

**Curso de Especialização em Avaliação de Tecnologias em Saúde – EAD**

**Instituto de Avaliação de Tecnologias em Saúde**

**Universidade Federal do Rio Grande do Sul**

**EFICÁCIA E SEGURANÇA DA RIVAROXABANA EM COMPARAÇÃO COM  
A VARFARINA PARA PREVENÇÃO DE ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL  
E SANGRAMENTOS EM PACIENTES ADULTOS COM FIBRILAÇÃO  
ATRIAL**

**Maitê Telles dos Santos**

**Porto Alegre**

**2015**

**Curso de Especialização em Avaliação de Tecnologias em Saúde – EAD**

**Instituto de Avaliação de Tecnologias em Saúde**

**Universidade Federal do Rio Grande do Sul**

**EFICÁCIA E SEGURANÇA DA RIVAROXABANA EM COMPARAÇÃO COM A  
VARFARINA PARA PREVENÇÃO DE ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL E  
SANGRAMENTOS EM PACIENTES ADULTOS COM FIBRILAÇÃO ATRIAL**

PTC apresentado por Maitê Telles  
dos Santos para obtenção de  
título de especialista

**ORIENTADOR: Prof. Eduardo Gehling Bertoldi**

## Resumo Executivo

**Intensidade das Recomendações:** 1B

**Tecnologia:** Rivaroxabana 15 – 20mg comprimido.

**Indicação:** Anticoagulante.

**Caracterização da tecnologia:** A rivaroxabana é um anticoagulante que age inibindo o fator Xa. É utilizado na prevenção de Acidente Vascular Cerebral (AVC) e embolia em pacientes com fibrilação atrial, no tratamento e profilaxia de trombose venosa profunda e no tratamento da embolia pulmonar. Apresentações disponíveis: comprimidos revestidos de 15 mg (caixas com 14 ou 28 comprimidos) e comprimidos revestidos de 20mg (caixas com 14 ou 28 comprimidos).

**Pergunta:** Avaliação da eficácia e segurança da rivaroxabana em comparação com a varfarina para prevenção de AVC e sangramentos em pacientes adultos com fibrilação atrial.

**Busca e análise das evidências científicas:** A busca por evidências foi realizada nas bases de dados eletrônicas Biblioteca Cochrane Library, Medline via PubMed e LILACS. A estratégia de busca foi construída utilizando o vocabulário controlado das bases (Mesh no MEDLINE e Cochrane, DEcs na Bireme), além de palavras de texto e sinônimos. Como critérios de inclusão, foram selecionados estudos que compararam a rivaroxabana com a varfarina na prevenção de AVC e sangramento. Para a escolha da melhor evidência disponível, foram selecionados apenas ensaios clínicos randomizados. A soma dos resultados das buscas nas bases de dados eletrônicas foi de 151 referências, sendo selecionadas 20 para a leitura na íntegra. Destas, apenas um estudo foi incluído na análise.

**Resumo dos resultados dos estudos selecionados:** Considerando as evidências atuais disponíveis a recomendação é fraca contra a tecnologia.

**Recomendações:** ( ) Recomendação fraca a favor da tecnologia ( ) Recomendação forte a favor da tecnologia (x) Recomendação fraca contra a tecnologia ( ) Recomendação forte contra a tecnologia

## **ABSTRACT**

Atrial fibrillation (AF) is the most common arrhythmia in clinical practice, and the incidence and prevalence increase with the aging population. In Brazil, it is estimated that there are around 1.5 million patients with AF who are at increased risk of cerebrovascular accident (CVA).

The treatment of AF may include the use of anticoagulants, which have the function of preventing thromboembolic events. Warfarin is the drug most frequently used, but it requires some care in use, such as monitoring the level of anticoagulation and interactions with food and other drugs. Recently, new anticoagulant drugs have become available, and should be assessed for their effectiveness and safety.

We searched the electronic databases Cochrane Library Library, Medline via PubMed and LILACS. We used the controlled vocabulary of the bases (Mesh in MEDLINE and Cochrane, Bireme in DECS), and also text words and synonyms. We included studies that compared rivaroxaban to warfarin in preventing stroke and bleeding. To choose the best evidence available, only randomized clinical trials were included.

Our search strategy identified 151 references, of which 20 were selected for reading in full. Of these, only one study was included in the analysis.

Considering the evidence available the recommendation is weakly contrary to the assessed technology in the Public Health System.

## SUMÁRIO

|   |    |
|---|----|
| Contextualização do problema                              | 6  |
| Questão de pesquisa                                       | 6  |
| Introdução  | 8  |
| Aspectos epidemiológicos, demográficos e sociais          | 8  |
| Descrição da tecnologia a ser avaliada                    | 9  |
| Descrição da alternativa terapêutica                      | 11 |
| Bases de dados e estratégia de busca                      | 11 |
| Crerios de seleção e exclusão dos artigos                 | 12 |
| Avaliação da qualidade das informações                    | 13 |
| Resultados  | 15 |
| Interpretação dos Resultados                              | 17 |
| Recomendações finais                                      | 18 |
| Referências bibliográficas                                | 20 |
| Anexo 1 – Declaração de potenciais conflitos de interesse | 23 |

## **CONTEXTUALIZAÇÃO DO PROBLEMA**

Este Parecer Técnico-Científico (PTC) foi elaborado como Trabalho de Conclusão do Curso de Pós Graduação “Avaliação de Tecnologias em Saúde” para avaliar as evidências científicas disponíveis atualmente acerca da eficácia e segurança da tecnologia em questão, visando ao bem comum e à eficiência do Sistema Único de Saúde (SUS).

A fibrilação atrial (FA) é a arritmia mais frequente na prática clínica, sendo que a incidência e prevalência aumentam com o envelhecimento da população. No Brasil, estima-se que existam em torno de 1,5 milhões de pacientes com FA que está associada ao aumento do risco de acidente vascular cerebral (AVC).

O tratamento da FA consiste no uso de anticoagulantes, que tem a função de prevenir eventos tromboembólicos. A varfarina é o principal fármaco utilizado, entretanto requer alguns cuidados no uso, como a monitorização do nível de anticoagulação e interações com alimentos e outros medicamentos. Importante ressaltar, que estes cuidados no uso dificultam muito a adesão ao tratamento por parte dos pacientes. Desta forma, os chamados anticoagulantes de nova geração tornaram-se disponíveis e devem ser avaliados quanto sua eficácia e segurança.

Este PTC tem a finalidade de subsidiar a tomada de decisão do Ministério da Saúde e dos demais gestores do SUS, e não expressa a decisão formal do Ministério da Saúde para fins de incorporação.

## **QUESTÃO DE PESQUISA**

Para a elaboração da questão de pesquisa, estabeleceu-se a seguinte pergunta, cuja estruturação encontra-se apresentada no quadro abaixo:

### **Quadro 1: Pergunta estruturada para elaboração do PTC**

|  |  |
|--|--|
| <b>População</b>                       | Pacientes adultos com fibrilação atrial                            |
| <b>Intervenção (tecnologia)</b>        | Rivaroxabana   |
| <b>Comparação</b>                      | Varfarina  |
| <b>Parâmetros</b>                      | Eficácia e Segurança   |
| <b>Desfechos (resultados em saúde)</b> | Eficácia: prevenção de AVC<br>Segurança: prevenção de sangramentos |

- Pergunta: Avaliação da eficácia e segurança da rivaroxabana em comparação com a varfarina para prevenção de AVC e sangramentos em pacientes adultos com fibrilação atrial.

## INTRODUÇÃO

### *Aspectos epidemiológicos, demográficos e sociais*

A fibrilação atrial (FA) é uma arritmia supraventricular onde ocorre uma desorganização completa na atividade elétrica atrial, fazendo que os átrios percam sua capacidade de contração, não gerando sístole atrial<sup>1</sup>.

A classificação da FA é dividida em inicial, paroxística, persistente e permanente. A inicial refere-se a primeira vez que é feita o diagnóstico. A paroxística é a FA que termina espontaneamente e não é necessário o uso de fármacos ou cardioversão elétrica, durando normalmente menos de 7 dias, podendo apresentar recorrências ou não. Já a persistente é a FA que após instalada, não é interrompida sem o uso de fármacos ou cardioversão, com episódios que duram mais que 7 dias. E por fim, a permanente é a FA em que as tentativas de reversão falharam ou onde se optou em não tentar fazer a reversão da arritmia<sup>1,2</sup>.

A FA é arritmia mais freqüente na prática clínica, sendo que a incidência e prevalência aumentam com o envelhecimento da população, dobrando a cada década de vida após os 50 anos de idade<sup>3,4</sup>.

No Brasil, estima-se que existam em torno de 1,5 milhões de pacientes com FA e que essa população se correlacione com a pirâmide etária. Na população geral, a prevalência é estimada em 0,4% a 1%. A média de idade de pacientes com FA é de 75 anos, sendo que 70% da população com FA está na faixa etária dos 65 aos 85 anos, sendo mais freqüente em homens do que mulheres<sup>1</sup>.

A FA está associada ao aumento do risco de acidente vascular cerebral (AVC) insuficiência cardíaca e mortalidade total<sup>3,4</sup>. O AVC é a terceira causa de morte em países desenvolvidos, sendo a principal causa de incapacitação grave a longo prazo. Estima-se que a cada cinco AVCs, um tem como causa a FA. Ressalta-se que um AVC secundário a um evento tromboembólico em um paciente portador de FA, normalmente é mais grave e incapacitante que um AVC de origem aterotrombótica<sup>5-7</sup>.

As principais estratégias no tratamento da FA incluem a melhora dos sintomas e a prevenção de eventos tromboembólicos. O uso de anticoagulantes tem como objetivo minimizar efetivamente os riscos de tromboembolismo com o menor impacto possível nas taxas de hemorragias<sup>1</sup>.



A varfarina, em doses ajustadas, utilizada na prevenção de eventos tromboembólicos na FA, reduz 64% o risco destes eventos<sup>8,9</sup>. Entretanto, o uso da varfarina requer cuidado com alguns aspectos específicos, como a necessidade freqüente de avaliação do nível de anticoagulação, a interação deste fármaco com alguns alimentos e as interações com outros medicamentos. Torna-se importante ressaltar que estes cuidados necessários no uso do medicamento dificultam a adesão ao tratamento. A avaliação frequente do nível de anticoagulação impacta na necessidade de consulta médica, solicitação de exame laboratorial, busca da realização do exame pelo paciente, custos para o sistema na realização deste exame e nova consulta médica para que a dose do medicamento seja ajustada pelo prescritor. Devido às limitações do nosso sistema de saúde, todo esse processo pode demorar e os pacientes acabam utilizando o medicamento com doses não ajustadas para suas necessidades. Um estudo realizado com idosos demonstrou que a anticoagulação estava adequada (INR no alvo) em apenas aproximadamente 62% dos casos<sup>16</sup>.

Mais recentemente, tornaram-se disponíveis os chamados anticoagulantes de nova geração, como a rivaroxabana, que, diferentemente da varfarina, não requerem a monitorização da anticoagulação, assim toda a dificuldade do uso é minimizada, além de ter pouca interação com medicamentos e alimentos<sup>1</sup>.

### ***Descrição da tecnologia a ser avaliada***

#### **Rivaroxabana**

A rivaroxabana é um anticoagulante que age inibindo o fator Xa. É utilizado na prevenção de AVC e embolia em pacientes com fibrilação atrial, no tratamento e profilaxia de trombose venosa profunda e no tratamento da embolia pulmonar<sup>10</sup>. Classificado como um medicamento de alta vigilância pelo ISMP (Instituto de práticas seguras no uso de medicamentos) por possuir risco aumentado de provocar danos significativos ao pacientes em decorrência de falha no processo de utilização<sup>10,11</sup>.

#### **Farmacocinética<sup>12</sup>**

##### **Absorção:**

- Oral: tempo de pico de concentração, aproximadamente 2 a 4 horas.
- Biodisponibilidade: 66% a 100%
- Efeito com alimento: não há efeito

#### **Distribuição:**

- Volume de distribuição: 50 L
- Ligação à proteína plasmática: 92% a 95%

#### **Metabolismo:**

- Hepático

#### **Excreção:**

- Renal: excreção de 66% sendo que, 36% é excretada de forma inalterada

#### **Tempo de ½ vida:**

- Adultos: 5 a 11,7 horas; idosos: 11 a 19 horas; insuficiência hepática: 10,1 a 10,4 horas; insuficiência renal: 8,7 a 9,5 horas.

#### **Reações adversas<sup>12</sup>**

- **Comuns:** sangramentos (17,4% a 28,3%)
- **Graves:** síncope (1,2%), hemorragia gastrointestinal (3,1%), sangramentos maiores (0,3% a 5,6%), hematoma peridural, anafilaxia, reação de hipersensibilidade.

#### **Contra indicações<sup>12</sup>**

- Sangramento patológico ativo.

- Reação de hipersensibilidade grave à rivaroxabana

### **Monitorização<sup>12</sup>**

- Nenhuma monitorização laboratorial foi estabelecida.

### **Custo do medicamento<sup>14</sup>:**

- Rivaroxabana 20mg: R\$ 327, 94 /mês
- Rivaroxabana 15mg: R\$ 218,63 /mês

### ***Descrição da tecnologia alternativa***

#### **Varfarina<sup>15</sup>**

A varfarina é um anticoagulante oral eficaz na prevenção do tromboembolismo venoso, na prevenção do embolismo sistêmico em pacientes com prótese de válvulas cardíacas ou fibrilação atrial, e na prevenção do acidente vascular cerebral, infarto agudo do miocárdio e da recorrência do infarto.

A varfarina pertence à classe dos antagonistas da vitamina K. O seu mecanismo de ação ocorre através da interferência na interconversão àcida da vitamina K e seu 2,3 epóxido. Aproximadamente 97% da substância estão ligados à albumina plasmática, distribuindo-se amplamente em todos os tecidos. A varfarina é metabolizada no fígado gerando metabólitos inativos que são excretados pela urina e fezes. A meia vida de eliminação da varfarina varia de 25 a 60 horas (média de 40 horas). A sua duração de ação, em condições normais, varia de 2 a 5 dias.

### **Custo do medicamento<sup>14</sup>:**

- Varfarina 10mg: R\$ 32,71/mês

- Varfarina 5mg: R\$ 29,94 /mês

## BASES DE DADOS E ESTRATÉGIAS DE BUSCA

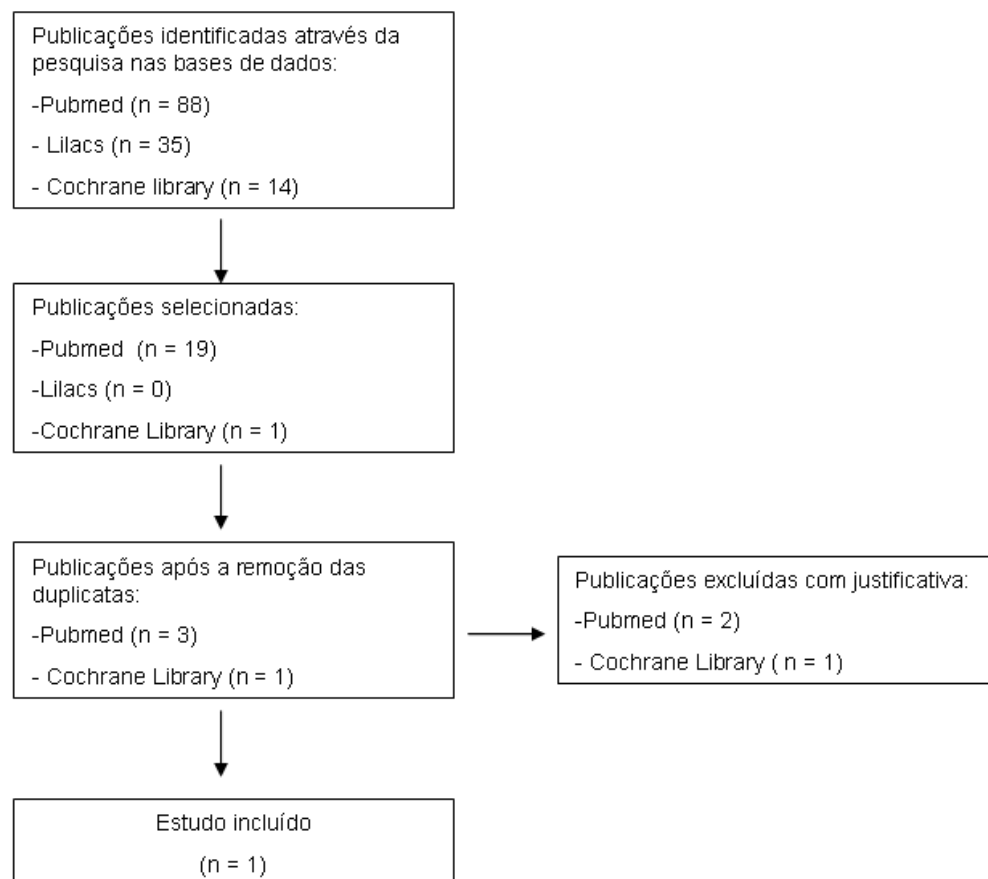
**Quadro 2: Bases de dados e estratégias de busca utilizadas**

| Base de dados | Estratégia de Busca  |
|---------------|--|
| PubMed        | (((("Stroke"[Mesh]) OR (Strokes) OR (Apoplexy) OR (CVA AND (Cerebrovascular Accident)) OR (CVAs AND (Cerebrovascular Accident)) OR (Cerebrovascular Accident) OR (Cerebrovascular Accidents) OR (Cerebrovascular Apoplexy) OR (Apoplexy, Cerebrovascular) OR (Cerebrovascular Stroke) OR (Cerebrovascular Strokes) OR (Stroke, Cerebrovascular) OR (Strokes, Cerebrovascular) OR (Vascular Accident, Brain) OR (Brain Vascular Accident) OR (Brain Vascular Accidents) OR (Vascular Accidents, Brain) OR (Cerebral Stroke) OR (Cerebral Strokes) OR (Stroke, Cerebral) OR (Strokes, Cerebral) OR (Stroke, Acute) OR (Acute Stroke) OR (Acute Strokes) OR (Strokes, Acute) OR (Cerebrovascular Accident, Acute) OR (Acute Cerebrovascular Accident) OR (Acute Cerebrovascular Accidents) OR (Cerebrovascular Accidents, Acute)) AND (("rivaroxaban"[Supplementary Concept]) OR (5-chloro-N- AND (((5S) AND -2-oxo-3- AND (4- AND (3-oxomorpholin-4-yl) AND phenyl) AND -1,3-oxazolidin-5-yl) AND methyl) AND thiophene-2-carboxamide) OR (Xarelto) OR (Janssen brand of rivaroxaban) OR (BAY 59-7939)) AND (("Atrial Fibrillation"[Mesh]) OR (Atrial Fibrillations) OR (Fibrillation, Atrial) OR (Fibrillations, Atrial))) AND ((randomized clinical trial) OR ("Randomized Controlled Trial"[Publication Type])) |

|                     |   |
|---------------------|---|
| Lilacs              | “Atrial Fibrillation” AND “Stroke” AND “Anticoagulants” |
| Cochrane<br>Library | “rivaroxaban”   |

## **CRITÉRIOS DE SELEÇÃO E EXCLUSÃO DOS ARTIGOS**

Como critérios de inclusão, foram selecionados estudos que compararam a rivaroxabana com a varfarina na prevenção de AVC e sangramento. Para a escolha da melhor evidência disponível, foram selecionados apenas ensaios clínicos randomizados. A soma dos resultados das buscas nas bases de dados eletrônicas resultou em 151 referências, sendo selecionadas 20 para a leitura na íntegra. Destes, 16 artigos eram provenientes de um mesmo estudo e foram excluídos como duplicatas. Dos 4 artigos restantes, 2 foram excluídos por não analisarem o desfecho de interesse e 1 por ser uma revisão sistemática. Desta forma, apenas um estudo foi incluído na análise.



**Figura 1: Fluxograma de Busca**

## **AValiação da Qualidade das Informações**

**Artigo selecionado** <sup>13</sup>: Patel, et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. n engl j med 2011; 365 (10): 883 – 891

**Classificação de Nível de Evidência Científica da Oxford Centre for Evidence Based Medicine:**

Grau de recomendação: A

Nível de evidência: 1B

**Tabela 1: Tabela contendo parâmetros sobre como avaliar a qualidade da evidência de ensaios clínicos controlados para terapia:**

Adaptado de GUYATT, G., RENNIE, D. Diretrizes para Utilização de Literatura Médica – Fundamentos para a Prática Clínica da Medicina Baseada em Evidências. Ed. Artmed, 1ª edição, Porto Alegre, 2006.

As perguntas da tabela foram respondidas como:

S = sim;

N = não;

P = parcialmente;

ND = não disponível – sem informações que permitam avaliação;

NA = não se aplica.

| <b>Parâmetros</b>   | <b>Artigo selecionado:<br/>Patel et al, 2011</b> |
|---|--|
| O estudo foi randomizado?   | S  |
| A alocação dos pacientes nos grupos foi sigilosa?   | S  |
| Os pacientes foram analisados nos grupos aos quais foram randomizados (a análise foi por intenção de tratar)? | S  |
| Os pacientes dos dois grupos eram semelhantes com relação a fatores de prognóstico previamente conhecidos?    | S  |
| O estudo foi cego?  | S  |
| Fora a intervenção experimental, os grupos foram tratados igualmente?   | S  |
| O estudo apresentou estimativa de precisão para os efeitos do tratamento? (intervalo de confiança)            | S  |
| Os pacientes do estudo são semelhantes aos de   | S  |

|  |   |
|--|---|
| interesse?   |   |
| Os desfechos apresentados pelo estudo são relevantes clinicamente? | S |
| Os potenciais conflitos de interesse foram declarados?             | S |

## RESULTADOS

**Tabela 2: Resultados do estudo selecionado**

| Estudo            | Tipo de estudo/<br>População   | Desfechos   | Resultados (IC 95%)   |
|-------------------|--|---|---|
| Patel et al, 2011 | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ensaio clínico randomizado, multicêntrico, duplo cego.</li> <li>- N = 14.264</li> <li>- Pacientes com fibrilação atrial não valvar com risco moderado a elevado de AVC.</li> <li>- Intervenção: dose fixa de rivaroxabana (20mg/dia ou</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ocorrência de AVC ou embolia sistêmica</li> <li>- Na análise por protocolo.</li> <li>- Ocorrência de AVC ou embolia sistêmica</li> <li>- Na análise da população exposta.</li> <li>- Ocorrência de AVC ou embolia sistêmica</li> <li>- Na análise por</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Rivaroxabana vs varfarina</li> <li>- Razão de Risco no grupo rivaroxabana = 0,79; IC 95%, 0,66 – 0,96; p&lt;0,001 para não inferioridade.</li> <li>- Razão de risco no grupo rivaroxabana = 0,79; IC 95%, 0,65 – 0,95; p=0,01 para superioridade.</li> <li>- Razão de risco no grupo rivaroxabana = 0,88; IC 95%, 0,74 – 1,03; p&lt;0,001 para não inferioridade; p</li> </ul> |



|  |  |  |  |
|--|--|--|--|
|  | <p>15mg/dia em paciente com clearance de creatinina de 30 a 49mL/min).</p> <p>- Controle: Varfarina em dose ajustada (INR entre 2 e 3)</p> | <p>intenção de tratar.</p> <p>- Sangramentos clinicamente relevantes.</p> <p>- Taxas de hemorragia grave.</p> <p>- Taxas de hemorragia intracraniana.</p> <p>-Sangramento gastrointestinal.</p> <p>- Infarto do miocárdio durante o tratamento</p> <p>- Na análise da população exposta.</p> | <p>= 0,12 para superioridade.</p> <p>- Razão de risco no grupo rivaroxabana = 1,03; IC 95%, 0,96 – 1,11; p = 0,44.</p> <p>- 3,6% no grupo rivaroxabana e 3,4% na grupo varfarina, p = 0,58.</p> <p>- 0,5% no grupo rivaroxabana vs 0,7% no grupo varfarina por ano. Razão de risco = 0,67; IC 95%, 0,47 – 0,93; p = 0,02.</p> <p>- 3,2% no grupo rivaroxabana e 2,2% no grupo varfarina, p&lt; 0,001.</p> <p>- 0,9% no grupo rivaroxabana e 1,1% no grupo varfarina por ano. Razão de risco no grupo</p> |
|--|--|--|--|

|   |  |   |  |
|---|--|---|--|
|   |  | <p>- Morte durante o tratamento – Na análise da população exposta.</p> <p>- Morte durante o tratamento – Na análise por intenção de tratar.</p> | <p>rivaroxabana = 0,81; IC 95%, 0,63 – 1,06; p = 0,12.</p> <p>- 1,9% no grupo rivaroxabana e 2,2% no grupo varfarina. Razão de risco = 0,85; IC 95%, 0,70 – 1,02; p = 0,07.</p> <p>- 4,5% no grupo rivaroxabana e 4,9% no grupo varfarina por ano. Razão de risco = 0,92; IC 95%, 0,82 – 1,03; p = 0,15.</p> |
| <p><b>Limitações do Estudo:</b> Autores possuem conflito de interesse. Estudo patrocinado pela Indústria Farmacêutica (Johnson &amp; Johnson Pharmaceutical Research and Development and Bayer HealthCare).</p> |  |   |  |
| <p>AVC = Acidente vascular cerebral</p>   |  |   |  |

## INTERPETAÇÃO DOS RESULTADOS

O estudo selecionado apresenta boa qualidade metodológica, é um ensaio clínico randomizado, multicêntrico com a participação de 45 países, duplo cego e com um grande número de participantes.

O estudo comparou a rivaroxabana com a varfarina para a prevenção de acidente vascular cerebral ou embolia sistêmica em paciente com fibrilação atrial não valvular que estavam com risco moderado a elevado para acidente vascular cerebral. Este estudo analisou o desfecho primário para ocorrência de AVC e embolia através da análise por protocolo (onde foram analisados os pacientes randomizados, porém as perdas ocorridas durante o estudo não foram consideradas), análise por intenção de tratar (onde todos os pacientes randomizados foram considerados, sem exclusões) e análise da população exposta (onde foram analisados os pacientes randomizados, desde que tenham recebido uma dose do medicamento para qual foram randomizados, independente de ter terminado o estudo) demonstrando que a rivaroxabana foi não inferior à varfarina (nas análises por protocolo e por intenção de tratar).

Não houve diferença significativa entre a rivaroxabana e a varfarina em relação às taxas de sangramentos clinicamente relevantes.

As taxas de hemorragia intracraniana foram menores com a rivaroxabana, entretanto sangramentos gastrointestinais ocorreram com maior frequência no grupo rivaroxabana.

Não houve diferença estatística entre a rivaroxabana e varfarina em relação à ocorrência de infarto do miocárdio e morte durante o tratamento (verificado através da análise por intenção de tratar e na análise da população exposta).

O ensaio clínico apresenta um potencial viés que diz respeito ao conflito de interesse dos autores. Entretanto, foi conduzido com boa qualidade metodológica.

## **RECOMENDAÇÕES FINAIS**

A evidência disponível com grau de recomendação “A” e nível de evidência “1B” demonstra que a rivaroxabana apresenta não inferioridade em relação à varfarina para prevenção de AVC ou embolia sistêmica em pacientes com fibrilação atrial não valvular com risco moderado a elevado para AVC. A evidência disponível não demonstra superioridade da rivaroxabana em relação à varfarina.

A fim de se estabelecer a eficiência e custo-efetividade da rivaroxabana no nosso contexto de saúde, deve-se realizar estudos econômicos completos, que fogem ao escopo do presente parecer técnico científico.

Considerando o exposto, e partindo-se do resultado apresentado de que a eficácia é semelhante sua inclusão na lista de medicamentos do SUS para todos os casos de fibrilação atrial não é recomendada. Uma possibilidade seria a inclusão deste medicamento no SUS, restringindo aos casos em que não é possível fazer o controle adequado da anticoagulação através de exames, como por exemplo, para pacientes acamados que não podem realizar o exame periodicamente, nos casos de pacientes intolerantes à cumarínicos, ou ainda para pacientes com dificuldade de atingir o alvo de anticoagulação.

Entretanto, a rivaroxabana tem aspectos importantes, como a facilidade de uso e a não necessidade de controle através de exames laboratoriais o que torna muito atrativa no ponto de vista da adesão ao tratamento. Desta forma, a realização de estudos de custo-utilidade, mostraria o quanto em qualidade de vida os pacientes ganhariam com o uso deste novo medicamento.

Assim, é recomendável que se realizem estudos de custo-efetividade e de impacto orçamentário para o contexto brasileiro, que poderiam trazer informações adicionais para auxiliar os gestores na tomada de decisão a respeito da incorporação dos novos anticoagulantes para o contexto do SUS.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 – Diretrizes Brasileiras de Fibrilação Atrial. Arq Bras Cardiol 2009; 92(6 supl. 1): 1-39.
- 2 - Levy S. Classification system of atrial fibrillation. Curr Opin Cardiol 2000; 15:54 -7.
- 3 - Psaty BM, Manolio TA, Kuller LH, Kronmal RA, Cushman M, Fried LP, et al. Incidence of and risk factors for atrial fibrillation in older adults. Circulation. 1997;96(7):2455-61.
- 4 - Soliman EZ, Prineas RJ, Case LD, Zhang Z, Goff DC Jr. Ethnic distribution of ECG predictors of atrial fibrillation and its impact on understanding the ethnic distribution of ischemic stroke in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. Stroke. 2009;40(4):1204-11.
- 5 - Lip GY, Edwards SJ. Stroke prevention with aspirin, warfarin and ximelagatran in patients with non-valvular atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. Thromb Res. 2006;118(3):321-33.
- 6 - Watson T, Kakar P, Lip GY. Stroke risk stratification in atrial fibrillation: something to EXAMINE more closely. Int J Clin Pract. 2007;61(1):6-9.
- 7 - Diretrizes Brasileiras de Antiagregantes Plaquetários e Anticoagulantes em Cardiologia. 1 Arq Bras Cardiol. 2013; 101(3Supl.3): 1-93
8. Bungard TJ, Ackman ML, Ho G, Tsuyuki RT. Adequacy of anticoagulation in patients with atrial fibrillation coming to a hospital. Pharmacotherapy. 2000;20(9):1060-5.
- 9 Go AS, Hylek EM, Borowsky LH, Phillips KA, Selby JV, Singer DE. Warfarin use among ambulatory patients with nonvalvular atrial fibrillation: the

Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) study. Ann Intern Med. 1999;131(12):927-34.

10 – Uptodate® WoltersKluwer Health – (Acesso restrito, via Hospital de Clínicas de Porto Alegre) <[http:// www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)>

11 – ISMP Instituto para práticas seguras no uso de medicamento – (Acesso livre) <http://www.ismp-brasil.org>

12 - Micromedex® Healthcare Series – (Acesso restrito, via Portal CAPES) <http://www.periodicos.capes.gov.br>

13 - Patel, et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. n engl j med 2011; 365 (10): 883 – 891

14 - ANVISA, 2008. Lista de medicamentos cujos preços estão em conformidade com a legislação da CMED. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED/ANVISA). Disponível em: [http://www.anvisa.gov.br/monitora/cmed/legis/comunicados/06\\_04\\_anexo1.pdf](http://www.anvisa.gov.br/monitora/cmed/legis/comunicados/06_04_anexo1.pdf)

15 - ANVISA. Bula de medicamento. Varfarina. Acesso em: 20/01/2015. Disponível em: [http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/frmResultado.asp#](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmResultado.asp#)

16 – Costa, et al. Quality of management of oral anticoagulation as assessed by time in therapeutic INR range in elderly and younger patients with low mean years of formal education: a prospective cohort study. Acesso em: 15/03/2015. Disponível em: <http://ageing.oxfordjournals.org>

## **Anexo 1 - Declaração de potenciais conflitos de interesses**

1 - Nos últimos cinco anos você ou pessoa diretamente relacionada\* aceitou o que se segue de alguma instituição ou organização que possa de alguma forma se beneficiar ou ser financeiramente prejudicada pelos resultados da sua atividade?

a) Reembolso por comparecimento a simpósio? Sim ( ) Não (x)

b) Honorários por apresentação, conferência ou palestra? Sim ( ) Não (x)

c) Honorários para organizar atividade de ensino? Sim ( ) Não (x)

d) Financiamento para realização de pesquisa? Sim ( ) Não (x)

e) Recursos ou apoio financeiro para membro da equipe? Sim ( ) Não (x)

f) Honorários para consultoria? Sim ( ) Não (x)

2 - Durante os últimos cinco anos, você ou pessoa diretamente relacionada prestou serviços a uma instituição ou organização que possa de alguma forma se beneficiar ou ser financeiramente prejudicada pelos resultados da sua atividade? Sim ( ) Não (x)

3 - Você ou pessoa diretamente relacionada possui apólices ou ações de uma instituição que possa de alguma forma se beneficiar ou ser financeiramente prejudicada pelos resultados da sua atividade? Sim ( ) Não (x)

4 - Você ou pessoa diretamente relacionada atuou como perito judicial sobre algum assunto de sua atividade? Sim ( ) Não (x)

5 - Você ou pessoa diretamente relacionada tem algum outro interesse financeiro conflitante com a sua atividade? Sim ( ) Não (x)

6 - Você ou pessoa diretamente relacionada poderiam ser beneficiados pelos resultados da sua atividade? Sim ( ) Não (x)

7 - Você ou pessoa diretamente relacionada possui um relacionamento íntimo ou uma forte antipatia por uma pessoa cujos interesses possam ser afetados pelos resultados da sua atividade? Sim ( ) Não (x)

8 - Você ou pessoa diretamente relacionada possui uma ligação ou rivalidade acadêmica com alguém cujos interesses possam ser afetados pelos resultados da sua atividade? Sim ( ) Não (x)

9 - Você ou pessoa diretamente relacionada possui profunda convicção pessoal ou religiosa que pode comprometer o que você irá escrever e que deveria ser do conhecimento dos tomadores de decisão na aplicabilidade dos resultados da sua atividade? Sim ( ) Não (x)

10 - Você ou pessoa diretamente relacionada participa de partido político, organização não governamental ou outro grupo de interesse que possa influenciar os resultados da sua atividade? Sim ( ) Não (x)

Caso você tenha respondido “sim” a qualquer uma das perguntas anteriores, favor declarar o interesse conflitante:

Nome: Maitê Telles dos Santos

Data: 15 /03 /2015