

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS  
MÉDICAS

**ANÁLISE DE CUSTO-MINIMIZAÇÃO DO USO DE HEPARINA NÃO-  
FRACIONADA E ENOXAPARINA EM UMA COORTE DE PACIENTES EM  
TRATAMENTO DE TROMBOEMBOLISMO VENOSO**

Autora: Catia Argenta

Orientadora: Dr<sup>a</sup> Leila Beltrami Moreira

Dissertação de Mestrado

2007

**A689a** Argenta, Cátia

Análise de custo-minimização do uso de heparina não-fractionada e enoxaparina em uma coorte de pacientes em tratamento de tromboembolismo venoso / Cátia Argenta ; orient. Leila Beltrami Moreira. – 2007.

85 f. : il. color.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas. Porto Alegre, BR-RS, 2007.

1. Tromboembolismo 2. Heparina de baixo peso molecular 3. Enoxaparina 4. Trombose venosa 5. Redução de custos 6. Custos hospitalares 7. Custos de medicamentos I. Moreira, Leila Beltrami II. Título.

NLM: W 74

Catálogo Biblioteca FAMED/HCPA

**CATIA ARGENTA**

**ANÁLISE DE CUSTO-MINIMIZAÇÃO DO USO DE HEPARINA NÃO-FRACIONADA E ENOXAPARINA EM UMA COORTE DE PACIENTES EM TRATAMENTO DE TROMBOEMBOLISMO VENOSO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, como requisito parcial para obtenção de título de Mestre em Ciências Médicas.

Orientadora: Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup> Leila Beltrami Moreira

Porto Alegre

2007

## Dedicatória

Dedico esse trabalho ao Odair e à pequena  
Luísa: *meus amores*.

Aos meus pais, Dilva e Ari: exemplos de  
dedicação, determinação e amor.

## Agradecimentos

Odair, obrigada pelo carinho, incentivo e compreensão durante esta etapa tão importante de minha vida.

Luísa: estímulo maior para conclusão do mestrado.

Aos meus pais Ari e Dilva por serem exemplo de dedicação, amor e apoio incansável.

Leila, muito obrigada por sua dedicação, comprometimento e profissionalismo: verdadeira *mestre*.

À Carla B C Gonçalves pela indicação à orientadora e por se amiga sempre.

À Adaiane, amiga, irmã de coração, por estar sempre presente.

À Deize, pela presença, apoio e carinho em todos os momentos.

Aos colegas e supervisão do Laboratório Central da Santa Casa de Porto Alegre, pelo apoio e flexibilização de horários, possibilitando a conclusão deste mestrado.

Às Farmacêuticas do Serviço de Farmácia do HCPA, pela ajuda em muitos momentos.

Ao Hospital de Clínicas de Porto Alegre pela oportunidade de realizar meu trabalho.

Ao PPG em Medicina: Ciências Médicas, UFRGS, pela importância na minha formação profissional.

## RESUMO

**Introdução:** O tratamento do tromboembolismo venoso (TEV) é recomendado pelo *American College of Chest Physicians* e envolve tratamento com heparina de baixo peso molecular (HBPM) ou heparina não-fracionada (HNF), seguido de anticoagulação oral com varfarina por longo período. Análises de custo-efetividade têm mostrado que as HBPM são mais custo-efetivas do que a HNF. Os benefícios econômicos para pacientes ambulatoriais parecem acontecer em diferentes sistemas de saúde de países desenvolvidos, mas os resultados não podem ser diretamente aplicados para países em desenvolvimento.

**Objetivos:** Avaliar os custos diretos do tratamento inicial para TEV com HBPM e HNF em pacientes internados em um grande hospital de ensino no sul do Brasil sob a perspectiva institucional e social.

**Métodos:** O estudo de coorte incluiu prospectivamente pacientes hospitalizados no período de março de 2005 a janeiro de 2007 em um hospital público, geral, terciário e de ensino, com 749 leitos, no sul do Brasil, e que foram tratados com HNF intravenosa ou HBPM subcutânea por diagnóstico suspeito ou comprovado de TVP ou TEP. Dados de confirmação de diagnóstico, regime de anticoagulação (dose e intervalo), dias de uso, monitoramento pelo TTPa, sangramento, trombocitopenia, transfusão sanguínea, prescrição de protamina foram coletados. Foram estimados os custos diretos, computando-se custo de aquisição das heparinas, materiais utilizados na administração de HNF como catéter intravenoso, equipo de infusão, seringa, salina e testes de TTPa. Os custos foram convertidos para dólar Americano considerando a média das cotações entre abril e maio de 2007.

**Resultados:** HNF foi inicialmente prescrita para 50 pacientes (29.9%) e HBPM para 117 (70.1%). A mediana de dias de anticoagulação foi igual para os grupos (7 dias). A monitorização pelo TTPa ocorreu em 98% dos pacientes que usaram HNF e 56,4% dos que usaram HBPM. Não houve diferença estatisticamente significativa no número de sangramentos (10.0% e 9.4%  $P=1.00$ ), transfusão sanguínea (2.0% e 2.6%  $P=1.00$ ) e morte (8.0% no grupo HNF e 3.4% no grupo HBPM  $P=0.242$ ). Somente um paciente evoluiu para TEP no grupo que utilizou HNF. Considerando o desfecho complicação, composto de recorrência de TEV, sangramento ou morte, observou-se ocorrência de 20.0% e 14.5% dos pacientes, respectivamente ( $P=0.379$ ). A média de custo diário  $\pm$  DP por paciente foi US \$ 12.63  $\pm$  4.01 (R\$ 26.77  $\pm$  8.50) para HNF (53.28% materiais para administração, 41.47% TTPa e 5.25% aquisição do medicamento) e US \$ 9.87  $\pm$  2.44 (R\$ 20.93  $\pm$  5.17) para HBPM (medicamento 92.88% e TTPa 7.12%) ( $P<0,001$ ). O custo total para o tratamento inicial considerando a média de dias de anticoagulação foi de US \$ 88.39 (R\$ 187.39) e US \$ 69.11 (R\$ 146.51) respectivamente, resultando em uma redução de custos de US \$ 19.28 (R\$ 40.88) por tratamento, sendo que o custo do tratamento com HNF aumentaria se o custo da utilização de bombas de infusão tivesse sido computado.

**Conclusão:** O tratamento de TEV com enoxaparina proporciona redução no custo para um grande hospital no sul do Brasil, considerando as perspectivas institucionais e sociais. Apesar

das diferentes características deste estudo de avaliação econômica, os resultados estão de acordo com outros estudos apresentando vantagem econômica para HBPM, apontando para vantagem econômica quando se utiliza enoxaparina no tratamento de tromboembolismo venoso.

**Palavras-chaves:** heparina não-fracionada, heparina de baixo peso molecular, enoxaparina, trombose venosa profunda, tromboembolismo pulmonar.

## SUMÁRIO

<b>INTRODUÇÃO</b>	<b>10</b>
<b>1 REVISÃO DA LITERATURA</b>	<b>12</b>
<b>1.1 COAGULAÇÃO SANGÜÍNEA</b>	<b>12</b>
1.1.1 Mecanismo Normal	12
1.1.2 Distúrbios da Coagulação	16
1.1.2.1 Distúrbios Hemorrágicos	16
1.1.2.2 Condições Tromboembólicas no Ser Humano	17
<b>2 DISTÚRBIOS TROMBOEMBÓLICOS</b>	<b>18</b>
<b>2.1 TROMBOSE VENOSA PROFUNDA</b>	<b>18</b>
2.1.1 Epidemiologia da Trombose Venosa Profunda	18
2.1.2 Manifestações Clínicas	20
<b>2.2 TROMBOEMBOLISMO PULMONAR</b>	<b>21</b>
2.2.1 Epidemiologia do Tromboembolismo Pulmonar	21
2.2.2 Manifestações Clínicas	22
<b>3 TRATAMENTO DA TROMBOSE VENOSA PROFUNDA E TROMBOEMBOLISMO PULMONAR</b>	<b>23</b>
<b>3.1 HEPARINA NÃO-FRACIONADA</b>	<b>23</b>
3.1.1 Monitoramento do uso de Heparina não-fracionada	25
<b>3.2 HEPARINA DE BAIXO PESO MOLECULAR</b>	<b>27</b>
3.2.1 Monitoramento do uso de Heparina de Baixo Peso Molecular	28
<b>3.3 ANTICOAGULANTE ORAL</b>	<b>29</b>
<b>4 EFICÁCIA DA HNF HBPM NO TRATAMENTO DE TVP E TEP</b>	<b>31</b>
<b>5 AVALIAÇÕES FARMACOECONÔMICAS</b>	<b>34</b>
<b>5.1 TIPOS DE ANÁLISES FARMACOECONÔMICAS</b>	<b>34</b>
<b>5.2 AVALIAÇÃO ECONÔMICA DA UTILIZAÇÃO DE HEPARINAS NO TRATAMENTO DE TVP E TEP</b>	<b>36</b>
<b>6 JUSTIFICATIVA PARA O ESTUDO</b>	<b>40</b>
<b>7 OBJETIVOS</b>	<b>41</b>
<b>7.1 OBJETIVO GERAL</b>	<b>41</b>
<b>7.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS</b>	<b>41</b>
7.2.1 Objetivos principais	41
7.2.2 Objetivos secundários	42



<b>REFERÊNCIAS DA REVISÃO DA LITERATURA</b>	<b>43</b>
<b>ARTIGO EM INGLÊS</b>	<b>48</b>
<b>ARTIGO EM PORTUGÊS</b>	<b>65</b>
<b>ANEXOS</b>	<b>82</b>
<b>Ficha de Coleta de Dados da Pesquisa</b>	<b>83</b>

**LISTA DE ABREVIATURAS**

HBPM	Heparina de Baixo Peso Molecular
HNF	Heparina não-fracionada
INR	International Normalized Ratio
PIB	Produto Interno Bruto
TEP	Tromboembolismo Pulmonar
TEV	Tromboembolismo Venoso
TP	Tempo de Protrombina
TTPa	Tempo de Tromboplastina Parcial Ativado
TVP	Trombose Venosa Profunda
UI/Kg	Unidade Internacional por Quilograma

**LISTA DE FIGURAS**

Figura 1	Via Extrínseca para Desencadeamento da Coagulação Sangüínea	14
Figura 2	Via Intrínseca para Desencadeamento da Coagulação Sangüínea	15

## INTRODUÇÃO

Nos últimos anos, o crescimento de gastos com medicamentos tem sido insustentável, exigindo medidas que venham a racionalizá-los. Na Espanha, país referência na administração da saúde pública, é dedicado ao sistema público de saúde 7,1% do Produto Interno Bruto (PIB); destes, 1,5% é destinado à distribuição de medicamentos. Esses números são inferiores à média européia, que é de 8,06% do PIB (1). No Brasil, de acordo com dados do DATASUS (2), em 2003 foi aplicado 5,32% do PIB no Sistema Único de Saúde (SUS) e 2,16% em medicamentos.

O aumento dos gastos com medicamentos em hospitais não tem uma única origem e deve ser analisado sob pontos de vista diferentes. O aumento do número de pacientes tratados, especialmente pelo aumento da expectativa de vida da população e pelo surgimento de doenças crônico-degenerativas, assim como o aumento da sobrevivência de pacientes com infecções virais têm colaborado para o acréscimo nos gastos com saúde pública.

Não obstante, o manejo de patologias, como Tromboembolismo Venoso (Trombose Venosa Profunda (TVP) e Tromboembolismo Pulmonar (TEP)), aponta para a necessidade de avaliação econômica das opções de tratamento - heparina não-fracionada e heparina de baixo peso molecular - com o propósito de auxiliar a tomada de decisão para seleção de uma ou outra opção terapêutica. Estudos de avaliação econômica sobre a utilização de heparinas realizados em países desenvolvidos apontam para uma razão custo-efetividade(3, 4) favorável às HBPM. Porém, dadas as diferenças sociais e econômicas, estes resultados não são diretamente aplicáveis para a realidade brasileira.

A presente dissertação tem como objetivo realizar uma análise farmacoeconômica, considerando os custos diretos da utilização de heparinas não-fracionadas (HNF) e heparinas de baixo peso molecular (HBPM) para o tratamento da TVP e TEP sob a perspectiva de um hospital público de grande porte. Aponta-se inicialmente a revisão dos mecanismos de coagulação, da fisiopatogenia e do tratamento de TVP e TEP, concluindo-se com a revisão farmacoeconômica da utilização das diferentes heparinas no tratamento de TVP e TEP. Finalmente, apresenta-se o artigo com os resultados do estudo realizado no Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

## **1 REVISÃO DA LITERATURA**

### **1.1 COAGULAÇÃO SANGÜÍNEA**

O sistema de coagulação é responsável pela fluidez do sangue e, em condições fisiológicas, os processos de anticoagulação, coagulação, fibrinólise e fibrinogênese protegem os indivíduos de eventos hemorrágicos e tromboembólicos. Mais de cinquenta substâncias estão envolvidas nos processos de coagulação sangüínea, algumas promovendo a coagulação - as pró-coagulantes - e outras inibindo a coagulação, as chamadas anticoagulantes. Na circulação sangüínea, predominam as substâncias anticoagulantes, de modo que o sangue não coagula enquanto está circulando nos vasos. Quando o vaso é rompido, os pró-coagulantes são ativados para formarem o coágulo (5).

#### **1.1.1 Mecanismo normal**

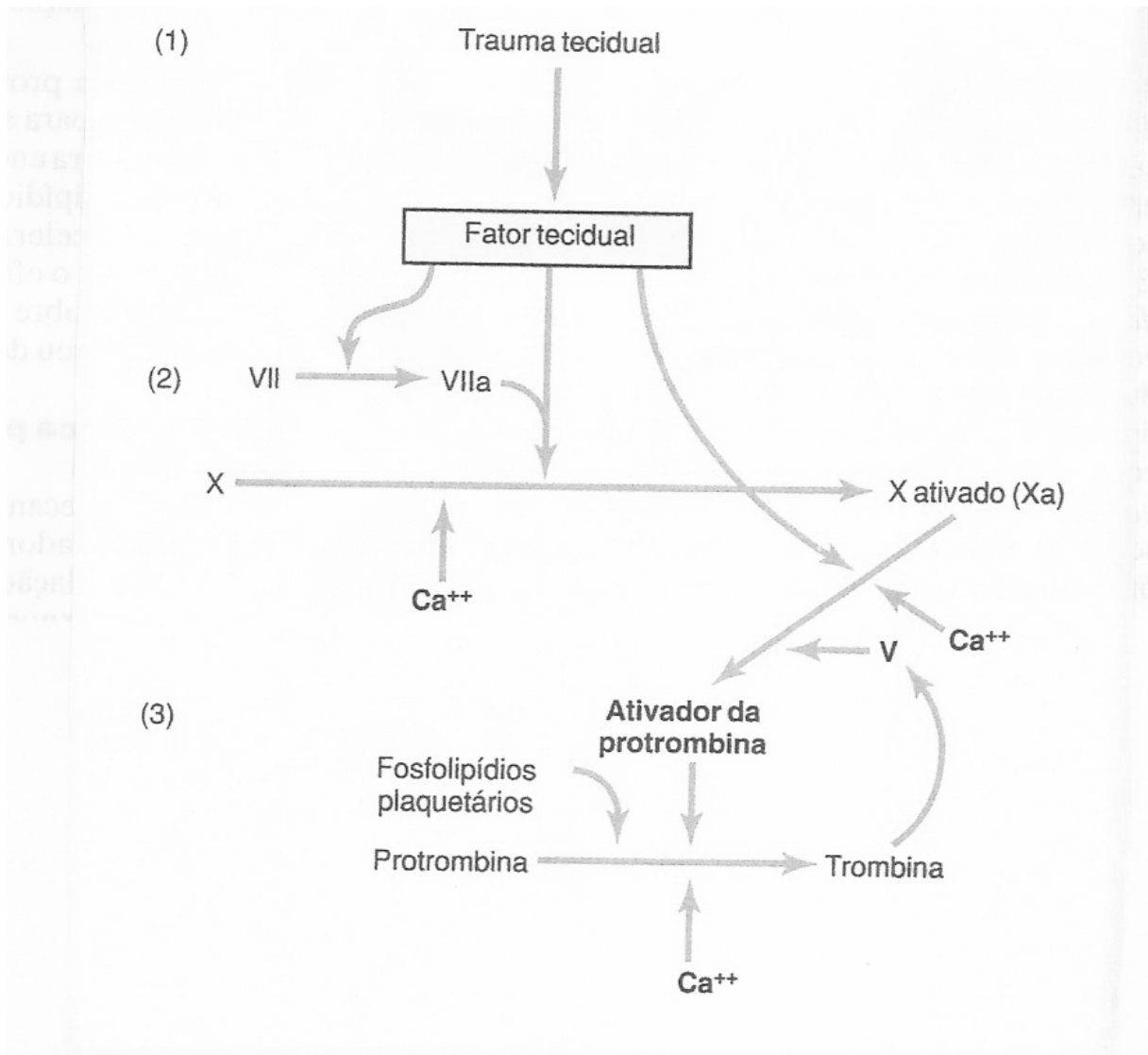
A hemostasia é a cessação da perda sangüínea a partir de um vaso lesado, obtida pela vasoconstrição, agregação plaquetária e coagulação sanguínea. As plaquetas aderem às macromoléculas nas regiões subendoteliais do vaso sangüíneo lesado e agregam-se para formar um tampão hemostático primário. As plaquetas estimulam a ativação local dos fatores plasmáticos de coagulação, e isso conduz à formação de um coágulo de fibrina que reforça o agregado plaquetário. Na seqüência, à medida que ocorre a cicatrização da ferida, o agregado plaquetário e o coágulo de fibrina são dissolvidos.

Tanto para executar hemostasia quanto para formar trombo, o mecanismo de coagulação segue os mesmos passos, reconhecendo anormalidades geradoras de tromboes extrínsecas e intrínsecas ao sistema de coagulação.

Os mecanismos de coagulação sangüínea podem ser desencadeados por trauma da parede vascular e dos tecidos adjacentes ou pelo contato do sangue com células endoteliais

lesadas ou com colágeno e outros elementos teciduais fora do vaso sangüíneo. Qualquer um desses fatores desencadeantes leva à formação do ativador da protrombina, o qual provoca a conversão da protrombina em trombina e todas as etapas subseqüentes da coagulação. O ativador da protrombina pode ser formado por duas vias, uma de *via extrínseca* que começa com trauma à parede vascular e aos tecidos vizinhos e outra de *via intrínseca* que começa no próprio sangue (6).

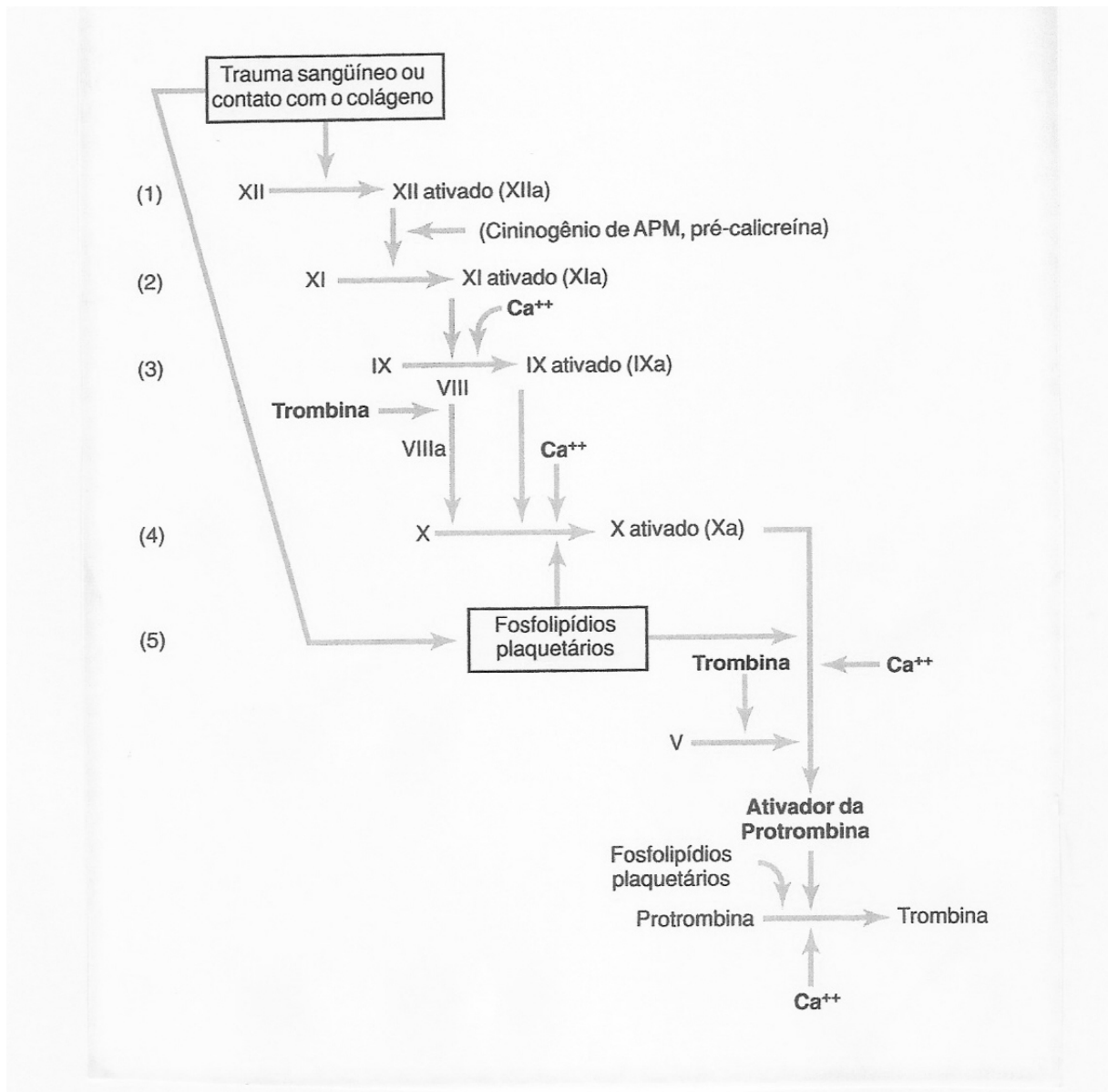
Figura 1: Via Extrínseca para Desencadeamento da Coagulação Sangüínea (Adaptado de(5))



- (1) Fator Tecidual: também chamado tromboplastina tecidual, é composto por fosfolídeos das membranas dos tecidos e de complexo lipoprotéico que atua como enzima proteolítica.
- (2) Ativação do Fator X - papel do fator VII e do Fator Tecidual: O complexo tecidual combina-se com o Fator VII da coagulação sangüínea e, em presença de cálcio, atua enzimaticamente sobre o Fator X, transformando-o em Fator X Ativado (Xa).
- (3) Efeito do Fator Xa para formar o ativador da protrombina – o papel do fator V. O Fator Xa combina-se com fosfolídeos liberados pelas plaquetas e com o Fator V para formar um complexo denominado ativador da protrombina. Na presença de cálcio, essa combinação cliva a protrombina, formando a trombina. A ação proteolítica da trombina ativa o Fator V, que passa a ser acelerador da ativação da protrombina. Assim, no complexo ativador da protrombina final, o Fator Xa é a protease causadora da clivagem da protrombina em trombina: o Fator Va acelera fortemente essa atividade da protease, e os fosfolípidios das plaquetas atuam como acelerador do processo. O *feedback positivo* da trombina, atuando sobre o Fator V, acelera todo o processo, depois de seu desencadeamento.



Figura 2: Via Intrínseca para Desencadeamento da Coagulação Sangüínea (Adaptado de (5))



- (1) O trauma vascular causa (1) ativação do Fator XII e (2) liberação dos fosfolipídios das plaquetas. O Fator XII alterado assume nova configuração molecular que o converte na enzima proteolítica chamada de Fator XII ativado (Fator XIIa). Ao mesmo tempo, o trauma sangüíneo lesa as plaquetas, devido a sua aderência ao colágeno ou por outro tipo de lesão, causando a liberação de fosfolipídios plaquetários que contêm a lipoproteína Fator Plaquetário 3 e que participa nas reações de coagulação subseqüentes.
- (2) Ativação do Fator XI. O Fator XIIa atua enzimaticamente sobre o Fator XI, ativando-o. Esta constitui a segunda etapa da via intrínseca. Essa reação é dependente do cininogênio de alto peso molecular – APM (high-molecular-weight), e é acelerada pela pré-caliceína.
- (3) Ativação do Fator IX pelo XIa. O Fator XIa atua enzimaticamente sobre o Fator IX, ativando-o.
- (4) Ativação do Fator X – o papel do Fator VIII. O Fator IX, atuando junto ao Fator VIIIa, com os fosfolipídios plaquetários e com o fator 3 das plaquetas lesadas, ativa o Fator X.
- (5) Ação do Fator Xa na formação do ativador da protrombina – o papel do Fator V. Essa etapa coincide com a etapa final da via extrínseca, onde o Fator Xa se combina com o Fator V e com as plaquetas ou com fosfolipídios teciduais para formar o complexo ativado da protrombina que, por sua vez, desencadeia a clivagem da protrombina em trombina para formar trombina, iniciando a etapa final do processo da coagulação.

Fatores importantes na prevenção da coagulação no sistema vascular normal incluem a superfície das células endoteliais, a glicocálice (mucopolissacarídeo adsorvido às superfícies das células endoteliais) do epitélio que repele fatores da coagulação e plaquetas, a trombomodulina que, ligada à trombina, retarda o processo de coagulação e a proteína C que atua como anticoagulante ao inativar os Fatores V e VIII ativados (5).

### **1.1.2 Distúrbios da coagulação**

#### **1.1.2.1 Distúrbios Hemorrágicos**

O sangramento excessivo pode resultar da deficiência de qualquer um dos fatores de coagulação do sangue. Entre os mais comuns, citam-se os ocasionados pela deficiência da vitamina K, a hemofilia e a trombocitopenia.

Quase todos os fatores de coagulação são formados no fígado. Assim, doenças hepáticas podem inibir o sistema de coagulação de forma tão intensa a ponto de gerar sangramento. A vitamina K é necessária para a formação hepática de cinco fatores da coagulação: protrombina, Fator VII, Fator IX, Fator X e proteína C. Na ausência da vitamina K, pode haver sangramento. A deficiência desta vitamina é observada quando há falha do fígado em secretar bile no trato gastrointestinal, levando à diminuição da absorção.

A hemofilia ocorre quase exclusivamente em homens e, na maioria dos casos, é causada por anormalidade ou deficiência do Fator VIII (hemofilia A ou clássica). Em cerca de 15% dos pacientes com hemofilia, a tendência ao sangramento é causada por deficiência do Fator IX (5).

A trombocitopenia é outra causa importante de sangramentos. O sangramento não deve ocorrer antes que a concentração de plaquetas caia abaixo de 50.000 unidades por microlitro de sangue (5).

### 1.1.2.2 Condições Tromboembólicas no Ser Humano

Quando um coágulo anormal se desenvolve no vaso sanguíneo recebe a denominação de trombo; quando este se desprende e circula pela corrente sanguínea, denomina-se êmbolo.

Na maioria das doenças tromboembólicas, a anormalidade está no sítio de ativação do sistema de coagulação. A trombose venosa profunda caracteriza-se pela formação de trombos, de forma oclusiva ou não, em veias do sistema venoso profundo. Para que haja a formação de trombos no sistema venoso profundo, é necessária pelo menos uma das três circunstâncias: *hipercoagulabilidade*, caracterizada pelo aumento da atividade de coagulação ou pela diminuição da atividade fibrinolítica; *estase*, redução do fluxo venoso profundo proveniente da bomba muscular em pacientes imobilizados ou acamados; *lesão endotelial*, exposição das camadas subendoteliais, trombogênicas (7, 8). A principal complicação da TVP é a embolia pulmonar, na grande maioria das vezes ocasionada por trombos oriundos dos membros inferiores.

Quando mecanismos que limitam a coagulação tornam-se defeituosos ou sofrem exaustão, origina-se uma condição chamada de coagulação intravascular disseminada (CID), que pode ocorrer devido à grande liberação de fator tecidual. Pode originar sangramento explicado pela remoção de vários dos fatores de coagulação, pois poucos pró-coagulantes permanecem na circulação, sendo insuficientes para a hemostasia normal do sangue circulante (9).

## **2 DISTÚRBIOS TROMBOEMBÓLICOS**

A formação de trombos ocorre quando lesão vascular leva à perda dos mecanismos anticoagulantes dependentes do endotélio, na presença de alteração do fluxo sanguíneo (arritmias, estase venosa) ou na presença de outras doenças em que exista deficiência nos mecanismos protetores.

### **2.1 TROMBOSE VENOSA PROFUNDA**

A TVP usualmente inicia nas veias da panturrilha, acarretando baixo risco de TEP clinicamente importante. Porém, pode estender-se para o sistema venoso proximal e tornar-se um problema sério e potencialmente fatal.

#### **2.1.1 Epidemiologia da Trombose Venosa Profunda**

A Trombose Venosa Profunda (TVP) é uma patologia que acomete principalmente pacientes hospitalizados, embora também ocorra em indivíduos aparentemente saudáveis. Na Suécia, a incidência de TVP é de 1,6 casos por 1000 habitantes ao ano (10). Em estudo realizado por Anderson et al. (7) em dezesseis hospitais de Worcester, a incidência anual foi de 0,48 casos por 1000 habitantes. Em coorte retrospectiva realizada por Silvestrein et al. (8) em Olmsted, a incidência de TVP na população foi de 0,48 casos por 1000 habitantes por ano. Maffei, citado por Cassou et al.(10), estimou incidência anual de TVP no Brasil de 0,6 casos por 1000 habitantes ao ano. Segundo dados do DATASUS (11), em Porto Alegre no período de junho de 2006 a junho de 2007, foram realizadas 316.593 internações; destas, 187 foram por TVP.

A TVP ocorre com maior frequência acima dos 30 anos de idade (9). É mais prevalente entre as mulheres quando se consideram somente pacientes ambulatoriais com

menos de 55 anos de idade devido à maior exposição a fatores de risco como gravidez, pós-parto e contraceptivos orais (8). A terapia de reposição hormonal também aumenta o risco de tromboembolismo venoso (RR 1,40; IC 95%, 0.64 - 3.05) (12).

Em estudo de caso-controle (13), história prévia de TVP ou embolia pulmonar, insuficiência venosa, insuficiência cardíaca, obesidade, imobilização prolongada, história de três ou mais gestações, trauma muscular, condição geral do paciente, viagens de longa distância e doença infecciosa foram significativamente mais frequentes em casos de TVP do que em controles. Houve tendência de associação com câncer (OR 1,77  $P=0,054$ ).

Prandoni et al. (14), em coorte prospectiva realizada na Itália, avaliaram 1626 pacientes com primeiro evento de tromboembolismo venoso durante tempo médio de 50 meses. Observaram incidência cumulativa de recorrência de tromboembolismo venoso em 11,0% (IC 95%, 9,5 – 12,5) no primeiro ano; 19,6% (IC 17,5 – 21,7) após três anos, 29,1% (26,3 – 31,9) após cinco anos e 39,9% (35,4 – 44,4) após dez anos de seguimento. A *Odds ratio* foi de 2,30 (IC 95% 1,82 – 2,90) em pacientes com primeiro evento tromboembólico provocado, 2,02 (1,52 – 2,69) em pacientes com trombofilia, 1,44 (1,03 – 2,03) naqueles com primeiro evento de TVP, 1,39 (1,08 – 1,80) nos pacientes anticoagulados por até seis meses e 1,14 (1,06 -1,12) por cada dez anos de aumento na idade.

Condições clínicas, como infarto do miocárdio, acidente vascular encefálico e câncer, aumentam o risco de TVP (15-17).

Hansson et al. (18), em coorte prospectiva de base populacional envolvendo homens de meia idade nascidos em 1913 encontraram que o tabagismo ( $P= 0,02$ ) e medida da cintura maior ou igual a 100cm ( $P=0,004$ ) são fatores de risco para TEV.

Entre as cirurgias como fatores de risco para TEV, destacam-se as ortopédicas de grande porte, as neurológicas, as urológicas e aquelas com mais de 30 minutos de anestesia

geral, principalmente em pacientes com mais de 40 anos e que apresentam algum outro fator de risco (19-21).

Em amostra de 180 pacientes do Centro de Tratamento Intensivo do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Menna Barreto et al. (19) avaliaram a frequência dos fatores de risco para TEV. Idade acima de 40 anos, grande cirurgia e infecção (85,0%, 47,8% e 22,8%, respectivamente) foram os fatores de risco mais frequentemente encontrados na amostra em estudo, sendo que a média de fatores de risco por paciente foi de 2,6.

### **2.1.2 Manifestações clínicas**

A TVP manifesta-se clinicamente por edema da extremidade acometida, acompanhado por dor espontânea à palpação da panturrilha ou, eventualmente, à dorsiflexão dos pés. Nos casos mais graves, em que ocorre oclusão proximal das veias profundas, alterações sistêmicas, como taquicardia, palidez e hipotensão, podem estar presentes. Em muitos pacientes com suspeita clínica de TVP, os sinais e sintomas são inespecíficos e, em mais de 50% deles, a suspeita clínica não é confirmada por testes objetivos.

Além do desconforto que a TVP pode provocar, a preocupação maior se volta para as complicações que dela podem ocorrer. Quando um trombo formado em veias profundas se desprende, migra para o átrio direito e, a seguir, para as artérias pulmonares, causando quadro de oclusão arterial pulmonar aguda, a embolia pulmonar (EP) (5).

Outra consequência da TVP, porém menos grave que a TEP, é a insuficiência venosa crônica (IVC), também chamada de síndrome pós-trombótica (SPT). Esta síndrome decorre da não-recanalização das veias profundas afetadas. A hipertensão venosa crônica decorrente destes quadros se tornou um problema mundial de saúde, já que leva à diminuição da qualidade de vida e ao aumento dos custos diretos e indiretos por causar edema crônico,

celulites, erisipelas e ulcerações venosas recorrentes. Acredita-se que 60% destas alterações sejam devidas à TVP prévia (6, 9).

## **2.2 TROMBOEMBOLISMO PULMONAR**

Trombos formados na rede venosa podem evoluir e chegar até a veia ilíaca comum e veia cava inferior. Nessa condição, parte do coágulo se solta da parede do vaso e circula livremente com o sangue venoso através do lado direito do coração até as artérias pulmonares, causando bloqueio maciço dessas artérias, caracterizando a embolia pulmonar maciça. Se o coágulo for grande e causar oclusão das duas artérias pulmonares, a morte pode ser imediata. Se houver oclusão de apenas uma das artérias, a embolia pode levar à morte em algumas horas ou dias (5).

### **2.2.1 Epidemiologia do Tromboembolismo Pulmonar**

A incidência de TEP é maior em pacientes que apresentam patologias como doença cardíaca ou câncer, que ficaram imobilizados por tempos prolongados ou que sofreram fraturas de quadril. Estados de hipercoagulação, destacando-se a TVP, sejam eles de origem primária ou secundária, são fatores de risco frequentes (21).

Anderson et al. (7) realizaram estudo em dezesseis hospitais de Worcester, constatando incidência anual de TEP de 0,23 casos por 1000 habitantes. Em coorte retrospectiva realizada por Silvestrein et al.(8) em Olmsted, a incidência de TEP na população foi de 0,69 casos por 1000 habitantes por ano.

Estima-se que cerca de 5 a 10% dos casos de TVP tratados evoluem para TEP importante (22). Em estudo de revisão dos laudos de necropsia realizados no serviço de Patologia Clínica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre entre janeiro de 1985 e dezembro de 1995, a prevalência de TEP foi de 3,9%, sendo que em três dos 767 pacientes a principal

causa de morte foi a embolia pulmonar (23). De acordo com dados do DATASUS, a mortalidade hospitalar por TEP, em junho de 2007, foi de 27,78% em São Paulo e 35,71% em Porto Alegre (11).

### **2.2.2 Manifestações clínicas**

A resposta patológica e o significado clínico da embolia pulmonar dependem da extensão da obstrução do fluxo sanguíneo arterial, do tamanho do vaso ocluído, do número de êmbolos, do estado geral do sistema cardiovascular e da liberação de fatores vasoativos, como tromboxano A<sub>2</sub> das plaquetas que se acumulam no local do trombo. Há, principalmente, comprometimento respiratório devido ao segmento não perfundido, apesar de ventilado, e comprometimento hemodinâmico devido à maior resistência ao fluxo sanguíneo pulmonar, gerada pela obstrução embólica. Esta última leva à hipertensão pulmonar e pode causar insuficiência cardíaca direta (24).



### **3 TRATAMENTO DA TROMBOSE VENOSA PROFUNDA E TROMBOEMBOLIA PULMONAR**

O tratamento da TVP com anticoagulantes iniciou-se na década de 1940, após a demonstração da capacidade da heparina e dos cumarínicos (varfarina) de impedir o crescimento de trombos em diferentes modelos experimentais.

Substâncias anticoagulantes como heparinas não-fracionadas, heparinas de baixo peso molecular e varfarina são utilizadas no tratamento de tromboembolismo venoso (TEV). Novos agentes têm sido desenvolvidos como fondaparinux, e inibidores diretos da trombina (Fator IIa) como hirudina, ximelagratan, este já retirado do mercado por causar hepatotoxicidade (25) .

Na suspeita de TEV é recomendada a anticoagulação. O fármaco de escolha para início do tratamento é a heparina devido ao seu rápido início de ação e maior eficácia na prevenção de recorrência do que o uso de anticoagulante oral isolado (26). Previamente à anticoagulação, seja com HNF ou HBPMs, devem ser realizados testes laboratoriais de TP, TTPa e plaquetas.

#### **3.1 HEPARINA NÃO-FRACIONADA**

A heparina pertence a uma família de mucopolissacarídeos com cadeias de tamanho variável, com peso molecular entre 3.000 e 40.000 e média de 15.000 Daltons (27). Sem atividade anticoagulante intrínseca, atua intermediada por componente endógeno plasmático chamado de co-fator da heparina. Em sua presença, a antitrombina III sofre mudança conformacional, tornando seu sítio reacional mais acessível a proteases e inativando rapidamente fatores de coagulação XII, XI, X e IX e trombina (fator II). A heparina altera a velocidade da reação trombina-antitrombina III, formando um complexo com a protease e o

inibidor. O consumo do co-fator explica o efeito trombogênico da heparina após o uso prolongado. Em esquemas de minidoses, a heparina antagoniza parcialmente a hiperatividade dos fatores X e II em situações como da estase venosa, justificando as suas indicações profiláticas (20). As plaquetas interferem na função da heparina, secretando um fator inibidor próprio: o fator plaquetário IV. Estas características explicam por que é necessária uma maior quantidade de heparina para prevenir a extensão de um trombo que para prevenir a formação inicial deste (20, 28, 29).

A farmacocinética da heparina é complexa e condicionada a muitas variáveis. Não é absorvida pelo trato gastrointestinal, logo sua única via de administração é a parenteral. No sangue, além das proteínas, a heparina também se liga às células endoteliais e aos monócitos. As diferentes taxas de heparina ligadas às proteínas são responsáveis pelas diferenças das doses necessárias para se alcançar o objetivo terapêutico entre indivíduos diferentes. Isso também explica a resistência à heparina observada em alguns indivíduos, principalmente nos que apresentam níveis elevados de proteínas de fase aguda. Por isso, a biodisponibilidade da heparina é variável, e respostas diferentes são obtidas em pacientes diferentes, e até no mesmo paciente em momentos diferentes (20, 28). A meia-vida da heparina é dose-dependente, e a atividade anticoagulante aumenta desproporcionalmente em duração e intensidade com o aumento da dose, o que exige manejo cuidadoso e monitoramento eficaz. A heparina não atravessa a placenta e não se associa às más formações fetais (28).

A HNF é administrada em injeção em bolo, na dose de 80 UI/Kg, IV com manutenção de 18 UI/Kg em infusão contínua. O uso do anticoagulante deve ser monitorado pelo TTPa, e a contagem de plaquetas após seis horas do início da HNF. Conforme a Sétima Conferência de Antitrombóticos e Terapia Trombolítica (27), o protocolo para ajuste de dose da HNF deve obedecer ao esquema da Tabela 1:

Tabela 1: Ajuste de dose da HNF, segundo TTPa, adaptado da Sétima Conferência de Antitrombóticos e Terapia Trombolítica (27):

<i>TTPa</i>	<i>Repetição da dose em bolus, U</i>	<i>Suspender infusão, em minutos</i>	<i>Alterar dose de infusão para 40mL/h +/- mL/h</i>	<i>Próxima dosagem de TTPa</i>
<50	5.000	0	+3 (+2,880)	6h
50-59		0	+3 (+2,880)	6h
60-85		0	0 (0)	<i>Manhã seguinte</i>
86-95		0	-2 (-1,920)	<i>Manhã seguinte</i>
96-120		30	-2 (-1,920)	6h
>120		60	-4 (-3,840)	6h

Uma vez confirmado o diagnóstico, deve-se iniciar o anticoagulante oral, visando à retirada da heparina após quatro ou cinco dias de terapia combinada com anticoagulante oral ou quando o *International Normalized Ratio* (INR) for >2.0 (27, 28).

### 3.1.1 Monitorização do tratamento com heparina não-fracionada

O teste bioquímico adequado para monitorização e ajuste do tratamento anticoagulante é o Tempo de Tromboplastina Parcial (TTPa). Este é medido adicionando-se à tromboplastina parcial - mistura de fosfolipídeos - uma substância ativadora e cloreto de cálcio ao plasma citratado. O teste mostra a atividade da via intrínseca da coagulação.

Muitos métodos laboratoriais para dosagem do TTPa estão no mercado, resultando em diferenças de resultados dependentes do método utilizado. Em vista disso, diretrizes (27) recomendam que o valor do TTPa terapêutico não seja fixado entre 1,5 a 2,5 vezes o valor do controle, mas que a faixa terapêutica seja definida a partir da calibração do teste laboratorial a cada troca de lote, com valores correlacionados com níveis terapêuticos da heparina (equivalente a 0,3 – 0,7 U/mL por fator anti Xa inibido, no tratamento do tromboembolismo venoso).

Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cirurgia Vasculare (30) recomendam ajuste de dose da HNF pelo TTPa (1,5 a 2,5 vezes o valor inicial) e dosagem de plaquetas a cada dois dias.

A principal complicação do uso da heparina é a hemorragia que pode ocorrer mesmo com monitorização adequada dos parâmetros de coagulação. O sítio de sangramento é variável, sendo que as ocorrências mais comuns são no trato gastrointestinal e urinário. O risco de sangramento é maior quando se usa heparina intravenosa intermitente (14,2%) em relação à infusão contínua (6,8%) ou à via subcutânea (4,1%) (20, 28). Em sangramentos moderados, apenas a suspensão da heparina é suficiente para reversão.

Outras reações adversas menos frequentes podem ocorrer. A trombocitopenia induzida por heparina ocorre em até 3% dos pacientes, cinco a dez dias após o início do tratamento (31-34) . A indução de trombocitopenia por heparinas pode ocorrer tanto quando se usa heparina não-fracionada quanto quando são utilizadas heparinas de baixo peso molecular e isso requer a suspensão do medicamento. Wallis et al.(31), em estudo retrospectivo envolvendo 113 pacientes com trombocitopenia induzida por heparina, avaliaram as conseqüências da interrupção precoce do uso da heparina: 38% dos pacientes desenvolveram trombose e 27% morreram, mas a ocorrência de trombose e a suspensão do uso de heparina não foram associados à morte.

Em estudo retrospectivo realizado em três hospitais, totalizando 1061 leitos e 24.068 pacientes tratados com heparina, Smythe et al. (32) estimaram a ocorrência de 0,76% de trombocitopenia induzida por heparina nos pacientes que receberam doses terapêuticas de heparina intravenosa, sendo que quase metade desta incidência ocorreu na população de cirurgia cardiovascular.

Efeitos adversos ainda mais raros podem ocorrer, como pequenas alterações nas dosagens de transaminases hepáticas, sem aumento de bilirrubinas ou de fosfatase alcalina.

Com rara freqüência, pode ocorrer osteoporose que leva à fratura de vértebras em pacientes que receberam doses terapêuticas plenas de heparina (superiores a 20.000 U por dia) durante períodos prolongados, em geral maiores do que três a seis meses. A heparina inibe a síntese de aldosterona pelas glândulas supra-renais e, eventualmente, causa hiperpotassemia, mesmo com uso de baixas doses (28).

Para reversão da atividade anticoagulante da heparina, utiliza-se protamina. Em pacientes com risco de reação alérgica à protamina, utiliza-se pré-tratamento com corticóides e antihistamínicos (27). A protamina, proteína fortemente básica, forma complexos iônicos inativos com o anticoagulante. Cada miligrama desta proteína é capaz de antagonizar 100 UI de heparina. Se o anticoagulante foi administrado há algum tempo, deve-se administrar dose menor de protamina, pois esta em excesso também possui propriedade anticoagulante. Quando a heparina for administrada em infusão contínua, calcula-se a dose infundida na última hora e administra-se quantidade correspondente de protamina (20).

### **3.2 HEPARINAS DE BAIXO PESO MOLECULAR**

Nos anos de 1990, surgiram as heparinas de baixo peso molecular (HBPM) (29, 33), que são fragmentos de heparina não-fracionada, obtidas através de despolimerização química ou enzimática controladas. Possuem baixo peso molecular, de 5.000 a 15.000D, em relação à não-fracionada (3.000 a 40.000D). As HBPMs agem inibindo predominantemente o fator Xa por mecanismo semelhante ao da heparina não-fracionada. A ligação das HBPMs a antitrombina III ocorre através da mesma seqüência de pentassacarídeos presentes na HNF. Esse complexo é capaz de inibir o fator Xa, mas não a trombina porque para isso é necessária a presença de uma cadeia adicional, presente apenas na heparina não-fracionada.

Em relação à farmacocinética, as HBPMs têm um efeito mais previsível, possuindo boa biodisponibilidade (praticamente 100% na administração subcutânea). O pico de ação

ocorre de três a cinco horas após administração subcutânea, e o tempo de meia-vida de eliminação é de três a seis horas após administração e não é dose-dependente (20, 27, 28). As HBPMs possuem menor afinidade pelo fator de von Willebrand, aumentam menos a permeabilidade vascular que a HNF e têm pouco efeito sobre as plaquetas. Essas diferenças podem explicar por que, mesmo em doses equivalentes, as HBPMs produzem menos efeitos de sangramento. A maior meia-vida das HBPMs, sua biodisponibilidade e efeito mais previsível permitem a administração de dose única ou duas doses diárias, sem necessidade de monitorização laboratorial para a maioria dos casos (28).

Assim como com a HNF, as HBPMs também podem ser antagonizadas pelo uso da protamina, porém o efeito anti-Xa é apenas parcialmente revertido, provavelmente porque a protamina não consegue se ligar às cadeias muito pequenas da heparina de baixo peso molecular (20).

### **3.2.1 Monitorização do uso de Heparinas de Baixo Peso Molecular**

As HBPMs são administradas em doses fixas ou ajustadas pelo peso do paciente. A monitorização laboratorial geralmente não é necessária, exceto em pacientes com insuficiência renal ou obesidade acentuada. O teste laboratorial utilizado nestas situações é a dosagem da atividade do anti-fator Xa, dosado por ensaio cromogênico (27). A relação entre os níveis do anti-fator Xa e a resposta clínica não está bem esclarecida. Os níveis de anti-fator Xa mostram-se inversamente proporcionais à propagação e desenvolvimento de trombos, mas o nível mínimo permanece incerto. Em estudo citado por Hirsh (27), com utilização contínua de dalteparina, observou-se aumento do risco de sangramento quando os níveis de anti-fator Xa estiveram maior que 0,8 U/mL.

Nos Consensos Americanos de Terapia Antitrombótica (35), foram estabelecidas recomendações de uso de heparinas no tratamento de doenças tromboembólicas, preconizando

o uso de HBPMs ou de heparina não-fracionada nos casos de TVP aguda e de TEP (27). Dependendo da situação do paciente, pode-se realizar o tratamento ambulatorial com HBPMs, uma vez que é administrada pela via subcutânea e não há necessidade de monitoramento laboratorial, na maioria dos casos (27). A dose administrada depende do representante prescrito. No caso da enoxaprina, deve ser correspondente à 1mg/Kg, duas vezes ao dia. Poderá ser mantida por todo o período de tratamento ou substituída pelo anticoagulante oral para manutenção. Neste caso, o anticoagulante oral deve ser iniciado junto com a HBPM, varfarina, na dose de 5mg a 10mg. Há necessidade de monitoramento laboratorial do anti-fator Xa somente quando se utiliza tratamento com HBPM em paciente obesos (peso >150 Kg) ou com insuficiência renal (clearance de creatinina <25mL/min) (27). As diretrizes da Sociedade Brasileira de Cirurgia Vascular (30) recomendam verificação da dosagem de plaquetas no terceiro e no quinto dia de tratamento.

### **3.3 ANTICOAGULANTE ORAL**

O anticoagulante oral de escolha para manutenção do tratamento de tromboembolismo venoso é varfarina, antagonista da vitamina K, que ativa os fatores de coagulação II, VII, IX e X e as proteínas anticoagulantes C e S (27, 28). A redução da atividade desses fatores de coagulação é medida pela dosagem laboratorial do tempo de protrombina (TP) e *International Normalized Ratio* (INR).

A varfarina possui várias interações com outros medicamentos e mesmo com alimentos. As interações com fármacos que podem potencializar o efeito da varfarina incluem: paracetamol, álcool, amiodarona, salicilatos, entre outros. Entre os fármacos que podem diminuir o efeito anticoagulante da varfarina, destacam-se: barbitúricos, carbamazepina e ciclosporina, entre outros (27). Alimentos como vegetais que contém

vitamina K (brócolis, couve, espinafre) e chá verde também podem diminuir o efeito anticoagulante da varfarina (36).

O anticoagulante oral (varfarina) para o tratamento da TVP ou TEP deve ser iniciado em vigência do tratamento com heparina (HNF ou HBPM) na dose de 5 a 10mg ao dia, ajustada subsequentemente de acordo com o INR (36). O INR entre 2 e 3 deve ser alcançado por dois dias consecutivos para suspensão da heparina (30). A manutenção do tratamento é feita com varfarina durante três meses (20, 37).



#### **4 EFICÁCIA DA HNF E HBPMs NO TRATAMENTO DE TVP E TEP**

As HBPMs são consideradas tão eficazes quanto a heparina não-fracionada no tratamento de TVP e TEP (27, 38-40). Embora a eficácia pareça ser comum ao grupo das heparinas de baixo peso molecular, podem existir variações de acordo com as características físico-químicas e farmacológicas. A enoxaparina foi a representante mais estudada neste contexto.

Ensaio clínico randomizado, duplo cego, realizado por Kearson et al.(41), comparou a utilização de heparina de baixo peso molecular (dalteparin ou enoxaparina) em 708 pacientes, administrada de 12 em 12 horas, subcutânea, na dose de 100 UI/Kg, com heparina não-fracionada administrada por via subcutânea na dose de ataque de 333 U/Kg, seguida de 250 U/Kg a cada 12 horas. Foram avaliados eventos de recorrência de tromboembolismo venoso em três meses de tratamento e de sangramento maior em dez dias após randomização. A recorrência de TEV foi similar entre os dois grupos (3,8% HNF vs. 3,4% HBPM), com diferença absoluta de 0,4% (IC 95%, -2,6% - 3,3%). A ocorrência de sangramento maior nos primeiros dez dias de seguimento foi de 1,1% no grupo de HNF e 1,4% no grupo de HBPM (IC 95%, -2,3% - 1,7%). A mortalidade em três meses foi de 5,2% e 6,3%, respectivamente (-1,1 IC 95% -4,6 a 2,5).

Em ensaio clínico randomizado, com aferição dos desfechos por comitês cegos, realizado em 74 hospitais de dezesseis países e 900 pacientes, Merli et al. (42) avaliaram o uso de enoxaparina administrada uma ou duas vezes ao dia comparado ao uso de HNF no tratamento de tromboembolismo venoso. A ocorrência dos desfechos foi similar ao estudo anterior, sem diferenças significativas entre os grupos.

Em metanálise (40) de cinco estudos envolvendo 1503 pacientes, comparou-se a eficácia entre enoxaparina e HNF em pacientes com TVP com ou sem sintomas de TEP. No

grupo tratado com HNF, 2,0% dos pacientes (IC 95%, 1.0 - 3.0) tiveram sangramento maior (definido como níveis de hemoglobina menores que 20g/L ou necessidade de transfusão duas unidades de hemácias, ou ocorrência de sangramento intracraniano ou retroperitoneal) em dez dias de tratamento; 4,3% dos pacientes (IC 95%, 2.8 - 5.7) tiveram sangramento maior em três meses. Nos grupos tratados com enoxaparina, 2,2% dos pacientes (IC 95%, 1.1 - 3.2) tiveram sangramento maior em dez dias de tratamento e 2,9% (IC 95%, 1.6 - 4.1) tiveram sangramento maior em três meses. Aos três meses, a redução de risco de sangramento não foi estatisticamente significativa (RR=0.74; IC 95%, 0.43 - 1.25). Em três meses de seguimento, a estimativa da incidência de óbitos foi de 5,8% nos pacientes tratados por HNF (IC 95%, 4.1 - 7.6) e 3,3% no grupo tratado com enoxaparina (IC 95%, 2.0 - 4.5). O risco de morte foi semelhante nos dois grupos (RR, 0.69; IC 95%, 0,43 a 1,10) com TVP inicial, associada ou não à TEP. Observa-se nesta metanálise que, em termos de recorrência de tromboembolismo venoso, sangramento maior e óbito, a enoxaparina é tão segura e eficaz quanto a HNF no tratamento da TVP associada ou não ao TEP.

Em metanálise de doze estudos (43), avaliando uso de heparinas de baixo peso molecular em 4971 pacientes com insuficiência renal aguda, observou-se que os pacientes com clearance de creatinina <30mL/min, comparados aos pacientes com clearance >30mL/min, apresentaram aumento no risco de sangramento maior (5.0% e 2.4%, respectivamente; *odds ratio* 2.25, IC 1.19 a 4.27 e p= 0,013). Em análise secundária por tipo de heparina, enoxaparina apresentou maior risco de sangramento que HNF (OR 2,59 IC 95 % 1,35 – 5,01), não sendo possível avaliação dos demais tipos.

Embora na maioria dos estudos não tenha sido observada diferença estatisticamente significativa na recorrência de tromboembolismo, sangramento e óbito, metanálise recente (44) sugeriu que HBPMs são mais eficazes e seguras que HNF. Nessa metanálise com 22 estudos, incluindo 8867 pacientes, o risco de recorrência de tromboembolismo ao final de três

meses foi menor com HBPMs - OR 0,68 (IC 95% 0,53 – 0,88) – e incidência de 3,6% e 5,3%. A ocorrência de sangramento maior durante o tratamento inicial foi de 1,2% com HBPMs e 2% com HNF (OR 0,57, IC 95% 0,39 – 0,83). Ao final do seguimento, a mortalidade geral foi de 4,5% e 6,0% respectivamente, com OR 0,76 (IC 95% 0,62 – 0,92).

O uso de HBPMs na gestação está amparado essencialmente em estudos observacionais não controlados. Em revisão sistemática (45), os representantes mais empregados foram dalteparina (47%), enoxaparina (26%) e certoparina (15%). Nos estudos que avaliaram farmacocinética, as HBPM não atravessaram a barreira placentária e não houve registros de trombocitopenia.

## **5 AVALIAÇÕES FARMACOECONÔMICAS**

A farmacoeconomia é a aplicação da economia ao estudo dos medicamentos, visando a otimização do uso de recursos financeiros sem que ocorra prejuízo na qualidade do tratamento. Pode envolver aspectos “macro” aplicando técnicas de epidemiologia, bem com estudos de grupo de especialistas, em que são tomadas decisões por consenso, após avaliação de risco/benefício/custo de equivalentes terapêuticos. Na análise micro, a atenção visa a um ou a poucos medicamentos, focalizando uma doença ou sintoma, e utiliza técnicas e termos derivados da economia como avaliação custo-benefício, custo-efetividade, custo-utilidade e minimização de custos com o uso de medicamentos. Além dos resultados econômicos são levados em consideração os resultados clínicos. A prática da farmacoeconomia é inerente ao gerenciamento farmacêutico moderno, pois é o principal instrumento de apoio às decisões de administração de medicamentos com fins sociais (46, 47).

### **5.1 TIPOS DE ANÁLISES FARMACOECONÔMICAS**

Os estudos de farmacoeconomia são peças-chave no processo de tomada de decisão na política de medicamentos, já que permitem conhecer qual das opções disponíveis vai ser a mais eficiente, ou seja, aquela que proporcione maior benefício terapêutico com um menor custo associado. Assim, os “novos medicamentos” deverão demonstrar que possuem melhor relação custo-efetividade, que representam vantagem econômica e ou em qualidade de vida sobre as alternativas já existentes, auxiliando uma melhor redistribuição dos recursos no sistema sanitário, a pesar de representar um custo de aquisição mais elevado na maioria dos casos (48).

Existem diferentes desenhos para elaboração de estudos de farmacoeconomia, podendo utilizar análise retrospectiva, prospectiva ou preditiva. Os estudos retrospectivos normalmente são observacionais e utilizam bases de dados. Já os estudos prospectivos podem ser efetuados através de dois métodos, através de estudos observacionais utilizando base de dados e através de ensaios clínicos (48).

Os estudos de avaliação econômica de medicamentos trazem a medida de custos e efeitos terapêuticos das opções comparadas. Com base nestes resultados pode-se eleger o tipo de análise econômica mais adequada. Visto que os custos se medem em unidades monetárias, as distintas formas de medir os aspectos de um determinado medicamento determinarão o tipo de análise a ser empregada. São possíveis quatro tipos fundamentais de avaliação: análise de minimização de custos (AMC); análise de custo-benefício (ACB); análise custo-efetividade (ACE) e análise custo-utilidade (ACU) (47).

A AMC é o tipo mais simples de avaliação econômica. É utilizada quando se comparam duas ou mais opções de tratamento que tem o mesmo resultado, os mesmos riscos e efeitos secundários. Serve para identificar a alternativa menos custosa. Supõe que os efeitos são os mesmos para ambas as opções. Desta forma, estudos de AMC são sempre decorrentes de outros estudos que tenham estabelecido a eficácia e equivalência entre os medicamentos em questão.

Na ACB tanto os efeitos das opções sobre os recursos como sobre a saúde são avaliados em unidades monetárias. Identifica a opção que maximiza a diferença entre benefícios e custos, que em teoria otimiza o bem-estar da sociedade.

Na ACE os efeitos positivos e negativos de duas ou mais opções de um mesmo programa de intervenção são analisados. É aplicada quando os efeitos dos tratamentos farmacológicos comparados têm um nível de efetividade distinto, porém compartilham dos

mesmos objetivos terapêuticos e, portanto, podem ser medidos na mesma unidade de efetividade.

A ACU é utilizada quando se necessita tomar decisões entre opções com resultados muito distintos. Comparam-se diferentes intervenções em que os efeitos sobre os recursos se expressam em unidades monetárias e os efeitos sobre a saúde se expressam em anos de vida ganhos como unidade de medida (1).

Neste contexto, as comissões de farmacoeconomia têm a função de analisar medicamentos homólogos como, por exemplo, heparinas não fracionadas e heparinas de baixo peso molecular.

## **5.2 AVALIAÇÃO FARMACOECONÔMICA DA UTILIZAÇÃO DE HEPARINAS NO TRATAMENTO DE TVP E TEP**

Apesar da possibilidade de vantagens sobre desfechos clínicos apontada por metanálise (44), as recomendações e diretrizes para tratamento de doenças tromboembólicas não fazem distinções entre as heparinas disponíveis. Assim, a avaliação dos custos envolvidos para ambas as terapias faz-se necessária, havendo, desta forma, mais dados para a tomada de decisão terapêutica.

Em coorte retrospectiva realizada no Canadá, foram analisados os custos implicados com o uso hospitalar de HNF e com o uso domiciliar de enoxaparina em regime de *home care*. Os custos totais do tratamento com enoxaparina por paciente, envolvendo as fases de implantação e manutenção da terapia por noventa dias, variaram de 9347 a 8469 dólares comparados com 11930 a 10892 dólares com heparina tradicional, concluindo que o uso de HBPM produz redução direta nos custos e na estadia do paciente em hospitais (4).

Em estudo observacional prospectivo de casos e controles, em um centro de estudos do Canadá (49), os custos hospitalares implicados na terapia da TVP foram compostos pelos

custos da enfermagem, considerando o tempo gasto para administração da medicação (51%), monitorização laboratorial composta pelos custos do hemograma, INR, dosagem de creatinina sérica, dosagem anti-fator Xa (5%), heparina de baixo peso molecular em uso (tinzaparina em 53% dos casos ou dalterparina em 47% dos casos) (2%) e outros custos com diagnóstico, incluindo testes de diagnóstico laboratorial e procedimentos médicos de imagem (42%). O custo de tratamento por paciente foi de \$366 em média nos casos tratados com HBPM e de \$2826 nos controles tratados com HNF, representando 87% de redução de custos hospitalares para cada caso de TVP.

Em análise retrospectiva, Huse et al. (50) selecionaram e agruparam pacientes com TVP segundo a terapia anticoagulante na alta hospitalar. Os custos totais foram medidos a partir do reembolso por 37 planos de saúde, avaliando custos do tratamento da TVP (custo da hospitalização, medicação e readmissão hospitalar por recorrência de TVP ou por TEP). Na coorte de pacientes que obtiveram alta hospitalar em uso de enoxaparina associada à varfarina, a média de custo foi de \$1151, enquanto que, na coorte de pacientes que receberam alta somente com varfarina, a média de custo foi de \$1227. Além disso, o uso de enoxaparina associado à varfarina proporcionou alta hospitalar imediata, baixo índice de re-internação e redução dos custos se comparado ao uso de HNF seguido de varfarina.

Considerando apenas os custos diretos (medicamento, administração e testes laboratoriais) do tratamento de TVP com nadroparina e HNF, assumindo que a duração do tratamento foi de cinco dias, Lloyd et al. (51) concluíram que o custo de tratamento com nadroparina é significativamente menor do que com HNF (\$ 56,06 e 100,73, respectivamente) quando o TTPa é dosado somente a cada dois dias.

A partir de duas coortes hipotéticas, utilizando modelo de decisão analítica, Gould et al. (52) analisaram, sob perspectiva social, os custos do tratamento de TVP em pacientes com mais de 60 anos de idade. Observaram alto custo inicial no tratamento com HBPMs, mas

aumento nos anos de vida ajustados à qualidade. O aumento no custo-efetividade por paciente tratado com HBPMs foi de \$7820 por QALY ganho. Considerando também os custos com complicações, as HBPMs foram mais custo-efetivas no tratamento da TVP.

Em metanálise de três grandes estudos, Schraibmann, et al. (53) compararam o tratamento hospitalar com tratamento domiciliar de TVP e sugerem que o tratamento domiciliar é favorável em relação aos custos e provavelmente seja preferido pelos pacientes.

Utilizando o modelo de Markov para avaliar o custo-efetividade do tratamento com HBPMs e HNF, a partir de coorte hipotética incluindo pacientes com mais de 60 anos com TEP submaciça, Aujesky et al. (3) consideraram pacientes tratados por seis dias com uma das duas opções de heparinas e posteriormente com varfarina, acompanhados por três meses após o evento de TEP. Foram considerados como desfechos a ocorrência de morte, trombocitopenia induzida por heparina (durante a estadia no hospital somente), recorrência de tromboembolismo venoso (TVP ou TEP), sangramento maior e sangramento menor. A probabilidade de ocorrência dos eventos adversos foi definida a partir de metanálises que comparam a utilização de HNF e HBPMs no tratamento de TEV. A possibilidade de ocorrência desses eventos foi estimada a fim de estabelecer o custo-efetividade de cada tratamento. Incluindo custos diretos e indiretos, o custo de seis dias de tratamento com HNF foi menor do que com HBPMs (\$12780 e \$13001 respectivamente). A expectativa de vida em anos não ajustados com uso de HNF foi menor do que com o uso de HBPMs (10,138 e 10,381 anos de vida, respectivamente). Para o modelo apresentado, o tratamento de TEP com HBPMs é custo-efetivo em relação à heparina não-fracionada.

Segundo a análise dos estudos, há vantagens do uso de HBPMs, incluindo redução de custos, diminuição do tempo de internação hospitalar, eliminação da monitorização laboratorial do tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa) e praticidade de administração. Há tendência nos estudos indicando que as HBPMs produzem benefício



econômico quando usada no tratamento de tromboembolismo venoso (TVP e TEP), em relação a HNF.

## 6 JUSTIFICATIVA PARA O ESTUDO

Os estudos de farmacoeconomia são peças-chave no processo de tomada de decisão na política de medicamentos, já que permitem conhecer qual das opções, entre todas existentes, vai ser a mais eficiente, ou seja, aquela que proporcione maior benefício terapêutico com menor custo associado. Assim, para que se propicie uma melhor distribuição dos recursos no sistema sanitário, os “novos medicamentos” deverão demonstrar que possuem melhor relação custo-efetividade, que apresentam vantagem econômica e ou em qualidade de vida sobre as alternativas já existentes, apesar de representarem um custo de aquisição mais elevado na maioria dos casos (48).

Diante do exposto em relação à incidência de TVP e TEP e de suas complicações potenciais, a significativa contribuição nos custos hospitalares com medicamentos e a dificuldade de aplicar resultados de análises farmacoeconômicas de outros países ao nosso, cabe a avaliação dos custos do tratamento com heparina não-fracionada e heparina de baixo peso molecular. Para tanto, utilizar-se-á a análise farmacoeconômica de custo-minimização para produzir argumentos em relação às duas opções disponíveis e avaliar qual das opções é capaz de proporcionar menor custo, sem que haja prejuízo na qualidade e eficácia do tratamento.

## **7 OBJETIVOS**

### **7.1 OBJETIVO GERAL**

Realizar análise farmacoeconômica, considerando os custos diretos da utilização de heparinas não-fracionadas (HNF) e heparinas de baixo peso molecular (HBPM) para o tratamento da trombose venosa profunda (TVP) e do tromboembolismo pulmonar (TEP) sob a perspectiva do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e da sociedade.

### **7.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

#### **7.2.1 Objetivos principais**

Os pacientes com diagnóstico ou suspeita de trombose venosa profunda (TVP) ou de tromboembolismo pulmonar (TEP), internados no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, tratados com heparina não-fracionada (HNF) ou com heparina de baixo peso molecular (HBPM) serão comparados quanto ao:

- custo total do tratamento com heparinas (composto por tempo de uso x custo diário do medicamento e exames laboratoriais específicos),
- custo do tratamento por dia de anticoagulação,
- custo do monitoramento laboratorial da terapia.

#### **7.2.2 Objetivos secundários**

Avaliar na amostra e por grupo de tratamento:

- a reincidência de trombose venosa profunda (TVP) durante o uso de heparina,
- a incidência de tromboembolismo pulmonar (TEP) durante o uso de heparina,
- o tempo médio de anticoagulação com heparina,

- a ocorrência de efeitos adversos, considerando sangramento, trombocitopenia e mortalidade.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS DA REVISÃO DA LITERATURA

1. Delgado O, Escrivá A, Puigventós F, Ginés J, Boronat A, Vargas JL, et al. Gestión Económica de Medicamentos. El Farmacéutico Hospitales. 2002;131.
2. Ministério da Saúde. Indicadores de recursos segundo Regiões e Unidades da Federação. In; 2007: [http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/idb2006/Grupo\\_E.xls](http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/idb2006/Grupo_E.xls).
3. Aujesky D, Cornuz J, Bosson JL, Bounameaux H, Emmerich J, Hull RD, et al. Cost-Effectiveness of Low-Molecular-Weight Heparin for Treatment of Pulmonary Embolism. American College of Chest Physicians 2005;128(3):1601-1610.
4. Spyropoulos AC, Hurley JS, Ciesla GN, Lissovoy G. Management of Acute Proximal Deep Vein Thrombosis: Pharmacoeconomic Evaluation of Outpatient Treatment With Enoxaparin vs Inpatient Treatment With Unfractionated Heparin. Chest: The Cardiopulmonary and Critical Care Journal. 2002;122(1):108-114.
5. Guyton AC, Hall JE. Hemostasia e Coagulação Sangüínea. In: Elsevier, editor. Tratado de Fisiologia Médica. Rio de Janeiro; 2006. p. 457-468.
6. Engelhorn ALV, Garcia ACF, Cassou MF, Birckholz L, Engelhorn CA. Profilaxia da trombose venosa profunda - estudo epidemiológico em um hospital escola. Journal Vascular Brazilian 2002;1(2):97-102.
7. Anderson FA Jr, Wheeler HB, Goldberg RJ, Hosmer DW, Patwardhan NA, Jovanovic A, et al. A population-based perspective of the incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. The Worcester DVT Study. Archive Intern Medicine. 1991;151:933-938.
8. Silvestein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon, WM, Melton LJ. Trends in the Incidence of Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism: A 25-Year Population-Based Study. Archive Intern Medicine. 1998;158(Mar 23):585-593.
9. Silva M. Epidemiologia do tromboembolismo venoso. Journal Vascular Brazilian 2002;1(2):83-84.
10. Cassou MF, Birckholz L, Saporiti L. Profilaxia da trombose venosa profunda - o que se faz e o que se deve fazer. Arquivos Catarinenses de Medicina. 2005;34(2):25-32.

11. Ministério da Saúde. Morbidade Hospitalar do SUS po Local de Internação,. In; 2007. <http://tabnet.datasus.gov.br>.
12. Hulley S, Furbeg C, Barrett-Connor E, Cauley J, Grady D, Haskell W, et al. Noncardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estroge/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). JAMA 2002;288(1):58-66.
13. Samana, M-M: for the Sirius Study Group. An Epidemiologic Study of Risk Factors for Deep Vein thrombosis in Medical Oupatients. Archive Intern Medicine. 2000;160:3415-3420.
14. Prandoni P, Noventa F, Ghirarduzzi A, Pengo V, Bernardi E, Pensavento R, et al. The risk of recurrent venous thromboembolism after discontinuing anticoagulation in patients with acute proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism. A prospective cohort study in 1626 pacients. Hematologica 2007;92:199-205.
15. Clagett GP, Anderson FA, Heit JJr, Levine MN, Wheeler HB. Prevention of venous thromboembolism. American College of Chest Physicians 1995;108:312-334.
16. Seddighzadeh A, Shetty R, Goldhaber SZ. Venous thromboembolism in patients with active cancer. Thromb Haemost. 2007;98(3):651-661.
17. Alikhan R, Cohen AT, Combe S, Samana MM, Desjardins L, Eldor A, et al. Risk Fatores for Venous Thromboembolismo in Hospitalized Patients UIT Acute Medical Illness. Archive Intern Medicine. 2004;164.
18. Hansson PO, Eriksson H, Welin L, Svärdsudd K, Wilhelmsen L. Smoking and Abdominal Obesity - Risk Factors for Venous Thromboembolism Among Middle-age Men: "The Study of Men Born in 1319". Archive Intern Medicine. 1999;159:1886-1890.
19. Menna-Barreto SS, Silva PM, Faccin CS, Theil, AL, Nunes AH, Pinheiro CTS. Profilaxia para tromboembolia venosa em uma unidade de tratamento intensivo. Jornal de Pneumologia. 2000;26(1).<http://www.scielo.br/scielo.php?>
20. Rohde LE, Fuchs FD, Picon PD. Antitrombóticos. In: Koogan G, editor. Farmacologia Clínica. 3 ed. Rio de Janeiro: 2004; 2004. p. 684-704.
21. Hureta CJS, Wallander MA, Garcia RLA. Risk factors an short-term mortality of venous thromboembolism diagnosed in the primary care setting in the United Kingdom. Archive of Internal Medicine. 2007;167(9):935-943.
22. Pitta GBB, Castro AA, Burihan E. Trombose Venosa Profunda. Angiologia e Cirurgia Vascular: Guia Ilustrado. 2003. <http://www.lava.med.br/livro>.
23. Menna Barreto S, Cerski MR, Gazzana MB, Stefani SD, Rossi R. Tromboembolia pulmonar em necropsias no Hospital de clínicas de Porto Alegre. Journal Pneumology. 1997;23:131-136.
24. Husain, KV. O pulmão. In: Elsevier, editor. Patologia - Bases Patológicas das Doenças. 7 ed. Rio de Janeiro; 2005. p. 779-781.

25. Bauer, KA. New anticoagulants: anti IIa vs anti Xa - is one better? *Journal of thrombosis and thrombolysis*. 2006;21(1):67-72.
26. Brandjes DBM HH, Buller HR, Rijk M, Jagt H, Cate JW. Acenocoumarol and heparin compared with acenocoumarol alone in the initial treatment of proximal-vein thrombosis. *New England Journal of Medicine*. 1992;327:1485-9.
27. Hirsh J, Raschke R. Heparin and Low-Molecular-Weight Heparin: The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *American College of Chest Physicians* 2004;126(3):188-203.
28. Majerus PW, Tollefsen DM. Blood coagulation and anticoagulant, thrombolytic, and antiplatelet drug. In: McGraw-Hill, editor. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 11 ed: McGraw-Hill; 2005. p. 1467-1488.
29. Allgood KA, Litz JL. Update on Antithrombotic Use and Mechanism of Action. *Prog Cardiovascular Nurs*. 2001;16 (2):81-85.
30. Maffei FHA, Caiafa JS, Ramacciotti E, Castro AA. Normas de orientação clínica para a prevenção, o diagnóstico e o tratamento da trombose venosa profunda. *Journal Vascular Brazilian*. 2005;4(3):205-220.
31. Wallis DE, Workman DL, Lewis BE, Steen L, Pifarre R, Moran JF. Failure of early Heparin Cessation as Treatment for Heparin-Induced Thrombocytopenia. *American Journal Medicine*. 1999;106:629-635.
32. Smythe MA, Koerber JM, Mattson JC. The Incidence of Recognized Heparin-Induced Thrombocytopenia in a Large, Tertiary Care Teaching Hospital. *Chest* 2007;131:1644-1649.
33. Maffei, FH. A evolução do tratamento anticoagulante do tromboembolismo venoso. *Journal Vascular Brazilian* 2002;1(2).
34. Spinler AS, Dadager W. Overview of Heparin-Induced Thrombocytopenia. *American Journal Health Systems Pharmacist* 2003;60(20):S5-S11.
35. Guyatt G, Schünemann H, Cook DJ, Jaechke R, Pauker SG, Bucher H. Sixth ACCP Consensus Conference on Antithrombotic Therapy. *Chest: Quick Reference Guide*. 2001;119(1):Table.
36. Breuil AL, Umland EM. Outpatient Management of Anticoagulation Therapy. *American Family Physicians* 2007;75(7):1031-1042.
37. Grauer K. Use of Low-molecular-weight heparin in Outpatient Treatment of Deep Vein Thrombosis. 2001;3(2).<http://www.medscape.com/viewarticle/413618>
38. Holzheimer, RG. Low-molecular-weight heparin (LMWH) in the treatment of thrombosis. *European journal of medical research* 2004;9(4):225-239.
39. McRae S, Eikelboom JM. Latest medical treatment strategies for venous thromboembolism. *Expert opinion on pharmacotherapy*. 2007;8(9):1221-1233.

40. Mismetti P, Quenet S, Levine M, Merli G, Decousus H, Derobert E, Laporte S. Enoxaparin in the Treatment of Deep Vein Thrombosis With or Without Pulmonary Embolism. *American College of Chest Physicians* 2005;128(4):2203-2210.
41. Kearson C, Ginsberg JS, Julian JA, Douketis J, Solymoss S, Ockelford P, et al. Comparison of Fixed-Dose Weight-Adjusted Unfractionated Heparin and Low-Molecular-Weight Heparin for Acute treatment of Venous Thromboembolism. *JAMA* 2006;296:23-30.
42. Merli G, Spiro TE, Olsson CG, Abildgaard U, Davidson BL, Eldor A, et al. Subcutaneous Enoxaparin Once or Twice Daily Compared with Intravenous Unfractionated Heparin for Treatment of Venous Thromboembolic Disease. *American College of Physicians-American Society of Internal Medicine* 2001;134(3):191-202.
43. Lim W, Dentall F, Eikelboom JW, Crowther MA. Meta-Analysis: Low-Molecular-Weight Heparin and Bleeding in Patients with Severe Renal Insufficiency. *American College of Chest Physicians* 2006;144(9):673-684.
44. Dongen CJJ, Belt AGM, Prins MH, Lensing AWA. Fixed dose subcutaneous low molecular heparins versus adjusted dose unfractionated heparin for venous thromboembolism. In: *The Cochrane Library.: The Cochrane Libray*; 2007.
45. Ensom MHH, Stephenson MD. Low-Molecular-Weight Heparins in Pregnancy. *Pharmacotherapy*. 1999;19(9):1013-1025.
46. Zanini AC, Farhat FCLG, Ribeiro E, Follador W. Farmacoeconomia: conceitos e aspectos operacionais. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*. 2001:225-237.
47. Herrera CC, DIAZ NF. Farmacoeconomía: Evaluación de la eficiencia en los tratamientos farmacológicos. *Revista Cubana de Farmácia* 2000:63-69.
48. Alvarez, JS. Estudos de farmacoeconomia: ? por qué, cómo, cuándo e para quê? *Medifarm* 2001;11(3).
49. Boucher M, Rodger M, FRCPC, Johnson JA, Tierney M. Shifting From Inpatient to Outpatient Treatment of Deep Vein Thrombosis in a Tertiary Care Center. A Cost-Minimization Analysis. *Pharmacotherapy* 2003;23(3):301-309.
50. Huse DM, Cummins G, Taylor DCA, Russel MW. Outpatient treatment of venous thromboembolism with low-molecular-weight heparin: an economic evaluation. *American Journal Manager Care* 2002;8(1):10-16.
51. Lloyd AC, Aitken JA, Hoffmeyer UK, Kelso EJ, Wakerly EC, Barber ND. Economic evaluation of the use of nadroparin in the treatment of deep-vein thrombosis in Switzerland. *Annals of Pharmacotherapy*. 1997;31(7-8):842-846.
52. Gould MK, Dembitzer AD, Sanders GD, Garber AM. Low-molecular-weight heparins compared with unfractionated heparin for treatment of acute deep venous thrombosis: a cost-effectiveness analysis. *Annals of Internal Medicine* 1999;130(10):789-799.



53. Schraibman IG, Milne AA, Royle EM. Tratamiento en domicilio versus ingreso para la trombosis de las venas profundas. In: La biblioteca Cochrane Plus, 2007 número 2. Oxford: Update Software LTD.; 2001.

**ARTIGO EM INGLÊS**

**Enoxaparin and unfractionated heparin for initial treatment of venous thromboembolism: a utilization study and cost-minimization analysis**

**Catia Argenta– Maria Angélica Pires Ferreira– Leila Beltrami Moreira**

**C. Argenta –L.B. Moreira**

**Post-Graduate Program in Medical Sciences, Universidade Federal do Rio Grande do Sul**

**M. A. P. Ferreira– L.B. Moreira**

**Pharmacy and Therapeutics Committee, Hospital de Clínicas de Porto Alegre**

**L.B.Moreira**

**Pharmacology Department, Universidade Federal do Rio Grande do Sul**

Contact address:

Catia Argenta

Rua Carlos S. M. Pacheco, 55 ap 602 / I – Cristo Redentor

CEP: 91350-300

Porto Alegre – Rio Grande do Sul – Brazil

catia\_argenta@hotmail.com

## Abstract

**Introduction:** The treatment of venous thromboembolism (VTE) recommended by the American College of Chest Physicians (5) involves short-term low-molecular-weight-heparin (LMWH) or unfractionated heparin (UFH) therapy plus long-term oral warfarin therapy. The cost-effectiveness analysis showed that LMWH is more cost effective than UFH. This economic benefit of outpatient treatment of VTE seems to be present in different health systems of developed countries, but it cannot be applied to developing nations.

**Objectives:** To evaluate the direct costs of inpatient initial treatment for VTE with UFH and LMWH in a large teaching hospital of southern Brazil, from the institutional and societal perspectives.

**Methods:** This is a cohort study that prospectively included patients hospitalized during the period March 2005 through January 2007 in a state-run, general, tertiary teaching hospital with 749 beds, in Southern Brazil, and who had been treated with intravenous UFH or subcutaneous LWMH for suspected or confirmed DVT or PE. Data about the diagnostic confirmation, anticoagulation regimen (dose, interval), days of use, laboratory monitoring with aPTT, bleeding, thrombocytopenia, blood transfusion and protamim prescription were recorded for all included patients.

To estimate direct medical costs we computed the acquisition costs of the drugs, supplies associated with UFH treatment such as IV catheters, tubings for administration, syringes, saline and laboratory aPTT tests. The costs were converted into US dollars considering the mean quotation from April to May 2007.

**Results:** UFH was initially prescribed for 50 (29.9%) patients and LMWH for 117 (70.1%). The median of days in use of heparin was the same in both groups (7 days). aPTT was monitored in 98% of patients using UFH and 56.4% of patients using LWMH. Non-

statistically significant differences were observed in the number of bleeding events (10.0% and 9.4%  $P=1.00$ ), blood transfusion (2.0% and 2.6%  $P= 1.00$ ) and death (8.0% in UFH and 3.4% in LMWH  $P=0,242$ ). Only one patient evolved to EP in the UFH group. Composite end point consisting of recurrent VTE, bleeding or death occurred in 20.0% and 14.5% of patients respectively ( $P=0.379$ ). Daily mean cost  $\pm$  SD per patient was US\$ 12.63  $\pm$ 4.01 (R\$ 26.77  $\pm$  8.50) for UFH (53.28% supplies, 41.47% aTTP and 5.25% drug) and US\$ 9.87  $\pm$ 2.44 (R\$ 20.93  $\pm$  5.17) for LWMH (92.88% drug and 7.12% aTTP) ( $P<0,001$ ). The total costs of initial treatment, considering the mean time of use, were US\$ 88.39 (R\$ 187.39) and US\$ 69.11 (R\$ 146.51) respectively, representing a cost saving of US\$ 19.28 (R\$ 40.88) per treatment, which would be greater if computed automatic pump use.

**Conclusion:** The treatment of VTE with enoxaparin provided cost savings in a large teaching hospital of southern Brazil, considering the institutional and societal perspectives. Despite differences in the settings where studies of economic evaluation were conducted, the findings agree in economic advantages of LMWH.

**Keywords:** unfractionated heparin, low-molecular-weight-heparin, enoxaparin, deep venous thrombosis, pulmonary embolism

## Introduction

Deep venous thrombosis (DVT) in the lower extremities is the most frequent manifestation of venous thromboembolism, with an incidence of 0.48 to 1.6 cases/1000 persons-year among community residents (1, 2). It is a common condition affecting mainly inpatients and rates increase with age. The most life threatening manifestation is pulmonary embolism (PE), affecting 0.23 to 0.69 cases/1000 persons-year (3, 4). The treatment of venous thromboembolism (VTE) recommended by the American College of Chest Physicians (5) involves short-term low-molecular-weight-heparin (LMWH) or unfractionated heparin (UFH) therapy plus long-term oral warfarin therapy. Anticoagulant therapy with UFH followed by warfarin prevents thrombus extension, reduces the risk of recurrent thrombosis and prevents death in patients with VTE (6, 7). Subcutaneous LMWH is as effective and safe as conventional UFH therapy, but does not require laboratory monitoring and is less likely to cause bleeding, immune thrombocytopenia and osteoporosis (8-10). The LMWH differs considerably in composition, which could implicate in a different antithrombotic effect, but there is no evidence that any low-molecular-weight heparin preparation is better or worse than another in terms of efficacy or safety outcomes (11). Enoxaparin is among the most widely studied in the treatment for VTE (12-14). Despite LMWH having a greater acquisition cost, the cost-effectiveness analysis showed that LMWH is more cost effective than UFH (15, 16). It has been calculated that outpatient treatment with LMWH may save 1641 dollars per patient in comparison to UFH hospital treatment (17). This economic benefit of outpatient treatment of VTE seems to be present in different health systems of developed countries, but it cannot be applied to developing nations. Economic evaluations in developing countries are desirable to estimate VTE hospital treatment cost with UFH and LMWH, since people with low income does not have access to outpatient treatment with LMWH. We conducted a

cohort study to evaluate the direct costs of inpatient initial treatment for VTE in a large teaching hospital of southern Brazil, from the institutional and societal perspectives.

## **Methods**

This is a cohort study that prospectively included patients hospitalized from March 2005 through January 2007 in a state-run, general, tertiary teaching hospital with 749 beds, in Southern Brazil, and who had been treated with intravenous UFH or subcutaneous LWMH for suspected or confirmed DVT or PE. The study was approved by the Institution's Review and Ethics Committee.

Patients receiving UFH or LWMH were identified through the institution's prescription system and had their clinical records revised to be included in the study. The LMWH acquired in the studied period was enoxaparin, based in the lowest price acquisition policy of the institution. Identified patients with DVT or PE were prospectively followed-up until the end of initial heparin anticoagulation. The only exclusion criteria was age less than 18 years. Data about the diagnostic confirmation, anticoagulation regimen (dose, interval), days of use, laboratory monitoring with activated partial thromboplastin time (aPTT), bleeding, thrombocytopenia, blood transfusion and protamim prescription were recorded for all included patients.

To estimate direct medical costs we computed the acquisition costs of the drugs, supplies associated with UFH treatment, such as IV catheters, tubings for administration, syringes, saline, and laboratory aPTT tests. The use of automatic pump for UFH administration was not computed, as they were not hospital property and there is no charged fee for their use. The costs were converted into US dollars considering the mean quotation from April to May 2007.

Data were analyzed with Statistical Package for the Social Sciences 14.0 and a level of significance of 0.05 was considered. Qui-square statistics were used in the comparison of categorical variables and Student T, Mann-Wihtney or Kruskal-Wallis tests were applied to compare continuous variables.

## Results

From 200 patients included in the data collection, 33 were excluded from the economic analysis because they had been treated for arterial thrombosis. The characteristics of the complete studied sample and by type of heparin are described in Table 1. Twelve patients received both heparins and they were classified in the group of UFH (n=7) or LMWH (n=5) according to the first drug prescribed. The change from the first prescribed drug to the other was more frequent in the UFH group (14.0% vs 4.3%  $P= 0.044$ ). The characteristics of the groups are similar when excluding the 12 patients that received both heparins. Patients were 18 to 92 years old; UFH was initially prescribed for 50 (29.9%) patients and LMWH for 117 (70.1%) patients, to treat DVT in 107 cases, PE in 43 cases and both conditions in 17 cases. Diabetes, surgery, infectious disease and renal failure were significantly more frequent in the group that began anticoagulation with UFH. Previous PE was more frequent in LMWH group ( $P=0.015$ ). From nine critically ill patients 6 were treated with UFH (12%) and 3 with LMWH (2,6%) ( $P=0,036$ ). The DVT and PE diagnoses were confirmed in 93.0% and in 51.7% of patients (Table 1). The median of days in use of heparin was the same in both groups (Table 2) and warfarin was initiated at the first day in 28.1% of 32 patients on the UFH group that used oral anticoagulant and in 24.2% of 89 patients on LMWH group that used oral anticoagulant. aPTT was monitored in 98% of patients in use of UFH and in 56.4% of patients in use of LWMH. Half of the UFH group had aPTT done less than once a day (Table 2). Non-statistically significant differences were observed in the number of bleeding



events (10.0% in UFH and 9.4% in LMWH  $P=1.00$ ), blood transfusion (2.0% and 2.6%  $P=1.00$ ) and death (8.0% and 3.4%  $P=0.242$ ). Only one patient evolved to EP, in the HNF group. Composite end point consisting of recurrent VTE, bleeding or death occurred in 20.0% and 14.5% of patients in the UFH and LMWH, respectively ( $P=0.379$ ).

We calculated the cost per day of treatment, taking in account the actual price for the institution (Table 3). We excluded patients who were treated initially with one kind of heparin and then changed to other on the follow-up (12 individuals). Daily mean cost  $\pm$  SD per patient was US\$ 12.63  $\pm$ 4.01 (R\$ 26.77  $\pm$  8.50) for UFH and US\$ 9.87  $\pm$ 2.44 (R\$ 20.93  $\pm$  5.17) for LWMH ( $P<0,001$ ). The total cost of initial treatment considering the mean time of use was US\$ 88.39 (R\$ 187.39) and US\$ 69.11 (R\$ 146.51) respectively, representing a cost saving of US\$ 19.28 (R\$ 40.88) per treatment, which would be greater if computed the automatic pump use. The medication is the main component of the LMWH group costs, while it represents only 5,25% of costs in the UFH group (Figure 1).

## Discussion

To our knowledge this is the first pharmacoeconomic analysis on heparins use to treat VTE conducted in a developing country, through a cost-minimization analysis from a public health perspective. This kind of analysis is justified based on the therapeutic equivalence between initial treatment of DVT and PE with UFH and LMWH (5). One characteristic that distinguishes our study is the evaluation of a real cohort rather than a hypothetical one, concomitantly including groups of patients under different treatments. This reflects the usual care of these patients and makes it possible to estimate the actual costs of treatment in a defined setting.

Patients included in the study were younger than those of hypothetical cohorts (18, 19) and similar to those of other pharmacoeconomic analysis that collected data from

individual patients (15, 20). Gender is not a risk factor for VTE and so the non significant predominance of women was expected (21). The 18.6% prevalence of confirmed PE in the studied sample is similar to the 19% in a clinical trial of VTE (12). In the same trial the rates of major or minor bleeding were lower than those recorded in our cohort but they were not different between the treatment groups either.

There were not differences on clinical outcomes between the two groups. This is in accordance with the literature, but the small sample size is a limitation that precludes a definitive conclusion of our study (12, 13).

The greater frequency of LMWH prescription than UFH was not expected because the institutional policy reinforces the use of UFH for VTE treatment based on the equal efficacy and lower acquisition costs. The preferred use of UFH in renal failure is recommended in view of the plasmatic accumulation due to delayed elimination and risk of excessive anticoagulant effect (22). In surgical patients, it could be related to the potential for reversion of anticoagulant effect with protamine and the shorter half-life than LMWH in case of bleeding (23). On the other hand, the preference for using LMWH in face of previous EP is not justified. The crossover from one to another drug was not expected either but we did not investigate the reasons for it.

The total costs of initial treatment for VTE were less expensive with LMWH than with UFH providing an economic advantage of 21.0%. It provided cost savings regardless of the abuse in ordering monitoring laboratory tests when LMWH was prescribed. If we had computed the costs of automatic pump use and the costs related to the complications of treatment, this economic advantage would be even greater. It must be emphasized the institution is a favored buyer that may purchase LMWH at prices significantly below the average wholesale price. Considering the similar characteristics of groups and duration of UFH and LMWH use, computing the costs of hospitalization do not implicate in economic

differences. The costs saving associated to LMWH may be explained mainly by the supplies associated with UFH treatment.

The economic advantages are in agreement with those found in studies that compared the costs of UFH and LMWH for VTE treatment (15, 16, 19, 24, 25) despite the differences in cost components like home care (15, 24), outpatient treatment (15) and the health care providers perspective (19).

In conclusion, treatment of VTE with enoxaparin provided a costs saving in a large teaching hospital of southern Brazil, considering the institutional and societal perspectives. Despite differences in the settings where studies of economic evaluation were conducted, the findings agree in economic advantages of LMWH . Implementation of a critical pathway for anticoagulation is desirable to promote rational use of heparins and to save costs.

## REFERENCES

1. Anderson FA Jr, WH, Goldberg RJ, Hosmer DW, Patwardhan NA, Jovanovic A, et al. A population-based perspective of the incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. The Worcester DVT Study. *Archives of Internal Medicine*. 1991;151:933-938.
2. Nordström M, Lindblad B, Bergqvist D, Kjellström T. A prospective study of the incidence of deep-vein thrombosis within a defined urban population. *Journal Intern Med* 1992;232(2):155-60.
3. Pitta GBB, Castro AA, Burihan E. Trombose Venosa Profunda. *Angiologia e Cirurgia Vascular: Guia Ilustrado 2003*. <http://www.lava.med.br/livro>
4. Silvestein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon, WM, Melton LJ. Trends in the Incidence of Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism: A 25-Year Population-Based Study. *Archive Intern Medicine* 1998;158(Mar 23):585-593.
5. Hirsh J, Raschke R. Heparin and Low-Molecular-Weight Heparin: The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *American College of Chest Physicians* 2004;126(3):188-203.
6. Brandjes DBM HH, Buller HR, Rijk M, Jagt H, Cate JW. Acenocoumarol and heparin compared with acenocoumarol alone in the initial treatment of proximal-vein thrombosis. *New England Journal of Medicine* 1992;327:1485-9.
7. McRae S, Eikelboom JM. Latest medical treatment strategies for venous thromboembolism. *Expert opinion on pharmacotherapy* 2007;8(9):1221-33.
8. Majerus PW, Tollefsen DM. Blood coagulation and anticoagulant, thrombolytic, and antiplatelet drug. In: McGraw-Hill, editor. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 11 ed: McGraw-Hill; 2005. p. 1467-1488.
09. Snow V, Qassem A, Barry P, Hornbake RE, Rodnick JE, Tobolic T, et al. Management of Venous Thromboembolism: A Clinical Practice Guideline from the American College of Physicians and the American Academy of Family Physicians. *Annals of Internal Medicine* 2007;146:204-10.
10. Quinlan DJ MA, Eikelboom JW. Low-Molecular-Weight Heparin Compared with Intravenous Unfractionated Heparin for Treatment of Pulmonary Embolism: A Meta-analysis of Randomized, Controlled Trials. *Annals of Internal Medicine* 2004;140(3).
11. Kearson C, Ginsberg JS, Julian JA, Douketis J, Solymoss S, Ockelford P, et al. Comparison of Fixed-Dose Weight-Adjusted Unfractionated Heparin and Low-Molecular-Weight Heparin for Acute treatment of Venous Thromboembolism. *JAMA* 2006;296:23-30.

13. Merli G, Spiro TE, Olsson CG, Abildgaard U, Davidson BL, Eldor A, et al. Subcutaneous Enoxaparin Once or Twice Daily Compared with Intravenous Unfractionated Heparin for Treatment of Venous Thromboembolic Disease. *American College of Physicians-American Society of Internal Medicine* 2001;134(3):191-202.
14. Mismetti P, Quenet S, Levine M, Merli G, Decousus H, Derobert E, Laporte S. Enoxaparin in the Treatment of Deep Vein Thrombosis With or Without Pulmonary Embolism. *American College of Chest Physicians* 2005;128(4):2203-10.
15. Boucher M, Rodger M, FRCPC, Johnson JA, Tierney M. Shifting From Inpatient to Outpatient Treatment of Deep Vein Thrombosis in a Tertiary Care Center. A Cost-Minimization Analysis. *Pharmacotherapy* 2003;23(3):301-9.
16. Spyropoulos AC, Hurley JS, Ciesla GN, Lissovoy G. Management of Acute Proximal Deep Vein Thrombosis: Pharmacoeconomic Evaluation of Outpatient Treatment With Enoxaparin vs Inpatient Treatment With Unfractionated Heparin. *Chest: The Cardiopulmonary and Critical Care Journal* 2002;122(1):108-14.
17. Holzheimer RG. Low-molecular-weight heparin (LMWH) in the treatment of thrombosis. *European journal of medical research* 2004;9(4):225-39.
18. Gould MK, Dembitzer AD, Sanders GD, Garber AM. Low-molecular-weight heparins compared with unfractionated heparin for treatment of acute deep venous thrombosis: a cost-effectiveness analysis. *Annals of Internal Medicine* 1999;130(10):789-99.
19. Aujesky D, Smith K, Cornuz J, et al. Cost-Effectiveness of Low-Molecular-Weight Heparin for Treatment of Pulmonary Embolism. *American College of Chest Physicians* 2005;128(3):1601-10.
20. Huse DM, Cummins G, Taylor DCA, Russel MW. Outpatient treatment of venous thromboembolism with low-molecular-weight heparin: an economic evaluation. *American Journal Manager Care* 2002;8(1):10-6.
21. Hureta CJS, Wallander MA, Garcia RLA. Risk factors and short-term mortality of venous thromboembolism diagnosed in the primary care setting in the United Kingdom. *Archives of Internal Medicine* 2007;167(9):935-43.
22. Lim W, Dentall F, Eikelboom JW, Crowther MA. Meta-Analysis: Low-Molecular-Weight Heparin and Bleeding in Patients with Severe Renal Insufficiency. *American College of Chest Physicians* 2006;144(9):673-84.
23. Rohde LE, Fuchs FD, Picon PD. Antitrombóticos. In: Koogan G, ed. *Farmacologia Clínica*. 3 ed. Rio de Janeiro: 2004; 2004:684-704.
24. Spyropoulos AC, Frost FJ, Hurley JS, Roberts M. Costs and Clinical Outcomes Associated With Low-Molecular-Weight Heparin vs Unfractionated Heparin for Perioperative Bridging in Patient Receiving Long-term Oral Anticoagulant Therapy. *Chest: The Cardiopulmonary and Critical Care Journal* 2004;125:1642-50.

25. Knight KK WJ, Hauch o, Wygant G, Aguilar D, Ofman JJ. Economic and Utilization Outcomes Associated with Choice of Treatment for Venous Thromboembolism in Hospitalized Patients. *Value in Health* 2005;8(2):191-200.

Table 1: Characteristics of the sample

	n= 167	Enoxaparin n = 117 (66,4%)	UFH n = 50 (33,53%)	P
<b>Female</b>	97/167 (58,1%)	67/117 (57,3%)	30/50 (60,0%)	0,959
<b>Age</b>	Mean 58,6 Median 61 Minimum 18 Maxim 92	Mean 57,5 Median 59 Minimum 18 Maxim 92	Mean 61 Median 62 Minimum 19 Maxim 88	0,204
<b>Diabetes</b>	31/167 (18,3%)	17/117 (14,5%)	14/50 (26,9%)	0,036
<b>Surgery</b>	15/167 (8,98%)	6/117 (5,13%)	9/50 (18,0%)	0,011
<b>Orthopedic surgery</b>	6/167 (3,6%)	5/117 (4,27%)	1/50 (2,0%)	0,418
<b>Hypertension</b>	69/167 (41,30%)	45/117 (38,46%)	24/50 (48,0%)	0,165
<b>Heart failure</b>	32/167 (19,16%)	23/117 (19,66%)	9/5 (18,00%)	0,493
<b>Infectious disease</b>	33/167 (19,5%)	18/117 (15,38%)	15/50 (30,0%)	0,027
<b>Cancer</b>	46/167 (27,54%)	36/117 (30,76%)	10/50 (20,0%)	0,107
<b>Renal failure</b>	28/167 (16,77%)	14/117 (11,96%)	14/50 (28,00%)	0,012
<b>previous DVT</b>	36/167 (21,56%)	24/117 (20,51%)	12/50 (24,0%)	0,378
<b>previous PE</b>	17/167 (10,18%)	16/117 (13,67%)	1/50 (2,0%)	0,015
<b>Other cardiovascular disease</b>	38/167 (22,75%)	23/117 (19,66%)	15/50 (30,0%)	0,105
<b>Dyslipidemias</b>	36/167 (21,56%)	25/117 (21,36%)	11/50 (22,0%)	0,539
<b>Diagnoses of DVT</b>				0,650
<b>Confirmed</b>	115/124 (93%)	78/84 (93%)	37/40 (93%)	0,847
<b>Suspected</b>	7/124 (5,64%)	5/84 (5,9%)	2/40 (5,0%)	0,855
<b>Excluded</b>	2/124 (1,61%)	1/84 (1,2%)	1/40 (2,5%)	0,797
<b>Diagnoses of PE</b>				0,504
<b>Confirmed</b>	31/60 (51,7%)	23/44 (52,3%)	8/16 (50,0%)	0,504
<b>Suspected</b>	27/60 (45,0%)	19/44 (43,2)	8/16 (50,0%)	0,891
<b>Excluded</b>	2/60 (3,3%)	2/44 (4,5%)	0/16 (0%)	
<b>Clinical unit</b>	126/167 (75,5%)	93/117 (79,5%)	33/50 (66%)	0,970
<b>Surgery</b>	29/167 (17,36)	19/117 (16,24%)	10/50 (20%)	0,715
<b>CCU</b>	9/167 (5,39%)	3/117 (2,56%)	6/50 (12%)	0,036
<b>Obstetric unit</b>	3/167 (1,8%)	2/117 (1,71%)	1/50 (2%)	0,612

Table 2: Heparin utilization features

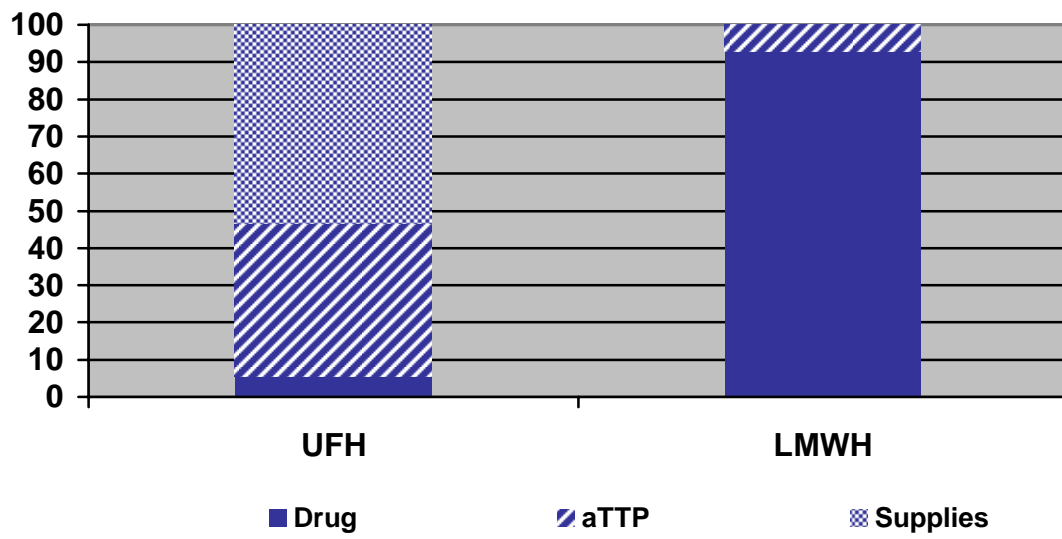
	n= 167	Enoxaparin n = 117 (66,4%)	UFH n = 50 (33,53%)	P
<b>aTTP monitoring</b>				
	115/167 (69%)	66/117 (56,4%)	49/50 (98%)	0,000
<b>aTTP number/day</b>				
< once/day	103/115 (79,2%)	62/66 (93,9%)	26/49 (53,1%)	0,000
once/day	24/115 (20,9%)	4/66 (6,1%)	20/49 (40,8%)	0,000
2/day	3/115 (2,6%)	0/66	3/49 (6,1%)	0,148
<b>Hematocrit monitoring</b>	144/167 (86,2%)	97/117 (82,9%)	47/50 (94%)	0,043
<b>Platelets monitoring</b>	144/167 (86,2%)	96/117 (82,0%)	47/50 (94%)	0,043
<b>Days of treatment</b>				
Mean	Mean 9,75	Mean 9,20	Mean 8,42	0,885
Median	Median 7,00	Median 7,00	Median 7,00	0,601



Table 3: Price of the items considered to estimate the overall treatment cost to treat venous thromboembolism.

ITEMS	PRICE
UFH 5.000 IU/mL - 5mL	R\$ 1,65
Enoxaparin 60mg	R\$ 8,655
Enoxaparin 80mg	R\$ 11,545
Saline 100mL	R\$ 2,15
IV catheter ( Eurofix Compact)	R\$ 8,46
Syringe 10mL	R\$ 0,23
needle 1,20 x 25	R\$ 0,08
laboratory aPTT test	R\$ 9,84

Figure1: Costs composition of treatment with UFH and LMWH



**ARTIGO EM PORTUGUÊS**

**Enoxaparina e heparina não-fracionada no tratamento inicial de tromboembolismo venoso: um estudo de utilização e análise de custo-minimização**

**Catia Argenta– Maria Angélica Pires Ferreira– Leila Beltrami Moreira**

**C. Argenta –L.B. Moreira**

**Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul**

**M. A. P. Ferreira– L.B. Moreira**

**Comitê de Farmácia e Terapêutica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre**

**L.B.Moreira**

**Departamento de Farmacologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul**

Endereço para correspondência:

Catia Argenta

Rua Carlos S. M. Pacheco, 55 ap 602 / I – Cristo Redentor

CEP: 91350-300

Porto Alegre – Rio Grande do Sul – Brasil

catia\_argenta@hotmail.com

## Resumo

**Introdução:** O tratamento do tromboembolismo venoso (TEV) é recomendado pelo *American College of Chest Physicians* (5) e envolve tratamento com heparina de baixo peso molecular (HBPM) ou heparina não-fractionada (HNF), seguido de anticoagulação oral com varfarina por longo período. Análises de custo-efetividade têm mostrado que as HBPM são mais custo-efetivas do que a HNF. Os benefícios econômicos para pacientes ambulatoriais parecem acontecer em diferentes sistemas de saúde de países desenvolvidos, mas os resultados não podem ser diretamente aplicados para países em desenvolvimento.

**Objetivos:** Avaliar os custos diretos do tratamento inicial para TEV com HBPM e HNF em pacientes internados em um grande hospital de ensino no sul do Brasil sob a perspectiva institucional e social.

**Métodos:** O estudo de coorte incluiu prospectivamente pacientes hospitalizados no período de março de 2005 a janeiro de 2007 em um hospital público, geral, terciário e de ensino, com 749 leitos, no sul do Brasil, e que foram tratados com HNF intravenosa ou HBPM subcutânea por diagnóstico suspeito ou comprovado de TVP ou TEP. Dados de confirmação de diagnóstico, regime de anticoagulação (dose e intervalo), dias de uso, monitoramento pelo TTPa, sangramento, trombocitopenia, transfusão sanguínea, prescrição de protamina foram coletados. Foram estimados os custos diretos, computando-se custo de aquisição das heparinas, materiais utilizados na administração de HNF como cateter intravenoso, equipo de infusão, seringa, salina e testes de TTPa. Os custos foram convertidos para dólar Americano considerando a média das cotações entre abril e maio de 2007.

**Resultados:** A HNF foi inicialmente prescrita para 50 pacientes (29.9%) e HBPM para 117 (70.1%). A mediana de dias de anticoagulação foi igual para os grupos (7 dias). A monitorização pelo TTPa ocorreu em 98% dos pacientes que usaram HNF e 56,4% dos que

usaram HBPM. Não houve diferença estatisticamente significativa no número de sangramentos (10.0% e 9.4%  $P=1.00$ ), transfusão sanguínea (2.0% e 2.6%  $P= 1.00$ ) e morte (8.0% no grupo HNF e 3.4% no grupo HBPM  $P=0.242$ ). Somente um paciente evoluiu para TEP no grupo que utilizou HNF. Considerando o desfecho complicação, composto de recorrência de TEV, sangramento ou morte, observou-se ocorrência de 20.0% e 14.5% dos pacientes, respectivamente ( $P=0.379$ ). A média de custo diário  $\pm$  DP por paciente foi US \$ 12.63  $\pm$ 4.01 (R\$ 26.77  $\pm$  8.50) para HNF (53.28% materiais para administração, 41.47% TTPa e 5.25% aquisição do medicamento) e US \$ 9.87  $\pm$ 2.44 (R\$ 20.93  $\pm$  5.17) para HBPM (medicamento 92.88% e TTPa 7.12%) ( $P<0,001$ ). O custo total para o tratamento inicial considerando a média de dias de anticoagulação foi de US \$ 88.39 (R\$ 187.39) e US \$ 69.11 (R\$ 146.51) respectivamente, resultando em uma redução de custos de US \$ 19.28 (R\$ 40.88) por tratamento, sendo que o custo do tratamento com HNF aumentaria se o custo da utilização de bombas de infusão tivesse sido computado.

**Conclusão:** O tratamento de TEV com enoxaparina proporciona redução no custo em para um grande hospital no sul do Brasil, considerando as perspectivas institucionais e sociais. Apesar das diferentes características deste estudo de avaliação econômica, os resultados estão de acordo com outros estudos apresentando vantagem econômica para HBPM.

**Palavras-chaves:** heparina não-fracionada, heparina de baixo peso molecular, enoxaparina, trombose venosa profunda, tromboembolismo pulmonar

## Introdução

A trombose venosa profunda (TVP) é a mais freqüente manifestação de tromboembolismo venoso com incidência anual de 0,48 a 1,6 casos/1000 pessoas ao ano (1, 2). É uma condição comum que afeta principalmente pessoas com idade avançada. A complicação mais grave da TVP é o Tromboembolismo pulmonar (TEP) que atinge 0,23 a 0,69 casos/1000 pessoas ao ano (3, 4). O tratamento do tromboembolismo venoso é recomendado pelo *American College of Chest Physicians* (5) e envolve heparina de baixo peso molecular (HBPM) ou heparina não-fracionada (HNF), seguida de anticoagulante oral (varfarina) por longo período. A anticoagulação com HNF seguida de varfarina previne a extensão de trombos, reduz os riscos de recorrência de trombose e previne morte em pacientes com TEP (6, 7). As heparinas de baixo peso molecular (HBPM) são tão eficazes quanto a heparina convencional, porém não requerem monitoramento laboratorial na maioria dos pacientes, oferecem baixo risco de sangramento e de imunotrombocitopenia (8-10). As HBPMs diferem consideravelmente na sua composição o que pode implicar em diferentes efeitos antitrombóticos, mas não há evidências que algum representante das HBPM seja melhor do que outro em termos de eficácia e segurança (11). A enoxaparina é amplamente estudada no tratamento do TEV (12-14). As análises de custo mostram que as HBPM são mais custo-efetivas do que a HNF (15, 16). Quando se consideram tratamento ambulatoriais, observa-se uma economia de 1641 dólares por paciente em comparação com o tratamento hospitalar (17). Os benefícios econômicos do tratamento ambulatorial de pacientes com TVP parecem ser bem reconhecidos em diferentes sistemas de saúde de países desenvolvidos, mas não se aplica diretamente a sistemas de saúde de países em desenvolvimento. Avaliações econômicas em países em desenvolvimento são desejáveis para estimar o custo hospitalar dos tratamentos do TEV realizados por HNF ou HBPM, já que a população com baixo poder

aquisitivo não possui acesso ao tratamento ambulatorial com HBPM. Foi desenvolvido um estudo de coorte para avaliação dos custos diretos do tratamento inicial de TEV de pacientes internados em um grande hospital de ensino no sul do Brasil, sob perspectiva institucional e social.

## **Métodos**

A coorte prospectiva incluiu pacientes hospitalizados no período de março de 2005 a janeiro de 2007, em um hospital público, geral, terciário, de ensino com 749 leitos, no sul do Brasil, que foram tratados com HNF intravenosa ou com HBPM subcutânea por diagnóstico suspeito ou confirmado de TVP ou TEP. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Instituição.

Pacientes que receberam HNF ou HBPM foram identificados através do sistema de prescrição de medicamentos e da análise de prontuários para serem incluídos no estudo. A HBPM estudada foi a enoxaparina, baseada no baixo custo de aquisição para a instituição. Pacientes com TVP ou TEP foram acompanhados do início ao final da anticoagulação com heparina. Idade inferior a 18 anos foi critério de exclusão. Dados sobre confirmação de diagnóstico, regime de anticoagulação (dose, intervalo), dias de uso, monitorização laboratorial com tempo de tromboplastina parcial ativado (TTPa), sangramento, trombocitopenia, transfusão sanguínea, uso de protamina foram coletados para toda a amostra.

Para estimar os custos diretos dos tratamentos foram computados os custos de aquisição das heparinas, materiais necessário à administração, como cateter intravenoso, equipo de infusão, seringa, salina e monitorização pelo TTPa, conforme custos reais da instituição. Não foi computado o custo de utilização de bombas de infusão para administração de HNF, já que o hospital utiliza as mesmas sob forma de consignação. Os custos foram



transformados em dólares americanos considerando a média de cotação entre abril e maio de 2007.

Os dados foram analisados pelo programa *Statistical Package for the Social Sciences* 14.0 e o nível de significância considerado foi de 0.05. O teste do qui-quadrado foi utilizado para comparar variáveis categóricas e Teste T de Student, Mann-Wihtney ou Kruskal-Wallis foram aplicados para comparar variáveis contínuas.

## **Resultados**

De 200 pacientes incluídos na amostra, 33 foram excluídos da análise econômica pois estavam utilizando heparina para tratamento de trombose arterial. As características da amostra estudada por tipo de heparina estão descritas na Tabela 1. Doze pacientes receberam as duas heparinas e foram classificados nos grupos HNF (n=7) ou HBPM (n=5) de acordo com a primeira heparina prescrita. Nestes 12 pacientes a primeira heparina prescrita com mais frequência foi a HNF (14.0% vs 4.3%  $P=0.044$ ). As características dos grupos são similares quando são excluídos os 12 pacientes. A HNF foi prescrita inicialmente para 50 pacientes (29.9%) pacientes com idade entre 18 e 92 anos e a HBPM para 117 (70.1%) pacientes, para tratar 107 casos de TVP e 43 casos de TEP ou as duas condições em 17 casos. Diabetes, cirurgia, doença infecciosa e insuficiência renal foram significativamente mais frequentes no grupo tratado com HNF. TEP prévio foi mais frequente no grupo de HBPM ( $P=0.015$ ). De 9 pacientes graves, 6 foram tratados com HNF (12%) e 3 com HBPM (2,6%) ( $P=0,036$ ). O diagnóstico de TVP foi confirmado em 93.0% e de TEP em 51.7% dos pacientes (Tabela 1). A mediana de dias de uso de heparina foi igual para os dois grupos (Tabela 2) e o uso de varfarina foi iniciado no primeiro dia em 28.1% de 32 pacientes no grupo HNF e em 24.2% de 89 pacientes no grupo da HBPM. A monitorização com TTPa foi utilizada em 98% dos pacientes em uso de HNF e 56.4% dos pacientes em uso de HBPM (Tabela 2). Não houve

diferenças estatisticamente significativas entre os grupos nos eventos de sangramento (10.0% e 9.4%  $P=1.00$ ), transfusão sanguínea (2.0% e 2.6%  $P= 1.00$ ) e morte (8.0% no grupo HNF e 3.4% no grupo HBPM  $P=0,242$ ). Somente um paciente evoluiu para tromboembolismo pulmonar no grupo da HNF. O desfecho composto de recorrência de TEV, sangramento ou morte ocorreu em 20.0% e 14.5% dos pacientes, respectivamente ( $P=0.379$ ).

Foram computados os custos dos tratamentos, baseados nos custos reais da instituição (Tabela 3). Excluindo os pacientes inicialmente tratados com uma heparina e que trocaram para outra durante o seguimento (12 pacientes). A média de custos diários  $\pm$  DP por paciente foi US \$ 12.63  $\pm$ 4.01 ( R\$ 26.77  $\pm$  8.50) para HNF e US \$ 9.87  $\pm$ 2.44 (R\$ 20.93  $\pm$  5.17) para HBPM ( $P<0,001$ ). O custo total para o tratamento inicial considerando a média de tempo de uso foi US \$ 88.39 (R\$ 187.39) e US \$ 69.11 (R\$ 146.51) respectivamente, resultando em economia de US \$ 19.28 (R\$ 40.88) por tratamento, sendo que a diferença poderia ter sido maior se o custo das bombas de infusão tivesse sido computado. A medicação é o principal componente do custo quando se considera o uso de HBPM, mas corresponde a apenas 5.25% do custo no grupo da HNF (Figura 1).

## **Discussão**

Do nosso conhecimento, este é a primeira análise farmacoeconômica do uso de heparinas no tratamento de TEV desenvolvido em um país em desenvolvimento através de uma análise de custo-minimização para uma perspectiva de um sistema de saúde público. O tipo de análise justifica-se pela equivalência terapêutica entre o tratamento inicial de TVP e TEP com HNF e HBPM (5). Uma característica que distingue nosso estudo é o seguimento de uma coorte real, incluindo pacientes tratados ao mesmo tempo com uma ou outra heparina, refletindo no uso real das heparinas e permitindo estimar os custos reais dos tratamentos no local de desenvolvimento do estudo.

Os pacientes incluídos neste estudo são mais jovens do que os incluídos em coortes hipotéticas (18, 19) e similares a outras análises farmacoeconômicas (15, 20). Sexo não é um fator de risco para TEV, não se esperando predominância significativa em mulheres (21). A prevalência de TEP confirmado em 18.6% na amostra estudada é similar aos 19% encontrados em ensaio clínico para TEV (12). No mesmo ensaio clínico a ocorrência de sangramento foi menor do que as encontradas em nossa coorte, mas também não formam encontradas diferenças entre os grupos.

Não existem diferenças nos resultados clínicos entre os grupos estudados, estando de acordo com a literatura. Entretanto, o pequeno tamanho amostral de nosso estudo é uma limitação para fornecer conclusões definitivas (12, 13).

A maior frequência de prescrição de HBPM encontrada não era esperada, visto que a política institucional recomenda o uso de HNF para o tratamento de TEV baseado na eficácia equivalente entre as heparinas e no menor custo de aquisição. O uso de HNF nos pacientes com insuficiência renal é recomendado em função do acúmulo plasmático devido ao retardo na eliminação do anticoagulante e risco de efeito excessivo do mesmo (22). Em pacientes cirúrgicos, o uso de HNF pode estar associado com o melhor potencial para reversão do efeito anticoagulante com protamina e menor tempo de meia vida do que a HBPM em casos de sangramento (23). Por outro lado, o uso de HBPM em pacientes que já tiveram TEP não está justificado e as razões para essa utilização não foram investigadas.

Os custos totais nos tratamentos do TEV foram menores com HBPM do que com HNF, ocasionando economia de 21%. A diminuição de custos foi observada mesmo com a monitorização excessiva de testes laboratoriais quando a HBPM foi utilizada. Se os custos de utilização de bombas de infusão e custos das complicações dos tratamento tivessem sido computados a vantagem econômica apresentada poderia ter sido ainda maior. As

características da instituição favorecem a compra de HBPM a preços significativamente menores.

Considerando as características similares dos grupos e duração de tratamento entre HNF e HBPM, os custos da hospitalização provavelmente não implicariam em diferenças entre os custos dos tratamentos. O aumento dos custos no tratamento com HNF é explicado principalmente pela utilização de materiais necessários à administração do medicamento. Essas diferenças econômicas também são encontradas em outros estudos que compararam custos de HNF e HBPM para tratamento de TEV (15, 16, 19, 24, 25) apesar de alguns estudos considerarem tratamento em regime de *home care* (15, 24), tratamento ambulatorial (15) e sobre a perspectiva de planos de saúde (19).

Conclui-se que o tratamento de TEV com enoxaparina possui menor custo em relação a HNF em um grande hospital no sul do Brasil, considerando as perspectivas institucional e social. Mesmo considerando as diferenças entre os locais onde este e outros estudos de avaliação econômica foram desenvolvidos, os resultados são similares e apontam vantagens econômicas para a utilização de HBPM. A implementação de um protocolo clínico para anticoagulação é desejável para promover o uso racional de heparinas e redução dos custos.

## REFERÊNCIAS

1. Anderson FA Jr, WH, Goldberg RJ, Hosmer DW, Patwardhan NA, Jovanovic A, et al. A population-based perspective of the incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. The Worcester DVT Study. *Archives of Internal Medicine*. 1991;151:933-938.
2. Nordström M, Lindblad B, Bergqvist D, Kjellström T. A prospective study of the incidence of deep-vein thrombosis within a defined urban population. *Journal Intern Med* 1992;232(2):155-60.
3. Pitta GBB, Castro AA, Burihan E. Trombose Venosa Profunda. *Angiologia e Cirurgia Vascular: Guia Ilustrado 2003*. <http://www.lava.med.br/livro>
4. Silvestein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon, WM, Melton LJ. Trends in the Incidence of Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism: A 25-Year Population-Based Study. *Archive Intern Medicine* 1998;158(Mar 23):585-593.
5. Hirsh J, Raschke R. Heparin and Low-Molecular-Weight Heparin: The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *American College of Chest Physicians* 2004;126(3):188-203.
6. Brandjes DBM HH, Buller HR, Rijk M, Jagt H, Cate JW. Acenocoumarol and heparin compared with acenocoumarol alone in the initial treatment of proximal-vein thrombosis. *New England Journal of Medicine* 1992;327:1485-9.
7. McRae S, Eikelboom JM. Latest medical treatment strategies for venous thromboembolism. *Expert opinion on pharmacotherapy* 2007;8(9):1221-33.
8. Majerus PW, Tollefsen DM. Blood coagulation and anticoagulant, thrombolytic, and antiplatelet drug. In: McGraw-Hill, editor. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 11 ed: McGraw-Hill; 2005. p. 1467-1488.
09. Snow V, Qassem A, Barry P, Hornbake RE, Rodnick JE, Tobolic T, et al. Management of Venous Thromboembolism: A Clinical Practice Guideline from the American College of Physicians and the American Academy of Family Physicians. *Annals of Internal Medicine* 2007;146:204-10.
10. Quinlan DJ MA, Eikelboom JW. Low-Molecular-Weight Heparin Compared with Intravenous Unfractionated Heparin for Treatment of Pulmonary Embolism: A Meta-analysis of Randomized, Controlled Trials. *Annals of Internal Medicine* 2004;140(3).
11. Kearson C, Ginsberg JS, Julian JA, Douketis J, Solymoss S, Ockelford P, et al. Comparison of Fixed-Dose Weight-Adjusted Unfractionated Heparin and Low-Molecular-Weight Heparin for Acute treatment of Venous Thromboembolism. *JAMA* 2006;296:23-30.
13. Merli G, Spiro TE, Olsson CG, Abildgaard U, Davidson BL, Eldor A, et al. Subcutaneous Enoxaparin Once or Twice Daily Compared with Intravenous Unfractionated

Heparin for Treatment of Venous Thromboembolic Disease. American College of Physicians-American Society of Internal Medicine 2001;134(3):191-202.

14. Mismetti P, Quenet S, Levine M, Merli G, Decousus H, Derobert E, Laporte S. Enoxaparin in the Treatment of Deep Vein Thrombosis With or Without Pulmonary Embolism. American College of Chest Physicians 2005;128(4):2203-10.

15. Boucher M, Rodger M, FRCPC, Johnson JA, Tierney M. Shifting From Inpatient to Outpatient Treatment of Deep Vein Thrombosis in a Tertiary Care Center. A Cost-Minimization Analysis. Pharmacotherapy 2003;23(3):301-9.

16. Spyropoulos AC, Hurley JS, Ciesla GN, Lissovoy G. Management of Acute Proximal Deep Vein Thrombosis: Pharmacoeconomic Evaluation of Outpatient Treatment With Enoxaparin vs Inpatient Treatment With Unfractionated Heparin. Chest: The Cardiopulmonary and Critical Care Journal 2002;122(1):108-14.

17. Holzheimer RG. Low-molecular-weight heparin (LMWH) in the treatment of thrombosis. European journal of medical research 2004;9(4):225-39.

18. Gould MK, Dembitzer AD, Sanders GD, Garber AM. Low-molecular-weight heparins compared with unfractionated heparin for treatment of acute deep venous thrombosis: a cost-effectiveness analysis. Annals of Internal Medicine 1999;130(10):789-99.

19. Aujesky D, Smith K, Cornuz J, et al. Cost-Effectiveness of Low-Molecular-Weight Heparin for Treatment of Pulmonary Embolism. American College of Chest Physicians 2005;128(3):1601-10.

20. Huse DM, Cummins G, Taylor DCA, Russel MW. Outpatient treatment of venous thromboembolism with low-molecular-weight heparin: an economic evaluation. American Journal of Managed Care 2002;8(1):10-6.

21. Hureta CJS, Wallander MA, Garcia RLA. Risk factors and short-term mortality of venous thromboembolism diagnosed in the primary care setting in the United Kingdom. Archives of Internal Medicine 2007;167(9):935-43.

22. Lim W, Dentall F, Eikelboom JW, Crowther MA. Meta-Analysis: Low-Molecular-Weight Heparin and Bleeding in Patients with Severe Renal Insufficiency. American College of Chest Physicians 2006;144(9):673-84.

23. Rohde LE, Fuchs FD, Picon PD. Antitrombóticos. In: Koogan G, ed. Farmacologia Clínica. 3 ed. Rio de Janeiro: 2004; 2004:684-704.

24. Spyropoulos AC, Frost FJ, Hurley JS, Roberts M. Costs and Clinical Outcomes Associated With Low-Molecular-Weight Heparin vs Unfractionated Heparin for Perioperative Bridging in Patients Receiving Long-term Oral Anticoagulant Therapy. Chest: The Cardiopulmonary and Critical Care Journal 2004;125:1642-50.

25. Knight KK, WJ, Hauch O, Wygant G, Aguilar D, Ofman JJ. Economic and Utilization Outcomes Associated with Choice of Treatment for Venous Thromboembolism in Hospitalized Patients. Value in Health 2005;8(2):191-200.

Tabela 1: Características da amostra

	n= 167	Enoxaparina n = 117 (66,4%)	HNF n = 50 (33,53%)	P
<b>Feminino</b>	97/167 (58,1%)	67/117 (57,3%)	30/50 (60,0%)	0,959
<b>Idade</b>	Média 58,6 Mediana 61 Mínimo 18 Máximo 92	Média 57,5 Mediana 59 Mínimo 18 Máximo 92	Média 61 Mediana 62 Mínimo 19 Máximo 88	0,204
<b>Diabetes</b>	31/167 (18,3%)	17/117 (14,5%)	14/50 (26,9%)	0,036
<b>Cirurgia</b>	15/167 (8,98%)	6/117 (5,13%)	9/50 (18,0%)	0,011
<b>Cirurgia ortopédica</b>	6/167 (3,6%)	5/117 (4,27%)	1/50 (2,0%)	0,418
<b>Hipertensão</b>	69/167 (41,30%)	45/117 (38,46%)	24/50 (48,0%)	0,165
<b>Insuficiência cardíaca</b>	32/167 (19,16%)	23/117 (19,66%)	9/50 (18,00%)	0,498
<b>Doença infecciosa</b>	33/167 (19,5%)	18/117 (15,38%)	15/50 (30,0%)	0,165
<b>Câncer</b>	46/167 (27,54%)	36/117 (30,76%)	10/50 (20,0%)	0,107
<b>Insuficiência renal</b>	28/167 (16,77%)	14/117 (11,96%)	14/50 (28,00%)	0,012
<b>TVP prévia</b>	36/167 (21,56%)	24/117 (20,51%)	12/50 (24,0%)	0,378
<b>TEP prévia</b>	17/167 (10,18%)	16/117 (13,67%)	1/50 (2,0%)	0,015
<b>Outras doenças cardiovasculares</b>	38/167 (22,75%)	23/117 (19,66%)	15/50 (30,0%)	0,105
<b>Dislipidemias</b>	36/167 (21,56%)	25/117 (21,36%)	11/50 (22,0%)	0,539
<b>Diagnóstico TVP</b>				
<b>Confirmado</b>	115/124 (93%)	78/84 (93%)	37/40 (93%)	0,847
<b>Suspeito</b>	7/124 (5,64%)	5/84 (5,9%)	2/40 (5,0%)	0,855
<b>Afastado</b>	2/124 (1,61%)	1/84 (1,2%)	1/40 (2,5%)	0,749
<b>Diagnóstico TEP</b>				
<b>Confirmado</b>	31/60 (51,7%)	23/44 (52,3%)	8/16 (50,0%)	0,650
<b>Suspeito</b>	27/60 (45,0%)	19/44 (43,2%)	8/16 (50,0%)	0,504
<b>Afastado</b>	2/60 (3,3%)	2/44 (4,5%)	0/16 (0%)	0,891
<b>Unidade clínica Cirúrgica</b>	126/167 (75,5%)	93/117 (79,5%)	33/50 (66%)	0,970
<b>UTI</b>	29/167 (17,36%)	19/117 (16,24%)	10/50 (20%)	0,715
<b>Obstétrica</b>	9/167 (5,39%)	3/117 (2,56%)	6/50 (12%)	0,036
	3/167 (1,8%)	2/117 (1,71%)	1/50 (2%)	0,612

Tabela 2: Características da utilização das heparinas

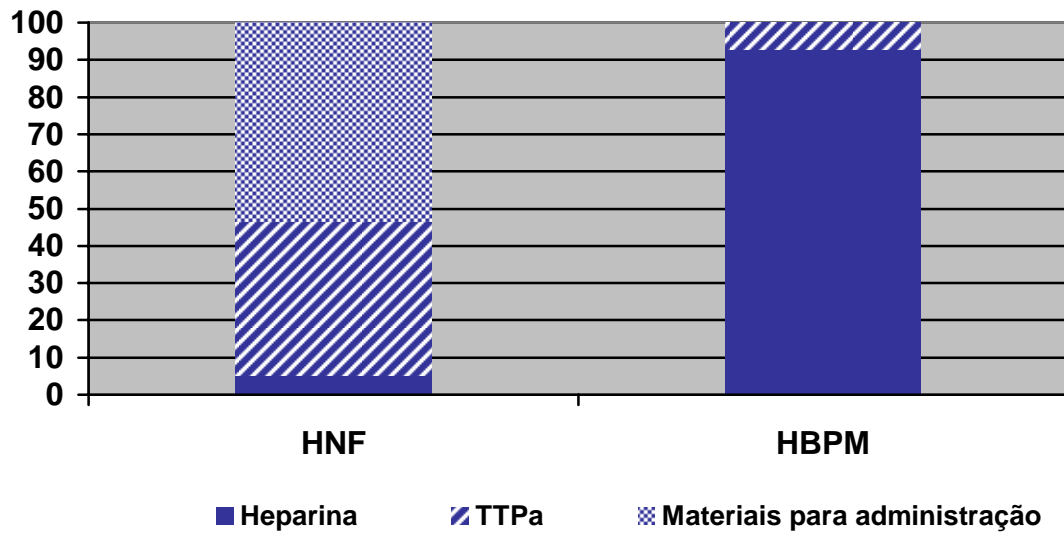
	n= 167	Enoxaparina n = 117 (66,4%)	HNF n = 50 (33,53%)	<i>P</i>
<b>Monitorização TTPa</b>	115/167 (69%)	66/117 (56,4%)	49/50 (98%)	0,000
<b>Número TTPa/dia</b>				
< uma vez/dia	103/115 (79,2%)	62/66 (93,9%)	26/49 (53,1%)	0,000
uma vez/dia	24/115 (20,9%)	4/66 (6,1%)	20/49 (40,8%)	0,000
2/dia	3/115 (2,6%)	0/66	3/49 (6,1%)	0,148
<b>Solicitação</b>				
<b>Hematócrito</b>	144/167 (86,2%)	97/117 (82,9%)	47/50 (94%)	0,043
<b>Solicitação</b>				
<b>Plaquetas</b>	144/167 (86,2%)	96/117 (82,0%)	47/50 (94%)	0,043
<b>Duração tratamento (dias)</b>				
<b>Média</b>	Média 9,75	Média 9,20	Média 8,42	0,885
<b>Mediana</b>	Mediana 7,00	Mediana 7,00	Mediana 7,00	0,601



Tabela 3: Custos reais da instituição considerados para composição dos custos dos tratamentos do tromboembolismo venoso

ÍTENS	CUSTO UNITÁRIO
HNF 5.000 UI/mL fr 5mL	R\$ 1,65
Enoxaparina 60mg	R\$ 8,655
Enoxaparina 80mg	R\$ 11,545
SF 100mL	R\$ 2,15
Equipo Eurofix Compact	R\$ 8,46
Seringa 10mL para aspiração	R\$ 0,23
Agulha 1,20 x 25	R\$ 0,08
Dosagem TTPa	R\$ 9,84

Figura 1: Composição dos custos de tratamento com HNF e HBPM (em %)



**ANEXOS**

NÚMERO DA FICHA: \_\_\_\_\_

**ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE: HNF E HBPM****1. Dados relacionados ao paciente**

NÚMERO DO PRONTUÁRIO			
IDADE (em anos)			
SEXO (1= feminino; 2= masculino)			
COR (1=branca; 2= negra)			
SETOR DE INTERNAÇÃO (1=clínica; 2= cirúrgica; 3= UTI; 4= outras)			
COMORBIDADES ASSOCIADAS (1=sim; 2= não)		1	2
	DIABETES		
	CIRURGIA GERAL		
	CIRURGIA ORTOPÉDICA		
	HIPERTENSÃO		
	INSUFICIÊNCIA CARDÍACA		
	DOENÇA INFECCIOSA		
	CÂNCER		
	INSUFICIÊNCIA RENAL		
	GESTAÇÃO/PÓS-PARTO		
	TVP PRÉVIA		
	TEP PRÉVIA		
OUTROS 1			
OUTROS 2			
DATA DA INTERNAÇÃO			
SOLICITAÇÃO INICIAL DE TP (1=sim, 2= não)			
DIAGNÓSTICO DE TVP (1=confirmado, 2= provável, 3= afastado). Qual o método de confirmação?			
DIAGNÓSTICO DE TEP (1=confirmado, 2= provável, 3= afastado). Qual o método de confirmação?			

**2. Dados relacionados ao uso de heparinas**

HNF (1=sim, 2= não)			
POSOLOGIA			
INÍCIO DO TRATAMENTO			
INÍCIO DO ANTICOAGULANTE ORAL		SIM (1)	NÃO (2)
	Prévio ao uso da heparina		
	DATA DO INÍCIO ATUAL:		
TÉRMINO DO USO DA HEPARINA			
DURAÇÃO EM DIAS			
HOUE SUSPENSÃO DA TERAPIA?	DATA DA SUSPENSÃO		
	TOTAL DE HORAS SUSPENSAS		

HBPM(1=sim, 2= não)			
POSOLOGIA			
INÍCIO DO TRATAMENTO			
INÍCIO DO ANTICOAGULANTE ORAL		SIM (1)	NÃO (2)
	Prévio ao uso da heparina		
	DATA DO INÍCIO ATUAL:		
TÉRMINO DO USO DA HEPARINA			
DURAÇÃO EM DIAS			
HOUE SUSPENSÃO DA TERAPIA?	DATA DA SUSPENSÃO		
	TOTAL DE DOSES		

**3. Monitoramento laboratorial pelo TTPa (1= sim, 2= não)**

DATA	RESULTADO (segundos)	DATA	RESULTADO (segundos)

TOTAL DE SOLICITAÇÕES: \_\_\_\_\_

**4. Monitoramento laboratorial da contagem de plaquetas (PLA) e hematócrito (HT)**

Data PLA	Resultado ( $\times 10^3$ )	Data HT	Resultado (%)

**5. Ocorrência de eventos hemorrágicos: 1= sim, 2= não ( )**

	sim	não	Nºeventos		sim	não	Nºeventos
Digestivo				Cerebral			
Urológico				Outros 1			
Genital				Outros 2			

**6. Em decorrência do evento hemorrágico, houve:**

a) necessidade do uso de protamina? 1=sim, 2= não ( ). Qual a dose? \_\_\_\_\_

b) Houve necessidade de transfusão saNguínea? 1= sim, 2= não ( ). Qual a quantidade transfundida? \_\_\_\_\_

c) Houve necessidade de suspender a heparina? 1= sim, 2= não ( ).

**7. Na evolução houve:**

a) recorrência de TVP: 1= sim, 2= não ( )

b) evolução para TEP: 1= sim, 2= não ( )

c) evolução para tratamento oral: 1=sim, 2= não ( )

d) evolução para tratamento oral e alta hospitalar: 1= sim, 2= não ( )

e) ÓBITO: 1=sim, 2= não ( )