

**C**ATES

**CENTRO COLABORADOR DO SUS  
AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS  
& EXCELÊNCIA EM SAÚDE**

**SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS  
SE 02/2017**

**Rivaroxabana para o tratamento de  
trombose venosa profunda em  
indivíduos com síndrome de  
Budd-Chiari**

**Belo Horizonte  
Janeiro - 2017**

**Faculdade de Farmácia - UFMG  
Dep. de Farmácia Social  
[www.ccates.org.br](http://www.ccates.org.br)**

**UNIVERSIDADE FEDERAL  
DE MINAS GERAIS**



2017. CCATES.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial. A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da área técnica.

Informações:

CENTRO COLABORADOR DO SUS: AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS E EXCELÊNCIA EM SAÚDE –  
CCATES

Faculdade de Farmácia UFMG

Av. Presidente Antônio Carlos 6627 Campus Pampulha

CEP: 31270-901, Belo Horizonte – MG

Tel.: (31) 3409-6394

*Home Page:* <http://www.ccates.org.br>

Elaboração:

Michael Ruberson Ribeiro da Silva

Mestre em Medicamentos e

Assistência Farmacêutica/UFMG

CCATES/UFMG

## RESUMO EXECUTIVO

**Tecnologia:** Xarelto® - Rivaroxabana

**Indicação na bula:** Indicado para a prevenção de tromboembolismo venoso (TEV) em pacientes adultos submetidos à cirurgia eletiva de artroplastia de joelho ou quadril

**Pergunta:** Rivaroxabana é eficaz e seguro para o tratamento de trombose venosa profunda em indivíduos com síndrome de Budd-Chiari?

**Evidências:** Não foram encontrados estudos que avaliassem o uso de rivaroxabana em indivíduos com síndrome de Budd-Chiari ou trombose venosa profunda em síndrome de Budd-Chiari. Foram incluídos dois estudos que avaliaram o medicamento para trombose venosa profunda.

Cohen et al (2016) conduziram uma revisão sistemática com meta-análise de comparações indiretas que avaliaram rivaroxabana, dabigatrana, apixabana, varfarina, ácido acetilsalicílico e placebo para o tratamento de tromboembolismo venoso (trombose venosa profunda e embolismo pulmonar). Foram incluídos sete ensaios clínicos randomizados de fase III. Rivaroxabana não demonstrou eficácia superior a varfarina (em RNI 2-3) nos desfechos de tromboembolismo venoso e morte por tromboembolismo venoso (desfecho composto) 2,34 (IC 95% 0,79 - 6,76), sangramento maior ou não maior clinicamente significativo (desfecho composto) 0,99 (0,37 - 2,74), sangramento maior 4,89 (0,29 - 76,4), sangramento não maior clinicamente significativo 0,93 (0,34 - 2,66) e mortalidade 1,67 (0,04 - 27,75). Varfarina e rivaroxabana demonstraram eficácia superior ao ácido acetilsalicílico para os desfechos de tromboembolismo venoso e morte por tromboembolismo venoso (desfecho composto) e sangramento maior ou não maior clinicamente significativo (desfecho composto) sem diferenças estatisticamente significantes para os desfechos de mortalidade, sangramento maior ou sangramento não maior clinicamente significativo.

Agno et al. (2015) conduziram um estudo observacional multicêntrico em 21 países comparando o uso de rivaroxabana com terapia anticoagulante padrão (heparina, heparina de baixo peso molecular, fondaparinux, seguido por varfarina) para trombose venosa profunda por pelo menos três meses. Na população ajustada por escore de propensão (do inglês *propensity score*), a frequência de sangramento maior foi 0,8% (19/2505) no grupo rivaroxabana e 2,1% (43/2010) no grupo de anticoagulação padrão, com um risco de propensão ponderado ajustado (hazard ratio - HR) de 0,77

(IC 95% 0,40-1,50);  $p = 0,44$ . A frequência de tromboembolismo venoso recorrente foi de 1,4% (36/2505) no grupo rivaroxabana e de 2,3% (47/2010) no grupo de anticoagulação padrão (HR 0,91 ajustado pela pontuação de propensão [95% IC 0,54-1,54],  $p = 0,72$ ). A frequência de mortalidade por todas as causas foi de 0,4% (11/2505) no grupo de rivaroxabana e de 3,4% (69/2010) no grupo de anticoagulação padrão (HR 0,51 ajustado pela pontuação de propensão [IC 95% 0,24-1,07],  $p = 0,074$ ). A incidência de eventos adversos emergentes do tratamento na população de segurança foi semelhante entre os dois grupos (944 [36,0%] de 2619 no grupo rivaroxabana versus 805 [37,5%] de 2149 no grupo de anticoagulação padrão).

**Conclusões:** A síndrome de Budd-Chiari é uma condição rara e não foram encontradas evidências diretas que avaliem a rivaroxabana para o seu tratamento ou para indivíduos com TVP e síndrome de Budd-Chiari. Por meio de evidência indireta, observa-se que rivaroxabana não apresenta diferenças nos desfechos de eficácia, efetividade e segurança comparada a varfarina e tratamento anticoagulante padrão (heparina/heparina de baixo peso molecular seguido por varfarina) para o tratamento de tromboembolismo venoso.

## CONTEXTO

A síndrome de Budd-Chiari (SBC) é uma doença vascular hepática causada pela obstrução do fluxo venoso hepático que pode estar localizado desde as vênulas hepáticas até à entrada da veia cava inferior. Essa obstrução causa diminuição da circulação sanguínea (estase venosa), congestão das veias centrolobulares e necrose hepatocitária, o que pode causar fibrose centrilobular, hiperplasia regenerativa nodular e, em última instância, cirrose do fígado <sup>(1,2,3,4)</sup>. É dividida em primária quando relacionada a uma causa principalmente venosa (trombose ou flebite) e secundária quando relacionada à compressão ou invasão por uma lesão originada fora das veias, como por exemplo, tumor benigno ou maligno, abscesso e cisto <sup>(1,2)</sup>.

**1-População acometida:** Pacientes com trombose venosa profunda (TVP) em indivíduos com síndrome de Budd-Chiari.

**2-Prevalência/Incidência:** Os distúrbios vasculares hepáticos afetam menos de 5 por 10.000 habitantes e são coletivamente responsáveis por uma série de condições raras, que representam um importante problema de saúde em todo o mundo no campo de doenças hepáticas. Uma característica comum da maioria desses distúrbios reside na possibilidade de causar hipertensão portal não-cirrótica seguida de uma alta morbidade e mortalidade <sup>(4)</sup>. A síndrome de Budd-Chiari é uma doença rara. As taxas médias de incidência e prevalência na Suécia no período de 1990 a 2001 foram calculadas em 0,8 por milhão por ano e 1,4 por milhão de habitantes, respectivamente. Não foram encontrados dados epidemiológicos para a condição no Brasil <sup>(5)</sup>.

**3-Curso da doença:** O diagnóstico é estabelecido com confirmação radiológica inequívoca da obstrução do fluxo venoso hepático. A ecografia com Doppler tem uma sensibilidade de diagnóstico superior a 75% e é o primeiro exame de investigação diagnóstica. A SBC pode ser classificada em: i) primária, causada por trombose venosa na ausência de compressão por lesões que ocupem espaço ou invasão por neoplasias ou parasitas; e ii) secundária nos restantes casos. Nos países ocidentais a trombose da veia hepática é o mais comum, enquanto na Ásia predomina a trombose da veia cava inferior (VCI). As consequências fisiopatológicas incluem obstrução, o que leva a congestão sinusoidal, isquemia e finalmente à necrose hepatocelular. Eles podem resultar em fibrose centrolobular, hiperplasia nodular regenerativa e/ou cirrose. A apresentação clínica é heterogênea e

varia desde a ausência de sintomas até à insuficiência hepática fulminante. Em um estudo prospectivo multicêntrico de um grande grupo de pacientes com SBC no momento do diagnóstico, verificou-se a presença de ascite em 83% dos doentes, hepatomegalia em 67%, dor abdominal em 61%, varizes esofágicas em 58% e hemorragia digestiva em 5%. Em aproximadamente 15% dos casos de indivíduos com SBC, a trombose da veia porta ocorre simultaneamente. Estudos imagiológicos mostram nódulos hepáticos em 60 a 80% dos indivíduos com SBC. Estes são geralmente benignos se são o resultado de perturbações da perfusão. Embora estes nódulos sejam caracteristicamente pequenos, na maioria dos casos com menos de 4 cm de diâmetro, são múltiplos (frequentemente mais de 10 lesões), hipervascularizados e disseminados por todo o fígado. Tem-se demonstrado que a incidência cumulativa do carcinoma hepatocelular (CHC) em SBC é de 4% (após uma mediana de seguimento de 5 anos) <sup>(4)</sup>.

## DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA

**1-Nome da tecnologia:** Xarelto®

**2-Princípio ativo:** Rivaroxabana

**3-Registro na ANVISA:**

Sim, para esta indicação.

Sim, para outra indicação. Registro: 170560048. Validade: 07/2019.

Indicado para a prevenção de tromboembolismo venoso (TEV) em pacientes adultos submetidos à cirurgia eletiva de artroplastia de joelho ou quadril <sup>(6)</sup>.

Não, o fabricante não recomenda este medicamento para esta finalidade, pois não há indicação expressa na Bula.

#### 4-Registro em outras agências internacionais:

a) FDA

Sim  Não

Indicado para a redução do risco de acidente vascular encefálico e embolismo sistêmico em pacientes com fibrilação atrial não valvular. Tratamento e redução do risco de recorrência de trombose venosa profunda e embolismo pulmonar; profilaxia de prevenção de tromboembolismo venoso (TEV) em pacientes adultos submetidos à cirurgia eletiva de artroplastia de joelho ou quadril <sup>(7)</sup>.

b) EMA

Sim  Não

O Xarelto, co-administrado com ácido acetilsalicílico (AAS) sozinho ou com AAS mais clopidogrel ou ticlopidina, está indicado na prevenção de eventos aterotrombóticos em pacientes adultos após uma síndrome coronariana aguda (SCA) com biomarcadores cardíacos elevados <sup>(8)</sup>.

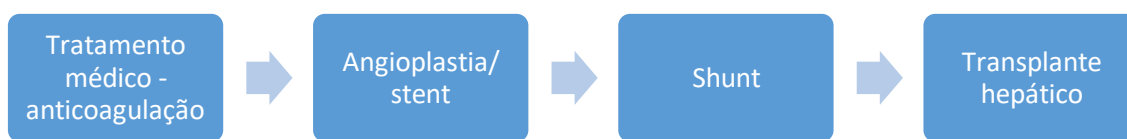
### OPÇÕES DE TRATAMENTO

#### 1-Principais tecnologias disponíveis no mercado:

Os pacientes com SBC, como tratamento médico inicial, devem receber terapêutica anticoagulante o mais rápido possível por um período indefinido de tempo, em uma tentativa de reduzir o risco de extensão do coágulo e novos episódios trombóticos. De acordo com a recomendação para trombose venosa profunda, o paciente deve ser tratado com heparina de baixo peso molecular (HBPM) durante pelo menos 5 a 7 dias, e com tratamento anticoagulante oral com antagonista de vitamina K (AVK), visando uma razão normalizada internacional (RNI) entre 2 e 3. A HBPM pode ser interrompida quando ao RNI estiver dentro do intervalo pretendido em duas medições consecutivas <sup>(4)</sup>. A experiência de corrigir a obstrução do fluxo venoso hepático com trombólise é limitada. Em geral, a angioplastia/stent é o tratamento definitivo para menos de 10% dos pacientes ocidentais com SBC.

Pacientes com SBC que não respondem ao tratamento médico inicial ou que não são candidatos a angioplastia/stent devem ser tratados com técnicas de derivação. As técnicas de derivação, tanto shunts cirúrgicos como o transjugular intra-hepático porta-sistêmico (TIPS), são destinadas a transformar o sistema portal numa via de saída. Por fim, o tratamento final constitui-se de transplante hepático <sup>(1,4,9)</sup>. Os pacientes com SBC muitas vezes requerem tratamento para hipertensão portal (ascite e varizes) <sup>(4)</sup>.

**Figura 1. Algoritmo de tratamento da SBC.**



Adaptado: *European Association for the Study of the Liver* (4).

**2-Genérico (preenchimento apenas para medicamentos):**

Sim

Não

**3-Preço do tratamento (preenchimento apenas para medicamentos):**

A dose diária definida (DDD) para rivaroxabana na Organização Mundial de Saúde (OMS) é de 20 mg <sup>(10)</sup>, correspondente a dose informada na bula do fabricante <sup>(6)</sup>. O preço do tratamento foi estimado considerando os valores da Câmara de Regulação do Mercado de Preços (CMED) da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), de 23 de novembro de 2016, considerando o ICMS de 0% (imposto desonerado) e 18% (Tabela 1).



**Tabela 1. Preço mensal estimado do tratamento com Xarelto®.**

ICMS	Apresentação	Valor do tratamento mensal
0%	20 MG COM REV CT BL AL PVC/PVDC X 28	R\$ 127,14
18%	20 MG COM REV CT BL AL PVC/PVDC X 28	R\$ 155,05

Preço Máximo de Venda ao Governo – PMVG.

**4-Preço do tratamento (preenchimento apenas para materiais/procedimentos):** Não se aplica

**5-Principal objetivo do tratamento:**

Marque as opções que julgar necessário

Cura da doença

Redução de surtos

Estabilização do paciente

Manutenção do tratamento de uma condição crônica

Outros:

### BUSCA DE EVIDÊNCIAS

**Data da busca (1): 15/12/2016**

**Pergunta estruturada/base pesquisada (1):**

Rivaroxabana é eficaz e seguro para o tratamento de trombose venosa profunda em indivíduos com síndrome de Budd-Chiari?

Base pesquisada: MEDLINE via PUBMED

**Data da busca (2): 15/12/2016**

**Pergunta estruturada/base pesquisada (2):**

Rivaroxabana é eficaz e seguro para o tratamento de trombose venosa profunda em indivíduos com síndrome de Budd-Chiari?

Base pesquisada: Cochrane

### RESULTADOS COMPILADOS

Não foram encontrados estudos clínicos que avaliassem o uso de rivaroxabana para o tratamento de trombose venosa profunda em pacientes com SBC ou para o tratamento de SBC. A anticoagulação é recomendada de acordo com o tratamento para trombose venosa profunda em pacientes nos quais existe um fator de risco permanente e quando a trombofilia não é curável e tem sido extrapolado para pacientes com SBC. No entanto, não houve ensaios clínicos randomizados controlados de anticoagulação em indivíduos com SBC, sendo o algoritmo de tratamento baseado principalmente em relatos de casos e coortes retrospectivas <sup>(1,4)</sup>.

Foi incluída uma revisão sistemática que avaliou o uso de rivaroxabana, apixabana, dabigatrana em comparação com varfarina para a prevenção e tratamento de tromboembolismo venoso e um estudo observacional prospectivo multicêntrico comparando rivaroxabana com o a anticoagulação padrão (heparina, heparina de baixo peso molecular ou fondaparinux seguido por varfarina) para o tratamento de trombose venosa profunda.

Cohen et al (2016) conduziram uma revisão sistemática com meta-análise de comparações indiretas que avaliaram rivaroxabana, dabigatrana, apixabana, varfarina, ácido acetilsalicílico e placebo para o tratamento de tromboembolismo venoso (trombose venosa profunda e/ou embolismo pulmonar). Foram incluídos sete ensaios clínicos randomizados de fase III. Rivaroxabana não demonstrou eficácia superior a varfarina (em RNI 2-3) nos desfechos de tromboembolismo venoso e morte por tromboembolismo venoso (desfecho composto) 2,34 (IC 95% 0,79 - 6,76), sangramento maior ou não maior clinicamente significante 0,99 (0,37 - 2,74), sangramento maior 4,89 (0,29 - 76,4), sangramento

não maior clinicamente significante 0,93 (0,34 - 2,66) e mortalidade 1,67 (0,04 - 27,75). Varfarina e rivaroxabana demonstraram eficácia superior ao ácido acetilsalicílico para os desfechos de tromboembolismo venoso e morte por tromboembolismo venoso (desfecho composto) e sangramento maior ou clinicamente significante sem diferenças estatisticamente significantes para os desfechos de mortalidade, sangramento maior ou sangramento não maior clinicamente significante.

Figura 2. Comparação indireta entre rivaroxabana, varfarina e ácido acetilsalicílico para o tratamento de TVE.

Treatment comparison	RR (95% CrI)				
	VTE and VTE-related-death	Major or CRNM bleeding	Major bleeding	CRNM bleeding	Mortality
Apixaban 2.5 mg BD vs. Rivaroxaban 20 mg OD	1.01	<b>0.23</b>	<b>0.03</b>	<b>0.28</b>	1.16
	(0.40, 2.71)	<b>(0.09, 0.59)</b>	<b>(0.00, 0.65)</b>	<b>(0.10, 0.73)</b>	(0.08, 41.59)
Apixaban 2.5 mg BD vs. Dabigatran 150 mg BD	1.77	<b>0.42</b>	0.24	0.47	2.17
	(0.70, 4.68)	<b>(0.18, 0.97)</b>	(0.02, 1.82)	(0.19, 1.12)	(0.39, 12.56)
Apixaban 2.5 mg BD vs. Aspirin 100 mg OD	<b>0.28</b>	0.82	0.34	0.71	0.55
	<b>(0.14, 0.51)</b>	(0.33, 2.04)	(0.03, 2.51)	(0.20, 2.43)	(0.17, 1.71)
Apixaban 2.5 mg BD vs. Warfarin INR 2.0–3.0	2.37	<b>0.23</b>	<b>0.13</b>	<b>0.26</b>	1.93
	(0.94, 6.13)	<b>(0.10, 0.55)</b>	<b>(0.01, 0.92)</b>	<b>(0.11, 0.64)</b>	(0.39, 9.91)
Rivaroxaban 20 mg OD vs. Dabigatran 150 mg BD	1.76	1.80	9.00	1.68	1.85
	(0.59, 5.23)	(0.67, 4.83)	(0.50, 151)	(0.62, 4.69)	(0.05, 33.23)
Rivaroxaban 20 mg OD vs. Aspirin 100 mg OD	<b>0.27</b>	<b>3.46</b>	12.81	2.53	0.47
	<b>(0.11, 0.59)</b>	<b>(1.24, 9.95)</b>	(0.76, 205)	(0.65, 9.58)	(0.01, 6.05)
Rivaroxaban 20 mg OD vs. Warfarin INR 2.0–3.0	2.34	0.99	4.89	0.93	1.67
	(0.79, 6.76)	(0.37, 2.74)	(0.29, 76.4)	(0.34, 2.66)	(0.04, 27.75)
Dabigatran 150 mg BD vs. Aspirin 100 mg OD	<b>0.16</b>	1.93	1.43	1.50	0.25
	<b>(0.07, 0.34)</b>	(0.73, 5.07)	(0.32, 6.65)	(0.41, 5.27)	(0.05, 1.22)
Dabigatran 150 mg BD vs. Warfarin INR 2.0–3.0	1.33	<b>0.55</b>	0.55	<b>0.56</b>	0.89
	(0.76, 2.32)	<b>(0.43, 0.71)</b>	(0.28, 1.03)	<b>(0.42, 0.74)</b>	(0.45, 1.73)
Aspirin 100 mg OD vs. Warfarin INR 2.0–3.0	<b>8.60</b>	<b>0.29</b>	0.38	0.37	3.55
	<b>(4.04, 19.77)</b>	<b>(0.11, 0.76)</b>	(0.09, 1.55)	(0.10, 1.38)	(0.84, 16.20)

Abbreviations: CrI, credible interval; CRNM, clinically relevant non-major; VKA, vitamin K antagonist; VTE, venous thromboembolism.

Adaptado de: Cohen *et al.* (2016).

Para alguns desfechos os intervalos de confiança são muito amplos o que aumenta a incerteza sobre os resultados apresentados. Observa-se, portanto, que não há evidências de superioridade da rivaroxabana em relação a varfarina nesse estudo para os desfechos avaliados. Apixabana foi o anticoagulante oral direto com melhores resultados no estudo <sup>(11)</sup>.

Agno *et al.* (2015) conduziram um estudo observacional multicêntrico em 21 países comparando o uso de rivaroxabana com terapia anticoagulante padrão (heparina, heparina de baixo peso molecular, fondaparinux, seguido por varfarina) para trombose venosa profunda por pelo menos três

meses. Pacientes com tromboembolismo venoso também foram incluídos. Os principais resultados de efetividade e segurança foram hemorragias importantes, tromboembolismo venoso recorrente e mortalidade por todas as causas. As análises ajustadas por escore de propensão (do inglês, *propensity score*) foram feitas para considerar possíveis desequilíbrios entre os grupos. Os pacientes no grupo rivaroxabana foram mais jovens e tinham menos câncer ativo ou embolia pulmonar concomitante do que aqueles no grupo de anticoagulação padrão. Na população ajustada por escore de propensão, a frequência de sangramento maior foi 0,8% (19/2505) no grupo rivaroxabana e 2,1% (43/2010) no grupo de anticoagulação padrão, com um risco de propensão ponderado ajustado (razão de risco - HR) de 0,77 (IC 95% 0,40-1,50);  $p = 0,44$ . A frequência de tromboembolismo venoso recorrente foi de 1,4% (36/2505) no grupo rivaroxabana e de 2,3% (47/2010) no grupo de anticoagulação padrão (HR 0,91 ajustado pelo escore de propensão [95% IC 0,54-1,54],  $p = 0,72$ ). A frequência de mortalidade por todas as causas foi de 0,4% (11/2505) no grupo de rivaroxabana e de 3,4% (69/2010) no grupo de anticoagulação padrão (HR 0,51 ajustado pelo escore de propensão [IC 95% 0,24-1,07],  $p = 0,074$ ). A incidência de eventos adversos emergentes do tratamento na população foi semelhante entre os dois grupos (944 [36,0%] de 2619 no grupo rivaroxabana versus 805 [37,5%] de 2149 no grupo de anticoagulação padrão). Os autores concluem que rivaroxabana é uma alternativa efetiva e segura ao uso da anticoagulação padrão. Não foram observadas diferenças entre os grupos para tromboembolismo venoso recorrente, sangramento maior, mortalidade por todas as causas e incidência de eventos adversos <sup>(12)</sup>.

### ALTERNATIVAS DISPONÍVEIS NO SUS

O Sistema Único de Saúde disponibiliza por meio do Componente Básico da Assistência Farmacêutica os anticoagulantes heparina sódica em solução injetável e varfarina sódica comprimido <sup>(13)</sup>.

Os procedimentos disponíveis para SBC no Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP) são <sup>(14)</sup>:

04.06.04.002-8 - ANGIOPLASTIA INTRALUMINAL DE AORTA, VEIA CAVA / VASOS ILIACOS (C/ STENT)

04.06.04.004-4 - ANGIOPLASTIA INTRALUMINAL DE AORTA, VEIA CAVA / VASOS ILIACOS (S/ STENT)

05.05.02.005-0 - TRANSPLANTE DE FIGADO (ORGAO DE DOADOR FALECIDO)

05.05.02.006-8 - TRANSPLANTE DE FIGADO (ORGAO DE DOADOR VIVO)

### RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS OU ORGANIZAÇÕES INTERNACIONAIS

CADTH<sup>(15)</sup>.

Comparado com o antagonista de vitamina K / heparina de baixo peso molecular (HBPM / AVK), o tratamento de tromboembolismo venoso (TEV) com apixaban para uma duração prevista de três ou seis meses está associado a uma relação custo-utilidade (RCUI) de \$ 170.000 a \$ 222.000 por ano de vida ajustado pela qualidade (QALY) obtidos, respectivamente. Outros anticoagulantes orais diretos, incluindo dabigatran, edoxaban e rivaroxaban, são dominados por apixaban ou HBPM / AVK. Notavelmente, a rivaroxabana está associada a maiores custos e menores QALYs do que HBPM / AVK.

### CONSIDERAÇÕES FINAIS

A SBC é uma condição rara e não foram encontradas evidências diretas que avaliem a rivaroxabana para o seu tratamento ou para indivíduos com TVP e SBC. Por meio de evidência indireta, observa-se que rivaroxabana não apresenta diferenças nos desfechos de eficácia, efetividade e segurança comparada a varfarina e tratamento anticoagulante padrão (heparina/heparina de baixo peso molecular seguido por varfarina) para o tratamento de tromboembolismo venoso.

## REFERÊNCIAS

1. DeLeve LD, Valla DC, Garcia-Tsao G; American Association for the Study Liver Diseases. Vascular disorders of the liver. *Hepatology*. 2009 May;49(5):1729-64. doi: 10.1002/hep.22772.
2. Rautou, P.-E. (2014), Budd-Chiari syndrome. *Clinical Liver Disease*, 3: 133–136. doi:10.1002/cld.366.
3. Chinnakotla S, Klintmalm GB, Kim P, Tomiyama K, Klintmalm E, Davis GL, Trotter JF, Saad R, Landaverde C, Levy MF, Goldstein RM, Stone MJ. Long-term follow-up of liver transplantation for Budd-Chiari syndrome with antithrombotic therapy based on the etiology. *Transplantation*. 2011 Aug 15;92(3):341-5. doi: 10.1097/TP.0b013e3182247b05.
4. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Vascular diseases of the liver. *J Hepatol*. 2016 Jan;64(1):179-202. doi: 10.1016/j.jhep.2015.07.040.
5. Rajani R, Melin T, Björnsson E, Broomé U, Sangfelt P, Danielsson A, Gustavsson A, Grip O, Svensson H, Löf L, Wallerstedt S, Almer SH. Budd-Chiari syndrome in Sweden: epidemiology, clinical characteristics and survival - an 18-year experience. *Liver Int*. 2009 Feb;29(2):253-9. doi:10.1111/j.1478-3231.2008.01838.x.
6. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Consulta de produtos. Medicamentos e hemoderivados. Bayer SA. Xarelto. Bula do Profissional. Disponível em: <http://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/>. Acesso em: 15 dez 2016
7. Food and Drug Administration. FDA drugs approved drug products. XARELTO (Rivaroxaban). Approval. Label approved on 25/08/2016 (PDF). Disponível em: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2016/022406s019s020lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/022406s019s020lbl.pdf). Acesso em: 15 dez 2016.
8. European Medicines Agency. Find Medicine. Human medicine. Xarelto : EPAR - Product Information. Last update 14/01/16. Disponível em: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000944/WC500057108.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000944/WC500057108.pdf). Acesso em: 15 dez 2016.
9. Shin N, Kim YH, Xu H, Shi HB, Zhang QQ, Colon Pons JP, Kim D, Xu Y, Wu FY, Han S, Lee BB, Li LS. Redefining Budd-Chiari syndrome: A systematic review. *World J Hepatol*. 2016 Jun 8;8(16):691-702. doi: 10.4254/wjh.v8.i16.691.

10. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD Index 2016. Rivaroxaban. Disponível em: <[https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/?code=B01AF01&showdescription=yes](https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=B01AF01&showdescription=yes)>. Acesso em: 15 dez 2016.
11. Cohen AT, Hamilton M, Bird A, Mitchell SA, Li S, Horblyuk R, Batson S. Comparison of the Non-VKA Oral Anticoagulants Apixaban, Dabigatran, and Rivaroxaban in the Extended Treatment and Prevention of Venous Thromboembolism: Systematic Review and Network Meta-Analysis. PLoS One. 2016 Aug 3;11(8):e0160064. doi: 10.1371/journal.pone.0160064. Erratum in: PLoS One. 2016;11(9):e0163386.
12. Ageno W, Mantovani LG, Haas S, Kreutz R, Monje D, Schneider J, van Eickels M, Gebel M, Zell E, Turpie AG. Safety and effectiveness of oral rivaroxaban versus standard anticoagulation for the treatment of symptomatic deep-vein thrombosis(XALIA): an international, prospective, non-interventional study. Lancet Haematol. 2016 Jan;3(1):e12-21. doi: 10.1016/S2352-3026(15)00257-4.
13. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais : RENAME 2014 / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. – 9. ed. rev. e atual. – Brasília: Ministério da Saúde, 2015. 230 p. ISBN 978-85-334-2261-2
14. Departamento de Informática do SUS (DATASUS). Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS - SIGTAP. Tabela Unificada. Consultar Procedimentos. Disponível em: <<http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>>. Acesso em: 15 dez 2016.
15. CADTH TECHNOLOGY REVIEW. Direct Oral Anticoagulants for the Treatment of Venous Thromboembolic Events: Economic Evaluation. Technology review. Issue number 3. 66 p. March 2016. Disponível em: <[https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/TR0005\\_DOACS\\_for\\_DVT\\_and\\_PE\\_Report.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/TR0005_DOACS_for_DVT_and_PE_Report.pdf)>. Acesso em: 15 dez 2016.