



APRIMORAMENTO  
DA GESTÃO DE  
TECNOLOGIAS NO SUS

PLATAFORMA DE  
TRADUÇÃO,  
INTERCÂMBIO E  
APROPRIAÇÃO SOCIAL  
DO CONHECIMENTO

## REVISÃO RÁPIDA



# Rivaroxabana para fibrilação atrial

## Sumário

Resumo Executivo -----	3
Contexto -----	3
Registro da tecnologia na Anvisa -----	4
Estágio de incorporação ao SUS -----	4
Inserção da tecnologia em protocolos clínicos nacionais --	4
Pergunta -----	5
Métodos -----	5
Critérios de inclusão e de seleção -----	5
Definição das estratégias e realização das buscas -----	5
Seleção das evidências -----	5
Avaliação da qualidade das evidências -----	5
Evidências -----	6
Síntese dos resultados -----	8
Conclusão -----	8
Referências -----	8
Identificação dos responsáveis pela elaboração -----	9
Declaração de potenciais conflitos de interesse dos responsáveis pela elaboração -----	9
Link de acesso ao protocolo de Revisão Rápida utilizado -----	9

# Resumo Executivo

## Tecnologia

Rivaroxabana pertence a um grupo de medicamentos chamados agentes antitrombóticos, ou seja, impedem a coagulação do sangue no interior do vaso sanguíneo.

## Indicação

Seu uso é indicado para prevenção de acidente vascular cerebral (AVC) e embolia sistêmica em pacientes adultos com fibrilação atrial não valvular que apresentem um ou mais fatores de risco. É indicada, ainda, para o tratamento e prevenção de trombose venosa profunda (TVP) e embolia pulmonar (EP) em adultos.

## Pergunta

A ribaroxabana é eficaz na prevenção de eventos clínicos como AVC e embolia sistêmica em pacientes com fibrilação atrial?

## Métodos

Foram realizadas buscas nas seguintes bases de dados eletrônicas: Pubmed, The Cochrane Library e NICE Evidence Search.

## Resultados

A partir de um total de 39 referências, foi realizada a leitura completa de três artigos e, então, selecionada uma revisão sistemática com metanálise *network* para compor esta revisão rápida, cujo objetivo foi avaliar a eficácia e segurança da rivaroxabana na prevenção de AVC e embolia sistêmica. De acordo com os resultados, a rivaroxabana é significativamente melhor que a varfarina na prevenção de AVC, mortalidade e eventos hemorrágicos. Não há diferença significativa no risco de eventos vasculares entre os pacientes tratados pelas diferentes intervenções. Além disso, a rivaroxabana apresentou-se mais eficaz que a varfarina na prevenção do AVC.

## Conclusão

A rivaroxabana é mais eficaz que placebo e varfarina para prevenção de AVC e embolia sistêmica em pacientes com fibrilação atrial. No entanto, na comparação direta com os demais anticoagulantes analisados (apixabana, edoxabana e dabigatrana), a rivaroxabana não apresentou diferença estatisticamente significativa para os desfechos de eventos vasculares, mortalidade, eventos hemorrágicos e infarto do miocárdio.

# Contexto

A fibrilação atrial é a arritmia sustentável mais comum que aumenta significativamente o risco de tromboembolismo sistêmico, incluindo acidente vascular cerebral (AVC)<sup>(1)</sup>. Embora a ativação da cascata de coagulação seja um dos principais contribuintes para a formação de trombos na fibrilação atrial, a ativação plaquetária inicia a cascata de coagulação ativando o fator tecidual (via extrínseca) e o fator XII (via intrínseca)<sup>(2,3)</sup>. Além disso, a maior parte da geração de trombina ocorre após a formação inicial do trombo por plaquetas ativadas. Com base nesses achados, anticoagulantes, como a aspirina, têm sido usados na prevenção do AVC em pacientes com fibrilação atrial não valvular. No

entanto, a aspirina tem um agente antiplaquetário fraco que representa apenas uma redução de 20% no AVC<sup>(4,5)</sup>. O uso clínico dos novos anticoagulantes orais em pacientes com fibrilação atrial vem aumentando rapidamente devido a um melhor perfil de segurança e uma eficácia clínica semelhante à varfarina (antagonista da vitamina K)<sup>(4,5)</sup>. O objetivo principal desta revisão rápida foi analisar a eficácia clínica da rivaroxabana na prevenção do AVC e embolia sistêmica.

### Registro da tecnologia na Anvisa

A rivaroxabana pertence a um grupo de medicamentos chamados agentes antitrombóticos, ou seja, impedem a coagulação do sangue no interior do vaso sanguíneo. A rivaroxabana atua inibindo a ação do fator de coagulação Xa e reduz a tendência da formação de coágulos. Seu uso em bula é indicado para prevenção de AVC e embolia sistêmica em pacientes adultos com fibrilação atrial não valvular que apresentem um ou mais fatores de risco, como insuficiência cardíaca congestiva, hipertensão, 75 anos de idade ou mais, diabetes mellitus, acidente vascular cerebral ou ataque isquêmico transitório anteriores. É indicado, ainda, para o tratamento e prevenção de trombose venosa profunda (TVP) e embolia pulmonar (EP) em adultos <sup>(5,6)</sup>.

Atualmente a rivaroxabana possui dois registros na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa).

**1 - Nome da Empresa:** SCHERING DO BRASIL QUÍMICA E FARMACÊUTICA LTDA.

**Nome comercial:** Rivadixa

**Princípio ativo:** Rivaroxabana – Registro: 100200135.

**Apresentações:** 10, 15 e 20 mg, comprimido revestido

**Vencimento do registro:** 05/2020

**2 - Nome da Empresa:** BAYER SA.

**Nome comercial:** Xarelto

**Princípio ativo:** Rivaroxabana – Registro: 170560048.

**Apresentações:** 10, 15 e 20 mg, comprimido revestido

**Vencimento do registro:** 07/2019

De acordo com a tabela de Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) - Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), a rivaroxabana é comercializada nas seguintes apresentações - ICMS (0%):

- 10 MG COM REV CT BL AL PP X 30 – R\$ 168,39
- 15 MG COM REV CT BL AL PP X 28 – R\$ 157,16
- 20 MG COM REV CT BL AL PP X 28 – R\$ 157,16

### Estágio de incorporação ao SUS

Esse medicamento ainda não foi avaliado para incorporação no elenco da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename)<sup>(7)</sup>.

### Inserção da tecnologia em protocolos clínicos nacionais

Esse medicamento não está disponível nos protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas do Ministério da Saúde<sup>(7)</sup>.

## Pergunta

A ribaroxabana é eficaz na prevenção de eventos clínicos como AVC e embolia sistêmica em pacientes com fibrilação atrial?

**P:** Pacientes com fibrilação atrial

**I:** Rivaroxabana

**C:** Varfarina

**O:** Prevenção de eventos clínicos (AVC, eventos vasculares, mortalidade, eventos hemorrágicos e infarto do miocárdio)

**S:** Revisões sistemáticas ou ensaios clínicos randomizados

## Métodos

### Critérios de inclusão e de seleção

Foram consideradas elegíveis para inclusão, revisões sistemáticas com metanálise, cujo delineamento da avaliação incluiu um grupo de pacientes com fibrilação atrial tratados com rivaroxabana *versus* varfarina. Foram considerados estudos realizados nos idiomas inglês, espanhol e português e nenhuma restrição em relação ao país ou data de publicação foi imposta. A seleção da evidência priorizou os estudos mais recentes, com maior número de detalhes e com qualidade metodológica de maior escore.

### Definição da estratégia e realização das buscas

As buscas na literatura foram realizadas nas bases de dados, MEDLINE (via Pubmed), The Cochrane Library e NICE Evidence Search, em 6 de junho de 2017, conforme estratégias baseadas nos termos do acrônimo PICOS e apresentadas na Tabela 1.

**Tabela 1. Estratégias de busca e resultados obtidos segundo as bases de dados utilizadas**

Base	Estratégias	Identificados	Resultados
Pubmed	(("Atrial Fibrillation"[Mesh]) AND "Rivaroxaban"[Mesh]) AND ((meta analysis[ptyp] OR meta-analysis[tiab] OR meta-analysis[mh] OR (systematic[tiab] AND review[tiab]) NOT ((case[ti] AND report[ti]) OR editorial[ptyp] OR comment[ptyp] OR letter[ptyp] OR newspaper article [ptyp])))	25	1
The Cochrane Library	"Atrial Fibrillation" AND "Rivaroxaban"	7	0
NICE Evidence Search	"Atrial Fibrillation" AND "Rivaroxaban"	7	0
<b>TOTAL</b>		<b>39</b>	<b>1</b>

<sup>a</sup> Aplicado filtro de *Health Technology Assessments – HTA* (Avaliação de Tecnologias em Saúde)

### Seleção das evidências

As buscas de evidências realizadas identificaram 39 artigos. Após seleção com base na leitura dos títulos e resumos, 38 artigos foram excluídos por não serem relevantes ou não se adequarem ao objetivo proposto. Uma revisão sistemática com metanálise foi selecionada para compor esta revisão rápida, cujo objetivo foi avaliar a eficácia e segurança da rivaroxabana na prevenção de AVC e embolia sistêmica.

### Avaliação da qualidade das evidências

A qualidade metodológica da revisão sistemática foi avaliada utilizando o escore proposto pela ferramenta *Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews* (AMSTAR) e está apresentada na Tabela 3.

# Evidências

As características e o sumário da metanálise selecionada estão apresentados na Tabela 2.

**Tabela 2. Características e sumário das evidências selecionadas**

Estudo	Objetivo	Métodos	Resultados	Limitações	Evidência
Guo et al., (2016) <sup>(8)</sup>	Validar a eficácia relativa de vários anticoagulantes na prevenção do AVC e embolia sistêmica em pacientes com fibrilação atrial.	Metanálise <i>network</i>	<p>Rivaroxabana vs. Varfarina – Comparação direta</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Eventos vasculares: 0,62 (0,37-1,71)</li> <li>AVC: 0,75 (0,66-0,85)</li> <li>Mortalidade: 0,83 (0,70-1,00)</li> <li>Eventos hemorrágicos: 0,79 (0,62-0,99)</li> <li>Infarto do miocárdio: 0,87 (0,66-1,16)</li> </ul> <p>RESULTADOS DA METANÁLISE NETWORK</p> <p>EVENTOS VASCULARES</p> <p>Placebo vs. Rivaroxabana: 0,32 (0,06, 1,39)</p> <p>Varfarina vs. Rivaroxabana: 0,60 (0,31, 1,12)</p> <p>Apixabana vs. Rivaroxabana: 0,56 (0,20, 1,38)</p> <p>Edoxabana vs. Rivaroxabana: 0,58 (0,13, 2,17)</p> <p>Dabigatrana vs. Rivaroxabana: 0,83 (0,27, 2,59)</p> <p>AVC</p> <p>Placebo vs. Rivaroxabana: 0,47 (0,29, 0,63)</p> <p>Varfarina vs. Rivaroxabana: 0,72 (0,53, 0,88)</p> <p>Apixabana vs. Rivaroxabana: 1,05 (0,69, 1,53)</p> <p>Edoxabana vs. Rivaroxabana: 0,76 (0,51, 1,11)</p> <p>Dabigatrana vs. Rivaroxabana: 0,90 (0,59, 1,30)</p>	<p>(1) Os autores não avaliaram a qualidade dos estudos incluídos na revisão e a heterogeneidade significativa pode ter se dado devido ao diferente design dos estudos, exclusão de estudos não publicados.</p> <p>(2) Número de estudos entre diferentes intervenções variou significativamente.</p> <p>(3) Diferença no método de coleta dos dados, nos critérios de inclusão e exclusão, bem como na definição de padrões de resultados que podem levar à desigualdade de análise.</p>	<p>Escore AMSTAR: 8/11</p>

Continua



## Conclusão

Estudo	Objetivo	Métodos	Resultados	Limitações	Evidência
Guo et al., (2016) <sup>(8)</sup>			<p><b>MORTALIDADE</b>            Placebo vs. Rivaroxabana: 0,76 (0,43, 1,36)            Varfarina vs. Rivaroxabana: 0,89 (0,57, 1,40)            Apixabana vs. Rivaroxabana: 1,03 (0,61, 1,77)            Edoxabana vs. Rivaroxabana: 0,71 (0,37, 1,34)            Rivaroxabana vs. Dabigatrana: 1,17 (0,63, 2,18)</p> <p><b>EVENTOS HEMORRÁGICOS</b>            Placebo vs. Rivaroxabana: 1,70 (0,49, 5,96)            Varfarina vs. Rivaroxabana: 0,97 (0,55, 1,79)            Apixabana vs. Rivaroxabana: 1,40 (0,60, 3,35)            Edoxabana vs. Rivaroxabana: 1,41 (0,51, 3,93)            Dabigatrana vs. Rivaroxabana: 2,68 (1,00, 7,48)</p> <p><b>INFARTO DO MIOCÁRDIO</b>            Placebo vs. Rivaroxabana: 0,37 (0,03, 2,.95)            Varfarina vs. Rivaroxabana: 1,01 (0,48, 2,41)            Apixabana vs. Rivaroxabana: 1,36 (0,39, 5,50)            Edoxabana vs. Rivaroxabana: 0,86 (0,25, 3,27)            Dabigatrana vs. Rivaroxabana: 1,42 (0,43, 5,31)</p>		

**Eventos vasculares:** embolia pulmonar, oclusão arterial periférica, eventos de embolia sistêmica, embolia cardiogênica, arteriosclerose, obliterantes, vaso espasmo, tromboembolismo venoso.

**Eventos hemorrágicos:** hemorragia cerebral, hemorragia subaracnoide, hemorragia subdural, sangramento intracraniano, sangramento que ameaça a vida, sangramento que comprometeu a hemodinâmica.

**Tabela 3. Avaliação da qualidade da evidência da metanálise incluída**

Estudos	AMSTAR item											# Sim
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	
Guo et al. (2016) <sup>(8)</sup>	S	S	S	N	N	S	S	N	S	S	S	8

Legenda: N: não; NM: não menciona; S: sim. # Sim: número de sim; AMSTAR item: 1. A pergunta da revisão está bem estruturada? 2. A seleção de estudos e a extração de dados foram pareadas? 3. Foi realizada uma pesquisa/busca bibliográfica abrangente? 4. Houve busca na literatura cinzenta? 5. Os estudos incluídos e excluídos estão relacionados? 6. Os estudos incluídos estão descritos? 7. A qualidade metodológica dos estudos incluídos foi avaliada? 8. A qualidade metodológica dos estudos incluídos foi utilizada de forma adequada na formulação das conclusões? 9. Os métodos usados para agrupar os resultados foram adequados? 10. A probabilidade de viés de publicação foi estimada? 11. Os potenciais conflitos de interesse foram informados?

## Síntese dos resultados

De acordo com os resultados da metanálise de comparação direta, a rivaroxabana é significativamente melhor que a varfarina na prevenção de AVC, mortalidade e eventos hemorrágicos. Não há diferença significativa no risco de eventos vasculares entre os pacientes tratados pelas diferentes intervenções. Por outro lado, os resultados da metanálise *network* sugerem que as cinco alternativas terapêuticas são significativamente mais eficazes que placebo em relação à prevenção do AVC. Além disso, a rivaroxabana apresentou-se mais eficaz que a varfarina na prevenção do AVC.

## Conclusão

Considerando que, para prevenção do AVC, os resultados sugerem que todas as cinco alternativas terapêuticas são significativamente mais eficazes do que placebo, além disso, que a rivaroxabana e apixabana parecem ser mais eficazes do que a varfarina, recomenda-se uma análise econômica para identificar a alternativa mais custo-efetiva, dado que ambas possuem eficácia significativa na prevenção de eventos clínicos.

## Referências

1. Watson T, Shantsila E, Lip GY. Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow's triad revisited. Vol. 373, The Lancet. 2009. p. 155–66.
2. Furie B, Furie BC. Mechanisms of Thrombus Formation. N Engl J Med. 2008;359(9):938–49.
3. McFadyen JD, Jackson SP. Differentiating haemostasis from thrombosis for therapeutic benefit. Thromb Haemost. 2013;110(5):859–67.
4. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. Vol. 18, Europace. 2016. p. 1609–78.
5. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC, et al. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation. J Am Coll Cardiol. 2014;64(21):e1–76.
6. Bula do rivaroxabana registrada na Anvisa.
7. Ficha técnica sobre medicamentos da CONITEC.
8. Guo L, Li S, Wang P, Zhong X HY. Comparative Efficacy of Clinical Events Prevention of Five Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation (A Network Meta-Analysis). Am J Cardiol. 2016;doi: 10.10.

## ■ Identificação dos responsáveis pela elaboração

**Fernando Zanghelini**

Doutor em Inovação Terapêutica

Universidade Federal de Pernambuco

Telefone: (061) 99655-5723 – fernandozanghelini@gmail.com

## ■ Declaração de potenciais conflitos de interesse dos responsáveis pela elaboração

O autor afirma não haver conflitos de interesse a serem declarados.

### ► [Link de acesso ao protocolo de Revisão Rápida utilizado](#)