

**Data: 09/04/2014**

**NOTA TÉCNICA 66/2014**

**Solicitante: Dra. Patricia Santos Firmo**  
**Juíza de Direito**

<b>Medicamento</b>	<b>X</b>
<b>Material</b>	
<b>Procedimento</b>	
<b>Cobertura</b>	

**Réus: Município de Belo Horizonte e Estado de Minas Gerais**

**Processo número: 905817820.2013.813.0024**

**TEMA: Uso de Dabigatrana (Pradaxa®) na prevenção do acidente vascular cerebral em portador de fibrilação atrial crônica.**

**SUMÁRIO**

1. RESUMO EXECUTIVO .....	3
1.1. CONTEXTO .....	3
1.2. CONCLUSÕES .....	4
2. RECOMENDAÇÃO .....	4
3. CONTEXTO .....	5
3.1. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA A SER AVALIADA .....	6
3.2. PREÇO .....	7
4. RESULTADO DA REVISÃO DA LITERATURA .....	7
5. Conclusão .....	10
6. REFERÊNCIAS.....	10

# INFORMAÇÕES ENCAMINHADAS

## Relatório Médico

Com relação ao tratamento da paciente Sra.   
portadora do RG nº: MG-2.207.105, devem ser consideradas as seguintes  
peculiaridades:

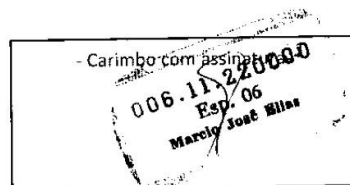
De acordo com a tabela abaixo, os códigos correspondentes às doenças que  
acometem a paciente são:

Fibrilação Atrial	I 48

### Outras doenças e respectivos códigos CID:


As doenças que acometem a paciente demandam os seguintes  
medicamentos/insumos/tratamentos/exames médicos, de acordo com o quadro  
abaixo:

	ROSUVASTATINA (10mg)
Fibrilação Atrial	PRADAXA (DABIGATRANA)
	SERTRALINA



1

# **1. RESUMO EXECUTIVO**

## **1.1. CONTEXTO**

A fibrilação atrial é o distúrbio mais frequente do ritmo cardíaco (arritmia). Está associada a sintomas de palpitações e ao risco de formação de coágulos ou trombos no interior do coração, que podem alcançar a circulação sanguínea e provocarem obstrução de vasos sanguíneos situados em órgãos sistêmicos, com risco, sobretudo, de acidente vascular cerebral isquêmico.

A abordagem da fibrilação atrial inclui o controle dos sintomas de palpitações e o uso de um medicamento anticoagulante, como forma de prevenir a ocorrência de acidente vascular cerebral.

Os antagonistas da vitamina K, dos quais a warfarina é o principal componente, foram, durante muitos anos, os anticoagulantes de escolha para prevenção do AVC entre os portadores de fibrilação atrial. O uso da warfarina exige controle frequente da dose administrada, de forma que o seu efeito anticoagulante seja mantido em níveis adequados. Este controle é feito através da realização periódica de um exame de laboratório, denominado RNI.

Mais recentemente, surgiram outras substâncias com propriedades anticoagulantes para uso oral. A dabigatrana é uma delas. A dabigatrana é um inibidor direto da trombina, que, como a protrombina, é um importante fator na cadeia de reações que culminam com a coagulação do sangue.

O uso de qualquer anticoagulante associa-se a riscos de complicações hemorrágicas. A decisão de prescrever um anticoagulante, qualquer que seja ele, deve levar em consideração a necessidade de prevenir eventos tromboembólicos contra o risco de provocar complicações hemorrágicas graves.

A dabigatrana é um anticoagulante oral que age inibindo diretamente a trombina (importante fator na sequência de reações químicas que culminam com a formação de coágulos sanguíneos). Segundo os resultados de um ensaio clínico que a comparou com a warfarina, a dabigatrana possui eficácia e segurança semelhantes a esta última, no que se refere à prevenção de eventos tromboembólicos cerebrais e sistêmicos em portadores de fibrilação atrial. Entretanto, a prática clínica tem demonstrado que o risco de sangramento pode

ser mais alto com a dabigatrana do que com a warfarina, sobretudo em pacientes muito idosos e naqueles que manifestam algum comprometimento da função renal.

## **1.2. CONCLUSÕES**

A dabigatrana é um anticoagulante oral semelhante em eficácia à warfarina na prevenção de AVC entre os portadores de fibrilação atrial.

Como todo anticoagulante oral, a dabigatrana associa-se a riscos de sangramento. Este risco pode ser mais alto do que o risco associado ao uso da warfarina, sobretudo em determinados grupos de pacientes, como os muito idosos e os portadores de doença renal. Como a dabigatrana não tem antídotos, as complicações hemorrágicas associadas ao seu uso podem se tornar um problema clínico grave.

## **2. RECOMENDAÇÃO**

**O NATS não recomenda a liberação da dabigatrana para a paciente em questão. Os motivos alegados para a troca da warfarina, que a paciente já usa, pela dabigatrana não tem fundamentos na literatura médica disponível, ou seja, a dabigatrana não está associada a risco mais baixo de complicações hemorrágicas do que a warfarina.**

### 3. CONTEXTO

A fibrilação atrial é o distúrbio mais frequente do ritmo cardíaco (arritmia). A sua incidência aumenta com a idade e com a presença de doenças cardíacas, embora possa acometer corações sem qualquer anormalidade estrutural.<sup>1</sup>

A fibrilação atrial está associada a sintomas de palpitações e ao risco de formação de coágulos ou trombos no interior do coração. Estes coágulos, quando se soltam da parede cardíaca, alcançam a corrente sanguínea (sendo denominados de êmbolos) e podem se alojar em pequenos vasos sanguíneos de qualquer região do corpo, mas principalmente nos vasos cerebrais. Os trombos ou êmbolos, ao impactarem no interior de vasos sanguíneos, provocam interrupção do aporte de sangue aos tecidos ou órgãos supridos por estes vasos (isquemia) o que leva à morte de parte destes tecidos ou órgãos.

No cérebro este quadro consiste no acidente vascular cerebral isquêmico (AVCi) que pode levar a sequelas neurológicas graves e até à morte.<sup>1</sup>

A fibrilação atrial pode ocorrer de forma esporádica, em episódios de duração curta (geralmente menor que 48 horas) com melhora espontânea (fibrilação atrial paroxística) ou em episódios de duração um pouco maior, mas ainda passível de reversão espontânea ou induzida (fibrilação atrial persistente) e, por fim, pode ser constante, de duração prolongada, crônica com baixíssima probabilidade de reversão ao ritmo normal (denominado ritmo sinusal). É a chamada fibrilação atrial permanente.<sup>1,2</sup>

Os portadores de fibrilação atrial crônica podem ser separados em graus de risco de acidente vascular cerebral, de acordo com a idade (menor ou maior que 75 anos) presença de outras doenças cardiovasculares, diabetes mellitus e a ocorrência de episódios isquêmicos prévios.

A abordagem da fibrilação atrial inclui o controle dos sintomas de palpitações e o uso de um medicamento anticoagulante, como prevenção do risco de acidente vascular cerebral.<sup>2</sup>

Durante anos, os anticoagulantes de escolha na prevenção de acidentes vasculares cerebrais em portadores de fibrilação atrial foram os antagonistas da vitamina K, dos quais a warfarina é o principal componente. O uso da warfarina exige controle frequente da dose administrada, de forma que o seu

efeito anticoagulante seja mantido em níveis adequados. Este controle é feito através da realização periódica de um exame de laboratório, denominado RNI (relação normatizada internacional) que avalia o grau de inibição da protrombina. A protrombina é uma importante proteína ou fator do sistema de coagulação, cuja produção depende da vitamina K. Uma vez que os antagonistas da vitamina K diminuem a disponibilidade desta substância, a atividade da protrombina fica rebaixada, o que diminui a propriedade fundamental do sangue de formar coágulos.<sup>2</sup>

Mais recentemente, surgiram outras substâncias com propriedades anticoagulantes para uso oral. A dabigatrana é uma delas. A ação anticoagulante da dabigatrana ocorre por um mecanismo diferente daquele dos antagonistas da vitamina K. A dabigatrana é um inibidor direto da trombina, que, como a protrombina, é um importante fator na cadeia de reações que culminam com a coagulação do sangue.<sup>2,3</sup>

O uso de qualquer medicamento anticoagulante implica em riscos de complicações hemorrágicas, que são efeitos adversos e indesejáveis. A decisão de prescrever um anticoagulante deve levar em consideração, por um lado, a necessidade de prevenir eventos tromboembólicos sistêmicos e por outro, os riscos de sangramentos, potencialmente graves e até fatais.

### **3.1. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA A SER AVALIADA**

**Princípio Ativo: Etexilato de Dabigatrana**

**Nome de marca: Pradaxa®**

O custo mensal do Pradaxa 150mg – duas vezes ao dia é de R\$ 264,03 (considerando a alíquota do ICMS = 19%).

**Registro na Anvisa:** O Pradaxa® tem registro na Anvisa.

**Fabricante:** Boehringer Ingelheim

**Apresentação: Comprimidos de 75, 110 e 150mg**

**Princípio de ação: inibidor direto da trombina**

**Indicação de bula:**

É indicado para prevenir a formação e migração de coágulos nas veias (tromboembolismo venoso) em pacientes submetidos à cirurgia ortopédica de grande porte.

Indicado também para prevenção do acidente vascular cerebral (derrame), embolia sistêmica (migração de coágulos do coração para a circulação, provocando obstrução de artérias) e redução do risco de morte em pacientes com fibrilação atrial (doença que altera o ritmo dos batimentos cardíacos).

### **3.2. PREÇO**

**Custo do tratamento com Pradaxa®:** O custo mensal do Pradaxa® 150mg – duas vezes ao dia é de R\$ 264,03 (considerando a alíquota do ICMS = 19%).

#### **Da sua disponibilização pelo Estado de Minas Gerais**

A dabigatrana não é disponibilizada pelo SUS e nem pela Secretaria de Saúde do Estado de Minas Gerais.

A warfarina é a opção disponibilizada pelo SUS, em comprimidos com 1mg e com 5mg.

## **4. RESULTADO DA REVISÃO DA LITERATURA**

Um ensaio randomizado<sup>3</sup>, de não inferioridade, publicado em 2009, financiado pelo fabricante do Pradaxa®, comparou a eficácia e a segurança da dabigatrana nas doses de 110mg e de 150mg, duas vezes ao dia, com a eficácia e a segurança da warfarina em portadores de fibrilação atrial, avaliados como de médio e alto risco para acidente vascular cerebral. A dose da warfarina foi controlada de forma a manter o RNI em níveis considerados terapêuticos, ou seja, entre 2,0 e 3,0.

Os mais de 18 000 (dezoito mil) participantes foram acompanhados durante 21 meses, em média.

O estudo demonstrou que, de uma maneira geral, a dabigatrana administrada na dose de 110mg duas vezes ao dia é similar à warfarina em sua capacidade de prevenir o acidente vascular cerebral e outros eventos tromboembólicos que acometam outros órgãos.

A dabigatrana na dose de 150mg duas vezes ao dia foi superior na prevenção destes eventos (AVC e embolia sistêmica) em relação à warfarina e, também, em relação à dose de 110mg – duas vezes ao dia. Embora, a superioridade estatística não tenha relevância clínica, uma vez que é necessário tratar 166 pacientes com dabigatrana na dose de 150mg – duas vezes ao dia, para que um paciente a mais se beneficie de não sofrer um AVC, em relação ao uso da warfarina.<sup>4</sup>

Quando tais comparações foram feitas considerando os usuários de dabigatrana em diferentes doses e o subgrupo de usuários de warfarina que tiveram melhor controle da dose e mantiveram níveis terapêuticos deste medicamento (RNI entre 2,0 e 3,0) a eficácia da dabigatrana, mesmo na dose de 150mg duas vezes ao dia; não foi superior àquela da warfarina em prevenir eventos tromboembólicos para o cérebro ou para qualquer parte do corpo.

O risco de hemorragia clinicamente significativa foi também semelhante com a warfarina e a dabigatrana na dose de 150mg- duas vezes ao dia. A dabigatrana na dose de 110mg, duas vezes ao dia, associou-se a um risco de sangramento mais baixo.

A mortalidade foi semelhante nos três grupos de tratamento.

O tratamento com a dabigatrana não tem como ser controlado com exames de laboratório, ao contrário da warfarina, cuja dose deve ser controlada pela dosagem repetida periodicamente da atividade de protrombina plasmática, expressa como RNI. Neste estudo, ficou demonstrado que não há necessidade de controle da anticoagulação provocada pela dabigatrana, ao contrário do que acontece quando se usa a warfarina. A dabigatrana, por outro lado, não dispõe de um antídoto a ser usado em casos de sangramento grave, como acontece com a warfarina, que tem como antídoto a vitamina K.<sup>4</sup>

Este estudo<sup>3</sup> fundamentou a aprovação da dabigatrana por várias agências reguladoras de saúde em todo mundo, incluindo o FDA, a EMEA e a Anvisa.



Após comercialização, o FDA tem divulgado vários alertas quanto ao risco de sangramento associado ao uso da dabigatrana.

Como a dabigatrana não tem um antídoto, sangramentos graves associados a uso da mesma podem constituir um problema mais grave.<sup>5</sup>

**Por outro lado, após a aprovação da dabigatrana e de outros novos anticoagulantes orais pelas agências reguladoras em todo mundo, os fabricantes destes produtos veicularam forte campanha publicitária, que alardeou como grande vantagem o fato de não ser necessário o controle da dose ou do efeito, como o é quando se usa warfarina. Isto fez crer a muitos profissionais, que a dabigatrana é mais segura que a warfarina, com menores riscos de complicações hemorrágicas. Esta, entretanto, é uma interpretação equivocada: todos os anticoagulantes, independentemente do mecanismo de ação, são drogas associadas a risco de sangramento.<sup>5</sup>**

O FDA (*Food and Drug Administration*) tem publicado documentos de alerta periódicos, nos quais chama atenção para os riscos de complicações hemorrágicas associadas à dabigatrana.<sup>6,7</sup>

No mesmo sentido, um artigo recente da Revista Prescrire<sup>5</sup> analisou a literatura médica publicada desde que os novos anticoagulantes, entre eles a dabigatrana, começaram a ser comercializados. Este artigo alerta quanto à necessidade de se manter estes pacientes orientados e sob vigilância cuidadosa, devido aos riscos de sangramento. O risco de sangramento associado à dabigatrana é muito alto entre os portadores de doença renal, mesmo aqueles com comprometimento leve da função, entre os pacientes idosos (acima de 80 anos) entre aqueles que estão em uso de antiagregantes plaquetários, antiinflamatórios não esteroides e outros medicamentos empregados em doenças cardiovasculares. Os pacientes muito obesos ou muito magros também são um grupo de maior risco de complicações hemorrágicas quando em uso de dabigatrana

## 5. CONCLUSÃO

A dabigatrana é um anticoagulante oral semelhante em eficácia à warfarina na prevenção de AVC entre os portadores de fibrilação atrial.

Como todo anticoagulante oral, a dabigatrana associa-se a riscos de sangramento. Este risco, que a princípio pareceu ser semelhante ou até menor que o risco associado ao uso da warfarina, tem se mostrado mais importante, em estudos feitos após a comercialização do medicamento. Este risco é, sobretudo, muito alto em pacientes muito idosos e naqueles portadores de comprometimento da função renal. Pode haver aumento do risco também devido a interações medicamentosas, principalmente com antiplaquetários (como o AAS) e anti-inflamatórios não esteroides.

A dabigatrana não tem antídotos, o que pode ser um problema grave em pacientes intoxicados com hemorragia importante.

Diante disto, a dabigatrana deve ser considerada uma segunda opção para aqueles pacientes, que, comprovadamente, apresentaram intolerância à warfarina. O seu uso exige que o médico assistente mantenha o paciente orientado e sob vigilância, de forma semelhante ao que deve ser feito quando se prescreve a warfarina.

**O NATS não recomenda a liberação da dabigatrana para a paciente em questão.**

## 6. REFERÊNCIAS

- 1) Cheng A, Kumar K. Overview of atrial fibrillation. Literature review current through: Dec 2013. This topic last updated: Jan 16, 2014. Disponível em [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)
- 2) Manning WJ, Singer DE, Lip GYH. Antithrombotic therapy to prevent embolization in atrial fibrillation. Literature review current through: Dec

2013. This topic last updated: Jan 6, 2014. Disponível em [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)

- 3) Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2009;361(12):1139.
- 4) Rev. Prescrire 2011; 31(338):888-892. Dabigatran and atrial fibrillation: the alternative to warfarin for selected patients.
- 5) Rev. Prescrire 2013; 33(353):202-206. Bleeding with dabigatran, rivaroxaban, apixaban. No antidote and little clinical experience.
- 6) FDA Drug Safety Communication: Safety review of post-market reports of serious bleeding events with the anticoagulant Pradaxa (dabigatran etexilate mesylate) dez/ 2011. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm282724.htm>
- 7) FDA Drug Safety Communication: Update on the risk for serious bleeding events with the anticoagulant Pradaxa (dabigatran dez/2012. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm326580.htm>