



ASSOCIAÇÃO CLOPIDOGREL E INIBIDOR DA BOMBA DE PROTÕES – MAIOR RISCO DE ENFARTE?

Stockl KM, Le L, Zakharyan A, Harada AS, Solow BK, Addiego JE, et al. Risk of rehospitalization for patients using clopidogrel with a proton pump inhibitor. Arch Intern Med 2010 Apr 26; 170 (8): 704–10. Disponível em: <http://archinte.ama-assn.org/cgi/content/short/170/8/704> [acedido em 30/08/2010].

Introdução

Embora os inibidores da bomba de prótons (IBP) sejam usados com frequência para diminuir o risco de hemorragia gastrointestinal nos doentes medicados com clopidogrel, estudos recentes indicam que a associação IBP-clopidogrel pode reduzir a eficácia deste último.

Métodos

Foi realizado um estudo retrospectivo para averiguar a ocorrência de efeitos adversos em indivíduos medicados com clopidogrel associado a um IBP. Neste foram utilizados os registos de cerca de dois milhões de pessoas inscritas num plano de saúde. Os indivíduos seleccionados tiveram pelo menos uma prescrição de clopidogrel entre 2004 e 2006, factores de risco cardiovascular (FRCV) semelhantes, assim como um internamento por enfarte agudo do miocárdio (EAM) ou para colocação de um *stent* de revascularização coronária nos 30 dias anteriores à data de início da recolha de dados. Formaram-se dois grupos, os que estavam medicados com clopidogrel em associação a um IBP e os que faziam apenas clopidogrel. O grupo do clopidogrel consistiu nos doentes que não tiveram nenhuma prescrição de IBP entre os 90 dias antes do início da recolha dos dados e os 90 dias posteriores ao início da mesma. O grupo que fez a associação foi constituído por aqueles que tiveram pelo menos uma prescrição de um IBP após o início do estudo, assim como pelo menos uma renovação do mesmo medicamento, nos 90 dias após a data de início do estudo. Os indivíduos foram seguidos nos 360 dias seguintes para averiguar a ocorrência de novos eventos (internamento por EAM ou para colocação de *stent* coronário). Realizou-se ainda uma sub-análise para avaliar especificamente o impacto do pantoprazol (IBP mais usado na população estudada) sobre a eficácia do clopidogrel.

Resultados

Um total de 6.008 indivíduos preencheram os critérios do grupo que fazia apenas clopidogrel e 1.041 dos que faziam clopidogrel em associação a um IBP. Dos indivíduos que faziam IBP, 63,8% fazia pantoprazol, 15,4%

rabeprazol, 8,3% omeprazol, 8,0% lansoprazol e 4,5% esomeprazol.

Dos indivíduos que receberam clopidogrel em associação a um IBP, em 100 pessoas/ano, 27,6 tiveram um novo internamento por EAM ou necessidade de colocação de *stent* coronário; comparativamente aos que foram medicados apenas com clopidogrel, em que apenas 14,3 indivíduos em 100 pessoas/ano tiveram um novo internamento.

Verificou-se também um risco aumentado para as mesmas ocorrências no grupo medicado com clopidogrel em associação ao pantoprazol. Neste último, 33,8 indivíduos em 100 pessoas/ano tiveram uma nova hospitalização, comparativamente com os 14,1 que faziam apenas clopidogrel.

Discussão

Os doentes que receberam clopidogrel em associação a um IBP têm risco significativamente superior de nova hospitalização por complicações cardiovasculares (EAM ou necessidade de colocação de *stent* coronário) em comparação com os que fizeram apenas clopidogrel.

Num estudo anterior, no qual o IBP escolhido foi o pantoprazol, obtiveram-se resultados contraditórios, em relação ao actual. Embora o estudo de *Juurlink* não tenha demonstrado perda da eficácia do clopidogrel quando associado ao pantoprazol, estes resultados podem relacionar-se com a dimensão reduzida da amostra (46 casos), o que pode ter impossibilitado a demonstração de diferenças entre os grupos caso e controlo. Além disso, nesse estudo, não terão sido utilizadas escalas de pontuação específicas de equiparação de factores de risco, para tentar evitar viéses de selecção.

Num dos estudos anteriormente realizados, no qual foram avaliados os efeitos inibidores dos IBP sobre a actividade do citocromo P450 – enzima responsável pela metabolização do clopidogrel na sua forma activa – concluiu-se que o pantoprazol teve menos potencial inibidor sobre esta enzima, comparativamente com o lansoprazol, omeprazol e esomeprazol; outro estudo



sobre a actividade plaquetária de doentes medicados com clopidogrel em associação ao pantoprazol ou esomeprazol, concluiu não existir evidência de resposta diminuída do clopidogrel, quando associado a qualquer um destes IBP.

Segundo os autores, é muito provável que a maioria desta amostra tenha feito dupla anti-agregação plaquetária (toma de aspirina mais clopidogrel), já que esta associação é recomendada nos Estados Unidos da América (EUA) após procedimento de colocação de *stent* ou EAM. O facto de a aspirina não necessitar de prescrição médica nos EUA para ser adquirida pode ter enviesado o estudo porque, por um lado, os doentes que tomaram clopidogrel associado à aspirina são

doentes de maior risco de hemorragia digestiva e por isso candidatos a tomar IBP, comparando com os que só tomam clopidogrel; por outro lado, o grupo que tomou aspirina e clopidogrel estará mais protegido, relativamente ao efeito antiagregante, tendo menor taxa de eventos adversos cardiovasculares, o que poderá também ter constituído um viés.

A Sociedade de Angiografia e Intervenção Cardiovascular, divulgou um comunicado em Junho de 2009, no qual recomenda aos profissionais de saúde que doentes medicados com um antiagregante plaquetário, após colocação de *stent* coronário, devem ter prescrito um anti-ácido ou um antagonista dos receptores histaminérgicos, em vez de um IBP.

Comentário

O presente estudo não é propriamente inovador, na medida em que as suas conclusões foram semelhantes a trabalhos anteriores que também demonstraram risco elevado de efeitos adversos nos doentes medicados com clopidogrel em associação a um IBP.¹⁻⁴

Talvez a grande vantagem deste estudo, comparativamente aos anteriores, tenha sido a utilização de uma escala analítica de propensão – Índice de Charlson – que consiste na comparação dos factores de risco cardiovascular dos diferentes indivíduos. No entanto, esta escala poderá não implicar uma total ausência de falhas metodológicas, já que existe a possibilidade de as bases de dados das seguradoras americanas não terem fornecido todas as informações sobre os factores risco e o estado de saúde de cada cliente, o que poderá ter enviesado o estudo.

O estudo forneceu informação nova, na medida em que o IBP administrado na maioria da amostra foi o pantoprazol, enquanto nos estudos anteriores o omeprazol tinha sido o IBP mais testado.

O facto de se ter demonstrado que a associação pantoprazol-clopidogrel teve risco significativamente maior de nova hospitalização por EAM ou colocação de *stent* coronário, sugere que a potencial interacção entre ambos não é específica do omeprazol e/ou do esomeprazol, questionando estudos recentemente realizados.³

Relativamente a este aspecto, salienta-se que a pa-

tente do pantoprazol é detida por uma empresa americana e que este é o IBP mais prescrito nos EUA. Será inocente o facto desta molécula ter sido utilizada em tão ampla escala até ao momento presente e só agora ter sido conduzido um estudo que se debruça especificamente sobre o potencial efeito adverso do pantoprazol nesta situação?

A Agência Europeia do Medicamento (EMA) desencoraja o uso concomitante de clopidogrel com um IBP, a menos que seja absolutamente necessário, ou seja, nas situações em que exista elevado risco / história de hemorragia gastrointestinal. Ainda segundo a EMA, são necessárias mais informações quanto à inibição do metabolismo do clopidogrel por outros medicamentos, e quanto às implicações que podem ter as variações genéticas. As características individuais de cada doente devem ser consideradas para determinar se os potenciais benefícios dos IBP na prevenção da hemorragia digestiva superam os riscos de potencial redução do efeito antiagregante do clopidogrel.

Sendo este mais um estudo retrospectivo, o tema mantém-se controverso, adivinhando-se difícil perceber a verdadeira magnitude da interacção entre os IBP e o clopidogrel, enquanto não se realizarem outros estudos, de tipo prospectivo e com *endpoints* clínicos. Talvez o primeiro passo seja avaliar a relação risco-benefício desta associação e optar pela mesma apenas quando for absolutamente necessário, ou



seja, quando o risco de hemorragia digestiva em determinado doente for significativamente alto e não puderem ser consideradas outras alternativas no que respeita ao efeito protector gástrico.

Cátia Fernandes Alves

Joana Ferreira Sousa

USF Mactamã – CS Queluz

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pezalla E, Day D, Pulliath I. Initial assessment of clinical impact of a drug interaction between clopidogrel and proton pump inhibitors.

J Am Coll Cardiol 2008 Sep 16; 52 (12): 1038-9.

2. Aubert RE, Epstein RS, Teagarden JR, Xia F, Yao J, Desta Z, et al. Proton pump inhibitors effect on clopidogrel effectiveness: the clopidogrel Medco outcomes study. Circulation. 2008; 118 (suppl 2): abstract 3998.
3. Ho PM, Maddox TM, Wang L, Fihn SD, Jesse RL, Peterson ED, et al. Risk of adverse outcomes associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors following acute coronary syndrome. JAMA 2009 Mar 4; 301 (9): 937-44.
4. Juurlink DN, Gomes T, Ko DT, Szmítko PE, Austin PC, Tu JV, et al. A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel. CMAJ 2009 Mar 31;180(7):713-8.