigatrana, um inibidor direto da trombina (IDT), potente, competitivo, reversível e é o principal princípio ativo no plasma (a trombina possibilita a conversão de fibrinogênio em fibrina, a sua inibição previne o trombo). Também inibe a trombina livre e a ligada à fibrina.
- 1045401850027 – Edoxabana: Lixiana® cp 30 e 60 mg: é um inibidor direto, reversível e seletivo do fator Xa livre e da atividade da protrombinase.

## **Estágio de incorporação ao SUS**

A apixabana, dabigatrana e rivaroxabana já foram avaliadas pela CONITEC e não foram incorporadas ao SUS para tratamento de FANV. A edoxabana ainda não foi avaliada.

## **Inserção da tecnologia em protocolos clínicos nacionais**

Não há Protocolo Clínico e Diretriz e Terapêutica (PCDT) do Ministério da Saúde para FANV, no contexto do SUS. Para a saúde suplementar, há a II Diretriz Brasileira de FA<sup>1</sup>. Entre os PCDTs internacionais, citam-se o americano<sup>5</sup> e o europeu<sup>6</sup>.

## **Pergunta clínica ou problema de pesquisa**

Os DOACs são mais eficazes, seguros e custo-efetivos que a varfarina para prevenção de eventos tromboembólicos em portadores de FANV, com CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASC  $\geq$  2 pontos, previamente anticoagulados com varfarina e que apresentaram sangramento maior, hemorragia intracraniana ou eventos tromboembólicos, mesmo anticoagulados?

**P:** Pacientes portadores de FANV, com CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASC  $\geq$  2 pontos, previamente anticoagulados com varfarina, que apresentaram sangramento maior, hemorragia intracraniana ou eventos tromboembólicos

**I:** dabigatrana, rivaroxabana, apixabana, edoxabana

**C:** varfarina

**O:** Prevenção de efeitos adversos, como eventos tromboembólicos, sangramento maior e hemorragia intracraniana

**S:** revisão sistemática, ensaio clínico controlado randomizado, estudos de avaliação econômica

## **MATERIAIS E MÉTODOS**

Esta é uma revisão rápida de evidências científicas para tomada de decisão informada por evidências em políticas e práticas de saúde. Seguiu o protocolo proposto por Silva et al.<sup>8</sup>

## **Critérios de inclusão e de seleção**

Eram elegíveis para inclusão neste estudo as revisões sistemáticas com ou sem metanálises e, na falta delas, ensaios clínicos randomizados, além de estudos de avaliação econômica comparando os DOACs com a varfarina para prevenção de eventos tromboembólicos, hemorragia intracraniana e sangramento maior em pacientes com FANV previamente anticoagulados com varfarina.

### **Definição da estratégia e realização da busca**

Foram realizadas buscas nas bases de dados *Pubmed*, em novembro de 2019, conforme o quadro 1. Também foi realizada busca na literatura cinzenta por estudos econômicos aplicados ao cenário brasileiro, publicados no formato de artigos científicos em periódicos não indexados a bases de dados ou no formato de trabalhos acadêmicos (teses, dissertações e trabalhos de conclusão de curso). A busca foi feita no metabuscador Google, conforme estratégia demonstrada no quadro 1.

### **Seleção das evidências**

A pesquisa na *Pubmed* recuperou 288 registros. Após exclusão dos não elegíveis, pela análise de título e resumo, foram selecionadas 22 publicações. Essas foram inteiramente lidas e analisadas, sendo finalmente selecionados 4 ensaios clínicos<sup>9-12</sup> e 4 revisões sistemáticas<sup>13-16</sup> para compor a revisão rápida. Adicionalmente, a busca da literatura cinzenta no Google recuperou dois estudos econômicos para o cenário do SUS (realidade brasileira)<sup>17,18</sup>.

### **Avaliação da qualidade das evidências**

A qualidade metodológica dos estudos foi avaliada utilizando-se as ferramentas: *Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews (AMSTAR)*<sup>19</sup>, versão 1, para revisões sistemáticas; *Delphi List*<sup>20</sup>, para ensaios clínicos; o *Quality of Health Economic Studies (QHES) checklist*<sup>21</sup>, para estudos econômicos, que atribui um peso para cada item, totalizando uma escala de 100 pontos, com pontuação máxima indicando maior qualidade.

Quadro 1. Estratégias de busca e bases utilizadas

Estratégia na base PUBMED	Resultados
---------------------------	------------



systematic[sb] AND (atrial fibrillation AND (((rivaroxaban) OR apixaban) OR dabigatran) OR edoxaban))	106
(((((((("cost-benefit analysis"[MeSH Terms] OR ("cost-benefit analysis"[MeSH Terms] OR ("cost-benefit"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "cost-benefit analysis"[All Fields] OR ("economic"[All Fields] AND "evaluation"[All Fields]) OR "economic evaluation"[All Fields])) OR ("cost-benefit analysis"[MeSH Terms] OR ("cost-benefit"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "cost-benefit analysis"[All Fields] OR ("cost"[All Fields] AND "effectiveness"[All Fields]) OR "cost effectiveness"[All Fields])) OR ("cost-benefit analysis"[MeSH Terms] OR ("cost-benefit"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "cost-benefit analysis"[All Fields] OR ("cost"[All Fields] AND "benefit"[All Fields] AND "data"[All Fields]) OR "cost benefit data"[All Fields])) OR ("cost-benefit analysis"[MeSH Terms] OR ("cost-benefit"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "cost-benefit analysis"[All Fields] OR ("cost"[All Fields] AND "utility"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "cost utility analysis"[All Fields])) OR ("cost-benefit analysis"[MeSH Terms] OR ("cost-benefit"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "cost-benefit analysis"[All Fields] OR "cost-benefit analysis"[All Fields] OR ("cost"[All Fields] AND "utility"[All Fields] AND "analyses"[All Fields]) OR "cost utility analyses"[All Fields])) OR ("cost-benefit analysis"[MeSH Terms] OR ("cost-benefit"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "cost-benefit analysis"[All Fields] OR ("economic"[All Fields] AND "evaluation"[All Fields]) OR "economic evaluation"[All Fields])) OR ("cost-benefit analysis"[MeSH Terms] OR ("cost-benefit"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "cost-benefit analysis"[All Fields] OR ("economic"[All Fields] AND "evaluations"[All Fields]) OR "economic evaluations"[All Fields])) OR ("cost-benefit analysis"[MeSH Terms] OR ("cost-benefit"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "cost-benefit analysis"[All Fields] OR ("marginal"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "marginal analysis"[All Fields])) OR ("cost-benefit analysis"[MeSH Terms] OR ("cost-benefit"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "cost-benefit analysis"[All Fields] OR ("cost-benefit"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "cost-benefit analysis"[All Fields] OR ("marginal"[All Fields] AND "analyses"[All Fields]) OR "marginal analyses"[All Fields])) OR ("cost-benefit analysis"[MeSH Terms] OR ("cost-benefit"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "cost-benefit analysis"[All Fields] OR ("costs"[All Fields] AND "benefits"[All Fields]) OR "costs and benefits"[All Fields]) AND ("atrial fibrillation"[mesh]) AND (((rivaroxaban) OR apixaban) OR dabigatran) OR edoxaban)	182
<b>Estratégia no GOOGLE</b>	<b>Resultados</b>
custo-efetividade edoxabana fibrilação atrial	22
custo-efetividade apixabana fibrilação atrial	42
custo-efetividade rivaroxabana fibrilação atrial	48
custo-efetividade dabigatrana fibrilação atrial	48

## RESULTADOS

### Análise das evidências disponíveis

O quadro 2 apresenta os resumos analíticos dos ensaios clínicos incluídos. O quadro 3 apresenta os resumos das revisões sistemáticas de ECR ou de estudos econômicos, feitos no contexto de outros países. O quadro 4, os resumos dos dois estudos econômicos brasileiros. A avaliação da qualidade dos estudos é apresentada nos Quadros 5, 6 e 7.

#### Quadro 2. Características dos ensaios clínicos incluídos

Estudo	Garcia <sup>9</sup>
<b>Objetivo</b>	Avaliar os efeitos do tratamento de apixabana em pacientes AVK-não experientes (que nunca utilizaram AVK) e AVK-experientes (que mudaram de AVK para apixabana),

	comparando com os efeitos de tratamento de varfarina (AVK)
<b>Métodos</b>	Análise de subgrupo do ECR ARISTOTLE, com n= 18.201 participantes, de 1.034 centros clínicos, randomizados para receber varfarina (INR de 2 a 3) (n= 9081) ou apixabana (5 mg via oral duas vezes ao dia) (n= 9120).  Tempo de acompanhamento de 30 meses (2 anos e meio).
<b>Conclusões</b>	Apixabana em AVK-não experientes, comparada à varfarina, promove: <b>similar risco de AVC/ embolismo sistêmico</b> (HR= 0,86 [0,67; 1,11] IC95%) e <b>de morte</b> (HR= 0,91 [0,78; 1,06] IC95%); <b>redução do risco de sangramento maior</b> (HR= 0,73 [0,59; 0,91] IC95%), <b>de sangramento intracraniano</b> (HR= 0,60 [0,38; 0,93] IC95%) e <b>de abandono/ descontinuação do tratamento</b> (HR= 0,87 [0,79; 0,95] IC95%).  Apixabana em AVK-experientes, comparada à varfarina, promove: <b>redução do risco de AVC/ embolismo sistêmico</b> (HR= 0,73 [0,57; 0,95] IC95%) e <b>de sangramento maior</b> (HR= 0,66 [0,55; 0,80] IC95%); <b>redução considerável do risco de sangramento intracraniano</b> (HR= 0,28 [0,17; 0,46] IC95%); <b>similar risco de morte</b> (HR= 0,88 [0,76; 1,03] IC95%) e <b>de abandono/ descontinuação do tratamento</b> (HR= 0,93 [0,85; 1,02] IC95%).
<b>Limitações</b>	Possíveis vieses:  Análises de subgrupo são sujeitas a viés. Taxas de eventos entre AVK-experientes e AVK-não experientes pode ter sido confundida por covariáveis, especialmente devido às diferenças regionais nas proporções de pacientes AVK-experientes recrutados.  O achado que o efeito relativo da apixabana em sangramento intracraniano parece ser mais pronunciado entre pacientes AVK-não experientes pode ser enviesado, pois estes achados são baseados em poucos eventos.
<b>Evidência</b>	4/9
<b>Estudo</b>	<b>Ezekowitz<sup>10</sup></b>
<b>Objetivo</b>	Avaliar os efeitos do tratamento de dabigatrana em pacientes AVK-não experientes (que nunca utilizaram AVK) e AVK-experientes (que mudaram de AVK para dabigatrana), comparando com os efeitos de tratamento de varfarina (AVK)
<b>Métodos</b>	Análise de subgrupo do ECR RE-LY, com n= 18.113 participantes, de 951 centros clínicos em 44 países, randomizados para receber varfarina (INR de 2 a 3) (n= 6022) ou dabigatrana D110 (dose de 110 mg, n= 6015) ou D150 (dose de 150 mg, n= 6075). O paciente AVK experiente foi definido como tendo no mínimo 62 dias de exposição a AVK, sendo que para 33% da população AVK-não experiente (n= 5748), nunca foi prescrito um AVK. Tempo de acompanhamento de 24 meses (2 anos).

Continua na próxima página...

## Quadro 2. Características dos ensaios clínicos incluídos

<b>Estudo</b>	<b>Ezekowitz<sup>10</sup> - continuação</b>
---------------	---

<b>Conclusões</b>	<p>Dabigatrana D110 comparada à varfarina, em AVK-não experientes, <b>promove similar risco de AVC/ embolismo sistêmico</b> (RR= 0,93 [0,70; 1,25] IC95%, p= 0,65), <b>sangramento com risco de vida, acidente vascular cerebral incapacitante e morte</b> (RR= 1,01 [0,86; 1,17] IC95%, p= 0,95), <b>sangramento maior</b> (RR= 0,87 [0,72; 1,07] IC95%, p= 0,19), <b>sangramento gastrointestinal</b> (RR= 1,23 [0,89; 1,68] IC95%, p= 0,20) e <b>infarto do miocárdio</b> (RR= 1,34 [0,86; 2,09] IC95%, p= 0,20); <b>reduz o risco de sangramento intracraniano</b> (RR= 0,27 [0,14; 0,52] IC95%, p&lt; 0,001).</p> <p>Dabigatrana D110 comparada à varfarina, em AVK-experientes, <b>promove similar risco de AVC/ embolismo sistêmico</b> (RR= 0,87 [0,66; 1,15] IC95%, p= 0,32), <b>de sangramento gastrointestinal</b> (RR= 0,96 [0,70; 1,32] IC95%, p= 0,80) e <b>de infarto do miocárdio</b> (RR= 1,27 [0,80; 2,02] IC95%, p= 0,30); <b>reduz o risco de sangramento com risco de vida, acidente vascular cerebral incapacitante e morte</b> (RR= 0,82 [0,70; 0,96] IC95%, p= 0,01), <b>de sangramento maior</b> (RR= 0,74 [0,60; 0,90] IC95%, p= 0,003) e <b>de sangramento intracraniano</b> (RR= 0,32 [0,18; 0,56] IC95%, p&lt; 0,001).</p> <p>Esses desfechos se repetem, quando se compara pacientes que nunca usaram AVK e aqueles que usaram AVK (inclusive menos de 62 dias).</p> <p>Dabigatrana D150 comparada à varfarina, em AVK-não experientes, <b>promove similar risco de sangramento maior</b> (RR= 0,94 [0,77; 1,15] IC95%, p= 0,55), <b>de sangramento com risco de vida, acidente vascular cerebral incapacitante e morte</b> (RR= 0,93 [0,79; 1,09] IC95%, p= 0,38) e <b>de infarto do miocárdio</b> (RR= 1,22 [0,77; 1,92] IC95%, p= 0,40); <b>reduz o risco de AVC/ embolismo sistêmico</b> (RR= 0,63 [0,46; 0,87] IC95%, p= 0,005) e <b>de sangramento intracraniano</b> (RR= 0,46 [0,27; 0,78] IC95%, p= 0,005); <b>umenta o risco de sangramento gastrointestinal</b> (RR= 1,56 [1,15; 2,10] IC95%, p= 0,004)</p> <p>Dabigatrana D150 comparada à varfarina, em AVK-experientes, <b>promove similar risco de sangramento maior</b> (RR= 0,92 [0,76; 1,12] IC95%, p= 0,41) e <b>de infarto do miocárdio</b> (RR= 1,43 [0,91; 2,24] IC95%, p= 0,12); <b>reduz o risco de AVC/ embolismo sistêmico</b> (RR= 0,66 [0,49; 0,89] IC95%, p= 0,007), <b>de sangramento com risco de vida, acidente vascular cerebral incapacitante e morte</b> (RR= 0,80 [0,68; 0,93] IC95%, p= 0,004) e <b>de sangramento intracraniano</b> (RR= 0,40 [0,24; 0,67] IC95%, p&lt; 0,001); <b>umenta o risco de sangramento gastrointestinal</b> (RR= 1,42 [1,06; 1,89] IC95%, p= 0,02).</p> <p>Esses desfechos se repetem, quando se compara pacientes que nunca usaram AVK e aqueles que usaram AVK (inclusive menos de 62 dias).</p>
<b>Limitações</b>	<p>Se as diferenças nos resultados entre pacientes AVK-não experientes e AVK-experientes forem importantes apenas por um curto período de tempo, após o início do tratamento, talvez a duração média relativamente longa da exposição (2 anos) possa ter mascarado as diferenças de curto prazo. As diferenças no controle do INR nos primeiros 6 meses, no grupo tratado, com varfarina sugerem que esse pode ser o caso dos AVK.</p>
<b>Evidência</b>	5/9

Continua na próxima página...

Quadro 2. Características dos ensaios clínicos incluídos

Estudo	O'Donoghue <sup>11</sup>
<b>Objetivo</b>	Avaliar os efeitos do tratamento de edoxabana em pacientes AVK-não experientes (que nunca utilizaram AVK) e AVK-experientes (que mudaram de AVK para edoxabana), comparando com os efeitos de tratamento de varfarina (AVK)
<b>Métodos</b>	<p>Análise de subgrupo do ECR ENGAGE AF-TIMI 48, com n= 21.105 participantes, em vários centros de todos os 5 continentes, que foram randomizados para receber varfarina, edoxabana com dose de 60 mg/1 vez ao dia (alta dose) ou edoxabana com dose de 30 mg/1 vez ao dia (baixa dose).</p> <p>O paciente AVK-experiente foi definido como tendo no mínimo 60 dias de exposição a anticoagulação contínua com AVK. O tempo de acompanhamento foi de 1260 dias (aproximadamente 3,4 anos).</p> <p>Desfechos primários: primeira ocorrência de AVC ou eventos embolismo sistêmico. Desfechos secundários: mortalidade cardiovascular ou mortalidade por todas as causas.</p>
<b>Conclusões</b>	<p>Edoxabana-alta dose comparada à varfarina, em AVK-não experientes, <b>promove redução do risco de AVC/embolismo sistêmico</b> (HR= 0,71 [0,56; 0,90] IC95%), <b>da mortalidade cardiovascular</b> (HR= 0,79 [0,56; 0,90] IC95%), <b>da mortalidade por todas as causas</b> (HR= 0,83 [0,72; 0,96] IC95%), <b>do risco de sangramento maior</b> (HR= 0,80 [0,65; 0,97] IC95%), <b>de sangramento com risco de vida</b> (HR= 0,53 [0,33; 0,85] IC95%) e <b>de hemorragia intracraniana</b> (HR= 0,56 [0,35; 0,88] IC95%), porém <b>tem similar risco de sangramento fatal</b> (HR= 0,53 [0,28; 1,00] IC95%),</p> <p>Edoxabana-baixa dose comparada à varfarina, em AVK-não experientes, <b>promove similar risco de AVC/embolismo sistêmico</b> (HR= 0,92 [0,73; 1,15] IC95%), <b>porém reduz a mortalidade cardiovascular</b> (HR= 0,81 [0,69; 0,96] IC95%), <b>a mortalidade por todas as causas</b> (HR= 0,82 [0,71; 0,95] IC95%), <b>o risco de sangramento maior</b> (HR= 0,49 [0,40; 0,62] IC95%), <b>de sangramento fatal</b> (HR= 0,63 [0,54; 0,73] IC95%), <b>de sangramento com risco de vida</b> (HR= 0,32 [0,18; 0,56] IC95%) e <b>de hemorragia intracraniana</b> (HR= 0,37 [0,22; 0,62] IC95%).</p> <p>Edoxabana-alta dose comparada à varfarina, em AVK-experientes, <b>promove similar risco de AVC/embolismo sistêmico</b> (HR= 1,01 [0,82; 1,24] IC95%), <b>de sangramento fatal</b> (HR= 0,56 [0,31; 1,01] IC95%), <b>similar mortalidade cardiovascular</b> (HR= 0,93 [0,79; 1,09] IC95%) e <b>mortalidade por todas as causas</b> (HR= 0,99 [0,87; 1,13] IC95%), <b>porém reduz o risco de sangramento maior</b> (HR= 0,81 [0,69; 0,95] IC95%), <b>de sangramento com risco de vida</b> (HR= 0,54 [0,37; 0,78] IC95%) e <b>de hemorragia intracraniana</b> (HR= 0,41 [0,27; 0,61] IC95%).</p> <p>Edoxabana-baixa dose comparada à varfarina, em AVK-experientes, <b>umenta o risco de AVC/embolismo sistêmico</b> (HR= 1,31 [1,08; 1,60] IC95%); <b>apresenta similar mortalidade cardiovascular</b> (HR= 0,89 [0,76; 1,05] IC95%) e <b>mortalidade por todas as causas</b> (HR= 0,91 [0,80; 1,04] IC95%); <b>reduz o risco de sangramento maior</b> (HR= 0,52 [0,43; 0,63] IC95%), <b>de sangramento fatal</b> (HR= 0,26 [0,12; 0,56] IC95%), <b>de sangramento com risco de vida</b> (HR= 0,33 [0,21; 0,52] IC95%) e <b>de hemorragia intracraniana</b> (HR= 0,26 [0,16; 0,42] IC95%).</p>

Continua na próxima página...



Quadro 2. Características dos ensaios clínicos incluídos

Estudo	O'Donoghue <sup>11</sup>
Limitações	<p>Há possibilidade de que a interação observada com o tratamento possa ser explicada devido ao acaso.</p> <p>Houve diferenças entre os grupos de AVK-experiente e AVK-não experientes no início do tratamento, quanto a prevalência de raça branca, proporção de idosos, IMC, prevalência de continente de habitação, prevalência de diabetes mellitus, AVC prévio, entre outras variáveis clínicas e demográficas, que podem ser o motivo para as interações apresentadas pelos testes estatísticos, e não o tratamento prévio com AVK ser a causa das diferenças observadas.</p> <p>É importante notar que a aspirina foi mais frequente no início e durante o acompanhamento em pacientes AVK-não experientes. No entanto, como os pacientes tratados com edoxaban e varfarina no grupo AVK-não experiente eram mais propensos a receber aspirina, pode-se antecipar que isso atenuaria parcialmente, em vez de exagerar, a aparente eficácia do edoxabana nesse grupo, comparado ao AVK-experiente.</p>
Evidência	4/9
Estudo	Mahaffey <sup>12</sup>
Objetivo	Determinar a eficácia e segurança de rivaroxabana, comparada a varfarina, em pacientes AVK-não experientes e AVK-experientes.
Métodos	Análise de subgrupo do ECR ROCKET AF, com n= 14.264 participantes, em 1178 centros em 45 países, que foram randomizados para receber varfarina ou rivaroxabana. O paciente AVK-experiente foi definido como tendo no mínimo 6 semanas de terapia com AVK. O tempo de acompanhamento foi de 1260 dias (aproximadamente 3,4 anos).
Conclusões	<p>Rivaroxabana comparada à varfarina, em AVK-experientes <b>tem similar risco de AVC/embolismo sistêmico</b> (HR= 0,94 [0,75; 1,18] IC95%), <b>de infarto do miocárdio</b> (HR= 0,76 [0,56; 1,02] IC95%), <b>similar mortalidade por todas as causas</b> (HR= 0,89 [0,76; 1,03] IC95%) e <b>mortalidade cardiovascular</b> (HR= 0,88 [0,73; 1,07] IC95%), <b>similar risco de sangramento maior</b> (HR= 1,19 [0,99; 1,43] IC95%), <b>de sangramento fatal</b> (HR= 0,60 [0,31; 1,16] IC95%), e <b>de hemorragia intracraniana</b> (HR= 0,75 [0,46; 1,20] IC95%).</p> <p>Rivaroxabana comparada à varfarina, em AVK-não experientes <b>tem similar risco de AVC/embolismo sistêmico</b> (HR= 0,81 [0,61; 1,03] IC95%), <b>de infarto do miocárdio</b> (HR= 1,29 [0,86; 1,93] IC95%), <b>similar mortalidade por todas as causas</b> (HR= 0,97 [0,82; 1,15] IC95%) e <b>mortalidade cardiovascular</b> (HR= 1,00 [0,81; 1,23] IC95%), <b>similar risco de sangramento maior</b> (HR= 0,86 [0,69; 1,07] IC95%); <b>porém há redução do risco de sangramento fatal</b> (HR= 0,42 [0,22; 0,80] IC95%) e <b>de hemorragia intracraniana</b> (HR= 0,59 [0,36; 0,96] IC95%).</p>
Limitações	Observa-se que, nos AVK-experientes, há aparente aumento do risco de sangramento maior, aparentes reduções do risco de sangramento fatal, de hemorragia craniana e de infarto do miocárdio, além de aparente redução da mortalidade por todas as causas e mortalidade cardiovascular. Porém, o intervalo de confiança demonstra que os valores de HR para cada um desses desfechos não são confiáveis, assim as diferenças entre grupos não são estatisticamente significativas. Talvez o estudo tenha baixo poder estatístico (menor que 80%) e inaceitável valor de erro beta (acima de 20%), por isto os valores não foram estatisticamente significativos. Se for este o caso, é possível que existam diferenças reais na população, mas que não foram encontradas pelo estudo.
Evidência	4/9



Quadro 3. Características das revisões sistemáticas incluídas

Estudo	Hellfritsch <sup>13</sup>
Objetivo	Resumir as evidências disponíveis da vida real sobre a eficácia e segurança dos DOACs vs. AVK em pacientes com FANV que já utilizaram AVK.
Métodos	Revisão sistemática de 8 estudos coorte (observacionais), realizados na Dinamarca, França e EUA, sobre Dabigatrana, com n= 121.486 participantes, e Rivaroxabana, com n= 54.609 participantes.
Conclusões	<p><b>Dabigatrana em substituição à varfarina, comparada à varfarina, promove: risco aumentado de AVC isquêmico</b> (HR<sub>ca</sub>= 1,61 [1,19; 2,19] IC95%, I<sup>2</sup>= 65% p=0,013, com heterogeneidade substancial), <b>de IAM</b> (HR<sub>ca</sub>= 1,29 [1,10; 1,52] IC95%, I<sup>2</sup>= 0% p= 0,927, com heterogeneidade insignificante) <b>e de sangramento gastrointestinal</b> (HR<sub>ca</sub>= 1,63 [1,36; 1,94] IC95%, I<sup>2</sup>= 30% p= 0,234, com heterogeneidade insignificante); <b>redução considerável do risco de sangramento intracraniano</b> (HR<sub>ca</sub>= 0,45 [0,32; 0,64] IC95%, I<sup>2</sup>= 0% p= 0,765, com heterogeneidade insignificante).</p> <p><b>Rivaroxabana em substituição à varfarina, comparada à varfarina, promove: risco similar de AVC isquêmico</b> (HR<sub>ca</sub>= 1,02 [0,81; 1,28] IC95%, I<sup>2</sup>= 0% p=0,334, com heterogeneidade insignificante), <b>de IAM</b> (HR<sub>ca</sub>= 1,02 [0,78; 1,32] IC95%, I<sup>2</sup>= 8% p= 0,298, com heterogeneidade insignificante), <b>de qualquer sangramento</b> (HR= 1,11 [0,74; 1,66] IC95%), <b>sangramento intracraniano</b> (HR= 1,04 [0,66; 1,65] IC95%); <b>risco aumentado de sangramento gastrointestinal</b> (HR= 1,55 [1,32; 1,83] IC95%).</p>
Limitações	<p>Autores ressaltam que os estudos observacionais de vida real, com usuários de anticoagulantes orais AVK-experientes, podem ter seus resultados confundidos pelo motivo da troca de AVK para DOAC.</p> <p>RS com metanálises foi baseada apenas em evidências de estudos observacionais, que não são tão confiáveis quanto as de estudos experimentais, devido ao viés de confusão (outras variáveis independentes, não consideradas na análise, podem ser responsáveis pela mudança na variável dependente).</p> <p>A validade das estimativas combinadas das metanálises pode ser limitada por importantes diferenças clínicas e metodológicas entre os estudos.</p> <p>A maioria dos estudos incluídos foi sobre dabigatrana, e foram realizados na Escandinávia ou nos Estados Unidos.</p>
Evidência	9/11

Continua na próxima página...

Quadro 3. Características das revisões sistemáticas incluídas

Estudo	Ntaios <sup>14</sup>
<b>Objetivo</b>	Atualizar uma revisão sistemática com metanálise de ensaios clínicos que comparam DOACs e varfarina, para investigar eficácia e segurança de DOACs para prevenção secundária de AVC em pacientes com FANV (AVCi ou AIT prévios)
<b>Métodos</b>	Revisão sistemática e metanálise de análises de subgrupo do 4 ECR de DOACs: ROCKET-AF (n= 7468) para rivaroxabana, ENGAGE (n= 5973) para edoxabana, RELY (n= 3623) para dabigatrana, e ARISTOTLE (n= 3436) para apixabana.
<b>Conclusões</b>	<p>Em pacientes com FANV e episódios prévios de AVC ou AIT:</p> <p>A <b>apixabana</b>, comparada à <b>varfarina</b>, promove: <b>risco similar de AVC ou embolismo sistêmico</b> (OR= 0,76 [0,56; 1,03] IC95%), <b>de morte cardiovascular</b> (OR= 0,97 [0,70; 1,35] IC95%), <b>de morte por qualquer causa</b> (OR= 0,88 [0,69; 1,12] IC95%); <b>reduz o risco de AVC</b> (OR= 0,71 [0,52; 0,97] IC95%), <b>de AVC hemorrágico</b> (OR= 0,42 [0,23; 0,77] IC95%), <b>de sangramento maior</b> (OR= 0,74 [0,55; 0,99] IC95%) e <b>de sangramento intracraniano</b> (OR= 0,44 [0,24; 0,68] IC95%).</p> <p>A <b>dabigatrana</b>, comparada à <b>varfarina</b>, promove: <b>risco similar de AVC ou embolismo sistêmico</b> (OR= 0,75 [0,52; 1,09] IC95%), <b>de AVC</b> (OR= 0,76 [0,52; 1,13] IC95%), <b>de morte cardiovascular</b> (OR= 1,01 [0,72; 1,42] IC95%), <b>de morte por qualquer causa</b> (OR= 0,98 [0,74; 1,29] IC95%) e <b>de sangramento maior</b> (OR= 1,02 [0,76; 1,36] IC95%); <b>reduz o risco de AVC hemorrágico</b> (OR= 0,31 [0,14; 0,70] IC95%) e <b>de sangramento intracraniano</b> (OR= 0,43 [0,24; 0,79] IC95%).</p> <p>A <b>edoxabana</b>, comparada à <b>varfarina</b>, promove: <b>risco similar de AVC ou embolismo sistêmico</b> (OR= 0,86 [0,67; 1,10] IC95%), <b>de AVC</b> (OR= 0,87 [0,67; 1,12] IC95%) e <b>de sangramento maior</b> (OR= 0,82 [0,65; 1,04] IC95%); <b>reduz o risco de AVC hemorrágico</b> (OR= 0,53 [0,30; 0,94] IC95%), <b>de morte cardiovascular</b> (OR= 0,77 [0,62; 0,96] IC95%), <b>de morte por qualquer causa</b> (OR= 0,82 [0,68; 0,99] IC95%) e <b>de sangramento intracraniano</b> (OR= 0,57 [0,36; 0,90] IC95%).</p> <p>A <b>ribaroxabana</b>, comparada à <b>varfarina</b>, promove: <b>risco similar de AVC ou embolismo sistêmico</b> (OR= 0,94 [0,77; 1,17] IC95%), <b>de AVC</b> (OR= 0,98 [0,79; 1,22] IC95%), <b>de AVC hemorrágico</b> (OR= 0,73 [0,42; 1,25] IC95%), <b>de morte cardiovascular</b> (OR= 0,98 [0,80; 1,20] IC95%), <b>de morte por qualquer causa</b> (OR= 0,97 [0,82; 1,14] IC95%), <b>de sangramento maior</b> (OR= 0,96 [0,78; 1,19] IC95%) e <b>de sangramento intracraniano</b> (OR= 0,73 [0,47; 1,13] IC95%).</p>
<b>Limitações</b>	A RS não avaliou a qualidade dos ECR incluídos. A metanálise (não incluída aqui) tem as seguintes limitações: diferenças na seleção e critérios dos quatro principais ensaios, variações nas definições de comorbidades e resultados, na duração do acompanhamento. A proporção de tempo de pacientes tratados varfarina dentro da faixa terapêutica do INR também variou.
<b>Evidência</b>	7/11

Continua na próxima página...

Quadro 3. Características das revisões sistemáticas incluídas

Estudo	Pinyol <sup>15</sup>
Objetivo	Realizar uma revisão sistemática da literatura de avaliações econômicas com apixabana para prevenção de AVC em pacientes com FANV.
Métodos	Revisão sistemática de 26 estudos de custo-utilidade, que usaram modelo de Markov. Os cenários dos estudos foram na Europa (69%), EUA (23%), Austrália (4%) e América Latina (4%).
Conclusões	<p>Nesta revisão, apenas na Holanda, EUA e Reino Unido houveram dois ou mais estudos econômicos realizados que eram discordantes entre si.</p> <p><b>Apixabana</b> versus varfarina:          Foi custo efetiva, com incremento de custo: Argentina, Eslovênia, Bélgica, Holanda (2 estudos), França, Noruega, Reino Unido, EUA (3 estudos), Austrália, Itália (2 estudos, um deles considerou CHADS2 ≤ 1, = 2 e &gt; 3).          Não foi custo efetiva em: Suíça, Alemanha e um dos estudos no Reino Unido.</p> <p><b>Dabigatrana</b> versus varfarina:          Foi custo efetiva, com incremento de custo: Eslovênia, Bélgica, 1 estudo na Holanda, 1 estudo no Reino Unido, 1 dos estudos nos EUA, Noruega (dose de 110 mg 2x), 1 dos estudos na Itália (CHADS2 ≤ 1, = 2 e &gt; 3).          Não foi custo efetiva em: França, Alemanha, 1 dos estudos nos EUA.</p> <p><b>Edoxabana</b> versus varfarina: apenas 1 estudo          Foi custo efetiva, com incremento de custo: Eslovênia.</p> <p><b>Rivaroxabana</b> versus varfarina:          Foi custo efetiva, com incremento de custo: Bélgica, Noruega, Itália (CHADS2 = 2 e &gt; 3), 1 estudo nos EUA.          Não foi custo efetiva em: Eslovênia, 1 estudo na Holanda, 1 dos estudos no Reino Unido, 1 dos estudos nos EUA, na Itália (CHADS2 ≤ 1), França, Alemanha.</p>
Limitações	<p>O grau de incerteza é uma importante limitação à análise de custo-efetividade de apixabana.</p> <p>Os estudos selecionados diferem em modelos econômicos, perspectivas de estudo, comparadores, preços de medicamentos, apresentação de resultados e, principalmente, nos valores de LDAP.</p> <p>Estudos comparando apixabana, dabigatrana e rivaroxabana são baseados em estudos e ensaios que usam populações diferentes sem risco basal semelhante, portanto, a relação custo-benefício de diferentes DOACs versus varfarina pode variar em um modelo dependendo da linha de base, o risco específico do paciente para AVC e sangramento.</p> <p>A perspectiva do pagador foi usada na maioria dos estudos, excluindo custos que não sejam custos médicos diretos das análises; se a perspectiva social tivesse sido incorporada na relação custo-efetividade análise, os resultados provavelmente teriam sido diferentes.</p> <p>Todos os modelos publicados utilizam um caso base de um indivíduo de 70 anos com FA. Dada a necessidade de anticoagulação para os pacientes de diferentes idades, seria necessário construir modelos em que as características do caso base fossem obtidos a partir do mundo real.</p>
Evidência	8/11

Continua na próxima página...

Quadro 3. Características das revisões sistemáticas incluídas

Estudo	Ferreira <sup>16</sup>
Objetivo	Realizar uma revisão sistemática dos estudos de custo-efetividade dos DOACs para prevenção de AVC na FANV.
Métodos	O estudo AFFORD foi uma revisão sistemática de estudos econômicos, que utilizaram modelo de Markov. A pesquisa identificou 27 estudos, 18 com dabigatrana, três com apixabana, dois com rivaroxabana e quatro com pelo menos dois desses medicamentos. A qualidade dos estudos foi avaliada através da escala QHES (quality of health economic studies).
Conclusões	<p><b>Apixabana</b> versus varfarina: Foi custo efetiva, com incremento de custo: EUA (4 estudos), Canadá.</p> <p><b>Dabigatrana</b> versus varfarina: Foi custo efetiva, com incremento de custo, em: Reino Unido (1 estudo), Canadá (3 estudos), Espanha, EUA (4 estudos), Dinamarca, China, Bélgica, Suécia, Suíça, Grécia, Portugal. Não foi custo efetiva em: EUA (2 estudos), Reino Unido (1 estudo)</p> <p><b>Rivaroxabana</b> versus varfarina: Foi custo efetiva, com incremento de custo: EUA (2 estudos), Bélgica, Canadá (1 estudo). Não foi custo efetiva em: Canadá (1 estudo).</p> <p>O estudo AFFORD conclui que os DOACs são custo-efetivos em comparação com AVK, apesar de o seu elevado custo. Nos estudos que avaliam os 3 medicamentos supramencionados, a apixabana sempre era mais custo-efetiva, com menor incremento de custor por AVAQ ganho.</p>
Limitações	<p>Comparações indiretas entre os novos ACO devem ser encaradas com reserva devido às diferentes metodologias utilizadas nos ensaios clínicos de eficácia e segurança.</p> <p>Os estudos economicos tem medotologias diferentes, que não seguem padronização internacional, pois não existem guias internacionais que padronizam a execução de análises econômicas.</p> <p>Alguns autores dos estudos incluídos nesta revisão sistemática são funcionários dos laboratórios de onde são oriundos os fármacos estudados.</p>
Evidência	6/11

Quadro 4. Características dos estudos econômicos incluídos

Estudo	Castro Jr. <sup>17</sup>	Chevrand <sup>18</sup>
<b>Objetivo</b>	Determinar a RCEI da rivaroxabana comparada a varfarina na prevenção de AVC em idosos com FANV, na perspectiva do SUS no Brasil.	Comparar a razão custo-efetividade da dabigatrana em relação à varfarina sódica, na prevenção de morte causada por eventos embólicos clinicamente relevantes relacionados ao tratamento da FA no Brasil
<b>Métodos</b>	<p>Foi realizada RS de estudos de custo-efetividade que avaliaram a rivaroxabana comparada a varfarina e outros NOACs na prevenção do AVC na FANV. Também foi realizado um estudo econômico.</p> <p>Pelo modelo de Markov, foram avaliados custos e desfechos de utilidade (AVAQ) em uma coorte hipotética de pacientes acima de 65 com CHADS2 <math>\geq 2</math> e sem contraindicações para anticoagulação.</p> <p>O LDAP foi calculado com valor 3x PIB brasileiro em 2015: R\$ 86.628,00/ AVAQ.</p>	<p>Dados clínicos de RS e ECR comparando a Varfarina e Dabigatrana na FANV.</p> <p>A análise de sensibilidade determinística multivariada foi realizada através do Diagrama de Tornado. Foi admitida variação de 30% para as variáveis de probabilidade e 70% para as variáveis de custos.</p> <p>Nesta análise foi utilizado o TreeAge Pro 2011. A ICER foi gerada a partir da simulação de Monte Carlo.</p> <p>O LDAP foi calculado 3x PIB em 2013: R\$ 72.000,00/ AVAQ.</p>
<b>Conclusões</b>	<p>Varfarina: RCE = R\$ 390,48/ AVAQ.</p> <p>Rivaroxabana: RCE = R\$ 1.405,62/ AVAQ, RCEI = R\$ 206.816,45/ AVAQ.</p> <p>Rivaroxabana não foi considerada custo-efetiva para o contexto do SUS, em substituição à varfarina, para tratamento de FANV, pois o valor de RCEI está bem acima do LDAP na realidade brasileira.</p>	<p>Varfarina: RCE = R\$ 344,11/ AVAQ.</p> <p>Dabigatrana: RCE = R\$ 7132,49/ AVAQ, RCEI = R\$ 376.957,96/ AVAQ.</p> <p>Dabigatrana não foi considerada custo-efetiva para o contexto do SUS, em substituição à varfarina, para tratamento de FANV, pois o valor de RCEI está bem acima do LDAP na realidade brasileira.</p>
<b>Limitações</b>	<p>Probabilidades dos eventos foram derivadas principalmente de um único ECR, o ROCKET AF com um tempo de seguimento curto (2 a 3 anos), ideal seria a efetividade do mundo real.</p> <p>Partiu-se do pressuposto que o RNI dos pacientes em uso de varfarina encontrava-se dentro da faixa terapêutica do estudo ROCKET AF. No mundo real este tempo varia muito e isto pode ter impactado os resultados por superestimar a efetividade da varfarina.</p> <p>Outra limitação foi pressupor que todos os pacientes em ambas as opções de tratamento tinham a mesma taxa de aderência.</p>	<p>Foram utilizados como dados de evento embólico os resultados de Embolia Pulmonar do estudo clínico RE-LY, mesmo não sendo este o principal evento embólico relacionado à FANV.</p> <p>Não foram considerados os dados de embolia sistêmica ou AVE, uma vez que os resultados destes foram apresentados como evento composto e que poderiam englobar eventos de magnitude distintos.</p> <p>Outra limitação foi a assunção do LDAP 3x o PIB per capita brasileiro, já que o Brasil não tem estudos próprios para tal definição.</p>
<b>Evidência</b>	99/100	88/100



Quadro 5. Avaliação da qualidade da evidência dos ensaios clínicos incluídos

Ensaio clínico	Delphi List - Item									
	1a	1b	2	3	4	5	6	7	8	#Sim
Garcia <sup>9</sup>	N	N	S	S	N	N	N	S	S	4
Ezekowitz <sup>10</sup>	N	N	S	S	S	N	N	S	S	5
O'Donoghue <sup>11</sup>	N	N	S	S	N	N	N	S	S	4
Mahaffey <sup>12</sup>	N	N	S	S	N	N	N	S	S	4

Legenda: N: não; S: sim; # Sim: número de sim.

Quadro 6. Avaliação da qualidade da evidência das revisões sistemáticas incluídas

Revisão sistemática	AMSTAR Item											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	#Sim
Hellfritsch <sup>13</sup>	S	N	S	N	S	S	S	S	S	S	S	9
Ntaios <sup>14</sup>	S	S	S	N	N	S	S	N	S	N	S	7
Pinyol <sup>15</sup>	S	S	S	N	S	S	S	S	NA	NA	S	8
Ferreira <sup>16</sup>	S	S	S	N	N	S	S	N	NA	NA	S	6

Legenda: N: não; NA: não se aplica; S: sim; # Sim: número de sim.

Quadro 7. Avaliação da qualidade da evidência dos estudos econômicos incluídos

Estudo econômico	QHES checklist																
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	Total
Castro Jr. <sup>17</sup>	7	4	8	0	9	6	5	7	8	6	7	8	7	6	8	3	99
Chevrand <sup>18</sup>	7	0	8	0	9	6	5	0	8	6	7	8	7	6	8	3	88

## DISCUSSÃO

### Síntese dos resultados

Não foram encontradas RS que comparassem DOACS e varfarina para prevenção de AVC em pacientes com FANV e histórico prévio de desfechos adversos, como sangramento maior ou sangramento intracraniano.

Conforme RS<sup>14</sup>, para prevenção secundária de AVC em pessoas com FANV e histórico prévio de AVC, a apixabana é a melhor opção, pois é mais eficaz que a varfarina para prevenir AVC de qualquer tipo, além de ser mais segura, com redução do risco de sangramento maior e sangramento intracraniano. Já os outros DOACs demonstraram a mesma eficácia e segurança que a varfarina, pois os riscos são similares entre os grupos que sofreram as intervenções.

Os ensaios clínicos<sup>9-12</sup> que analisam os efeitos de DOACs, comparados à varfarina, em pacientes que fizeram anticoagulação prévia com varfarina, por pelo menos dois meses de tratamento, demonstram que apixabana é mais eficaz e segura que varfarina, pois reduz o risco de AVC, sangramento intracraniano e sangramento maior<sup>9</sup>. Também dabigatrana é mais eficaz e segura que varfarina<sup>10</sup>. Já Edoxabana tem similar eficácia, com maior segurança<sup>11</sup>, e rivaroxabana tem a mesma eficácia e segurança que varfarina<sup>12</sup>. Portanto, para pacientes que já estiveram em anticoagulação com varfarina, trocar para apixabana ou dabigatrana pode ser vantajoso, pois são mais eficazes e seguros em pacientes previamente anticoagulados.

Os estudos econômicos internacionais<sup>15,16</sup>, em sua maioria, consideraram o tratamento com apixabana, dabigatrana ou rivaroxabana como custo-efetivo, porém promove aumento de custos para o sistema de saúde, nas realidades de vários países da Europa e América do Norte, inclusive em países com economia parecida com a do Brasil, como Argentina, Eslovênia, Grécia e China. Os estudos brasileiros,<sup>17,18</sup> cujo cenário era o SUS, consideraram a dabigatrana e rivaroxabana como não sendo custo-efetivas. Todos esses estudos avaliaram os DOACs, comparados a varfarina, como primeira linha terapêutica para prevenção primária e secundária de AVCi em FANV. Não foram encontrados estudos econômicos específicos que avaliassem pacientes com FANV e histórico prévio de AVC, sangramento maior ou sangramento intracraniano, migrando de varfarina para DOAC, em um contexto de uso como segunda linha terapêutica.

As evidências disponíveis sugerem que pode ser vantajoso migrar de varfarina para apixabana ou dabigatrana, para o tratamento de pacientes previamente anticoagulados com varfarina, que sofreram AVCi ou reações adversas como sangramento maior, sangramento intracraniano,

pois esses dois anticoagulantes são mais eficazes e seguros. Possivelmente esses dois medicamentos poderiam ser usados, em PCDT do SUS, como segunda linha de tratamento na FANV, especificamente para os casos supracitados.

Em países com realidade econômica parecida com a do Brasil, esses dois medicamentos eram custo-efetivos. Uma análise econômica, na perspectiva do SUS, pode ser necessária, para demonstrar diretamente a custo-efetividade para a realidade brasileira, no uso como segunda linha terapêutica.

### **Projeção de gastos para Goiás**

No período de 2013 a 2019 foram mais de 500 solicitações de um DOAC à SES, via judicial ou pré-judicial (via acordo com o Ministério Público de Goiás).

Para estimar os gastos diretos para a SES-GO, caso padronize a apixabana ou a dabigatrana na FANV, para prevenção de AVCi e outros eventos embólicos, como segunda linha, nos casos de pacientes com uso prévio de varfarina e desfechos adversos, como AVCi sangramento intracraniano ou sangramento maior (inclusive intracraniano), foi realizada a análise, apresentada a seguir.

Considerando que:

- A prevalência no Brasil de FANV é estimada em 0,5 a 1%<sup>22</sup>;
- A população goiana era de 7.009.383 habitantes em 2019, conforme o mapa da saúde de Goiás;
- A indicação de ACO para pessoas com FANV provavelmente varia de 50,56% a 95,7% da população — conforme um estudo britânico<sup>23</sup>, 57,0% da população com FANV tem CHADS<sub>2</sub> score  $\geq 2$ , e nesse grupo, 11,3% tem contraindicação para anticoagulação, assim, 50,56% da população com FANV tem indicação de ser submetida a tratamento de ACO para prevenção de AVC<sup>23</sup>; conforme um estudo brasileiro<sup>22</sup>, realizado em Porto Alegre, aproximadamente 87% a 95,7% dos pacientes com FANV tinha indicação para tratamento de ACO, por apresentar CHADS<sub>2</sub> e CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc com escores  $\geq 2$ ;
- Portanto, em Goiás, a população com FANV que tem indicação para ACO varia entre

17.720 a 67.080 pessoas.

- Nos estudos clínicos de DOACS<sup>9-12</sup>, as taxas de AVC e embolismo sistêmico, um dos desfechos adversos para o paciente anticoagulado, variaram de 1,47% a 2,87% ao ano entre pessoas em uso de varfarina. Já as taxas de sangramento maior, outro desfecho adverso indesejado, variaram de 2,96% a 3,72% ao ano entre pacientes em uso de varfarina. A taxa de infarto do miocárdio variou de 0,67% a 1,35% ao ano.
- Já que as pessoas sofrem os desfechos adversos e considerando os dados supracitados, cerca de 5,1% a 7,94% da população em uso de varfarina é elegível para trocar de anticoagulante.
- Desta maneira, multiplicando o valor da estimativa de população goiana com FANV que tem indicação para ACO pelos valores das proporções de população elegível para mudança de varfarina para DOACs, estima-se que há de 904 a 5.326 pacientes elegíveis em Goiás.
- No grande estudo britânico<sup>23</sup>, numa população com FANV elegível para uso de ACO (n= 132.099 pacientes), apenas 54,7% era tratada com ACO, o restante tinha contraindicação para anticoagulação ou usava antiplaquetários. No estudo brasileiro<sup>22</sup>, com 242 pacientes elegíveis para ACO, apenas 37,6% usavam essa medicação, porém os autores atribuem isto à não prescrição médica ou falta de acesso ao tratamento.
- Considerando essas proporções de uso de ACO anteriormente citadas, a estimativa da população elegível para mudar de varfarina para DOACs pode ser de 340 a 5.326 pacientes em Goiás.
- Conforme as evidências científicas anteriormente discutidas, apenas apixabana e dabigatrana seriam as medicações de escolha para substituir a varfarina, para os casos de pacientes com FANV anticoagulados que sofreram desfechos adversos (AVCi, sangramento intracraniano, sangramento maior ou IAM).
- O custo anual de aquisição de apixabana para o Governo de Goiás, considerando o preço máximo da CMED em 2019, com IMCS de 17,5%, é de R\$ 2.625,81. Se o Governo de Goiás conseguir um abatimento do ICMS e um desconto de 50% sobre o preço máximo, o custo anual é de R\$ 1.089,71.
- O custo anual de aquisição de dabigatrana para o Governo de Goiás, considerando o

preço máximo da CMED em 2019, com IMCS de 17,5%, é de R\$ 2.628,85. Se o Governo de Goiás conseguir um abatimento do ICMS e um desconto de 50% sobre o preço máximo, o custo anual é de R\$ 1.090,99.

- Para chegar ao custo anual, multiplicou-se o número da população elegível pelo custo anual de aquisição do medicamento.

Então, os gastos anuais para a SES-GO, com a aquisição da dabigatrana, seriam de R\$ 370.711,15 a R\$ 5.810.760,84, para compra com abatimento do ICMS e um desconto de 50% sobre o preço máximo. Para compra com preço máximo e IMCS de 17,5%, o custo anual seria de R\$ 893.265,76 a R\$ 14.001.611,96. Os gastos anuais para a SES-GO, com a aquisição da apixabana, seriam de R\$ 370.276,22 a R\$ 5.803.943,39, para compra com abatimento do ICMS e um desconto de 50% sobre o preço máximo. Para compra com preço máximo e IMCS de 17,5%, o custo anual seria de R\$ 892.232,79 a R\$ 13.985.420,51.

## CONCLUSÃO

No SUS, a varfarina é a única opção terapêutica de anticoagulantes para FANV, mesmo para os casos de falha terapêutica ou com reações adversas graves. Outras opções terapêuticas para esses casos poderiam ser ofertadas no SUS, com a criação de PCDTs estabelecendo tratamento de primeira, segunda, terceira linha, etc, a fim de atender às diversas situações clínicas possíveis.

A apixabana e a dabigatrana, para pacientes com FANV que foram tratados previamente com varfarina, demonstraram-se mais eficazes e seguras que a varfarina para prevenção primária e secundária de AVC isquêmico. Em pessoas com FANV que sofreram AVC, a apixabana é eficaz e segura para prevenção secundária de AVC.

Não há estudos econômicos nacionais ou internacionais que compararam DOACs e varfarina para casos de FANV com reações adversas graves ao uso de AVKs ou com falha terapêutica. As revisões sistemáticas de estudos econômicos internacionais, incluídas neste estudo, apontam que a maioria dos DOACs é custo-efetiva como primeira linha terapêutica para FANV, porém aumentam custos para o sistema de saúde.



Os estudos econômicos brasileiros da rivaroxabana e dabigatrana indicam que esses medicamentos não são custo-efetivos para serem utilizados como primeira linha terapêutica no tratamento da FANV para prevenção primária de AVC. Porém, não há estudos brasileiros para o uso de qualquer um dos DOACS como segunda linha terapêutica.

A realização desses estudos econômicos nacionais para essa situação clínica seria importante para aumentar a confiança dos gestores do SUS em tomar a decisão de incorporar a apixabana e dabigatrana como segunda linha terapêutica. Porém, mesmo sem análise de custo-utilidade, esses dois medicamentos poderiam ser incorporados pelo Ministério da Saúde, ou mesmo pela SES-GO, já que não há outras opções terapêuticas disponíveis no SUS para os casos de FANV com falha terapêutica da varfarina ou com reações adversas graves ao seu uso. Para esses casos, a conduta clínica usual é a mudança do anticoagulante, principalmente porque estes pacientes poderiam apresentar desfechos extremamente desfavoráveis, dentre eles ocorrência de evento tromboembólico, sangramento intracraniano, sangramento maior e morte.

## **DECLARAÇÃO DE POTENCIAIS CONFLITOS DE INTERESSES**

Aurélio não tem vínculo com indústria farmacêutica ou com empresas privadas de serviços de saúde. Não participa de projetos de pesquisa de ensaios clínicos de medicamentos.

Wattusy não tem vínculo com indústria farmacêutica. Não participa de projetos de pesquisa de ensaios clínicos de medicamentos.

## **REFERÊNCIAS**

1. Magalhães L, Figueiredo M, Cintra F, Saad E, Kuniyishi R, Teixeira R, et al. II Diretrizes brasileiras de fibrilação atrial. *Arq Bras Cardiol*. 2016;106(4):1–16.
2. Zulkifly H, Lip GYH, Lane DA. Epidemiology of atrial fibrillation. *Int J Clin Pract* [Internet]. 2018 Mar [cited 2019 Sep 4];72(3):e13070. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29493854>
3. Bruins Slot KM, Berge E. Factor Xa inhibitors versus vitamin K antagonists for preventing cerebral or systemic embolism in patients with atrial fibrillation. *Cochrane database Syst Rev* [Internet]. 2018 [cited 2019 Sep 4];3(3):CD008980. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29509959>

4. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med.* 2007;146(12):857–67.
5. January CT, Wann LS, Calkins H, Chen LY, Cigarroa JE, Cleveland JC, et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society in Collaboration With the Society of Thoracic Surgeons. *Circulation* [Internet]. 2019 Jul 9 [cited 2019 Sep 5];140(2):e125–51. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0000000000000665>
6. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* [Internet]. 2016 Oct 7 [cited 2019 Sep 5];37(38):2893–962. Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/article-lookup/doi/10.1093/eurheartj/ehw210>
7. Verdecchia P, Angeli F, Aita A, Bartolini C, Reboldi G. Why switch from warfarin to NOACs? *Intern Emerg Med.* 2016;11(3):289–93.
8. Silva MT, Silva EN Da, Barreto JOM. Rapid response in health technology assessment: A Delphi study for a Brazilian guideline. *BMC Med Res Methodol.* 2018;18(1):1–7.
9. Garcia DA, Wallentin L, Lopes RD, Thomas L, Alexander JH, Hylek EM, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation according to prior warfarin use: Results from the Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation trial. *Am Heart J* [Internet]. 2013;166(3):549–58. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2013.05.016>
10. Ezekowitz MD, Wallentin L, Connolly SJ, Parekh A, Chernick MR, Pogue J, et al. Dabigatran and warfarin in vitamin K antagonist-naïve and -experienced cohorts with atrial fibrillation. *Circulation.* 2010;122(22):2246–53.
11. O'Donoghue ML, Ruff CT, Giugliano RP, Murphy SA, Grip LT, Mercuri MF, et al. Edoxaban vs. Warfarin in Vitamin K antagonist experienced and naïve patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2015;36(23):1470–7.
12. Mahaffey KW, Wojdyla D, Hankey GJ, White HD, Nessel CC, Piccini JP, et al. Clinical outcomes with rivaroxaban in patients transitioned from vitamin K antagonist therapy: A subgroup analysis of a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2013 Jun 18;158(12):861–8.
13. Hellfritzsch M, Adelborg K, Damkier P, Paaske Johnsen S, Hallas J, Pottegård A, et al. Effectiveness and safety of direct oral anticoagulants in atrial fibrillation patients switched from vitamin K antagonists: A systematic review and meta-analysis. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* [Internet]. 2019 Jul 16 [cited 2019 Sep 4];bcpt.13283. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/bcpt.13283>

14. Ntaios G, Papavasileiou V, Diener HC, Makaritsis K, Michel P. Nonvitamin-K-antagonist oral anticoagulants versus warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischemic attack: An updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Stroke*. 2017;12(6):589–96.
15. Pinyol C, Cepeda JM, Roldan I, Roldan V, Jimenez S, Gonzalez P, et al. A Systematic Literature Review on the Cost-Effectiveness of Apixaban for Stroke Prevention in Non-valvular Atrial Fibrillation. *Cardiol Ther*. 2016;5(2):171–86.
16. Ferreira J, Mirco A. Revisão sistemática das análises custo-efetividade dos novos anticoagulantes orais na prevenção do acidente vascular cerebral na fibrilhação auricular. *Rev Port Cardiol*. 2015 Mar 1;34(3):179–91.
17. Castro Júnior JR. Custo-utilidade da rivaroxabana comparada a varfarina na prevenção do acidente vascular cerebral na fibrilação atrial não valvar no Sistema Único de Saúde [Internet]. [Juiz de Fora]: Universidade Federal de Juiz de Fora; 2016 [cited 2019 Dec 5]. Available from: <https://repositorio.ufjf.br/jspui/handle/ufjf/6337>
18. Chevrand WP. Avaliação da custo efetividade da dabigatrana na fibrilação atrial [Internet]. [Rio de Janeiro]: Instituto Nacional de Cardiologia; 2015. Available from: <http://www.mestradoinc.com.br/wp-content/uploads/2019/01/AVALIAÇÃO-DA-CUSTO-EFETIVIDADE-DA-DABIGATRANA-NA-FIBRILAÇÃO-ATRIAL.pdf>
19. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol* [Internet]. 2007 Dec 15 [cited 2019 Sep 30];7(1):10. Available from: <https://bmcmmedresmethodol.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2288-7-10>
20. Verhagen AP, De Vet HCW, De Bie RA, Kessels AGH, Boers M, Bouter LM, et al. The Delphi list: A criteria list for quality assessment of randomized clinical trials for conducting systematic reviews developed by Delphi consensus. *J Clin Epidemiol*. 1998;51(12):1235–41.
21. Chiou C-F, Hay JW, Wallace JF, Bloom BS, Neumann PJ, Sullivan SD, et al. Development and Validation of a Grading System for the Quality of Cost-Effectiveness Studies. *Med Care* [Internet]. 2003 Jan [cited 2019 Sep 30];41(1):32–44. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12544542>
22. Bartholomay E, Polli I, Borges AP, Kalil C, Arroque A, Kohler I, et al. Prevalence of oral anticoagulation in atrial fibrillation. *Clinics*. 2014;69(9):615–20.
23. Cowan C, Healicon R, Robson I, Long WR, Barrett J, Fay M, et al. The use of anticoagulants in the management of atrial fibrillation among general practices in England. *Heart*. 2013;99(16):1166–72.