

ARTIGO ORIGINAL

Estudo do Uso do Dabigatran em Hospital Público Brasileiro Especializado em Cardiologia*Study of Dabigatran Use in a Brazilian Public Hospital Specialized in Cardiology*

Luise Barros Martins,¹ Ivis Levy Fernandes Martins,¹ Raíssa Miranda Silva,¹ Flávia Valéria dos Santos Almeida,^{1,2} Christianne Bretas Vieira Scaramello¹

Universidade Federal Fluminense, Niterói, Rio de Janeiro;¹ Instituto Nacional de Cardiologia, Rio de Janeiro,² RJ – Brasil

Resumo

Fundamentos: Durante a comercialização de novos medicamentos, efeitos inéditos podem ser descobertos. O dabigatran é um anticoagulante aprovado pela ANVISA em 2008.

Objetivos: Avaliar segurança, efetividade, perfil de eventos adversos e adesão terapêutica ao dabigatran (110 e 150 mg) prescrito para pacientes com fibrilação atrial não valvar.

Métodos: Pacientes em uso de dabigatran foram submetidos a entrevistas ao longo do primeiro ano de tratamento, avaliando-se a prescrição em função da dose, idade, gênero e fatores de risco, bem como a prevalência de eventos adversos e o perfil dos pacientes envolvidos.

Resultados: O estudo começou com 139 pacientes havendo redução do número de sujeitos em uso do anticoagulante ao final (10% dose 110 mg e 30% dose 150 mg), sem variação nas proporções dos indivíduos quanto ao gênero (homens \cong 65%), faixa etária (idade inferior a 75 anos \cong 80%), escores de risco para eventos tromboembólicos ($CHA_2DS_2-VASc \geq 2 \cong$ 80%) e hemorrágicos ($HASBLED < 3 \cong$ 50% dose 110 mg e \cong 85% dose 150 mg). O evento adverso mais comum foi a dispepsia (\geq 10%), independentemente do gênero, porém com menor frequência na faixa etária superior a 75 anos (\cong 20% dos casos). A dispepsia relacionada ao dabigatran foi principalmente associada a sua combinação com betabloqueadores (\cong 70%), porém, minoritariamente com antidiabéticos (\cong 20%), antiplaquetários (\cong 10%), inibidores da bomba de prótons (\cong 30%) e antagonistas de receptores H2 (\cong 3%). A adesão foi de \cong 60%, independentemente dos eventos adversos relatados. Não foram observados casos de evento tromboembólico e nem sangramento maior.

Conclusão: O dabigatran mostrou-se seguro e efetivo nas condições avaliadas. (Int J Cardiovasc Sci. 2017;30(4):334-342)

Palavras-chave: Farmacovigilância; Anticoagulantes; Trombina; Fibrilação atrial.

Abstract

Background: During its commercialization phase, unprecedented effects of new medicaments can be discovered. Dabigatran is an anticoagulant approved by Brazilian National Health Surveillance Agency in 2008.

Objectives: To assess safety, effectiveness adverse event profile and adherence to dabigatran (110 mg and 150 mg) prescribed for patients with non-valvular atrial fibrillation.

Methods: Patients taking dabigatran were subjected to interviews during the first year of treatment, evaluating the prescription depending on the dose, age, gender and risk factors as well as the prevalence of adverse events and the profile of the patients involved.

Results: Between the beginning and the end of the study there was a reduction in the number of subjects using this anticoagulant (10% for the dose of 110 mg and 30% for the dose of 150 mg), without changes in the proportions of individuals regarding to gender (men \cong 65%), age (age < 75 anos \cong 80%), anticoagulation previous history (\cong 85%) and risk scores for thromboembolic ($CHA_2DS_2-VASc = 2 \cong$ 80%) and bleeding ($HASBLED < 3 \cong$ 50% dose 110 mg and \cong 85% dose 150 mg) events. The most common adverse event was dyspepsia (\geq 10%), regardless of gender, but less frequently in patients over 75 years of age (\cong 20% of cases). Dyspepsia related to dabigatran was mainly associated to its combination with beta-blockers (\cong 70%), but minoritarily with oral hypoglycemic (\cong 20%), antiplatelet agents (\cong 10%), proton pump inhibitors (\cong 30%) and antagonists H2 (\cong 3%). Therapeutic adherence was \cong 60% regardless of the described adverse events. There were no cases of thromboembolic event and major bleeding.

Conclusions: Dabigatran has shown to be safe and effective in the evaluated conditions. (Int J Cardiovasc Sci. 2017;30(4):334-342)

Keywords: Pharmacovigilance; Anticoagulants; Thrombin; Atrial fibrillation.

(Full texts in English - <http://www.onlinejics.org>)

Correspondência: Christianne B. V. Scaramello

Rua Professor Hernani Mello, 101. CEP: 24210-130, Ingá, Niterói, RJ – Brasil

E-mail: chrisbretas@gmail.com; christiannebretas@vm.uff.br

Introdução

A fibrilação atrial é uma arritmia supraventricular associada a inúmeras complicações como o tromboembolismo sistêmico, responsável pela morbidade e mortalidade de pacientes com essa arritmia. Seu tratamento inclui, portanto, o uso de anticoagulantes.¹⁻³

O etexilato de dabigatrana, pró-fármaco, é rapidamente convertido em dabigatrana, anticoagulante que inibe direta e reversivelmente a trombina impedindo a conversão do fibrinogênio em fibrina.⁴⁻⁶ Para a prevenção de acidente vascular encefálico em pacientes com fibrilação atrial, o etexilato de dabigatrana nas doses de 110 mg e 150 mg foi aprovado, em 2010, pelo Food and Drug Administration (FDA) e, em 2011 pela EMA e pela ANVISA.^{7,8}

O desenvolvimento de novos medicamentos envolve a síntese de moléculas com potencial terapêutico que são submetidas a testes pré-clínicos em animais e, na sequência, a estudos clínicos em humanos.⁹⁻¹¹ Estes são divididos em quatro fases, das quais a última engloba a vigilância pós-comercialização, visando mapear os efeitos adversos, raros ou só observados em longo prazo, a adesão ao tratamento e as interações medicamentosas.¹² No Brasil, o etexilato de dabigatrana não é fornecido pelo Sistema Único de Saúde (SUS) nem padronizado em muitos hospitais, o que dificulta o acompanhamento de sua utilização. Desse modo, o objetivo do presente trabalho abrange a avaliação da segurança, efetividade e adesão ao dabigatrana prescrito para pacientes com fibrilação atrial não valvar em um hospital público brasileiro especializado em Cardiologia, caracterizando o perfil de eventos adversos.

Métodos

Este estudo de Farmacovigilância foi do tipo observacional, analítico, longitudinal e prospectivo para avaliação da efetividade e da segurança, bem como para a caracterização de eventos adversos, associados ao uso, por 12 meses, do dabigatrana nas doses de 110 e 150 mg em pacientes ambulatoriais portadores de fibrilação atrial não valvar. O medicamento foi obtido com recursos próprios do hospital, onde o estudo foi desenvolvido, mediante processo licitatório e após sua inserção na lista de medicamentos padronizados pela Comissão de Farmácia e Terapêutica da Instituição.

O estudo foi iniciado com 139 pacientes, destes, 33 receberam 110 mg. Foram critérios de exclusão: gravidez, idade inferior a 18 anos e presença de próteses de válvulas cardíacas. A coleta de dados foi realizada entre janeiro de 2013 e dezembro de 2014 (CAAE 03455512.5.0000.5272). Todos os sujeitos da pesquisa,

ou seus representantes legais, assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Foram realizadas entrevistas mensais sendo os dados analisados por trimestre: idade e gênero do paciente, escores de risco para eventos hemorrágicos (HASBLED) e tromboembólicos (CHA₂DS₂-VASc), associações terapêuticas e reações adversas observadas após o início da nova farmacoterapia anticoagulante.

A estimativa da adesão dos pacientes em uso de dabigatrana foi realizada por meio do método do registro de retirada de medicamentos descritos por Obreli-Neto et al.,¹³ sendo considerados aderentes os pacientes com grau de concordância de 80 a 115%.

O estudo apresentou algumas limitações, a saber:

- Tempo de acompanhamento relativamente curto, amostra pequena para análise e acompanhamento dos pacientes de uma única unidade de saúde;
- Óbitos, suspensões e abandonos de tratamento;
- Inacessibilidade aos dados de eventos ocorridos fora da unidade de saúde, uma vez que esta não dispõe de atendimento de emergência.

Análise estatística

A análise estatística descritiva foi realizada no SPSS 22.0, compreendendo determinação de frequência absoluta e relativa para variáveis categóricas, determinando-se o intervalo de confiança de 95% e variação relativa.

Resultados

A Tabela 1 compara o perfil dos pacientes que entraram no estudo com os que ali permaneceram até pelo menos um ano de tratamento com dabigatrana. A maioria dos pacientes tinha menos de 75 anos, e, no caso da maior dose, a maioria deles era do sexo masculino. Quanto aos escores de risco, tanto a maior quanto a menor dose do dabigatrana foram prescritas principalmente para pacientes com alto risco de eventos tromboembólicos, o que foi avaliado pela pontuação CHA₂DS₂-VASc. Ao se analisar o HASBLED, é possível apontar que a dose de 150 mg foi prescrita especialmente para os pacientes com baixo risco de sangramento. Já a frequência de prescrição da dose de 110 mg foi semelhante entre pacientes com alto e baixo risco de sangramento. Comparando o perfil dos pacientes do início e do final do estudo, observa-se que não houve variação das proporções. Nota-se, entretanto, redução de cerca de 30% do número de sujeitos em uso do anticoagulante na dose de 150 mg e de apenas 10% para a dose de 110 mg.

Tabela 1 – Comparação entre o perfil dos pacientes que entraram no estudo, e o daqueles que ali permaneceram até o final do 1º ano de tratamento utilizando dabigatrana 110 mg e 150 mg

	Dabigatrana 110 mg			Dabigatrana 150 mg		
	Início do estudo (N = 33)	Final do estudo (N = 30)	Varição relativa (IC) Início x Fim	Início do estudo (N = 106)	Final do estudo (N = 68)	Varição relativa (IC) Início x Fim
Faixa etária						
< 75 anos (%; N)	75,8% (25)	76,7% (23)	1,01 (0,77-1,33)	87,7% (93)	92,6% (63)	1,05 (0,96-1,16)
≥75 anos (%; N)	24,2% (8)	23,3% (7)	0,96 (0,40-2,33)	12,3% (13)	7,3% (5)	0,60 (0,22-1,61)
Varição relativa (IC) Faixa etária	0,32 (0,17-0,60)	0,30 (0,15-0,60)	-	0,14 (0,08-0,23)	0,08 (0,03-0,18)	-
Gênero						
Feminino (%; N)	42,4% (14)	36,7% (11)	0,86 (0,47-1,6)	34% (36)	29,4% (20)	0,87 (0,55-1,36)
Masculino (%; N)	57,6% (19)	63,3% (19)	1,10 (0,74-1,64)	66% (70)	70,6% (48)	1,07 (0,87-1,31)
Varição relativa (IC) Gênero	1,36 (0,83-2,22)	1,73 (1,00-2,97)	-	1,94 (1,44-2,62)	2,40 (1,61-3,60)	-
CHA₂DS₂-VASc score						
0 – 1 (%; N)	12,1% (4)	16,7% (5)	1,38 (0,41-4,65)	21,7% (23)	26,5% (18)	1,22 (0,71-2,08)
≥ 2 (%; N)	87,9% (29)	83,3% (25)	0,95 (0,77-1,16)	78,3% (83)	73,5% (50)	0,94 (0,79-1,12)
Varição relativa (IC) CHA ₂ DS ₂ -VASc	7,25 (2,89-18,33)	5,00 (2,21-11,31)	-	3,61 (2,48-5,25)	2,78 (1,82-4,23)	-
HASBLED score						
0 – 2 (%; N)	48,5% (16)	56,7% (17)	1,17 (0,73-1,87)	86,8% (92)	85,3% (58)	0,98 (0,87-1,11)
≥ 3 (%; N)	51,5% (17)	43,3% (13)	0,84 (0,50-1,42)	13,2% (14)	14,7% (10)	1,11 (0,52-2,36)
Varição relativa (IC) HASBLED	1,06 (0,65-1,72)	0,76 (0,46-1,28)	-	0,15 (0,09-0,25)	0,17 (0,10-0,31)	-

IC: intervalo de confiança.

A análise dos dados de frequência de prescrição das doses de 110 mg e 150 mg para pacientes com idade superior a 75 anos (Tabela 1) ao final do estudo aponta que a menor dose foi priorizada para sujeitos de maior faixa etária (Varição relativa = 0,31; IC = 0,11 - 0,91).

Os eventos adversos mais relatados durante as dispensações mensais do dabigatrana são mostrados na Tabela 2. É importante notar que, de modo geral, a dispepsia foi o mais observado, com frequência média superior a 10%, seguido de sangramento menor. Adicionalmente, observa-se que houve redução do relato de eventos adversos bem como do número de pacientes que permaneceram no estudo a cada trimestre. Entretanto, especificamente no terceiro trimestre, o número de indivíduos em uso da dose de 110 mg aumentou, enquanto os em uso da maior dose diminuiu. No quarto trimestre, o número de pacientes em uso da

dose de 110mg se manteve, enquanto o de sujeitos em uso da maior dose foi novamente reduzido.

A Tabela 3 apresenta o perfil dos pacientes que relataram dispepsia. Em geral, a maioria dos indivíduos tinha menos de 75 anos e apresentava alto risco para eventos tromboembólicos, bem como baixo risco para eventos hemorrágicos. Não houve diferença entre os gêneros.

Houve uma correlação positiva entre o uso de beta bloqueador e a incidência de dispepsia, além de uma relação inversamente proporcional entre a ocorrência desse evento adverso e a associação do dabigatrana aos inibidores da bomba de prótons, antagonistas de receptores H2 para histamina, hipoglicemiantes orais e antiplaquetários (Tabela 4). As demais combinações terapêuticas relatadas não influenciaram a incidência deste evento adverso (dados não mostrados).

Tabela 2 – Eventos adversos relatados em cada um dos quatro trimestres de tratamento

Eventos adversos	1º trimestre		2º trimestre		3º trimestre		4º trimestre	
	110 mg N=33	150 mg N=106	110 mg N=27	150 mg N=80	110 mg N=30	150 mg N=71	110 mg N=30	150 mg N=68
Dispepsia								
% (N)	36,4 % (12)	44,3 % (47)	3,7% (1)	12,5 % (10)	0,0% (0)	16,9% (12)	10,0% (3)	10,3% (7)
IC	22,2-53,4	35,2-53,8	0,7-18,3	6,9-21,5	0,0-11,3	9,9-27,3	3,5-25,6	5,1-19,8
Vômito								
% (N)	3,0% (1)	4,7% (5)	0,0% (0)	0,0% (0)	0,0% (0)	1,4% (1)	0,0% (0)	0,0% (0)
IC	0,5-15,3	2,0-10,6	0,0-12,5	0,0- 4,6	0,0-11,3	0,2- 7,6	0,0-11,3	0,0-5,3
Dispneia								
% (N)	12,1 % (4)	4,7% (5)	7,4% (2)	6,2% (5)	10,0% (3)	1,4% (1)	10,0% (3)	1,5% (1)
IC	4,8-27,3	2,0-10,6	2,1-23,4	2,7-13,8	3,5-25,6	0,2- 7,6	3,5-25,6	0,3-7,9
Sangramento								
% (N)	15,1 % (5)	11,3 % (12)	3,7% (1)	10,0% (8)	6,7% (2)	9,9% (7)	13,3% (4)	5,9% (4)
IC	6,6-30,9	6,6-18,7	0,7-18,28	5,1-18,5	1,8-21,3	4,9-19,0	5,3-29,7	2,3-14,2
Edema								
% (N)	3,0 % (1)	1,9% (2)	0,0% (0)	2,5% (2)	3,3% (1)	2,8% (2)	10,0% (3)	2,9% (2)
IC	0,5-15,3	0,5- 6,6	0,0-12,5	0,7- 8,7	0,6-16,7	0,8- 9,7	3,5-25,6	0,8-10,1
Fadiga								
% (N)	6,1% (2)	6,6 % (7)	14,8% (4)	7,5% (6)	10,0% (3)	5,6% (4)	10,0% (3)	2,9% (2)
IC	1,7-19,6	3,2-13,0	5,9-32,5	3,5-15,4	3,5-25,6	2,2-13,6	3,5-25,6	0,8-10,1

IC: intervalo de confiança.

Tabela 3 – Caracterização dos pacientes que apresentaram dispepsia associada ao uso de dabigatrana em cada um dos quatro trimestres de acompanhamento

Dispepsia	1º Trimestre		2º Trimestre		3º Trimestre		4º Trimestre	
	110 mg (N = 12)	150 mg (N = 47)	110 mg (N = 1)	150 mg (N = 10)	110 mg (N = 0)	150 mg (N = 12)	110 mg (N = 2)	150 mg (N = 8)
Faixa etária								
< 75 anos % (N)	83,3% (10)	82,9%(39)	100%(1)	90,0%(9)	0,0%(0)	100%(12)	100%(2)	75,0%(6)
≥75 anos % (N)	16,7%(2)	17,1%(8)	0,0% (0)	10,0%(1)	0,0% (0)	0,0% (0)	0,0% (0)	25,0%(2)
Variação relativa (IC)	0,20 (0,06-0,73)	0,20 (0,11-0,39)	ND	0,11 (0,17-0,72)	ND	ND	ND	0,33 (0,09-1,18)
Gênero								
Feminino% (N)	58,3%(7)	42,5%(20)	100%(1)	10,0%(1)	0,0% (0)	33,3%(4)	0,0% (0)	50,0%(4)
Masculino% (N)	41,6%(5)	57,4%(27)	0,0% (0)	90,0%(9)	0,0% (0)	66,7%(8)	100%(2)	50,0%(4)
Variação relativa (IC)	0,71 (0,32-1,63)	1,35 (0,89-2,04)	ND	9,00 (1,38-58,44)	ND	2,00 (0,82-4,89)	ND	1,00 (0,37-2,66)
CHA₂DS₂-VAsC score								
0 – 1% (N)	8,3%(1)	17,1%(8)	0,0% (0)	20,0%(2)	0,0% (0)	33,3%(4)	0,0% (0)	12,5%(1)
≥ 2% (N)	91,7%(11)	82,9%(39)	100%(1)	80,0%(8)	0,0% (0)	66,7%(8)	100%(2)	87,5%(7)
Variação relativa (IC)	11,00 (1,67-72,40)	4,87 (2,56-9,30)	ND	4,00 (1,11-14,35)	ND	2,00 (0,82-4,89)	ND	7,00 (1,10-44,60)
HASBLED score								
0 – 2% (N)	50,0%(6)	89,4%(42)	100%(1)	90,0%(9)	0,0% (0)	100%(12)	100%(2)	100%(8)
≥ 3% (N)	50,0%(6)	10,6%(5)	0,0% (0)	10,0%(1)	0,0% (0)	0,0% (0)	0,0% (0)	0,0% (0)
Variação relativa (IC)	1,00 (0,45-2,23)	0,12 (0,05-0,27)	ND	0,11 (0,02-0,72)	ND	ND	ND	ND

IC: intervalo de confiança; ND: não determinável.

Tabela 4 – Associações terapêuticas à dabigatrana procedidas nos pacientes que apresentaram dispepsia em cada um dos quatro trimestres de acompanhamento

Dispepsia	1° Trimestre		2° Trimestre		3° Trimestre		4° Trimestre	
	110 mg (N = 12)	150 mg (N = 47)	110 mg (N = 0)	150 mg (N = 12)	110 mg (N = 0)	150 mg (N = 12)	110 mg (N = 2)	150 mg (N = 8)
Hipoglicemiante								
Sim% (N)	16,7%(2)	23,4%(11)	0,0%(0)	16,7%(2)	0,0%(0)	16,7%(2)	50,0%(1)	12,5%(1)
Não% (N)	83,3% (10)	76,6% (36)	0,0%(0)	83,3%(10)	0,0%(0)	83,3%(10)	50,0% (1)	87,5%(7)
Varição relativa (IC)	5,00 (1,38-18,17)	3,27 (1,90-5,62)	ND	5,00 (1,38-18,17)	ND	5,00 (1,38-18,17)	1,00 (0,14-7,10)	7,00 (1,10-44,61)
Antiplaquetário								
Sim% (N)	8,3%(1)	10,6%(5)	0,0%(0)	40,0%(4)	0,0%(0)	8,3%(1)	0,0%(0)	12,5%(1)
Não% (N)	91,7%(11)	89,4%(42)	100%(1)	60,0%(6)	0,0%(0)	91,7%(11)	100%(2)	87,5%(7)
Varição relativa (IC)	11,00 (1,67-72,40)	8,40 (3,65-19,35)	ND	1,50 (0,60-3,73)	ND	11,00 (1,67-72,40)	ND	7,00 (1,10-44,61)
B-bloqueador								
Sim% (N)	75,0%(9)	59,6%(28)	100%(1)	80,0%(8)	0,0%(0)	91,7%(11)	100%(2)	62,5%(5)
Não% (N)	25,0%(3)	40,4%(19)	0,0%(0)	20,0%(2)	0,0%(0)	8,3%(1)	0,0%(0)	37,5%(3)
Varição relativa (IC)	0,33 (0,12-0,94)	0,68 (0,45-1,03)	ND	0,25 (0,07-0,90)	ND	0,09 (0,01-0,60)	ND	0,60 (0,21-1,70)
IBP								
Sim% (N)	8,3%(1)	23,4%(11)	100%(1)	40,0%(4)	0,0%(0)	16,7%(2)	50,0%(1)	12,5%(1)
Não% (N)	91,7%(11)	76,6%(36)	0,0%(0)	60,0%(6)	0,0%(0)	83,3%(10)	50,0%(1)	87,5%(7)
Varição relativa (IC)	11,00 (1,67-72,40)	3,27 (1,90-5,62)	ND	1,50 (0,60-3,73)	ND	5,00 (1,38-18,17)	1,00 (0,14-7,10)	7,00 (1,10-44,61)
Antagonista H2								
Sim% (N)	0,0%(0)	4,2%(2)	0,0%(0)	10,0%(1)	0,0%(0)	8,3%(1)	0,0%(0)	0,0%(0)
Não% (N)	100%(12)	95,8%(45)	0,0%(0)	90,0%(9)	0,0%(0)	91,7%(11)	100%(2)	100%(8)
Varição relativa (IC)	ND	22,5 (5,79-87,44)	ND	9,00 (1,39-58,44)	ND	11,00 (1,67-72,40)	ND	ND

IBP: inibidores da bomba de prótons; IC: intervalo de confiança; ND: não determinável.

Ao longo dos quatro trimestres, a maior parte dos pacientes foi aderente ao tratamento (Tabela 5). A incidência de dispepsia e sangramento menor não foi diferente entre os aderentes e não-aderentes. O percentual de sujeitos aderentes ao tratamento foi maior dentre os homens e pacientes com menos de 75 anos de idade. Nos nove primeiros meses, o percentual daqueles que aderiram ao tratamento foi maior dentre os usuários de dabigatrana 110 mg, enquanto no quarto trimestre o percentual de aderentes foi maior dentre os usuários da dose de 150 mg.

Ao longo do estudo, não houve nenhum caso de sangramento maior nem de evento tromboembólico registrado.

Discussão

Embora o perfil dos pacientes ao final do tratamento seja semelhante ao do inicial, constata-se uma redução no número total de indivíduos em uso do medicamento devido à suspensão ou abandono do tratamento, bem como a óbitos. Tal redução se deu principalmente no que tange a maior dose, inclusive porque foi, em

Tabela 5 – Caracterização dos pacientes aderentes e não aderentes ao tratamento com dabigatrana em cada um dos quatro trimestres de acompanhamento

Trimestre	1° (N=139)		2° (N=107)		3°(N=101)		4° (N=98)	
	% (N)	Variação Relativa (IC)	% (N)	Variação Relativa (IC)	% (N)	Variação Relativa (IC)	% (N)	Variação Relativa (IC)
Total								
Aderente	56,8% (79)		59,8% (64)	0,67	62,4% (63)	0,60	63,3% (62)	0,58
Não aderente	43,2% (60)	(0,60-0,96)	40,2% (43)	(0,51-0,89)	37,6% (38)	(0,45-0,81)	36,7% (36)	(0,43-0,78)
110 mg								
Aderente	15,8% (22)		17,7% (19)	0,42	20,8% (21)	0,43	16,3% (16)	0,87
Não aderente	7,9% (11)	(0,25-0,99)	7,5% (8)	(0,19-0,92)	8,9% (9)	(0,21-0,89)	14,3% (14)	(0,45-1,69)
150 mg								
Aderente	41,0% (57)		42,0% (45)	0,78	41,6% (42)	0,69	46,9% (46)	0,48
Não aderente	35,2% (49)	(0,64-1,16)	32,7% (35)	(0,55-1,10)	28,7% (29)	(0,47-1,01)	22,4% (22)	(0,31-0,73)
< 75 anos								
Aderente	48,9% (68)		51,4% (55)	0,69	53,5% (54)	0,61	57,1% (56)	0,54
Não aderente	36,0% (50)	(0,56-0,97)	35,5% (38)	(0,50-0,95)	32,7% (33)	(0,44-0,85)	30,6% (30)	(0,38-0,76)
≥ 75 anos								
Aderente	7,9% (11)		8,4% (9)	0,56	8,9% (9)	0,56	6,1% (6)	1,00
Não aderente	7,2% (10)	(0,40-2,07)	4,7% (5)	(0,19-1,60)	4,9% (5)	(0,19-1,60)	6,1% (6)	(0,33-2,99)
Mulher								
Aderente	19,4% (27)		16,8% (18)	0,89	19,8% (20)	0,55	18,4% (18)	0,72
Não aderente	16,5% (23)	(0,51-1,41)	14,9% (16)	(0,48-1,65)	10,9% (11)	(0,28-1,09)	13,3% (13)	(0,37-1,39)
Homem								
Aderente	37,4% (52)		43,0% (46)	0,59	42,6% (43)	0,63	44,9% (44)	0,52
Não aderente	26,6% (37)	(0,50-1,01)	25,2% (27)	(0,40-0,87)	26,7% (27)	(0,42-0,93)	23,5% (23)	(0,34-0,79)
Dispepsia								
Aderente	23,7% (33)		4,7% (5)	1,20	7,9% (8)	0,50	7,1% (7)	0,43
Não aderente	18,7% (26)	(0,50-1,24)	5,6% (6)	(0,38-3,81)	4,0% (4)	(0,15-1,61)	3,1% (3)	(0,11-1,61)
Sangramento menor								
Aderente	7,9% (11)		5,6% (6)	0,50	5,9% (6)	0,50	4,1% (4)	1,25
Não aderente	4,3% (6)	(0,21-1,43)	2,8% (3)	(0,13-1,95)	3,0% (3)	(0,13-1,94)	5,1% (5)	(0,34-4,52)

IC: intervalo de confiança.

alguns casos, recomendada a diminuição da dose para 110 mg.

Ao final do estudo, a proporção de pacientes com idade superior a 75 anos e dose de 110 mg foi maior, comparada à de indivíduos de mesma faixa etária em uso da dose maior. Alguns estudos discutem que o fluxo sanguíneo, a função e a massa renal encontram-se diminuídos no paciente idoso, sendo observada a redução da depuração da creatinina.^{14,15} Esta, por sua vez, reflete a depuração de fármacos eliminados pela urina, como o dabigatrana.^{4,16} Em cerca de 2/3 dos indivíduos idosos, o declínio da função renal relativo à idade foi associado à coexistência de doenças cardiovasculares, entre outros fatores de risco.¹⁷ Nos idosos, uma grande variabilidade disposicional de fármacos é particularmente proeminente; a complexidade das interações entre comorbidade,

polifarmácia e mudanças relacionadas à idade na farmacocinética e farmacodinâmica de fármacos justifica o conhecido aforismo: “começar de baixo, ir devagar”.¹⁷ Além disso, a idade é considerada para cálculo do escore de risco de sangramento.¹⁸

Os dados apontam que a prescrição e a determinação da dose do medicamento decorreu, respectivamente, do risco de eventos tromboembólicos e da susceptibilidade a sangramentos.¹⁴ Quando os riscos tanto de acidente vascular encefálico quanto de hemorragia são elevados, dabigatrana parece ter um benefício clínico superior a varfarina.¹⁹ Entretanto, de acordo com o estudo RE-LY,¹⁴ a dose de 150 mg de dabigatrana determina eventos hemorrágicos em proporção semelhante, o que pode justificar a inferência feita. É importante notar que foi prescrito dabigatrana para alguns pacientes

com $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ inferior a 2. De acordo com Senoo et al.,¹⁹ a administração de antitrombóticos só deve ser realizada nessa circunstância, se os pacientes forem do sexo masculino com escore de risco igual a 1.

As reações adversas a medicamentos são um tipo de evento adverso considerado não evitável e sempre associado a dano ao paciente.²⁰ Segundo Costa et al.,²¹ os eventos adversos são, geralmente, os responsáveis pela não-adesão e/ou a consequente modificação da terapia, estando relacionados ao abandono do tratamento e à suspensão médica, conforme relatos. Os sangramentos menores são eventos adversos previsíveis em qualquer terapia anticoagulante;²² porém, no presente estudo, sua incidência diminuiu consideravelmente ao longo dos trimestres. No que tange à dispepsia, sua ocorrência também se encontra descrita na literatura mediante o uso do dabigatrana, sendo associada à formulação farmacêutica desse medicamento.¹⁹ O pH gástrico afeta a solubilidade de alguns fármacos e, por consequência, sua absorção quando administrados por via oral.²³ No presente caso, o medicamento consiste de cápsulas de hidroxipropilmetilcelulose contendo em seu interior grânulos de ácido tartárico revestidos por etxilato de dabigatrana. O medicamento foi projetado para promover um microambiente ácido, favorecendo a dissolução e a absorção do anticoagulante independentemente de variações do pH gástrico.²⁴

A incidência de dispepsia, entretanto, foi menor entre os indivíduos com idade superior a 75 anos, o que pode salientar um mecanismo de proteção à mucosa gástrica decorrente de sua atrofia no idoso, com consequente elevação do pH local.²⁵

Os inibidores da bomba de prótons como o omeprazol são altamente prescritos para condições relacionadas ao aumento da acidez gástrica.²⁶ Há estudos que mostram a associação entre dabigatrana e agentes "gastroprotetores", não só inibidores da bomba de prótons como antagonistas de receptores H_2 para histamina.^{27,28} Essas associações terapêuticas também foram observadas no presente trabalho e podem explicar a redução da incidência de dispepsia.^{27,28} Entretanto, mudanças no pH gástrico podem alterar a solubilidade do fármaco, e inibidores da bomba de prótons têm se mostrado capazes de diminuir as concentrações séricas de dabigatrana, apesar da interação não ser considerada clinicamente significativa.²⁴ Aparentemente, tais associações não comprometeram a efetividade do anticoagulante no presente estudo, pois não foi registrado nenhum evento tromboembólico.

A síndrome dispéptica é esperada mediante o uso de antidiabéticos²⁹ e antiplaquetários, especialmente aqueles que diminuem a biossíntese de prostaglandinas.^{30,31} Talvez, em função disso, os pacientes em uso de tais medicamentos não tenham associado dispepsia ao uso de dabigatrana, assim como descrito por Sherid et al.³²

Tominaga et al.,³³ relataram a associação entre a alteração da atividade autonômica e sintomas de dispepsia concluindo que o Tofisopam, um inibidor de fosfodiesterase que eleva os níveis intracelulares de nucleotídeos cíclicos,³⁴ pode ser útil para pacientes com dispepsia funcional. Como betabloqueadores impedem a ativação de receptores adrenérgicos por agonistas endógenos, diminuindo os níveis citossólicos de nucleotídeos cíclicos,³⁵ podemos relacionar este mecanismo à maior prevalência de dispepsia observada em usuários desta classe de fármacos.

No presente estudo, a ocorrência de eventos adversos não parece ter influenciado a adesão à terapia anticoagulante. A literatura descreve que problemas emocionais como depressão podem estar associados à falta de adesão ao tratamento medicamentoso, e que os indivíduos do gênero masculino são menos propensos ao estresse e menos susceptíveis a alterações na saúde mental,³⁶ o que pode justificar o maior percentual de sujeitos aderentes ao tratamento quando comparado aos não aderentes dentre os homens. A literatura ainda reúne dados que indicam que, de modo geral, os pacientes mais velhos são menos aderentes ao tratamento medicamentoso.^{37,38} De fato, a proporção de pacientes aderentes foi superior à de não aderentes dentre os indivíduos com idade inferior a 75 anos. Mesmo sem elucidar como, a literatura ainda descreve que a dose do fármaco pode, também, impactar na adesão ao tratamento.³⁷ Neste estudo, nos nove primeiros meses de acompanhamento, o percentual daqueles que aderiram ao tratamento foi maior dentre os usuários de dabigatrana 110 mg. Entretanto, no quarto trimestre, o percentual de aderentes foi maior dentre os usuários da dose de 150 mg.

Como não houve nenhuma ocorrência de sangramento maior nem relatos de eventos tromboembólicos, o medicamento pode ser associado, respectivamente, à segurança e à efetividade.¹⁹

Conclusões

A dispepsia foi observada em uma frequência maior do que a esperada. A associação do dabigatrana com

medicamentos contendo fármacos protetores da mucosa gástrica parece explicar a redução da frequência deste evento adverso, enquanto o uso de betabloqueadores parece aumentá-la. Neste estudo, o dabigatrana se mostrou seguro e efetivo.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Almeida FVS, Scaramello CBV. Obtenção de dados: Martins LB. Análise e interpretação dos dados: Scaramello CBV. Análise estatística: Scaramello CBV. Redação do manuscrito: Scaramello CBV. Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Martins ILF, Silva RM.

Referências

- Moreira DA, Habib RG, Andalaft R, Moraes LR, Fragata C, Reyés CA, et al. Abordagem clínica da fibrilação atrial. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo*. 2008;18(3):205-20.
- Magalhães LP, Figueiredo MJ, Cintra FD, Saad EB, Kuniyishi RR, Teixeira RA, et al. II Diretrizes Brasileiras de fibrilação atrial. *Arq Bras Cardiol*. 2016;106(4Supl.2):1-22.
- Flato UA, Buhatem T, Merluzzi T, Bianco AC. Novos anticoagulantes em cuidados intensivos. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2010;23(1):68-77.
- Blommel ML, Blommel AL. Dabigatran etexilate: a novel oral direct thrombin inhibitor. *Am J Health Syst Pharm*. 2011;68(16):1506-19.
- Ebner T, Wagner K, Wiene W. Dabigatran acylglucuronide, the major human metabolite of dabigatran: in vitro formation, stability, and pharmacological activity. *Drug Metab Dispos*. 2010;38(9):1567-75.
- Ezekowitz MD, Nagarakanti R. Dabigatran in atrial fibrillation: pharmacology and clinical trials. *J Interv Card Electrophysiol*. 2011;32(3):173-80.
- Bendel SD, Bona R, Baker WL. Dabigatran: an oral direct thrombin inhibitor for use in atrial fibrillation. *Adv Ther*. 2011;28(6):460-72.
- Ganetsky M, Babu KM, Salhanick SD, Brown RS, Boyer EW. Dabigatran: review of pharmacology and management of bleeding complications of this novel oral anticoagulant. *J Med Toxicol*. 2011;7(4):281-7.
- Lombardino JG, Lowe JA 3rd. The role of the medicinal chemist in drug discovery - then and now. *Nat Rev Drug Discov*. 2004;3(10):853-62.
- Ferreira FG, Polli MC, Oshima-Franco Y, Fraceto LF. Fármacos: do desenvolvimento à retirada do mercado. *Revista Eletrônica de Farmácia*. 2009;6(1):14-24.
- Guido RV, Andricopulo AD, Oliva G. Planejamento de fármacos, biotecnologia e química medicinal: aplicações em doenças infecciosas. *Revista Estudos Avançados*. 2010;24(70):81-98.
- Brick VS, Hossne WS, Hossne RS. Clinical research on new drugs (Phase I). Profile of scientific publications: data from the pre-clinical phase and bioethical aspects. *Acta Cir Bras*. 2008;23(6):531-5.
- Obreli-Neto PR, Guidoni CM, Baldoni AO, Pilger D, Cruciol-Souza JM, Gaeti-Franco WP, et al. Effect of a 36-month pharmaceutical care program on pharmacotherapy adherence in elderly diabetic and hypertensive patients. *Int J Clin Pharm*. 2011;33(4):642-9.
- Rowe JW, Andres R, Tobin JD, Norris AH, Shock NW. The effect of age on creatinine clearance in men: a cross-sectional and longitudinal study. *J Gerontol*. 1976;31(2):155-63.
- Bressler R, Bahl JJ. Principles of drug therapy for the elderly patients. *Mayo Clin Proc*. 2003;78(12):1564-77.
- Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976;16(1):31-41.
- Shi S, Klotz U. Age-related changes in pharmacokinetics. *Curr Drug Metab*. 2011;12(7):601-10.
- Senoo K, Lane D, Lip GY. Stroke and bleeding risk in atrial fibrillation. *Korean Circ J*. 2014; 44 (5): 281-90.
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al; RE-LY steering committee and investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361(12):1139-51. Erratum in: *N Engl J Med*. 2010;363(19):1877.
- Aizenstein ML, Tomassi MH. Problemas relacionados a medicamentos; reações adversas a medicamentos e erros de medicação: a necessidade de uma padronização nas definições e classificações. *Rev Ciênc Farm Básica Apl*. 2011;32(2):169-73.
- Costa E, Giardini A, Savini M, Menditto E, Lehane E, Laosa O, et al. Interventional tools to improve medication adherence: review of literature. *Patient Prefer Adherence*. 2015;9:1303-14.
- Crowther MA, Warkentin TE. Bleeding risk and the management of bleeding complications in patients undergoing anticoagulant therapy: focus on new anticoagulant agents. *Blood*. 2008;111(10):4871-9.
- Bender AD. Effect of age on intestinal absorption: implications for drug absorption in the elderly. *J Am Geriatr Soc*. 1968;16(12):1331-9.
- Stangier J. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of the oral direct thrombin inhibitor dabigatran etexilate. *Clin Pharmacokinetics*. 2008;47(5):285-95.
- Campos MT, Monteiro JB, Ornelas AP. Fatores que afetam o consumo alimentar e a nutrição do idoso. *Rev Nutr*. 2000;13(3):157-65.
- Souza FC, Baptista TM, Marques EM, Barros RB, Scaramello CB. Omeprazole does not modulate pharmacokinetic of digoxin in patients with heart failure. *Int J Cardiol*. 2015;179:343-4.

Potencial Conflito de Interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo foi parcialmente financiado pela Comissão de Aperfeiçoamento de Ensino Superior – CAPES – mediante o fornecimento de bolsas de mestrado.

Vinculação Acadêmica

Este artigo é parte de dissertação de Mestrado de Luise Barros Martins pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Cardiovasculares da Universidade Federal Fluminense.

27. Chan EW, Lau WC, Leung WK, Mok MT, He Y, Tong TS, et al. Prevention of dabigatran-related gastrointestinal bleeding with gastroprotective agents: a population-based study. *Gastroenterology*. 2015;149(3):586-95.
28. He Y, Wong IC, Li X, Anand S, Leung WK, Siu CW, et al. The association between non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and gastrointestinal bleeding: a meta-analysis of observational studies. *Br J Clin Pharmacol*. 2016;82(1):285-300.
29. Smahelová A. [Dyspeptic syndrome associated with antidiabetic therapy]. *Vnitr Lek*. 2011;57(4):391-5.
30. Scheiman JM. Strategies to reduce the GI risks of antiplatelet therapy. *Rev Cardiovasc Med*. 2005;6 Suppl 4:S23-31.
31. Serebruany VL, Dinicolantonio JJ, Can MM, Pershukov IV, Kuliczowski W. Gastrointestinal adverse events after dual antiplatelet therapy: clopidogrel is safer than ticagrelor, but prasugrel data are lacking or inconclusive. *Cardiology*. 2013;126(1):35-40.
32. Sherid M, Sifuentes H, Sulaiman S, Samo S, Husein H, Tupper R, et al. Risk of gastrointestinal bleeding with dabigatran: a head-to-head comparative study with rivaroxaban. *Digestion*. 2014;90(2):137-46.
33. Tominaga K, Fujikawa Y, Tsumoto C, Kadouchi K, Tanaka F, Kamata N, et al. Disorder of autonomic nervous system and its vulnerability to external stimulation in functional dyspepsia. *J Clin Biochem Nutr*. 2016;58(2):161-5.
34. Murthy VS, Mangot AG. Psychiatric aspects of phosphodiesterases: an overview. *Indian J Pharmacol*. 2015;47(6):594-9.
35. Munabi NC, England RW, Edwards AK, Kitajewski AA, Tan QK, Weinstein A, et al. Propranolol targets hemangioma stem cells via cAMP and mitogen-activated protein kinase regulation. *Stem Cells Transl Med*. 2016;5(1):45-55.
36. Ciechanowski PS, Katon WJ, Russo JE, Walker EA. The patient-provider relationship: attachment theory and adherence to treatment in diabetes. *Am J Psychiatry*. 2001;158(1):29-35.
37. Griffith S. A review of the factors associated with patient compliance and the taking of prescribed medicines. *Br J Gen Pract*. 1990;40(332):114-6.
38. Gryfe CI, Gryfe BM. Drug therapy of the aged: the problem of compliance and the roles of physicians and pharmacists. *J Am Geriatr Soc*. 1984;32(4):301-7.