

## **Dabigatrana**

### **1-Pergunta de avaliação**

A Dabigatrana é eficaz para o tratamento de Flutter e Fibrilação Atrial em pacientes com arritmia com base na literatura médica especializada?

### **2- Da tecnologia analisada**

#### **2.1-Descrição**

Dabigatrana pertence a classe de anticoagulantes inibidores diretos da trombina (IDT) que se ligam diretamente à trombina e bloqueiam a interação com os seus substratos.<sup>1,2</sup>

#### **2.2-Indicação prevista em bula.<sup>1,3</sup>**

A Dabigatrana está indicada na ANVISA para:

- Pacientes que foram submetidos à cirurgia ortopédica de grande porte, na prevenção de eventos tromboembólicos venosos (TEV);
- Em pacientes com fibrilação atrial para redução de mortalidade vascular, para prevenção de acidente vascular cerebral (AVC) e embolia sistêmica;
- Os pacientes que foram tratados com anticoagulante parenteral por 5-10 dias para a prevenção de óbito;
- Tratamento e prevenção de trombose venosa profunda (TVP) e/ou embolia pulmonar (EP) agudas e recorrentes.

#### **2.3-Contra-indicações:<sup>2</sup>**

A Dabigatrana está contra-indicada nas seguintes situações:

- Hipersensibilidade à dabigatrana ou ao etexilato de dabigatrana ou a algum dos excipientes do produto;
- Insuficiência renal grave;
- Manifestações hemorrágicas, pacientes com diáteses hemorrágicas, ou pacientes com comprometimento espontâneo ou farmacológico da hemostasia;
- Lesão de órgãos em risco de sangramento clinicamente significativo, inclusive acidente vascular cerebral hemorrágico nos últimos 6 meses;
- Paciente que estejam em tratamento com cetoconazol sistêmico;

- Pacientes com próteses de valvas cardíacas.

## **2.4-Precauções: <sup>1</sup>**

Cardiovascular:

- Aumento do risco de síndrome coronariana aguda;
- Não é recomendado uso da Dabigatrana para doença cardíaca valvular incluindo a presença de válvula cardíaca em prótese biológica.

Hematológicas:

- Relato de sangramento importante e potencialmente fatal, especialmente em pessoas muito idosas.

Renal:

- Ajustar a dose ou recomendar descontinuação em casos de insuficiência renal; risco de sangramento.

Outros:

- Foram relatados acidente vascular cerebral hemorrágico e hemorragia resultando em hospitalização, invalidez ou morte em pacientes mais velhos que estão em maior risco de hemorragias graves;
- Aumento do risco de sangramento nos procedimentos invasivos ou cirúrgicos; descontinuar antes do procedimento ou pesar benefícios contra riscos;

O uso concomitante:

- Evitar o uso de P-glicoproteína indutores, tais como a rifampicina;
- Evitar uso de inibidores da P-glicoproteína em pacientes com fibrilação atrial não valvular com insuficiência renal grave;
- Reduzir dose de dronedarona ou cetoconazol sistêmico em doentes com fibrilação auricular não-valvular devido insuficiência renal moderada;

## **2.5-Efeitos adversos<sup>3</sup>**

Gastrointestinal: esofagite, gastrite, doença do refluxo gastroesofágico, hemorragia gastrointestinal pulmonar, úlcera gastrintestinal, indigestão.

Hematológicas: sangramento, fibrilação atrial não valvular, trombose.

Cardiovascular: infarto do miocárdio, fibrilação atrial não valvular.

Imunológica: anafilaxia.

Neurológicas: hematoma epidural, hemorragia intracraniana, hematoma subdural traumática espinhal.

Respiratório: sangramento alveolar.

### **3-Evidência**

Procurou-se evidências da eficácia e segurança do uso de Dabigatrana no tratamento da arritmia em pacientes com Flutter e Fibrilação Atrial por meio de buscas por revisões sistemáticas, meta-análise e ensaios clínicos randomizados nas bases: PubMed, Cochrane Library. Lançou-se mão ainda da base de dados Micromedex(drugdex).

A metodologia de busca e demais critérios e filtros utilizados nesta etapa encontram-se nos anexos A, B e C deste parecer.

#### ***Micromedex(drugdex)<sup>1</sup>***

Quanto à eficácia da Dabigatrana no tratamento de Flutter e Fibrilação Atrial, a base de dados *Drugdex*, apresenta a seguinte classificação: eficaz para adulto e recomendação classe IIa e Nível de Evidência em Adulto categoria B.

#### **Ellis CR , Kaiser DW (2013)**

Estes autores escreveram um artigo intitulado: A eficácia clínica de etexilato de dabigatrana para a prevenção de Acidente Vascular Cerebral (AVC) em pacientes com fibrilação atrial, com objetivo de avaliar dados publicados sobre a eficácia clínica do etexilato de dabigatrana na prevenção de AVC e embolia sistêmica em pacientes com Fibrilação Atrial Não Valvular (FANV) .

O desfecho primário foi a segurança na grande hemorragia. Os desfechos secundários foram acidente vascular cerebral, embolia sistêmica e morte.

O resultado da pesquisa da Dabigatrana, na dose de 150 mg foi superior à varfarina em relação ao acidente vascular cerebral ou embolia sistêmica, e a dose de 110 mg foi superior à varfarina em relação ao sangramento maior. A dosagem de 150 mg teve (perto significativa  $P = 0,051$ ) redução na mortalidade (RR 0,88, IC 95%: 0,77-1,00).

A conclusão dos ensaios clínicos randomizados mostrou superioridade da Dabigatrana sobre a varfarina em pacientes selecionados com FANV para evitar complicações tromboembólicas, com um melhor perfil de segurança em comparação com a varfarina. Porém dabigatrana tem potenciais riscos aumentados de hemorragia gastrointestinal, maior taxa de infarto do miocárdio, preocupações com dispepsia, e não tem capacidade para inverter rapidamente o seu efeito anticoagulante no cenário adverso de hemorragia com risco de vida. Não deve ser usada em pacientes com válvulas cardíacas prostéticas mecânicas ou doença renal em fase terminal. Alguns pacientes são propensos a sangramento intestinal, ou estão em risco da função renal.

**K Huber et. al. (2013)**

O artigo intitulado: Uso prático do etexilato de dabigatrana para a prevenção de AVC em pacientes com fibrilação atrial teve como objetivo discutir questões práticas, clinicamente importantes relacionados com o uso a longo prazo de dabigatrana na prevenção do AVC em Fibrilação Atrial Não-Valvular. O principal desfecho foi a prevenção de AVC.

Os comparadores utilizados foram a varfarina e comparadores indiretos de rivaroxaban e apixaban para a prevenção de AVC em pacientes com fibrilação atrial.

Ambas as doses de dabigatrana não foram inferiores a varfarina no que diz respeito ao resultado de eficácia de acidente vascular cerebral ou embolismo sistêmico. Além disso, a dose de 150 mg foi superior a varfarina no que diz respeito ao resultado de eficácia e acidente vascular cerebral significativamente reduzida tanto isquêmico e hemorrágico. A dose de 110 mg reduziu significativamente AVC hemorrágico apenas, com eficácia comparável à varfarina para AVC isquêmico. Infarto do miocárdio (MI) foram semelhantes com dabigatrana e varfarina.

Foi observado um aumento significativo do risco de hemorragia gastrointestinal, para a dose de 150 mg, mas não com a dose de 110 mg. Dispepsia ocorreram mais frequentemente com ambas as doses de dabigatrana do que com a varfarina.

A conclusão segundo os autores foi de que Dabigatrana etexilato, anticoagulante oral está aprovado pelos Estados Unidos Food and Drug Administration e pela Agência Europeia de Medicamentos, representando uma alternativa eficaz e segura para VKAs nessa indicação.

#### **4-Conclusões**

Embora um estudo clínico randomizado tenha mostrado superioridade da Dabigatrana sobre a varfarina em pacientes selecionados com Fibrilação Atrial Não Valvular para evitar complicações tromboembólicas, com um melhor perfil de segurança em comparação a varfarina, algumas revisões também relatam que dabigatrana tem potenciais riscos aumentados de hemorragia gastrointestinal, maior taxa de infarto do miocárdio, dispepsia, não tem a capacidade para inverter rapidamente o seu efeito anticoagulante. Ademais não deve ser usada em pacientes com válvulas cardíacas prostéticas mecânicas ou doença renal em fase terminal.

#### **5-Recomendação**

Considerando a disponibilidade da varfarina no componente básico de assistência farmacêutica;

Considerando que estão em curso estudos formais de vigilância pós-comercialização para Dabigatrana;

Pelo exposto, essa equipe técnica NÃO RECOMENDA a incorporação na RESME da Dabigatrana para tratamento de Flutter e fibrilação atrial em pacientes com arritmia cardíaca.

## 6-Referências

- 1- MICROMEDEX Healthcare Series. Drugdex.[ Internet]. Mechanism of Action / Pharmacology/Therapeutic Uses/Precautions/Contraindications/Drug Properties/Comparative Efficacy / Evaluation With Other . Acesso em: 09/05/2015.
- 2- ANVISA. Bulário eletrônico. Dabigatrana. Disponível em [http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/frmResultado.asp#](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmResultado.asp#) . Acesso em 27/05/2015.
- 3- MICROMEDEX Healthcare Series. [Internet]. Adverse Effects Disponível em <http://www-micromedexsolutions-com.ez52.periodicos.capes.gov.br/micromedex2/librarian/PFDefaultActionId/evidencexpert.DoIntegratedSearch#> . Acesso em: 09/05/2015.
- 4- E,CR; K, DW. **The clinical efficacy of dabigatran etexilate for preventing stroke in atrial fibrillation patients.** Vasc Health Risk Manag.2013;9:341-52. doi: 10.2147/VHRM.S28271. Epub 2013 Jul 9. Review. PubMed PMID: 23874100; PubMed Central PMCID: PMC3711881.
- 5- H, K et. al. **Practical use of dabigatran etexilate for stroke prevention in atrial fibrillation.** Int J Clin Pract. 2013 Jun;67(6):516-26. doi: 10.1111/ijcp.12147.Epub 2013 Apr 5. Review. PubMed PMID: 23557519; PubMed Central PMCID: PMC3712459.

## 7-Anexos

### A-Estratégia de busca

### B-Lista de estudos excluídos

### C- Resumo da Revisão Sistemática Seleccionada

**Conflito de interesse**

A equipe de revisão técnica declara não ter nenhum conflito de interesse com relação ao medicamento aqui estudado.

**Coordenação do trabalho:** Comissão Permanente de Farmácia e Terapêutica do Estado de Mato Grosso (CPFT-MT).

**Equipe de trabalho:**

Dorlene Goes Fernandes; Fernando Augusto Leite de Oliveira; Helder Cássio de Oliveira; Kelli Carneiro de Freitas Nakata; Lucí Emilia Grzybowski de Oliveira; Luisa Daige Marques; Neyres Zínia Taveira de Jesus.

**Revisão Técnica:** Andrea Roledo Dias; Lucí Emilia Grzybowski de Oliveira.

**Consultora técnica:** Andrea Roledo Dias.

Anexo A- Estratégia de busca- Dabigatrana				
Descritores	Base	Nº de Estudos Encontrados	Nº de Estudos selecionados	Outros critérios usados na seleção
("dabigatran etexilate"[Supplementary Concept] AND "Arrhythmias, Cardiac"[Mesh]) AND "Treatment Outcome"[Mesh] AND (Review[ptyp] AND "loattrfree full text"[sb] AND "2010/06/04"[PDat] : "2015/06/02"[PDat] AND "humans"[MeSH Terms])	Pubmed	5	2	Últimos 5 anos; Artigo completo disponível gratuitamente; Somente revisões. Data da busca: 01/06/2015.
Dabigatrano	Micromedex healthcare Series - Drugdex	Não se aplica	Não se aplica	Therapeutic Uses. Data da busca 30/05/2015.

Anexo B - Listas de excluídos – Dabigatrana		
Estudo	Motivo	Base
1: Clemens A, Fraessdorf M, Friedman J. Cardiovascular outcomes during treatment with dabigatran: comprehensive analysis of individual subject data by treatment. Vasc Health Risk Manag. 2013;9:599-615. doi: 10.2147/VHRM.S49830. Epub 2013 Oct11. Review. PubMed PMID: 24143109; PubMed Central PMCID: PMC3798206.	PICO diferente	Pubmed
2: Bin Abdulhak AA, Khan AR, Tleyjeh IM, Spertus JA, Sanders SU, Steigerwalt KE, Garbati MA, Bahmaid RA, Wimmer AP. Safety and efficacy of interrupted dabigatran for peri-procedural anticoagulation in catheter ablation of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. Europace. 2013 Oct;15(10):1412-20. doi: 10.1093/europace/eut239. Epub 2013 Aug 16. Review. PubMed PMID: 23954918.	PICO diferente	Pubmed
3: Hohnloser SH, Camm AJ. Safety and efficacy of dabigatran etexilate during catheter ablation of atrial fibrillation: a meta-analysis of the literature. Europace. 2013 Oct;15(10):1407-11. doi: 10.1093/europace/eut241. Epub 2013 Aug16. Review. PubMed PMID: 23954917.	PICO diferente	Pubmed



## Anexo C -Resumo da Revisão Sistemática Seleccionada -Dabigatrana

Estudo	Objetivo do estudo	Desfechos utilizados	Comparadores	Resultados	Conclusões
A eficácia clínica do etexilato de dabigatrana para a prevenção de AVC em pacientes com fibrilação atrial	Avaliar dados publicados sobre a eficácia clínica do etexilato de dabigatrana na prevenção de AVC e embolia sistêmica em pacientes com Fibrilação Atrial Não Valvular (FANV).	Desfecho primário de segurança foi grande hemorragia. Os desfechos secundários foram acidente vascular cerebral, embolia sistêmica, e da morte.	Varfarina	Dabigatran, na dose de 150 mg foi superior à varfarina em relação ao acidente vascular cerebral ou embolia sistêmica, e a dose de 110 mg foi superior à varfarina em relação ao sangramento maior. A dosagem de 150 mg teve (perto significativa $P = 0,051$ ) redução na mortalidade (RR 0,88, IC 95%: 0,77-1,00).	Ensaio clínico randomizado mostraram superioridade do Dabigatrano sobre a varfarina em pacientes selecionados com FANV para evitar complicações tromboembólicas, com um melhor perfil de segurança em comparação com a varfarina, porém dabigatran tem potenciais riscos aumentados de hemorragia gastrointestinal, maior taxa de infarto do miocárdio, preocupações com dispepsia, e não tem a capacidade para inverter rapidamente o seu efeito anticoagulante no cenário adverso de hemorragia com risco de vida. Não deve ser usada em pacientes com válvulas cardíacas protéticas mecânicas ou doença renal em fase terminal.
Uso prático do etexilato de dabigatrana para a prevenção de AVC em pacientes com fibrilação atrial	Discutir questões práticas, clinicamente importantes relacionados com o uso a longo prazo de dabigatrana , prevenção do AVC em FA não-valvular.	Prevenção de AVC	Varfarina e comparadores indiretos de rivaroxaban e apixaban para a prevenção de AVC em pacientes com fibrilação atrial	Ambas as doses de dabigatrano não foram inferiores a varfarina no que diz respeito ao resultado de eficácia de acidente vascular cerebral ou embolismo sistêmico. Além disso, a dose de 150 mg foi superior a varfarina no que diz respeito ao resultado de eficácia e acidente vascular cerebral significativamente reduzida tanto isquémico e hemorrágico. A dose de 110 mg reduziu significativamente AVC hemorrágico apenas, com eficácia comparável à varfarina para AVC isquémico. Infarto do miocárdio (MI) foram semelhantes com dabigatran e varfarina. Foi observado um aumento significativo do risco de hemorragia gastrointestinal, para a dose de 150 mg, mas não com a dose de 110 mg. Dispepsia ocorreram mais frequentemente com ambas as doses de dabigatran do que com a varfarina.	Dabigatrano etexilato, anticoagulantes orais a ser aprovado pelos Estados Unidos Food and Drug Administration e pela Agência Europeia de Medicamentos, nesta indicação, representa uma alternativa eficaz e segura para VKAs