

**C**ATES

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

**SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS  
SE 14/2017**

**Ranolazina para o tratamento da angina  
estável**

**Belo Horizonte**

**Abril - 2017**

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

Wallace Breno Barbosa  
Mestre em Medicamentos e  
Assistência  
Farmacêutica/UFMG  
CCATES/UFMG

## RESUMO EXECUTIVO

**Tecnologia:** Ranexa<sup>®</sup> (ranolazina).

**Indicação na bula:** Ranexa<sup>®</sup> (ranolazina) é indicado, em adultos, como terapia complementar para o tratamento sintomático de doentes com angina de peito estável, inadequadamente controlada ou intolerante às terapêuticas antianginosas de primeira linha (como betabloqueadores e/ou antagonistas do cálcio)<sup>(6)</sup>.

**Pergunta:** ranolazina é eficaz e seguro para o tratamento da angina estável?

**Evidências:** a revisão sistemática com metanálise, incluída nesta síntese e que avaliou a eficácia e a segurança da ranolazina no tratamento da angina estável, demonstrou resultados favoráveis a ranolazina como terapia complementar quanto à frequência semanal de episódios de angina e de danos clínicos decorrentes do tratamento com ranolazina, quer em monoterapia ou terapia complementar, em relação à incidência de eventos adversos não graves, em comparação com placebo. As evidências foram consideradas incertas do efeito do tratamento com ranolazina, administrado em monoterapia ou como terapia complementar, em comparação com placebo, em relação à mortalidade por todas as causas, à qualidade de vida e à incidência de infarto agudo do miocárdio não fatal e da evidência incerta do efeito do tratamento com ranolazina, como monoterapia, em relação à mortalidade por causas cardiovasculares e à frequência semanal de episódios de angina. A revisão sistemática de avaliação econômica com estudos realizados em países europeus e nos Estados Unidos, também incluída nesta síntese, demonstrou que a ranolazina, adicionada à primeira linha de antianginosos, é uma opção terapêutica custo-efetiva como tratamento de segunda linha para pacientes com angina estável, considerando as informações provenientes daqueles países. Demonstrou também que os principais fatores que impulsionam a relação de custo-efetividade incremental são o custo de aquisição da ranolazina, a utilidade de pacientes não hospitalizados com angina leve a moderada, o risco de hospitalização em pacientes com angina leve a moderada e a probabilidade do paciente de

continuar em tratamento com ranolazina. As revisões sistemáticas incluídas nesta síntese demonstram a necessidade de se realizar estudos de avaliação econômica e de eficácia e segurança com tempo superior a um ano de acompanhamento, considerando as particularidades da angina estável e dos pacientes acometidos. De um modo geral, os estudos incluídos nas revisões sistemáticas, quanto às próprias revisões sistemáticas, foram financiadas pela empresa titular da autorização de introdução da ranolazina no mercado europeu ou pela produtora do medicamento nos Estados Unidos.

**Conclusões:** a ranolazina é indicada como terapia complementar para o tratamento sintomático de doentes com angina estável, inadequadamente controlada ou com restrições quanto às terapêuticas antianginosas de primeira linha, betabloqueadores e/ou antagonistas do cálcio. Não foram encontrados estudos que avaliassem a ranolazina para pacientes com angina estável refratária. Há evidências de que a ranolazina, como terapia complementar em pacientes com angina estável, reduz a frequência semanal de episódios de angina, além de ser segura e bem tolerada. Embora haja a necessidade de realização de estudos que considerem um tempo superior a um ano de acompanhamento dos pacientes com angina estável e em uso da ranolazina. São necessários estudos que avaliem se a ranolazina, como terapia complementar, é custo-efetiva no tratamento dos pacientes com angina estável, no Brasil. Recentemente, a ranolazina obteve os seu registro no País.

## CONTEXTO

A angina não é uma doença, é uma síndrome clínica de um problema cardíaco subjacente, que se caracteriza por dor ou desconforto (sensação de aperto ou pressão) em quaisquer das seguintes regiões: tórax, epigástrico<sup>1</sup>, mandíbula, ombro, dorso ou membros superiores. Os fatores desencadeantes da dor e os sintomas variam, dependendo do tipo da angina. Dentre estes vários tipos de angina, incluem a angina microvascular, a angina de Prinzmetal, a angina estável, a angina instável e a angina variante<sup>(1)</sup>.

A angina estável, ou *pectoris*, é um termo médico para dor ou desconforto no peito, com duração aproximada de cinco minutos. É tipicamente desencadeada ou agravada com a atividade física ou estresse emocional; momento em que o músculo cardíaco não recebe tanto sangue quanto necessita, devido ao estreitamento ou o bloqueio de uma ou mais das artérias do coração, caracterizando a isquemia do músculo cardíaco; exposição a temperaturas muito quentes ou muito frias; refeições pesadas e o tabagismo<sup>(2)</sup>. Usualmente, a angina estável acomete portadores de doença arterial coronariana (DAC) com comprometimento de, pelo menos, uma artéria epicárdica<sup>2</sup>. Entretanto, pode também ocorrer em casos de doença cardíaca valvar, cardiomiopatia hipertrófica e hipertensão não controlada. Pacientes com coronárias normais e isquemia miocárdica relacionada ao espasmo ou disfunção endotelial também podem apresentar angina, assim como pacientes com anomalias anatômicas das artérias coronárias<sup>(3)</sup>.

O diagnóstico da angina estável compreende a história clínica do paciente, onde se avalia os sintomas apresentados como a qualidade, a localização, a irradiação, a duração, os fatores desencadeantes, os fatores de alívio e os sintomas associados; o exame físico, onde se avalia a existência ou não de DAC ou de outras condições associadas e testes adicionais, como eletrocardiograma (ECG) de esforço, ecocardiograma com estresse, cintilografia miocárdica com estresse, tomografia, ressonância magnética cardiovascular (RMC) e

<sup>1</sup> Epigástrico ou epigastro é uma das divisões de superfície da parede abdominal. Localiza-se na parte média superior da parede abdominal. O principal órgão que se encontra sob esta região é o estômago.

<sup>2</sup> Artéria que envolve o músculo cardíaco.

cineangiogramia (CATE), também com o propósito de avaliar a probabilidade de DAC. Nos pacientes com baixa probabilidade de DAC, os testes adicionais baseiam-se na pesquisa de causas não cardíacas para a dor torácica. Nos casos de alta probabilidade, deve-se seguir com a investigação diagnóstica, para determinar o risco individual de o paciente ter um evento cardíaco, como o infarto do miocárdio fatal ou não fatal, ou seja, a estratificação do risco cardíaco. Por fim, nos casos de probabilidade intermediária, fazem-se necessários os métodos subsequentes, tanto para o diagnóstico da DAC quanto para a estratificação do risco<sup>(3)</sup>.

Há várias situações de dor torácica, ou sintomas relacionados nas regiões habituais de sua manifestação, que possuem outros diagnósticos, como alterações relacionadas ao esôfago, estômago, pulmão, mediastino<sup>3</sup>, pleura<sup>4</sup> e parede torácica, o que corrobora com a necessidade do diagnóstico diferencial<sup>(3)</sup>.

### **1-População acometida:**

Na Inglaterra, em 2006, cerca de 8% dos homens e 3% das mulheres, com idade entre 55 e 64 anos, teve ou tinham angina e os números para homens e mulheres, com idade entre 65 e 74 anos, eram cerca de 14% e 8%, respectivamente<sup>(4)</sup>.

Nos Estados Unidos, entre 2009 e 2012, considerando a definição da presença de angina por meio da sintomatologia do *Rose Questionnaire*, os sintomas de angina foram mais frequentemente relatados por pessoas com idade entre 40 a 64 anos, 71,7% (95% IC 64,9-77,6); as mulheres apresentaram maior probabilidade de apresentar sintomas de angina, 60,7% (95% IC 51,1-69,5) e as pessoas brancas apresentaram maior probabilidade de apresentar sintomas de angina, 58,8% (95% IC 47,8-68,9). Considerando a definição da presença de angina por meio do histórico médico, os sintomas de angina foram mais frequentemente relatados por pessoas com idade superiores a 65 anos, 55,2% (95% IC 45,5-64,6); os homens apresentaram maior probabilidade de apresentar

<sup>3</sup> Região torácica dividida em duas partes, limitada lateralmente pelos pulmões, à frente pelo esterno, embaixo pelo diafragma e atrás pela coluna vertebral.

<sup>4</sup> Pleura é uma membrana dupla que envolve o pulmão.

sintomas de angina, 51,9% (95% IC 43,9-59,8) e as pessoas brancas apresentaram maior probabilidade de apresentar sintomas de angina, 79,5% (95% IC 71,9-85,5)<sup>(5)</sup>.

## 2-Prevalência/Incidência:

Foi estimado que, em 2006, quase dois milhões de pessoas tinham ou tiveram angina na Inglaterra<sup>(4)</sup>. Entre 2009 e 2012, nos Estados Unidos, estimou-se que 3,4 milhões de pessoas (95% IC, 2,8-4,0 milhões) por ano, com idade  $\geq$  40 anos, relataram sintomas de angina, considerando a definição da presença de angina por meio da sintomatologia do *Rose Questionnaire*, e 4,5 milhões de pessoas (95% IC, 3,5-5,1 milhões) por ano, considerando a definição da presença de angina por meio do histórico médico<sup>(5)</sup>.

## 3-Curso da doença:

Grande parte dos pacientes com angina queixam de desconforto no peito, geralmente descrito como aperto, peso, opressão, constrição, queimação e pontada; a dor pode se localizar na região precordial<sup>5</sup>, retroesternal<sup>6</sup> e hemitórax<sup>7</sup>; a irradiação pode alcançar os membros superiores, ombro, mandíbula, pescoço, dorso e região epigástrica; apresenta um tempo de duração de aproximadamente cinco minutos e pode ser acompanhada de sudorese, náusea, vômitos, palidez, dispneia<sup>8</sup>, hemoptise<sup>9</sup> e tosse, pré-síncope e síncope<sup>10(3)</sup>.

<sup>5</sup> Dor sobre a região do corpo sobre o coração e à esquerda da porção inferior do esterno. Dor no peito.

<sup>6</sup> Região atrás do esterno.

<sup>7</sup> Hemitórax é o termo usado para indicar uma das metades (hemisférios) do tórax, esquerdo ou direito.

<sup>8</sup> Dificuldade de respirar caracterizada por respiração rápida e curta.

<sup>9</sup> Expectoração de sangue proveniente dos pulmões, traqueia e brônquios.

<sup>10</sup> Perda dos sentidos (desmaio) devido à deficiência de irrigação sanguínea no encéfalo.

## DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA

**1-Nome da tecnologia:** Ranexa<sup>®</sup>

**2-Princípio ativo:** ranolazina

**3-Registro na ANVISA:**

Sim, com o nome comercial Riscard<sup>®</sup>, produzido pela Biolab Sanus Farmacêutica LTDA. Registro: 109740232. Validade: 04/2021. Sua bula ainda não está disponível, impossibilitando visualizar a sua indicação no Brasil.

Sim, para outra indicação. Citar:

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

Indicação: Ranexa<sup>®</sup> (ranolazina) é indicado para o tratamento da angina crônica.

b) EMA

Sim  Não

Indicação: Ranexa<sup>®</sup> (ranolazina) é indicado, em adultos, como terapia complementar para o tratamento sintomático de doentes com angina de peito estável, inadequadamente controlada ou intolerante às terapêuticas antianginosas de primeira linha (como betabloqueadores e/ou antagonistas do cálcio)<sup>(6)</sup>.



## OPÇÕES DE TRATAMENTO

### 1-Principais tecnologias disponíveis no mercado:

As medidas preventivas não farmacológicas devem ser o primeiro e possivelmente o passo mais importante no manejo de todos os pacientes com cardiopatia isquêmica<sup>(7)</sup>. O exercício regular, uma dieta saudável e a manutenção do peso ideal desempenham um papel importante no cuidado geral de pacientes com angina estável, auxiliando no combate aos fatores de risco cardiovascular, como a hipertensão, a hipercolesterolemia, o tabagismo, a diabetes, a obesidade e o sedentarismo<sup>(8)</sup>.

A terapia medicamentosa visa reduzir a demanda miocárdica de oxigênio ou aumentar o suprimento de sangue coronariano<sup>(8)</sup>. O nitrato de ação curta é utilizado para prevenir e tratar episódios de angina, podendo ser usado imediatamente antes de qualquer exercício planejado ou esforço físico. Como prevenção secundária de eventos cardiovasculares, para pacientes com angina estável, podem ser prescritos a aspirina, as estatinas<sup>(4,8)</sup> e medicamentos para o tratamento para hipertensão arterial<sup>(4)</sup>. A escolha dos medicamentos deve ser influenciada por fatores como preferência dos pacientes, comorbidades, tolerância, efeitos adversos e custo dos medicamentos<sup>(4,8)</sup>.

Para o tratamento inicial da angina estável, é recomendado o uso de um ou dois fármacos antianginosos, conforme necessário, mais os fármacos para a prevenção secundária de doença cardiovascular. Os fármacos antianginosos visam prevenir episódios de angina e os fármacos para a prevenção secundária visam prevenir eventos cardiovasculares, tais como o ataque cardíaco e o derrame<sup>(4)</sup>.

Os betabloqueadores e os bloqueadores dos canais de cálcio são os medicamentos de escolha para o tratamento de primeira linha da angina estável. Se os sintomas do indivíduo não forem controlados satisfatoriamente com um destes medicamentos, recomenda-se mudar para a outra opção ou usar uma combinação dos dois<sup>(4)</sup>.

O nitrato de ação prolongada ou a ivabradina ou o nicorandil ou a ranolazina, em monoterapia, também são indicados em monoterapia, se o indivíduo não tolera os betabloqueadores e os bloqueadores dos canais de cálcio ou ambos, e são indicados como fármaco complementar para os indivíduos em uso dos betabloqueadores ou dos bloqueadores de canais de cálcio, em monoterapia, cujos sintomas não estão controlados ou quando os betabloqueadores ou os bloqueadores dos canais de cálcio são contraindicados ou não tolerados<sup>(4)</sup>.

Para os indivíduos com angina estável cujos sintomas não são satisfatoriamente controlados com as terapias descritas, considerar a revascularização (revascularização do miocárdio ou intervenção coronária percutânea). A angiografia coronária juntamente com os testes funcionais não invasivos ou invasivos podem ser necessários para orientar a estratégia de tratamento para estes pacientes<sup>(4)</sup>.

A maioria dos pacientes que sofrem de doença cardíaca isquêmica pode ser adequadamente tratada por terapia com fármacos e procedimentos de revascularização<sup>(9)</sup>. Aos que não responderem às terapias citadas, novas revascularizações e novas estratégias medicamentosas podem ser aconselhados<sup>(4)</sup>. Entretanto, há pacientes que permanecem severamente incapacitados por angina de peito, não respondendo às terapias instituídas. A esta condição tem sido atribuído os termos angina pectoris intratável, doença arterial coronariana terminal e angina *pectoris* refratária<sup>(9)</sup>.

Como visto, tanto a ivabradina, um agente de modulação da frequência cardíaca, quanto a ranolazina, que se acredita exercer um efeito antianginoso por inibir parcialmente a corrente de sódio tardia, prevenindo a sobrecarga intracelular de  $Ca^{++}$ , são indicadas como fármaco complementar na terapia medicamentosa da angina estável<sup>(4,7)</sup>. Estes medicamentos parecem ser seguros e bem tolerados pelos pacientes<sup>(10)</sup>, embora a ivabradina não deva ser considerada como uma opção terapêutica em pacientes com fibrilação atrial ou em pacientes com disfunção do nódulo sinusal clinicamente evidente<sup>(7)</sup>. Não foram encontrados

estudos avaliando, especificamente, o uso da ivabradina e da ranolazinha em pacientes com angina estável refratária.

## 2-Genérico

Sim

Não

## 3-Principal objetivo do tratamento:

Cura da doença

Redução de surtos

Estabilização do paciente

Manutenção do tratamento de uma condição crônica

Outros

## BUSCA DE EVIDÊNCIAS

**Data da busca (1):** 12/04/2017

**Pergunta estruturada:** ranolazina é eficaz e seguro para o tratamento da angina estável?

**Base pesquisada:** PUBMED

**Data da busca (2):** 13/04/2017

**Pergunta estruturada:** ranolazina é eficaz e seguro para o tratamento da angina estável?

**Base pesquisada:** Cochrane

**Data da busca (3):** 13/04/2017

**Pergunta estruturada:** ranolazina é eficaz e seguro para o tratamento da angina estável?

**Base pesquisada:** CRD

## RESULTADOS COMPILADOS

Foram incluídos uma revisão sistemática com metanálise para avaliar os efeitos da ranolazina em pacientes com angina estável, em comparação com placebo, e uma revisão sistemática que avaliou as evidências sobre o valor econômico da ranolazina em relação à primeira linha de antianginosos para o tratamento da angina estável.

Salazar et al (2017)<sup>(11)</sup> conduziram uma revisão sistemática (RS) com metanálise para avaliar os efeitos da ranolazina sobre a mortalidade por causas cardiovasculares (desfecho primário de eficácia) e não cardiovascular, a mortalidade por todas as causas, a qualidade de vida, a incidência de infarto agudo do miocárdio, a frequência dos episódios de angina e a incidência de eventos adversos em pacientes com angina estável, em comparação com placebo ou qualquer outro agente antianginoso. Foram incluídos 17 estudos de ensaios clínicos randomizados (ECR), totalizando 9.975 participantes, com uma média de idade de 63,3 anos. As durações de intervenção variaram de um a 92 semanas. A ranolazina foi administrada como terapia complementar a antagonistas beta adrenérgicos, bloqueadores dos canais de cálcio ou ambos em sete estudos. No entanto, vários outros estudos permitiram a administração concomitante de medicamentos antianginosos a alguns participantes. A maioria dos estudos comparou ranolazina apenas com placebo; outros comparadores incluíram atenolol, ivabradina e trimetazidina. Porém, nesta RS, foi considerado apenas a comparação entre ranolazina e placebo, pois havia poucos dados para outras comparações. Apenas um estudo relatou dados para o resultado primário desta RS. Considerando a ranolazina como terapia complementar, não foram encontrados dados disponíveis para estimar a mortalidade por motivos

cardiovasculares e não cardiovasculares. Foram encontradas incertezas quanto ao efeito da ranolazina sobre: mortalidade por todas as causas (1000mg duas vezes por dia, RR 0,83, IC 95% 0,26 a 2,71, três estudos, 2.053 participantes, evidência de baixa qualidade); qualidade de vida (qualquer dose, diferenças de médias padronizadas (SMD) 0,25, IC 95% - 0,01 a 0,52, quatro estudos, 1.563 participantes,  $I^2 = 73\%$ , evidência de qualidade moderada) e incidência de infarto agudo do miocárdio não fatal (IAM) (1000mg duas vezes ao dia, RR 0,40, IC95% 0,08 a 2,07, dois estudos, 1.509 participantes, evidência de baixa qualidade). A ranolazina 1000mg duas vezes ao dia reduziu a média dos episódios de angina por semana (MD -0,66, IC 95% -0,97 a -0,35, três estudos, 2.004 participantes,  $I^2 = 39\%$ , evidência de qualidade moderada), mas aumentou o risco de eventos adversos menos graves (RR 1,22, IC 95% 1,06 a 1,40, três estudos, 2.053 participantes, evidência de qualidade moderada). Considerando a ranolazina como monoterapia em comparação com placebo, observou-se um efeito incerto sobre a mortalidade por causas cardiovasculares (1000mg duas vezes ao dia, RR 1,03, 95 % CI 0,56 a 1,88, um estudo, 2.604 participantes, evidência de baixa qualidade). Não houve dados disponíveis para estimar a mortalidade não-cardiovascular. Verificou-se também um efeito incerto sobre a mortalidade por todas as causas de ranolazina (1000mg duas vezes ao dia, RR 1,00, IC 95% 0,81 a 1,25, três estudos, 6.249 participantes, evidência de baixa qualidade), qualidade de vida 0,28, IC 95%: 1,57 a 2,13, três estudos, 2.254 participantes, evidência de qualidade moderada), incidência de IAM não fatal (qualquer dose, RR 0,88, IC 95% 0,69 a 1,12, três estudos, 2.983 participantes  $I^2 = 50\%$ , evidência de baixa qualidade) e frequência de episódios de angina (qualquer dose, MD 0,08, IC 95%: -0,85 a 1,01, dois estudos, 402 participantes, evidência de baixa qualidade). Foi encontrado um risco aumentado de eventos adversos não graves associados à ranolazina (qualquer dose, RR 1,50, IC 95% 1,12 a 2,00, 3 estudos, 947 participantes, evidência de qualidade muito baixa). Os autores concluem acerca da evidência incerta do efeito do tratamento com ranolazina, administrado em monoterapia, em comparação com placebo em relação à mortalidade por causas cardiovasculares; do efeito do tratamento com ranolazina, administrado em monoterapia ou como terapia complementar, em

comparação com placebo em relação à mortalidade por todas as causas, à qualidade de vida e à incidência de IAM não fatal e da evidência incerta do efeito do tratamento com ranolazina, como monoterapia, em relação à frequência semanal de episódios de angina. Para os autores, existem evidências de benefício clínico do tratamento com ranolazina, administrada como terapia complementar, em comparação com placebo, em relação à frequência semanal de episódios de angina e de danos clínicos decorrentes do tratamento com ranolazina, quer em monoterapia ou terapia complementar, em relação à incidência de eventos adversos não graves. Ainda de acordo com os autores, novos estudos de ECR deveriam fornecer mais dados a longo prazo (mais de dois anos) sobre mortalidade, qualidade de vida, incidência de IAM e necessidade de procedimentos de revascularização do tratamento com ranolazina. Doze estudos incluídos relataram fontes externas de financiamento e dois estudos não relataram. Três estudos não indicaram as fontes de financiamento.

Vellopoulou et al (2016)<sup>(12)</sup> conduziram uma RS das evidências sobre o valor econômico da ranolazina em relação à primeira linha de antianginosos para o tratamento da angina estável. Os principais desfechos considerados foram o custo e a eficácia de cada comparador e o custo incremental por ano de vida ajustado pela qualidade (QALY) obtido. A primeira linha de antianginosos para o tratamento da angina estável considerada nesta RS consiste no uso de betabloqueadores (BB), bloqueadores dos canais de cálcio (BCC) e nitratos de curta duração. Seis estudos foram incluídos na RS, dois dos EUA e cinco da Europa (Reino Unido, Grécia, Espanha, Itália). Destes estudos, cinco avaliaram o custo-utilidade da ranolazina adicionada à primeira linha de antianginosos, em comparação com a primeira linha de antianginosos sozinha, usando árvores de decisão ou modelos de Markov e um estudo retrospectivo de avaliação de custos de um banco de dados comercial nos EUA com 4.545 pacientes. Em todos os estudos, o horizonte temporal variou de seis meses a um ano. Tempo suficiente para capturar os dados de eficácia, dada a curta duração dos estudos incluídos na RS. Como resultado, nenhum desconto foi aplicado, uma vez que era desnecessário nesta variação de tempo. A relação custo-benefício incremental

(ICER), variou de €4.000 a €15.000 por QALY ganhos. A ranolazina parece ser dominante ou rentável. Verificou-se que a ranolazina melhorou a qualidade de vida relacionada à saúde (HR-QoL) do paciente, mas a diferença incremental não foi grande em magnitude ( $<0,1$ ), provavelmente devido ao horizonte de tempo limitado nas análises. Da mesma forma, a adição de ranolazina ao tratamento da angina estável resultou em custos ligeiramente mais elevados para os financiadores do tratamento, sendo menos de €1.000 nos ambientes europeus e de \$1.400 a \$4.000 nos EUA. Curiosamente, no Reino Unido, o uso de ranolazina levou a economia de custos (-£110) por paciente e a benefícios adicionais (0,039 QALYs) em um ano. Apenas um estudo incluído da RS mostrou que o uso de ranolazina em pacientes com angina pectoris mal controlada está associado a uma redução significativa nas taxas de revascularização. Especificamente, a taxa de revascularização no participantes em uso de ranolazina foi de 9,0%, enquanto em nitratos 20,4% e em BB/BCC 15,04%, durante o período de seis meses de seguimento. Na análise de sensibilidade, os fatores que impulsionam principalmente as ICER são: o custo de aquisição da ranolazina, a utilidade de pacientes não hospitalizados com angina leve a moderada, o risco de hospitalização em pacientes com angina leve a moderada e a probabilidade de continuar em tratamento com ranolazina. No entanto, com a ICER muito abaixo do limiar de aceitabilidade (€20.000/QALY ou uma vez o PIB per capita defendido pela OMS), em todos estes casos, a ranolazina continua a ser uma opção de tratamento com uma boa relação custo-efetividade. Na avaliação dos autores, considerando a metodologia dos estudos incluídos na RS, todos os estudos são de boa qualidade. Os autores concluem que a ranolazina, adicionada à primeira linha de antianginosos, é uma opção terapêutica custo-efetiva como tratamento de segunda linha para pacientes com angina estável sintomática. Seu uso melhora a qualidade de vida, reduz as taxas de revascularização e, modestamente, aumenta os custos para os financiadores do tratamento, de modo que continua a ser custo-efetivo. Os estudos incluídos na RS foram financiados pela empresa titular da autorização de introdução da ranolazina no mercado europeu, assim como esta RS, ou pela produtora do medicamento nos Estados Unidos.

## RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS OU ORGANIZAÇÕES INTERNACIONAIS

### □ NICE

O *Clinical Guideline*, intitulado *Stable angina: management*, publicado em 23 de julho de 2011 e atualizado em agosto de 2016, recomenda nitrato de ação prolongada ou ivabradina ou nicorandil ou ranolazina em monoterapia, se o indivíduo não tolera betabloqueadores e bloqueadores dos canais de cálcio ou ambos, e como fármaco complementar para os indivíduos em uso dos betabloqueadores ou dos bloqueadores de canais de cálcio, em monoterapia, cujos sintomas não estão controlados ou quando os betabloqueadores ou os bloqueadores dos canais de cálcio são contraindicados ou não tolerados<sup>(4)</sup>.

De acordo com o NICE, para a escolha entre nitrato de ação prolongada, ivabradina, nicorandil e ranolazina deverá ser levado em consideração as comorbidades, as contraindicações, a preferência do indivíduo e os custos do medicamento<sup>(4)</sup>.

### □ CADTH

Em seu monitoramento do horizonte tecnológico, em 2007, o CADTH publicou o *Issues in Emerging Health Technologies*, nº 99, intitulado *Ranolazine (Ranexa®) for Chronic Stable Angina*, onde previa que a terapia com ranolazina, por ser complementar a outros fármacos antianginosos, não alteraria a prescrição destes fármacos e que traria custos adicionais ao tratamento. Recomendava que a ranolazina não devesse ser prescrita para pacientes que estavam tomando medicamentos que aumentavam os níveis plasmáticos de ranolazina ou prolongavam o intervalo QT e registrava a necessidade de mais evidências para esclarecer a utilidade clínica e a segurança da terapia com ranolazina<sup>(13)</sup>.



## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A angina é uma síndrome clínica de um problema cardíaco subjacente, que necessita de ser avaliada quanto a sua causa para definir o seu tratamento. A ranolazina é indicada como terapia complementar para o tratamento sintomático de doentes com angina estável, inadequadamente controlada ou com restrições quanto às terapêuticas antianginosas de primeira linha, betabloqueadores e/ou antagonistas do cálcio. Recentemente, a ranolazina obteve os seu registro no Brasil, mas possui autorização do FDA desde 2006 e do EMA desde 2008. De acordo com o NICE, tanto a ranolazina, quanto o nitrato de ação prolongada ou a ivabradina ou o nicorandil podem ser utilizados, em monoterapia, como terapia complementar aos betabloqueadores e/ou os antagonistas de cálcio. Não foram encontrados estudos que avaliassem a ranolazina para pacientes com angina estável refratária. Os resultados da revisão sistemática com metanálise, que avaliaram a eficácia e a segurança da ranolazina no tratamento da angina estável, foram favoráveis a ranolazina como terapia complementar quanto à frequência semanal de episódios de angina e de danos clínicos decorrentes do tratamento com ranolazina, quer em monoterapia ou terapia complementar, em relação à incidência de eventos adversos não graves, em comparação com placebo. As evidências foram consideradas incertas do efeito do tratamento com ranolazina, administrado em monoterapia ou como terapia complementar, em comparação com placebo, em relação à mortalidade por todas as causas, à qualidade de vida e à incidência de infarto agudo do miocárdio não fatal e da evidência incerta do efeito do tratamento com ranolazina, como monoterapia, em relação à mortalidade por causas cardiovasculares e à frequência semanal de episódios de angina. A revisão sistemática de avaliação econômica que considerou estudos realizados em países europeus e nos Estados Unidos demonstrou que os principais fatores que impulsionam a relação de custo-efetividade incremental são o custo de aquisição da ranolazina, a utilidade de pacientes não hospitalizados com angina leve a moderada, o risco de hospitalização em pacientes com angina leve a moderada e a probabilidade do paciente de continuar em tratamento com ranolazina. As revisões sistemáticas incluídas nesta síntese demonstram a necessidade de se realizar estudos de

avaliação econômica e de eficácia e segurança da ranolazina com tempo superior a um ano de acompanhamento, considerando as particularidades da angina estável e dos pacientes acometidos. De um modo geral, os estudos incluídos nas revisões sistemáticas, quanto às próprias revisões sistemáticas, foram financiadas pela empresa titular da autorização de introdução da ranolazina no mercado europeu ou pela produtora do medicamento nos Estados Unidos.

## REFERÊNCIAS

1. American Heart Association (AHA). Angina (Chest Pain). Disponível em: <[http://www.heart.org/HEARTORG/Conditions/HeartAttack/DiagnosingaHeartAttack/Angina-Chest-Pain\\_UCM\\_450308\\_Article.jsp#.WPD3S\\_krLIU](http://www.heart.org/HEARTORG/Conditions/HeartAttack/DiagnosingaHeartAttack/Angina-Chest-Pain_UCM_450308_Article.jsp#.WPD3S_krLIU)>. Acesso em: 13 abr. 2017.
2. American Heart Association (AHA). Angina Pectoris (Stable Angina). Disponível em: <[http://www.heart.org/HEARTORG/Conditions/HeartAttack/DiagnosingaHeartAttack/Angina-Pectoris-Stable-Angina\\_UCM\\_437515\\_Article.jsp#.WPDkAPnyvIU](http://www.heart.org/HEARTORG/Conditions/HeartAttack/DiagnosingaHeartAttack/Angina-Pectoris-Stable-Angina_UCM_437515_Article.jsp#.WPDkAPnyvIU)>. Acesso em: 13 abr. 2017.
3. Cesar LA, Ferreira JF, Armaganijan D, Gowdak LH, Mansur AP, Bodanese LC, Sposito A, Sousa AC, Chaves AJ, Markman B, Caramelli B, Vianna CB, Oliveira CC, Meneghetti C, Albuquerque DC, Stefanini E, Nagib E, Pinto IMF, Castro I, Saad JA, Schneider JC, Tsutsui JM, Carneiro JKR, Torres K, Piegas LS, Dallan LA, Lisboa LAF, Sampaio MF, Moretti MA, Lopes NH, Coelho OR, Lemos P, Santos RD, Botelho R, Staico R, Meneghello R, Montenegro ST, Vaz VD. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Arquivos brasileiros de cardiologia. Diretriz de doença coronária estável. Agosto de 2014, volume 103, nº2(2). Disponível em: <<http://publicacoes.cardiol.br/2014/diretrizes/2014/Diretriz%20de%20Doen%C3%A7a%20Coron%C3%A1ria%20Est%C3%A1vel.pdf>>. Acesso em: 12 abr. 2017.
4. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Clinical guideline. Stable angina: management Published: 23 July 2011. Last updated: August 2016. Disponível em: <<https://www.nice.org.uk/guidance/cg126/resources/stable-angina-management-35109453262021>>. Acesso em: 12 abr. 2017.
5. Will JC, Yuan K, Ford E. National trends in the prevalence and medical history of angina: 1988 to 2012. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2014 May;7(3):407-13. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.113.000779.

6. Menarini - Von Heyden GmbH. Ranexa<sup>®</sup>. EPAR: Product Information. Annex I. Summary of product characteristics. 19 Jan. 2017. Disponível em: <[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000805/WC500045937.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000805/WC500045937.pdf)>. Acesso em: 12 abr. 2017.
7. Andrikopoulos G, Parissis J, Filippatos G, Nikolaou M, Pantos K, Voudris V, Karvounis H, Alexopoulos D, Goudevenos J. Medical management of stable angina. *Hellenic J Cardiol*. 2014 Jul Aug;55(4):272-80. Disponível em: <[http://www.hellenicjcardiol.org/archive/full\\_text/2014/4/2014\\_4\\_272.pdf](http://www.hellenicjcardiol.org/archive/full_text/2014/4/2014_4_272.pdf)>. Acesso em: 13 abr. 2017.
8. Wee Y, Burns K, Bett N. Medical management of chronic stable angina. *Aust Prescr*. 2015 Aug; 38(4): 131-136. doi: [10.18773/austprescr.2015.042](https://doi.org/10.18773/austprescr.2015.042).
9. Mannheimer C, Camici P, Chester MR, Collins A, DeJongste M, Eliasson T, Follath F, Hellemans I, Herlitz J, Lüscher T, Pasic M, Thelle D. The problem of chronic refractory angina; report from the ESC Joint Study Group on the Treatment of Refractory Angina. *Eur Heart J*. 2002 Mar;23(5):355-70. doi:10.1053/euhj.2001.2706.
10. McGillion M, Arthur HM, Cook A, Carroll SL, Victor JC, L'allier PL, Jolicoeur EM, Svorkdal N, Niznick J, Teoh K, Cosman T, Sessle B, Watt-Watson J, Clark A, Taenzer P, Coyte P, Malysh L, Galte C, Stone J; Canadian Cardiovascular Society.; Canadian Pain Society.. Management of patients with refractory angina: Canadian Cardiovascular Society/Canadian Pain Society joint guidelines. *Can J Cardiol*. 2012 Mar-Apr;28(2 Suppl):S20-41. doi: 10.1016/j.cjca.2011.07.007.
11. Salazar CA, Basilio Flores JE, Veramendi Espinoza LE, Mejia Dolores JW, Rey Rodriguez DE, Loza Munárriz C. Ranolazine for stable angina pectoris. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Feb 8;2:CD011747. doi: 10.1002/14651858.CD011747.
12. Vellopoulou K, Kourlaba G, Maniadakis N, Vardas P. A literature review to evaluate the economic value of ranolazine for the symptomatic treatment of chronic angina pectoris. *Int J Cardiol*. 2016 May 15;211:105-11. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.02.140.

13. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Issues in Emerging Health Technologies. Ranolazine (Ranexa®) for Chronic Stable Angina, nº 99, June 2007. Disponível em: <[https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/E0022\\_Ranolazine\\_Chronic\\_Angina\\_cetap\\_e.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/E0022_Ranolazine_Chronic_Angina_cetap_e.pdf)>. Acesso em 12 abr. 2017.