

Documento de Posição Conjunta da Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa (FMUL) e da Sociedade Portuguesa de Cardiologia (SPC) sobre a prescrição dos anticoagulantes orais directos (DOACs/NOACs) para a fibrilhação auricular em receita renovável.

ENQUADRAMENTO

Os Anticoagulantes orais directos (do inglês *Direct Oral anticoagulants* – DOACs) ou Anticoagulantes Orais Não Antagonistas da Vitamina K (do inglês *Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants* – NOACs) correspondem ao conjunto de fármacos compostos por apixabano, dabigatrano, edoxabano e rivaroxabano. Apesar de terem efeitos farmacodinâmicos diferentes (dabigatrano com efeito anti-IIa; apixabano, edoxabano e rivaroxabano com efeito anti-Xa), estes fármacos partilham um conjunto de características comuns que os diferenciam dos antagonistas da vitamina K (AVK)¹, nomeadamente: efeito anticoagulante previsível com doses fixas; ausência de necessidade de avaliação periódica de parâmetros hemostáticos; menor risco de interações com outros fármacos ou alimentos; e uma maior segurança com menor risco de hemorragia major com redução substancial do risco de hemorragia intracraniana.¹

Os primeiros DOACs/NOACs foram aprovados em 2008, obtendo autorização de introdução no mercado no mesmo ano. A indicação inicial foi a prevenção primária do tromboembolismo venoso em adultos submetidos a artroplastia eletiva total da anca ou do joelho. O período desta trombopprofilaxia estava limitado a um máximo de 2 semanas na indicação da artroplastia do joelho e 5 semanas na artroplastia da anca. A comparticipação destes fármacos pelo Serviço Nacional de Saúde para estas indicações começou em 2010. No entanto, estes fármacos expandiram as suas indicações e comparticipações, e desde Agosto de 2014, que 3 dos DOACs/NOACs a ser comparticipados pelo SNS para a prevenção de eventos tromboembólicos em doentes com fibrilhação auricular não-valvular (apixabano, dabigatrano, rivaroxabano; edoxabano desde 2017). Nesta indicação, diferentemente das indicações iniciais, está recomendada a manutenção da terapêutica anticoagulante oral de forma indefinida.² Pela expansão das indicações e comparticipações a prescrição de NOACs tem aumentado substancialmente.

O tipo de receita médica disponível para a prescrição dos DOACs/NOACs, à data deste documento, está confinado às receitas não-renováveis com duração de 1 mês. Estas seriam adequadas para as indicações iniciais, mas para as indicações mais recentes como a fibrilhação auricular não-valvular, este tipo de receita torna a prescrição destes fármacos mais burocrática necessitando de um maior número de actos médicos para prescrever mais receitas num curto espaço de tempo, comprometendo também o acesso ao medicamento por parte dos doentes.

POSIÇÃO

A FMUL e SPC em posição conjunta, consideram que os DOACs/NOACs devem ser prescritos em receita médica renovável, uma vez que as suas indicações incluem doenças que carecem de tratamentos prolongados, podendo, sem prejuízo aparente da segurança sua utilização se adquiridos mais do que uma vez, de acordo com Artigo 117º. Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de Agosto 2006.³

ARGUMENTOS

1. A prescrição de anticoagulantes orais, em particular dos DOACs/NOACs, tem aumentado nos últimos anos.⁴ A fibrilhação auricular é provavelmente a patologia mais prevalente com indicação para anticoagulação oral. Neste contexto clínico, comparativamente com os antagonistas da vitamina K, os DOACs/NOACs mostraram uma redução significativa do risco relativo mortalidade, e acidente vascular cerebral (AVC) ou embolia sistémica, em meta-análises de ensaios clínicos.⁵
2. Os DOACs/NOACs também mostraram ser mais seguros no que diz respeito ao risco de hemorragia major, demonstrando uma redução significativa do risco destes eventos, em particular do risco de hemorragia intracraniana, com redução do risco relativo foi cerca de 50% comparativamente com os antagonistas da vitamina K.⁶
3. A avaliação dos dados de “mundo real” mostram que os DOACs/NOACs estão associados a uma performance clínica similar à dos ensaios clínicos.^{1,7,8}
4. Todos os DOACs/NOACs foram avaliados pelo INFARMED, tendo-se verificado a existência de valor terapêutico acrescentado, sendo todos eles medicamentos custo-effectivos para a realidade portuguesa.⁹⁻¹²

5. Em Portugal, nos últimos anos tem-se observado uma diminuição da mortalidade por AVC, tendo sido reconhecido pelo relatório de 2017 do Programa Nacional para as Doenças Cérebro-Cardiovasculares, que esta melhoria dos resultados estava associada a um alargamento das indicações de prescrição dos DOACs/NOACs para a fibrilhação auricular.¹³
6. O comparador nas avaliações dos DOACs/NOACs, para a indicação fibrilhação auricular, foi grupo dos antagonistas da vitamina K, nomeadamente a varfarina. Para este grupo farmacológico, há a possibilidade de prescrever em receita renovável.
7. A literatura científica sugere que o formato de receita médica não-renovável com validade de 1 mês (30 dias) está associado a uma menor adesão terapêutica comparativamente com receitas renováveis duração maior.¹⁴ Verificou-se uma redução significativa no risco de não-adesão terapêutica, com *odds ratio* que variaram entre 0.55 e 0.65.
8. Uma menor adesão terapêutica promovida pelo tipo receituário actualmente disponível para os NOACs/DOACs, aumenta a probabilidade de formação de trombos, sendo neste contexto um fator de risco documentado para AVC e mortalidade, comprometendo o prognóstico dos doentes com fibrilhação auricular.¹⁵⁻¹⁷

CONCLUSÕES

A prescrição de DOACs/NOACs está indicada nos doentes com fibrilhação auricular sem contraindicação para estes fármacos, devendo a administração ser continuada cronicamente. São fármacos eficazes, e mais seguros que os antagonistas da vitamina K (fármacos com possibilidade de prescrição em receita renovável) em contexto de ensaio clínico e em estudos de “vida real”. Devido a este perfil, os DOACs/NOACs deverão ser prescritos em receita renovável, sem prejuízo da segurança pela possibilidade de aquisição múltipla sem actos médicos intermédios. Para além disso, a possibilidade de prescrição em receita renovável facilita o acesso ao medicamento por parte do doente, podendo diminuir a frequência de não-adesão terapêutica no que diz respeito a fármacos de utilização crónica, como é o caso dos DOACs/NOACs na fibrilhação auricular.

Relatores: Prof. Doutor Daniel Caldeira; Prof. Doutor Fausto J. Pinto // Novembro de 2020

BIBLIOGRAFIA

1. Yeh CH, Hogg K, Weitz JI. Overview of the new oral anticoagulants: opportunities and challenges. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2015;35:1056-65.
2. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016;37:2893-962.
3. Artigo 117º. Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de Agosto
4. Caldeira D, Ferreira JJ, Pinto FJ. The era of the novel oral anticoagulants in Portugal. *Rev Port Cardiol* 2017;36:577-8.
5. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2014;383:955-62.
6. Caldeira D, Rodrigues FB, Barra M, et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and major bleeding-related fatality in patients with atrial fibrillation and venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *Heart* 2015;101:1204-11.
7. Briere J-B, Bowrin K, Millier A, Toumi M, Wojciechowski P, Taieb V. Number needed to treat based on real-world evidence for non-vitamin K antagonist oral anticoagulants versus vitamin K antagonist oral anticoagulants in stroke prevention in patients with non-valvular atrial fibrillation. *J Med Econ* 2019;22:760-5.
8. Ntaios G, Papavasileiou V, Makaritsis K, Vemmos K, Michel P, Lip GYH. Real-World Setting Comparison of Nonvitamin-K Antagonist Oral Anticoagulants Versus Vitamin-K Antagonists for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke* 2017;48:2494-503.
9. Relatório de Avaliação de Pedido de Comparticipação de Medicamento para uso humano - Dabigatrano (Pradaxa). 2014.
10. Relatório de Avaliação de Pedido de Comparticipação de Medicamento para uso humano - Rivaroxabano (Xarelto). 2014.
11. Relatório de Avaliação de Pedido de Comparticipação de Medicamento para uso humano - Apixabano (Eliquis). 2014.
12. Relatório de Avaliação de Pedido de Comparticipação de Medicamento para uso humano - Edoxabano (Lixiana). 2016.
13. Ferreira R, Macedo M, Pinto F, Neves R, Andrade C, Santos G. Programa Nacional para as Doenças Cérebro-Cardiovasculares 2017. 2017.
14. King S, Miani C, Exley J, Larkin J, Kirtley A, Payne RA. Impact of issuing longer- versus shorter-duration prescriptions: a systematic review. *Br J Gen Pract* 2018;68:e286-e92.
15. Shore S, Carey EP, Turakhia MP, et al. Adherence to dabigatran therapy and longitudinal patient outcomes: insights from the veterans health administration. *American heart journal* 2014;167:810-7.

16. Rivera-Caravaca JM, Roldán V, Esteve-Pastor MA, et al. Cessation of oral anticoagulation is an important risk factor for stroke and mortality in atrial fibrillation patients. *Thrombosis and haemostasis* 2017;117:1448-54.
17. Vene N, Mavri A, Gubenšek M, et al. Risk of Thromboembolic Events in Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation After Dabigatran or Rivaroxaban Discontinuation - Data from the Ljubljana Registry. 2016;11:e0156943.