

Nota Técnica 27446

Data de conclusão: 25/02/2021 08:58:47

Paciente

Idade: 25 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Pelotas/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: -

Vara/Serventia: 2ª Vara Federal de Pelotas

Tecnologia 27446

CID: D84.0 - Defeito do antígeno-1 da função de linfócito [LFA-1]

Diagnóstico: Defeito do antígeno-1 da função de linfócito (LFA-1).

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): Laudo Médico.

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: ÁCIDO TRANEXÂMICO

Via de administração: ORAL

Posologia: Ácido tranexâmico 250mg 1cp via oral de 6/6 horas.

Uso contínuo? Sim

Duração do tratamento: (Indeterminado)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Sim

Previsto em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Min. da Saúde para a situação clínica do demandante? Não

O medicamento está inserido no SUS? Sim

O medicamento está incluído em: -

Oncológico? Não

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: ÁCIDO TRANEXÂMICO

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: Danazol 100 e 200 mg (cápsula), disponível pelo Componente Especializado da Assistência Farmacêutica.

Existe Genérico? -

Existe Similar? -

Custo da Tecnologia

Tecnologia: ÁCIDO TRANEXÂMICO

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: ÁCIDO TRANEXÂMICO 250 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 12

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: ÁCIDO TRANEXÂMICO

Dose Diária Recomendada: 1.000mg/dia (4cp)

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: ÁCIDO TRANEXÂMICO

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Angioedema associado à deficiência de C1 esterase preconiza a utilização do danazol em detrimento a outros medicamentos (como ácido épsilon aminocapróico e ácido tranexâmico) pelo fato deste medicamento ser o mais bem estudado nessa condição clínica, como agente profilático das crises. Tendo em vista que o danazol está disponível no SUS para a situação clínica da parte autora, a qual não menciona utilização prévia desse medicamento, foi realizado uma busca na literatura no intuito de analisar a eficácia e segurança do ácido tranexâmico comparada ao danazol no tratamento da angioedema hereditário.

Não foi localizado nenhum ensaio clínico que realizasse a comparação entre os dois medicamentos para angioedema hereditário. Dessa forma, foram buscados estudos clínicos e observacionais apenas do ácido tranexâmico para angioedema hereditário, sendo encontrados dois estudos.

Foi encontrado apenas um ensaio clínico no qual o ácido tranexâmico era o medicamento comparador para avaliação da eficácia e segurança em relação ao icatibanto. Trata-se de um ensaio clínico randomizado duplo-cego que foram selecionados 74 pacientes maiores de 18 anos em 31 centros em 11 países, dos quais 36 receberam icatibanto 30 mg e 38 pacientes receberam 3 gramas/dia por 2 dias de ácido tranexâmico por via oral. O desfecho principal foi o tempo médio para um alívio clinicamente significativo de algum dos seguintes sintomas: inchaço cutâneo, dor cutânea ou dor abdominal. A partir da escala visual analógica (EVA) antes da administração do medicamento, foram avaliados edema cutâneo, dor cutânea ou dor abdominal e nos casos em que houve uma combinação destes sintomas, a dor abdominal era a referência. O desfecho primário foi a mediana de tempo para alívio clínico significativo, definido como uma redução de ao menos 20 a 30 mm na EVA. O tempo mediano para um alívio clinicamente significativo dos sintomas foi de 2h (intervalo interquartil: 1-3,5h) para o icatibanto e de 12h (intervalo interquartil: 3,5-25,4h) para o ácido tranexâmico ($p < 0,001$). No grupo icatibanto, 5 pacientes (14%) tiveram efeitos adversos, sendo 4 casos graves, enquanto no grupo que recebeu ácido tranexâmico, houve a presença de efeitos adversos em 4 indivíduos (11%) do qual um foi considerado grave (6).

Um estudo de coorte retrospectiva, multicêntrico realizado na França, com 37 pacientes com angioedema não histaminérgico (dos quais 49% pacientes possuíam angioedema hereditário e os demais, angioedema idiopático não histaminérgico), avaliou a eficácia do ácido tranexâmico em indivíduos que já utilizavam esse medicamento há pelo menos 6 meses. Esse estudo não possuía um grupo comparador e não foi mencionada a dose utilizada do medicamento. A eficácia foi avaliada a partir da média do número de ataques nos 6 meses antes do início da administração do medicamento e durante os 6 meses de utilização. Ao analisar os 12 pacientes que possuíam angioedema hereditário com deficiência da proteína inibidora da C1, o número de ataques nos 6 meses anteriores ao do início do tratamento, foi em média de 14 (variação de 0-48) com uma média de 6 ataques graves. Durante o uso por 6 meses de ácido tranexâmico, a média de ataques reduziu para 7 (variação: 0-24) com uma média de um ataque grave. Em relação aos pacientes com angioedema hereditário sem deficiência da proteína inibidora da C1, antes do tratamento houve uma média de ataques de 16 (variação de 6 a 50) dos quais, em média, 6 eram graves. Durante o uso do ácido tranexâmico, o número médio de ataques reduziu para 6 (variação de 4 a 15 ataques), dos quais, dois eram graves, em média.

Em relação aos 37 pacientes estudados, houveram 15 efeitos adversos (como tontura, dor abdominal e tontura) e nenhum foi considerado grave.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: Ver benefícios no item anterior.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Não avaliada

Conclusão

Tecnologia: ÁCIDO TRANEXÂMICO

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: As evidências que sustentam o uso do ácido tranexâmico para o caso em tela são incipientes e restringem-se a dois estudos, fato que pode estar atrelado ao perfil da doença, tendo em vista se tratar de uma condição genética rara. O único ensaio clínico que utilizou o ácido tranexâmico como medicamento comparador para avaliação do icatibanto possui boa qualidade metodológica, mas sua eficácia foi inferior a do medicamento pesquisado, que não está disponível no sistema público de saúde. O outro estudo encontrado possui sérias limitações metodológicas que não permitem garantir o efetivo benefício clínico do ácido tranexâmico quando comparado a qualquer outra tecnologia.

Não foram encontrados estudos que compararam a eficácia do ácido tranexâmico à alternativa disponível pelo SUS, o danazol. Desta forma, não há evidências que demonstrem que o ácido tranexâmico seja superior ao ofertado pelo sistema público de saúde. Conforme o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do angioedema hereditário, a escolha do danazol como medicamento para tratamento dessa condição ocorreu por ser o medicamento mais bem estudado nessa condição clínica como agente profilático das crises.

Há evidências científicas? Sim

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do CFM? Não

Referências bibliográficas: 1 - BRASIL. Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Angioedema associado à deficiência de C1 esterase (C1-INH). Disponível em http://conitec.gov.br/images/Protocolos/pcdt_angioedema-deficiencia-C1esterase_2016.pdf

2 - Zuraw B, Farkas H. Hereditary angioedema: Epidemiology, clinical manifestations, exacerbating factors, and prognosis. UpToDate Walth MA Accessed Sept. 2020.

3 - Zuraw B, Farkas H. Hereditary angioedema: Hereditary angioedema: Pathogenesis and diagnosis. UpToDate Walth MA Accessed Sept. 2020.

4 - Zuraw B, Farkas H. Hereditary angioedema (due to C1 inhibitor deficiency): General care and long-term prophylaxis. UpToDate Walth MA Accessed Sept. 2020.

5 - Ministério da Saúde. Ácido tranexâmico: MEDSUS App Store. 2019

6- Cicardi M, Banerji A, Bracho F, et al. Icatibant, a new bradykinin-receptor antagonist, in hereditary angioedema [published correction appears in N Engl J Med. 2010 Oct 7;363(15):1486]. N Engl J Med. 2010;363(6):532-541.

7- Wintenberger C, Boccon-Gibod I, Launay D, et al. Tranexamic acid as maintenance treatment for non-histaminergic angioedema: analysis of efficacy and safety in 37 patients. Clin Exp Immunol. 2014;178(1):112-117.

8 - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Drug Therapies for the Long-Term Prophylaxis of Hereditary Angioedema Attacks. 2019. Disponível em: <https://www.cadth.ca/sites/default/files/hta-he/ob0007-hae-prophylaxis-redacted.pdf>

NatJus Responsável: NAT-jus/JFRS

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A parte autora apresenta laudo médico que descreve o diagnóstico de angioedema hereditário. Segundo a médica assistente, o uso do medicamento foi prescrito para manter a doença controlada.

Angioedema é o termo utilizado para descrever um edema localizado e autolimitado do tecido submucoso e subcutâneo que ocorre devido ao aumento temporário da permeabilidade vascular causada pela liberação de mediadores vasoativos. Ele geralmente ocorre como parte da urticária, estando, nesse caso, associado à ocorrência de pápulas (1). O angioedema hereditário é uma doença caracterizada por episódios recorrentes de ataques do angioedema, sem urticária ou prurido, e que afetam na maioria das vezes a pele ou os tecidos mucosos do trato respiratório superior e gastrointestinal (1,2). Trata-se de uma doença genética rara em que mutações no gene SERPING1 resultam em deficiência ou disfunção da proteína inibidora de C1 (C1-INH). O C1-INH é uma molécula inibidora da calicreína, de bradicinina e de outras serases do plasma; quando deficiente, ocorre aumento dos níveis de bradicinina, nanopeptídeo que tem ação vasodilatadora, ocasionando, em consequência, as manifestações clínicas associadas (1,2).

Existem vários tipos de angioedema hereditário, sendo que duas formas do distúrbio surgem da deficiência ou disfunção da C1-INH (tipos I e II, respectivamente) e podem ser detectadas por níveis anormais de proteínas do complemento (1,3). O diagnóstico é baseado em uma história clínica sugestiva e achados clínicos durante os episódios, combinados à evidência bioquímica de defeito do complemento (3). As manifestações clínicas são caracterizadas pelo surgimento de edema não pruriginoso, não doloroso e não eritematoso em qualquer parte do corpo, principalmente na face e nas extremidades, podendo afetar os sistemas respiratório e gastrointestinal e desencadear edema de glote ou cólicas abdominais, respectivamente. O comprometimento da respiração pode resultar em asfixia e, se não tratado, pode ser responsável pelo óbito em cerca de 25% dos pacientes. Além disso, as cólicas abdominais podem ser interpretadas como abdômen agudo e muitos pacientes acabam sendo submetidos à laparotomia exploradora desnecessariamente. As crises podem ser espontâneas ou desencadeadas por ansiedade, estresse, pequenos traumas, cirurgias, tratamentos dentários, menstruação ou gravidez (1,2).

O tratamento ocorre por meio de medidas não farmacológicas como educação, teste de membros da família, identificação e prevenção de possíveis gatilhos e planejamento para ataques agudos da doença (4). Os gatilhos mais comuns incluem procedimentos dentários e médicos, períodos de estresse, menstruação, gravidez, infecções e certos medicamentos, como estrogênios e inibidores da enzima de conversão da angiotensina. Para profilaxia das crises as opções incluem o danazol, o ácido tranexâmico e várias preparações de concentrado de C1-INH. Por sua vez, para tratamento agudo das crises as terapias usadas são concentrados de C1-INH, icatibanto (antagonista do receptor de bradicinina), ecalantide (inibidor da calicreína) e plasma fresco congelado (1,4).