

Magali Ribeiro Jorge

Monitorização da Segurança dos Novos Anticoagulantes Orais na Prática Clínica

“Estudo de Série de Casos”

Dissertação para obtenção ao grau de Mestre em Farmacologia Aplicada sob a orientação da Professora Doutora Maria Margarida Castel-Branco e co-orientação do Professor Doutor Francisco Batel Marques e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Janeiro de 2014



UNIVERSIDADE DE COIMBRA



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Dissertação apresentada na Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra para a
obtenção do grau de Mestre em Farmacologia Aplicada
sob a orientação científica da Professora Doutora Maria Margarida Castel-Branco
e co-orientação científica do Professor Doutor Francisco Batel Marques.

A orientadora

Professora Doutora Maria Margarida Castel-Branco

O co-orientador

Professor Doutor Francisco Batel Marques

A mestranda

Magali Ribeiro Jorge

Por decisão pessoal da autora, a dissertação não segue o novo Acordo Ortográfico.

“O sucesso é a soma de pequenos esforços repetidos dia após dia”

Robert Collier

Agradecimentos

À Professora Doutora Maria Margarida Castel-Branco, minha orientadora, pelo dinamismo, disponibilidade e dedicação com que sempre me acolheu e orientou. Por todas as orientações e apoio na realização deste projecto.

Ao Professor Doutor Francisco Batel Marques, meu co-orientador, pela sugestão do tema e oportunidade proporcionada, pelo rigor científico e por todo o conhecimento e saber que me transmitiu.

Ao Professor Doutor Pedro Monteiro e restante equipa de investigação, pela receptividade demonstrada por este projecto e pelo apoio constante ao longo de toda a investigação.

Aos colaboradores do *Centre for Health Technology Assessment and Drug Research (CHAD)* e da Unidade de Farmacovigilância do Centro (UFC), na AIBILI, pela disponibilidade e pelas orientações.

Aos meus amigos, que tanto ouviram falar deste projecto, pela amizade, força e boa disposição.

À Lurdes, ao Miguel, à Teresa e ao Zé, por todo o apoio e carinho dado ao longo destes últimos cinco anos que conseguiram fazer com que cada fim-de-semana diminuísse as saudades de casa.

Ao Manel, pelo exemplo de força e coragem transmitida. Pelo carinho, pela motivação constante e por ter estado sempre presente nesta longa viagem.

Aos meus pais e restante família, pelo apoio incondicional e dedicação, por acreditarem em mim e incentivarem as minhas escolhas. Por estarem presentes não só nesta etapa final, mas ao longo de todo o meu percurso académico.

A todos, o meu sincero obrigada!

Resumo

Introdução

Os anticoagulantes fazem parte das principais classes de medicamentos associadas a incidentes que afectam a segurança do doente. De modo a ultrapassar as limitações existentes, principalmente as inerentes aos antagonistas da vitamina K, foram desenvolvidos, na última década, novos anticoagulantes orais.

Objectivo

Avaliar, na prática clínica, a segurança dos novos anticoagulantes orais, particularmente do dabigatrano, quando usados na prevenção do acidente vascular cerebral (AVC) e do embolismo sistémico em doentes adultos com fibrilhação auricular (FA) não-valvular: identificação da ocorrência de hemorragias e de eventos adversos de causa não hemorrágica, como anemias, alterações gastrointestinais, alterações hepáticas, acidentes vasculares cerebrais e morte.

Métodos

Análise retrospectiva dos dados clínicos dos doentes que participaram em dois ensaios clínicos de fase III no Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, no âmbito da terapêutica anticoagulante a longo prazo para prevenção do AVC e embolismo sistémico em doentes com FA não-valvular, e continuaram expostos após suspensão do tratamento “verum”. Terminados estes estudos experimentais, uns participantes ficaram expostos ao dabigatrano e outros à varfarina. Esta análise consistiu numa recolha de dados que foi efectuada a partir de três fontes diferentes: os relatórios das consultas externas dos doentes em questão; os relatórios provenientes de idas destes doentes ao serviço de urgência deste mesmo hospital; a informação recolhida aquando da consulta de seguimento destes doentes. Os indivíduos foram agrupados de acordo com o anticoagulante a que estiveram expostos. A recolha de dados abrangeu o período entre o fim de cada um dos ensaios clínicos e o dia 30 de Abril de 2014.

Resultados

Dos 140 doentes incluídos no estudo, 105 (75,0%) fizeram tratamento anticoagulante com dabigatrano e 35 (25,0%) com varfarina. No grupo que tomou dabigatrano, 17 (16,2%) doentes registaram eventos adversos, sendo os mais frequentes morte (3,8%), AVC isquémico (2,9%), dor abdominal (3,8%), epistaxe (2,9%) e anemia (2,9%); no grupo que tomou varfarina, 14 (40,0%) doentes registaram eventos adversos, sendo os mais frequentes morte (11,4%), dor abdominal (5,7%), epistaxe (8,6%), anemia (5,7%), hematuria (5,7%) e náuseas (5,7%). O presente estudo registou, para o grupo de doentes que recebeu tratamento com dabigatrano, uma ocorrência de eventos adversos inferior à verificada no principal ensaio clínico com o dabigatrano (estudo RE-LY). A frequência registada destes eventos revelou-se, no entanto, concordante com a informação descrita no resumo das características do medicamento (RCM) do dabigatrano, tendo inclusivamente alguns dos eventos adversos em estudo verificado uma frequência inferior. Relativamente ao grupo de doentes a tomar varfarina, apenas foi possível efectuar uma análise comparativa das frequências dos eventos adversos 'vómito', 'náuseas' e 'hemorragias', com a ocorrência destes dois últimos a verificar-se superior ao descrito no RCM deste medicamento.

Conclusões

Considerando os resultados obtidos a partir deste estudo, recomenda-se que os doentes a fazer terapêutica anticoagulante sejam intensivamente monitorizados na prática clínica. Sendo o dabigatrano um medicamento utilizado para a prevenção do AVC isquémico em doentes com FA não-valvular e tendo sido verificada a ocorrência de três acidentes vasculares cerebrais deste tipo no grupo de tratamento com este fármaco, os resultados sugerem um possível comprometimento da efectividade da terapêutica em condições reais. Deverão ser realizados novos estudos cujos resultados contribuam para aumentar a evidência disponível sobre a segurança destes medicamentos, nomeadamente a segurança a longo prazo.

Palavras-Chave

Anticoagulantes orais; dabigatrano; eventos adversos; monitorização clínica.

Abstract

Introduction

Anticoagulants have been identified as one of the major drug types associated with patient safety incidents. In order to ensure an improvement on the control over this limitation, mainly related with vitamin K agonists, novel oral anticoagulants were developed on the last decade.

Aims

Assess, in clinical practice, the novel oral anticoagulants safety, with focus on the role of dabigatran, a drug administered for the prevention of stroke and systemic embolism in adult patients with non-valvular atrial fibrillation: identification of bleeding occurrences and non-hemorrhagic adverse events such as anaemia, gastrointestinal disorders, hepatobiliary disorders, strokes and death.

Methods

Retrospective analysis of clinical data from patients enrolled in two Phase III clinical trials receiving a long-term anticoagulation therapy for the prevention of stroke and systemic embolism in patients with non-valvular atrial fibrillation, after 'verum' treatment was concluded. These patients were then divided in two groups to be exposed to different therapies: dabigatran and the other one warfarin. This analysis involved the collection of information from three main sources: the medical reports from this patients check-ups on CHUC external services; the reports from the emergency services of the same hospital, and the information obtained from follow-up visits. The subjects were grouped according to the anticoagulant that they were exposed. Collected data are regarding to the follow-up that was performed on the period between the end of each of the clinical trials and April 30th of 2014.

Results

In this study, 140 patients were included, from which 105 (75.0%) received anticoagulant therapy with dabigatran and 35 (25.0%) with warfarin. In the group of patients who took dabigatran, 17 (16.2%) patients experienced adverse events, being the most common death (3.8%), ischemic stroke (2.9%), abdominal pain (3.8%), epistaxis (2.9%) and anaemia (2.9%). In the group of patients who took warfarin, 14 (40.0%) patients experienced adverse events, being the most common death (11.4%), abdominal pain (5.7%), epistaxis (8.6%), anaemia (5.7%), haematuria (5.7%) and nausea (5.7%). Current study, involving patients the whom dabigatran was administrated, revealed a lower adverse events rate in comparison with the major clinical trial (RE-

LY), on which dabigatran was the subject of study. Although some of these events had reached a lower frequency than the described in the summary of product characteristics (SmPC) for dabigatran, it may be concluded that the overall frequency obtained for these events on the current study was according with SmPC. Regarding the patients the whom warfarin was administrated, it was only possible to make a comparison between the rate obtained from three adverse events (vomit, nausea and bleeding) with the information described in SmPC. Nausea and bleeding were the ones which the obtained rate was higher than the contained in SmPC.

Conclusions

Concerning the conclusions drawn from the current study, a deeper clinical program is recommended to assure a thorough monitoring of the patients on anticoagulant therapy with dabigatran or warfarin. Considering dabigatran as a drug indicated for the ischemic stroke prevention in patients with atrial fibrillation, the three ischemic stroke events observed on the current study for this drug suggests an eventual therapeutic efficacy failure under real conditions scenario. Further studies should be conducted in order to contribute to the increase of the availability of evidences on the safety of these drugs, including long-term safety.

Key-words

Oral anticoagulants; dabigatran; adverse events; clinical monitoring.

Índice

Preâmbulo.....	15
I. Introdução.....	19
I.1. Iatrogenia medicamentosa e saúde pública.....	19
I.2. Sistema Nacional de Farmacovigilância.....	22
I.2.1. Monitorização de reacções adversas.....	22
I.3. Segurança dos anticoagulantes	23
I.4. A nova geração de anticoagulantes	24
I.4.1. Dabigatrano etexilato	25
II. Objectivos.....	27
III. Material e Métodos.....	31
3.1. Tipo de estudo.....	33
3.2. Local do estudo	33
3.3. Selecção de doentes	33
3.4. Variáveis analisadas.....	34
3.5. Registo e análise dos dados.....	34
3.6. Metodologia.....	35
IV. Resultados	39
4.1. Caracterização da população.....	41
4.1.1. Caracterização sociodemográfica dos doentes que concluíram os dois ensaios clínicos	41
4.1.2. Caracterização sociodemográfica dos doentes em estudo	42
4.1.3. Caracterização das doenças concomitantes.....	45
4.1.4. Caracterização da medicação concomitante.....	45
4.1.5. Caracterização dos doentes de acordo com os ensaios clínicos que concluíram.....	47
4.1.6. Caracterização dos doentes de acordo com o tratamento anticoagulante recebido.....	49
4.2. Caracterização dos eventos adversos.....	51
4.3. Análise estatística.....	56
V. Discussão	61
VI. Conclusão.....	77
VII. Referências bibliográficas	83
VIII. Anexos.....	93

Lista de Abreviaturas

AAS	Ácido Acetilsalicílico
AIBILI	Associação para Investigação Biomédica e Inovação em Luz e Imagem
AIM	Autorização de Introdução no Mercado
AINE	Anti-Inflamatório Não Esteróide
AIT	Acidente Isquémico Transitório
AVC	Acidente Vascular Cerebral
BID	<i>Bis in die</i>
CHAD	<i>Centre for Health Technology Assessment and Drug Research</i>
CHUC	Centro Hospitalar Universitário de Coimbra
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
CPMP	<i>Committee for Proprietary Medicinal Products</i>
DGRM	Direcção de Gestão do Risco do Medicamento
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica
EAM	Enfarte Agudo do Miocárdio
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
FA	Fibrilhação Auricular
GL	Graus de Liberdade
HBP	Hiperplasia Benigna da Próstata
HTA	Hipertensão Arterial
HR	<i>Hazard Ratio</i>
IC	Intervalo de Confiança
ICC	Insuficiência Cardíaca Congestiva
INFARMED, I.P	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I. P.
INR	<i>International Normalized Ratio</i>
ISRS	Inibidores Selectivos da Recaptação da Serotonina
ISRSN	Inibidores Selectivos da Recaptação da Serotonina e da Noradrenalina
MedDRA	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
MHRA	<i>Medicines and Healthcare products Regulatory Agency</i>
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NPSA	<i>National Patient Safety Agency</i>
OMS	Organização Mundial de Saúde
PEM	<i>Prescription Event Monitoring</i>
RAM	Reacções Adversas a Medicamentos

RR	Risco Relativo
RPS	Relatório Periódico de Segurança
SmPC	<i>Summary of Product Characteristics</i>
SNF	Sistema Nacional de Farmacovigilância
SOC	<i>System Organ Class</i>
PRAC	<i>Pharmacovigilance Risk Assessment Committee</i>
PT	<i>Preferred Term</i>
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
TEV	Tromboembolismo Venoso
UFC	Unidade de Farmacovigilância do Centro
UIC	Unidade de Investigação Clínica
UMC	<i>Uppsala Monitoring Centre</i>

Índice de Esquemas

Esquema 1 - Fluxograma dos doentes envolvidos no estudo.....	38
Esquema 2 - Período de análise do presente estudo.....	39

Índice de Figuras

Figura 1 - Distribuição da série de doentes que concluiu os dois ensaios clínicos por sexo e idade.....	41
Figura 2 - Distribuição dos doentes que concluíram os dois ensaios clínicos por sexo.	41
Figura 3 - <i>Box-plot</i> da distribuição das idades dos doentes que concluíram os dois ensaios clínicos por sexo.	42
Figura 4 - Distribuição dos doentes por tratamento anticoagulante recebido.....	42
Figura 5 - Distribuição dos doentes em estudo por sexo e idade.	43
Figura 6 - Distribuição dos doentes em estudo por sexo.....	43
Figura 7 - <i>Box-plot</i> da distribuição das idades dos doentes em estudo por sexo.	44
Figura 8 - Distribuição das diferentes fontes onde foi efectuada a recolha de dados.....	44
Figura 9 - Distribuição dos doentes em estudo de acordo com o ensaio clínico que concluíram.....	47
Figura 10 - Frequência das idades dos doentes em estudo de acordo com o ensaio clínico que concluíram.	48
Figura 11 - Distribuição dos doentes em estudo por sexo e respectivo ensaio clínico.....	48
Figura 12 - <i>Box-plot</i> da frequência das idades dos doentes em estudo de acordo com o ensaio clínico que concluíram.	49
Figura 13 - Distribuição dos doentes em estudo de acordo com o tratamento anticoagulante recebido.....	49
Figura 14 - Frequência das idades dos doentes em estudo de acordo com o tratamento anticoagulante recebido.....	50
Figura 15 - Distribuição dos doentes em estudo por sexo e o respectivo tratamento anticoagulante.	50
Figura 16 - <i>Box-plot</i> das frequências das idades dos doentes em estudo de acordo com o tratamento anticoagulante recebido.....	51

Figura 17 - Distribuição absoluta dos eventos adversos ocorridos nos doentes em estudo de acordo com o tratamento anticoagulante recebido.	52
Figura 18 - Distribuição relativa dos eventos adversos ocorridos nos doentes em estudo de acordo com o tratamento anticoagulante recebido.	53
Figura 19 - Distribuição por classe de evento adverso ocorrido de acordo com o sexo dos doentes em estudo e tratamento anticoagulante recebido.	53
Figura 20 - Distribuição do tempo médio de latência por evento adverso de acordo com o tratamento anticoagulante recebido.	54
Figura 21 - Tempos médios de latência por classe de evento adverso de acordo com o tratamento anticoagulante recebido.	54
Figura 22 - Tempos médios de latência por classe de evento adverso de acordo com o sexo dos doentes em estudo e tratamento anticoagulante recebido.	55

Índice de Tabelas

Tabela 1 - Doenças concomitantes apresentadas pelos doentes de acordo com o grupo sistémico (SOC – <i>System Organ Class</i>).	45
Tabela 2 - Medicação concomitante apresentada pelos doentes de acordo com a sua classe terapêutica.....	46
Tabela 3 - Eventos adversos classificados por Termo Preferencial (PT- <i>Preferred Term</i>) segundo a terminologia MedDRA de acordo com o tratamento anticoagulante.	52
Tabela 4 - Proporção de hemorragias em doentes que receberam tratamento anticoagulante com dabigatrano e varfarina.	56
Tabela 5 - Proporção de distúrbios gastrointestinais em doentes que receberam tratamento anticoagulante com dabigatrano e varfarina.....	56
Tabela 6 - Proporção de anemias em doentes que receberam tratamento anticoagulante com dabigatrano e varfarina.	57
Tabela 7 - Proporção de alterações hepáticas em doentes que receberam tratamento anticoagulante com dabigatrano e varfarina.....	57
Tabela 8 - Proporção de acidentes vasculares cerebrais em doentes que receberam tratamento anticoagulante com dabigatrano e varfarina.....	57
Tabela 9 - Proporção de morte em doentes que receberam tratamento anticoagulante com dabigatrano e varfarina.	58
Tabela 10 - Resultado dos testes estatísticos efectuados de acordo com o evento adverso em estudo.....	59
Tabela 11 - Descrição dos eventos adversos em estudo de acordo com os estudos RE-LY e RE-LY ABLE.	67
Tabela 12 - Eventos adversos sistémicos classificados por grupo sistémico (SOC - <i>System Organ Class</i>) segundo a terminologia MedDRA, descritos no estudo e no RCM.	69

Preâmbulo

A fibrilhação auricular (FA) é uma arritmia supraventricular caracterizada pelo funcionamento descoordenado das aurículas, resultando na degradação da respectiva função mecânica e no conseqüente aumento do risco de eventos tromboembólicos, como o acidente vascular cerebral (AVC) isquémico.¹ A FA não-valvular – casos em que não existe doença reumática da válvula mitral, prótese valvular cardíaca ou reparação de válvula – é a disritmia mantida mais comum, aumentando em prevalência à medida que a idade avança.² Estima-se que 1%-2% da população sofra de FA, sendo expectável que estes valores aumentem com o envelhecimento da população.¹ A prevenção desta complicação é habitualmente feita através da anticoagulação oral.³

Até há pouco tempo, os antagonistas da vitamina K eram os únicos anticoagulantes disponíveis em apresentação oral e, por isso, eram amplamente utilizados em todo o mundo.⁴ No entanto, apesar de também possuírem utilização clínica e eficácia no tratamento e prevenção de fenómenos tromboembólicos, apresentam limitações muito importantes que impedem a sua utilização universal.⁵

Foram estas limitações que deram estímulo, após cerca de 50 anos de experiência clínica com a heparina e os antagonistas da vitamina K, a estudos e descobertas de novos fármacos anticoagulantes igualmente eficazes mas com uma melhor facilidade de utilização. Depois do primeiro inibidor directo da trombina, o ximelagatrano, ter sido retirado do mercado na Europa, em 2006, devido a toxicidade hepática,⁶ após cerca de 2 anos de comercialização em Portugal,⁷ vários anticoagulantes orais foram envolvidos em ensaios clínicos e aprovados para aplicação em diversos quadros clínicos, nomeadamente na FA não-valvular, na profilaxia do tromboembolismo venoso no pós-operatório de cirurgia ortopédica (artroplastia electiva total da anca e do joelho), na profilaxia secundária do tromboembolismo venoso e da embolia pulmonar e nas síndromes coronárias agudas.

A investigação farmacológica centrou-se no desenvolvimento de novas moléculas, não peptídicas, inibidoras de instantes fulcrais do sistema de coagulação – a trombina e o factor Xa – com padrões farmacodinâmico e farmacocinético previsíveis e consistentes e com administração por via oral. Assim, estes novos anticoagulantes orais constituem moléculas

com actividade anti-trombina directa – é o caso do dabigatrano – ou com actividade específica anti-factor Xa – é o caso do rivaroxabano, do apixabano e do edoxabano.

Todos estes novos fármacos foram avaliados em ensaios clínicos multicêntricos internacionais, envolvendo dezenas de países. Também o Centro Hospitalar Universitário de Coimbra (CHUC) esteve envolvido em dois ensaios de fase III com o dabigatrano – o estudo RE-LY^a – e com o edoxabano – o estudo ENGAGE AF-TIMI 48^b.

Com o presente estudo pretende-se contribuir para um melhor conhecimento do perfil de segurança dos novos anticoagulantes orais na prática clínica através da análise retrospectiva dos dados clínicos dos doentes que, tendo integrado estes estudos experimentais, tenham continuado expostos a terapêutica anticoagulante após suspensão do tratamento “verum”.

^a *The Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy.*

^b *Effective Anticoagulation with Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation-Thrombolysis in Myocardial Infarction Study 48.*

I. Introdução

I. Introdução

I.1. Iatrogenia medicamentosa e saúde pública

A utilização de um medicamento como instrumento de saúde comporta riscos médicos, sociais e económicos que devem ser ponderados face à magnitude dos benefícios esperados e tendo em conta as alternativas terapêuticas disponíveis.⁸ A introdução na prática clínica de medicamentos simultaneamente com maior eficácia e toxicidade veio tornar mais premente o problema da iatrogenia medicamentosa.

No seu âmbito mais lato, a doença iatrogénica é toda a doença que resulta da acção do médico e que se traduz por prejuízo ou agressão do doente. Pode assumir diversas formas: psicológica, diagnóstica, cirúrgica ou medicamentosa. Paradoxalmente, a doença iatrogénica medicamentosa pode não ter origem no médico (automedicação, medicamentos de venda livre) ou não estar causalmente ligada à administração de um medicamento (omissão da prescrição).⁹

Um evento adverso pode ser definido como qualquer ocorrência não desejável associada ao uso de um medicamento, podendo ou não estar relacionado com este. Exemplos de eventos adversos são sinais (ex.: resultado laboratorial anormal), sintomas ou doenças.^{10,11}

As reacções adversas determinadas pelo uso de medicamentos têm uma grande relevância na evolução clínica de doentes, sendo necessário o seu controlo no que se refere aos aspectos clínicos e económicos. Estas reacções são denominadas de adversas, sendo a definição adoptada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) a de “qualquer reacção a um medicamento, nociva e inesperada, que ocorreu com a dose normalmente utilizada no homem para profilaxia, diagnóstico, tratamento ou modificação de uma função fisiológica”.¹² Esta definição exclui falhas terapêuticas, envenenamentos acidentais ou intencionais (ex: overdose) e drogas de abuso. A definição deste tipo de reacções foi, entretanto, alterada pela Directiva 2010/84/EU do Parlamento Europeu e do Conselho de 15 de Dezembro pelo que, desde Julho de 2012, se entende reacção adversa medicamentosa como sendo toda a “reacção nociva e não intencional a um medicamento.”^{13,14}

As reacções adversas a medicamentos (RAM) representam apenas um dos diversos problemas relacionados com o uso dos medicamentos^{15,16} mas constituem uma das principais

causas de morbidade e mortalidade em cuidados de saúde.¹⁷ Estima-se que sejam responsáveis por um número considerável de admissões hospitalares (>5%),¹⁸⁻²⁰ ocorrendo ainda em cerca de 11% dos doentes hospitalizados,¹⁸ sendo esta a quinta causa mais frequente de morte hospitalar,^{19,21,22} acarretando um significativo aumento dos custos hospitalares.²³ Uma percentagem estimada em 50% é potencialmente prevenível.²²

A vigilância pós-comercialização revela-se fundamental para a monitorização contínua da segurança dos medicamentos comercializados.²⁴ Esta situação deve-se às limitações de informação existente no momento da atribuição da Autorização de Introdução no Mercado (AIM), que se fundamenta em ensaios clínicos realizados na fase de pré-comercialização. A detecção de RAMs durante a investigação pré-comercial dos medicamentos é limitada pelo baixo valor preditivo dos estudos de toxicidade animal e pela falta de representatividade dos ensaios clínicos.⁸ Tal é particularmente relevante para RAMs com longos tempos de latência ou associadas ao uso prolongado de um medicamento, para RAMs graves e inesperadas mas raras, para RAMs que resultem de interações farmacológicas e para RAMs que ponham em risco apenas determinado grupo de doentes.^{25,26}

Os ensaios clínicos de fase II e III produzem informação limitada sobre o perfil de segurança do medicamento,²⁷ pois estes avaliam populações específicas, durante um período de tempo limitado, podendo esta situação por si só representar um risco acrescido de RAM após AIM,²⁸ sendo que habitualmente só se diagnosticam as RAMs mais frequentes, que podem não ser as clinicamente mais relevantes.⁹

De facto, o ambiente experimental é significativamente diferente do ambiente real em que o medicamento vai ser utilizado. Não existindo nenhum método 100% eficaz para a detecção de RAMs raras e que ocorram a longo prazo antes da entrada do medicamento no mercado, os estudos pós-comercialização, através dos métodos de farmacovigilância, assumem um papel crucial na segurança do medicamento e protecção do doente e da saúde pública. Por se enquadrarem na prática clínica, estes estudos apresentam informação mais robusta, gerando evidência que confirmará ou não o perfil de segurança do medicamento.^{11,29}

Muitos exemplos de doença iatrogénica poderiam ser apontados, mas o de maior impacto surgiu em 1961: a focomelia do recém-nascido em mulheres que tomaram talidomida.³⁰ A utilização deste hipnótico não barbitúrico provocou milhares de casos de malformações congénitas, centenas de mortes neonatais e um número indeterminável de abortos espontâneos em 49 países, entre 1958 e 1962.³⁰ Face a esta pandemia iatrogénica a OMS desenvolveu um projecto-piloto de investigação e monitorização internacional de detecção de reacções adversas a medicamentos – o Programa Internacional para a

Monitorização de Medicamentos – e definiu a farmacovigilância – um conjunto de procedimentos de detecção, registo e avaliação das reacções adversas, com o objectivo de determinar a sua incidência, gravidade e nexos de causalidade com os medicamentos, baseados no estudo sistemático e multidisciplinar dos efeitos dos medicamentos – como sendo uma prioridade para a saúde no mundo.¹²

Para gerir e coordenar este programa, foi criado um Centro Internacional para a Monitorização de Medicamentos, actualmente designado por *Uppsala Monitoring Centre* (UMC), que tem como principais funções a recolha sistemática e avaliação dos dados de segurança e efectividade provenientes dos programas nacionais de farmacovigilância dos países membros, nos quais se inclui Portugal, bem como o desenvolvimento de instrumentos e sistemas de classificação necessários ao estudo dos padrões de utilização de medicamentos e do seu impacto na saúde pública. Para que o programa se tornasse operacional e efectivo, foi desenvolvida uma ficha comum de notificação de reacções adversas, foram formuladas orientações, foram adoptadas terminologias e classificações comuns e foram criados sistemas compatíveis para a transmissão de informação de farmacovigilância entre os vários países.³¹ Este projecto levou assim ao surgimento dos diferentes sistemas de farmacovigilância que ainda hoje vigoram em todo o mundo e que, em Portugal, é regulado pela Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I. P. (INFARMED, I.P).

Com o intuito de proteger e promover a saúde pública na União Europeia, em 1995 foi criada a Agência Europeia do Medicamento (EMA - *European Medicines Agency*). Esta Agência, sediada em Londres, efectua a avaliação científica e supervisão dos medicamentos autorizados na União Europeia, aconselhando as autoridades competentes acerca das medidas necessárias para minimizar o risco associado ao uso dos medicamentos, em particular através da coordenação e monitorização do processo de implementação das obrigações legais de farmacovigilância. Como tal, o comité científico do CPMP (*Committee for Proprietary Medicinal Products*) criou um grupo europeu de trabalho para a farmacovigilância, o *Pharmacovigilance Working Party*, actualmente designado por *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC), com o intuito de promover a comunicação de informação de segurança entre estados membros.

As décadas de 60 e 70 do século XX constituíram, desta forma, um período fulcral para o desenvolvimento metodológico e conceptual no âmbito da epidemiologia das reacções adversas a medicamentos e da sua vigilância.

1.2. Sistema Nacional de Farmacovigilância

Somente após a entrada de Portugal para a Comunidade Económica Europeia, em 1986, foram criadas condições para a criação de um Sistema Nacional de Farmacovigilância (SNF). Em 1992 foi criado o SNF que, na sua primeira fase, recolhia a informação proveniente dos titulares de AIM no mercado, dos médicos prescritores, os quais, em meio hospitalar, se articulariam com os respectivos serviços farmacêuticos.³² A partir do ano de 2000 assistiu-se à descentralização do SNF, passando este a integrar quatro Unidades Regionais de Farmacovigilância com autonomia de funcionamento mas sob a coordenação da Direcção de Gestão do Risco do Medicamento (DGRM) do INFARMED, I.P – Unidade do Norte, Unidade do Centro, Unidade de Lisboa e Vale do Tejo e Unidade do Sul.³³

O objectivo da DGRM é o de recolher, avaliar e divulgar a informação sobre as suspeitas de RAM; identificar os efeitos indesejáveis desconhecidos ou raros; quantificar o risco desses efeitos associados ao uso de determinados fármacos; identificar factores de risco e mecanismos subjacentes aos efeitos indesejáveis; informar e educar os profissionais da saúde. O departamento exerce vigilância de ensaios clínicos através da colheita, registo e avaliação dos acontecimentos adversos ocorridos durante os mesmos e analisa a existência de relações de causalidade entre os medicamentos e as reacções ocorridas para, desta forma, assegurar a identificação precoce dos problemas de segurança que possam ocorrer com a utilização de medicamentos.³⁴

1.2.1. Monitorização de reacções adversas

A aprovação de uma AIM indica que a utilização do medicamento está associada a um balanço benefício-risco aceitável, com base em estudos farmacotoxicológicos e ensaios clínicos. A falta de representatividade destes estudos pré-comerciais, em particular o reduzido tamanho e duração dos ensaios clínicos, bem como o rigoroso controlo e selecção dos doentes, dificultam a detecção de reacções adversas.

O conhecimento do perfil de segurança do medicamento no momento da sua aprovação é parcelar e enviesado, pelo que a vigilância pós-comercialização ("*Postmarketing Surveillance*") se revela fundamental para uma avaliação efectiva do balanço benefício-risco da utilização do medicamento. Ambas as fases pré- e pós-comercial são fonte de informação de

segurança farmacológica. No entanto, pelas condicionantes dos estudos pré-comerciais, a farmacovigilância adquire maior ênfase na prática clínica.⁸

A farmacovigilância utiliza diversos métodos e procedimentos de identificação, investigação e quantificação dos problemas de segurança do uso de medicamentos: métodos geradores de hipóteses (notificações espontâneas³⁵ e publicação de casos na literatura)⁹; métodos geradores e verificadores de hipóteses (monitorização de prescrição-evento)³⁶ e métodos verificadores de hipóteses (estudos de coorte, estudos de caso-controlo e ensaios clínicos)³⁷. Estes métodos e procedimentos permitem identificar, caracterizar e quantificar os problemas de segurança associados ao consumo do medicamento, que, devido às limitações dos ensaios clínicos, na fase pré-comercialização, não foram possíveis de identificar.

1.3. Segurança dos anticoagulantes

Os anticoagulantes fazem parte das principais classes de medicamentos associadas a incidentes que afectam a segurança do doente^{38,39} e é considerada, na Inglaterra, uma das classes mais associadas a erros de medicação fatais.⁴⁰ Está também identificada como sendo a classe de medicamentos mais frequentemente reconhecida como causa de danos passíveis de prevenção (cerca de 4%) e de internamento hospitalar.^{21,40,41}

Segundo a Agência Nacional de Segurança do Doente do Reino Unido (NPSA - *National Patient Safety Agency*), sediada em Londres, entre 1990 e 2002 ocorreram, no Reino Unido, 600 casos de dano em doentes relacionados com o uso de anticoagulantes. Foram registadas 120 mortes no mesmo período de tempo, estando 77% associadas ao uso de varfarina e 23% ao uso de heparina.⁴⁰

Os anticoagulantes, nomeadamente os antagonistas da vitamina K, embora consagrados pelo uso, têm apresentado importantes limitações, bem conhecidas de todos, como uma farmacocinética e uma farmacodinâmica pouco previsíveis, um início de acção lento, uma janela terapêutica estreita, múltiplas interacções com outros fármacos e alimentos e uma considerável variabilidade, quer inter-individual quer intra-individual, na relação entre a dose administrada e o respectivo efeito anticoagulante.⁴²

No entanto, os ensaios clínicos e os estudos pós-comercialização mostram que os problemas de segurança não se limitam aos antagonistas da vitamina K e às heparinas. Os novos anticoagulantes apresentam também riscos muito significativos, nomeadamente, a ocorrência de grandes eventos hemorrágicos.⁴³⁻⁴⁵

I.4. A nova geração de anticoagulantes

O anticoagulante ideal deve ter um regime posológico simples, a sua eficácia não deve ser influenciada pelas características do doente, não deve interagir significativamente com os alimentos e outros fármacos, a relação dose-efeito deve ser previsível, o início de acção deve ser rápido e a monitorização laboratorial por rotina não deve ser necessária.⁴⁶

Esta procura do anticoagulante ideal levou ao desenvolvimento de novos anticoagulantes orais. Na última década, foram desenvolvidas duas classes de novos anticoagulantes orais: os inibidores directos da trombina e os inibidores do factor Xa.^{47,48} Os inibidores directos da trombina actuam directamente sobre a trombina, inibindo tanto a trombina livre como a trombina ligada à fibrina,⁴⁹ enquanto os inibidores directos do factor Xa catalisam a clivagem da protrombina em trombina.⁵⁰

A trombina e o factor Xa transformaram-se, assim, em alvos terapêuticos, e várias são as moléculas em investigação, algumas das quais já chegaram ao mercado farmacêutico. Três fármacos viram concluída com êxito a fase de investigação conduzida para provar a sua eficácia na prevenção de eventos tromboembólicos em doentes com FA não-valvular: o dabigatrano (Pradaxa[®], da Boehringer Ingelheim) testado no estudo RE-LY,⁵¹ o rivaroxabano (Xarelto[®], da Bayer Pharma A.G.) testado no estudo ROCKET-AF,^{52c} e o apixabano (Eliquis[®], da Bristol-Myers Squibb / Pfizer EEIG) testado nos estudos ARISTOTLE^{53d} e AVERROES.^{54e} Os três representam um notável passo em frente na procura de soluções alternativas à clássica varfarina.

Todos estes três fármacos têm autorização regulamentar nos EUA e na Europa para a profilaxia do AVC em doentes adultos com FA não-valvular.^{43,44,55-58} Um quarto fármaco inibidor do factor Xa, o edoxabano, da Daiichi-Sankyo, terminou recentemente os seus ensaios clínicos de fase III – ENGAGE AF-TIMI 48⁵⁹ e HOKUSAI-VTE^{60f} – em doentes com FA não-valvular. Outras indicações que têm sido investigadas são a profilaxia do

^c *The Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation.*

^d *Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation.*

^e *Apixaban Versus Acetylsalicylic Acid to Prevent Stroke in Atrial Fibrillation Patients Who Have Failed or Are Unsuitable for Vitamin K Antagonist Treatment.*

^f *Edoxaban for the Treatment of Acute Symptomatic Venous Thromboembolism.*

tromboembolismo venoso (TEV) agudo, a anticoagulação a longo prazo para a FA e as síndromes coronárias agudas.⁶¹

Tendo em consideração a metodologia utilizada no presente trabalho de investigação, apenas o dabigatrano será objecto de análise nesta Introdução.

1.4.1. Dabigatrano etexilato

O dabigatrano etexilato é um pró-fármaco sem actividade farmacológica. A forma activa, resultante da sua hidrólise por acção de esterases, é o dabigatrano (beta-alanina N-[[2-[[[4 (aminoiminometil) fenil] amino] metil]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il] carbonil]-N-2-piridinil), um inibidor directo, reversível e competitivo da trombina.⁶²

A biodisponibilidade absoluta do dabigatrano após administração oral é de aproximadamente 6,5%.^{62,63} O dabigatrano é melhor absorvido em meio ácido pelo que, para prevenir possíveis inconsistências na absorção gastrointestinal, foi desenvolvida uma formulação com um núcleo de ácido tartárico.⁶⁴ Desta forma, o microambiente ácido gerado aumenta a dissolução e absorção do fármaco, tornando-a independente de possíveis variações no pH gástrico.⁶⁵ No entanto, este núcleo de ácido tartárico é, provavelmente, o causador de alguns efeitos adversos gastrointestinais.⁶⁴

Com um perfil farmacocinético caracterizado pelo aumento rápido da concentração plasmática – $C_{m\acute{a}x}$ alcançada 0,5 a 2 horas após administração – e uma semi-vida de 8 horas em dose única e de 12-14 horas em administração crónica⁶⁶, o dabigatrano atinge o estado de equilíbrio ao fim de 3 dias. Circula no plasma com uma baixa ligação às proteínas (35%) e não é metabolizado pelo citocromo P450, o que diminui muito o risco de interacções medicamentosas.⁶³

O dabigatrano é predominantemente eliminado pelo rim, mais de 80% sob a forma inalterada, a uma taxa aproximada de 100 ml/min,⁶² estando, portanto, contra-indicado nos doentes com insuficiência renal moderada a grave.⁶¹ O restante é excretado por via biliar. É substrato do transportador de efluxo glicoproteína P, motivo pelo qual podem ocorrer algumas interacções medicamentosas com fármacos inibidores deste transportador (amiodarona, verapamilo, claritromicina, quinidina e cetoconazol, entre outros), com consequente aumento das concentrações plasmáticas de dabigatrano, e com fármacos indutores da glicoproteína (rifampicina, carbamazepina, fenitoína e hipericão, entre outros), com redução da sua concentração plasmática.⁴⁴

II. Objetivos

O presente trabalho teve como objectivo geral avaliar a segurança dos novos anticoagulantes orais, particularmente do dabigatrano, na prevenção do AVC e embolismo sistémico em doentes adultos com FA não-valvular, na prática clínica corrente.

Objectivo primário: identificar a ocorrência de hemorragias.

Objectivo secundário: identificar outros eventos adversos de causa não hemorrágica – anemias, alterações gastrointestinais, alterações hepáticas, acidentes vasculares cerebrais e morte.

III. Material e Métodos

3.1. Tipo de estudo

Considerando a natureza descritiva dos objectivos definidos recorreu-se a um estudo de série de casos, tendo os doentes de cada série em comum a terapêutica anticoagulante (dabigatrano ou varfarina).

Trata-se de um estudo observacional retrospectivo descritivo cuja recolha de dados abrangeu o período entre o fim de cada um dos ensaios clínicos (RE-LY e ENGAGE AF-TIMI 48) e o dia 30 de Abril de 2014.

3.2. Local do estudo

Este estudo incluiu, numa fase inicial, e mediante submissão prévia à aprovação pela Comissão de Ética da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, a recolha de dados cedidos pelo Serviço de Cardiologia do CHUC, sob a direcção da Unidade de Investigação Clínica (UIC). Posteriormente teve lugar na Associação para Investigação Biomédica e Inovação em Luz e Imagem (AIBILI) a construção da respectiva base de dados para tratamento estatístico da informação clínica recolhida.

3.3. Selecção de doentes

A amostra deste estudo foi obtida através da listagem de doentes que participaram e concluíram os dois ensaios clínicos que se realizaram neste local: o RE-LY e o ENGAGE AF-TIMI 48.

O estudo RE-LY foi um ensaio clínico prospectivo, multicêntrico, com grupos paralelos, de não inferioridade, que comparou a eficácia e a segurança de duas doses de dabigatrano, em ocultação, com varfarina, em aberto, na prevenção do AVC e da embolia periférica em doentes com FA não-valvular. O estudo ENGAGE AF-TIMI 48 foi um ensaio clínico prospectivo, multicêntrico, com grupos paralelos, de não inferioridade, que comparou a eficácia e a segurança de duas doses de edoxabano com varfarina, em dupla ocultação, na prevenção do AVC e da embolia periférica em doentes com FA não-valvular.

3.4. Variáveis analisadas

As variáveis que constavam nos registos clínicos dos doentes e analisadas no presente estudo foram:

<i>Idade</i>	número de anos do doente à data do evento adverso
<i>Género</i>	sexo do doente
<i>Diagnóstico</i>	patologias registadas no processo clínico do doente
<i>Medicação</i>	medicamentos que o doente tomava à data do evento adverso
<i>Tempo de latência</i>	período de tempo entre o fim do ensaio clínico e a manifestação clínica do evento adverso
<i>Histórico Clínico</i>	antecedentes pessoais e co-morbilidades que constavam no processo clínico do doente
<i>Evento Adverso</i>	ocorrência do evento adverso no doente
<i>Desfecho clínico</i>	resultado da situação clínica ocorrida

3.5. Registo e análise dos dados

O tratamento de dados realizou-se por intermédio do *software* estatístico SPSS® (*Statistical Package for the Social Sciences*) versão 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) e com o Microsoft Office Excel® 2010 (Microsoft Corporation, Santa Rosa, CA, USA).

A estatística descritiva consistiu na determinação da distribuição de frequências (absoluta e relativa), no cálculo das medidas de tendência central (média e mediana) e de dispersão (desvio padrão). A nível da estatística inferencial foi utilizado o Teste de Ajustamento do Qui-quadrado e o Teste de Fisher.

Os eventos adversos registados foram classificados segundo os termos do dicionário MedDRA® (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*) versão 16.1 (Maintenance and Support Services Organization (MSSO), McLean, VA, USA).

3.6. Metodologia

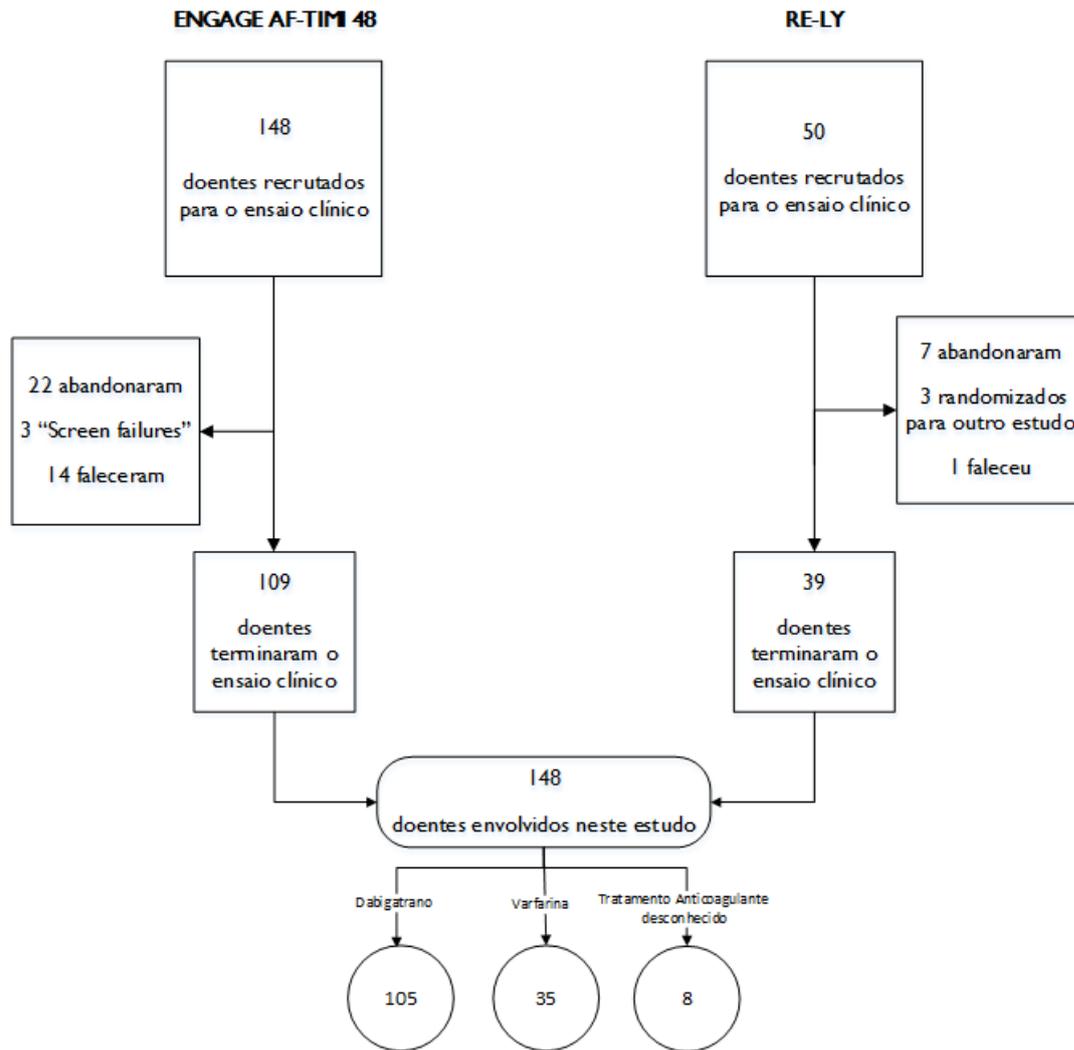
Na investigação da prevenção do AVC e embolismo sistémico em doentes com FA não-valvular foram realizados diversos ensaios clínicos. De entre estes, o CHUC participou em dois ensaios clínicos de fase III no âmbito da terapêutica anticoagulante a longo prazo, com o recrutamento de 198 doentes com um diagnóstico bem estabelecido de FA não-valvular e com, pelo menos, um outro factor de risco para AVC.

Com o presente estudo realizou-se uma análise retrospectiva a análise dos dados clínicos dos doentes que, tendo integrado os estudos experimentais supramencionados, continuaram expostos após suspensão do tratamento “verum”.

Após o estudo RE-LY, que comparou o dabigatrano com a varfarina, uns doentes ficaram a fazer terapêutica anticoagulante com varfarina e outros com dabigatrano; após o estudo ENGAGE AF-TIMI 48, que comparou o edoxabano com a varfarina, a maioria dos doentes ficou a fazer terapêutica anticoagulante com dabigatrano e alguns, por razões clínicas, com varfarina.

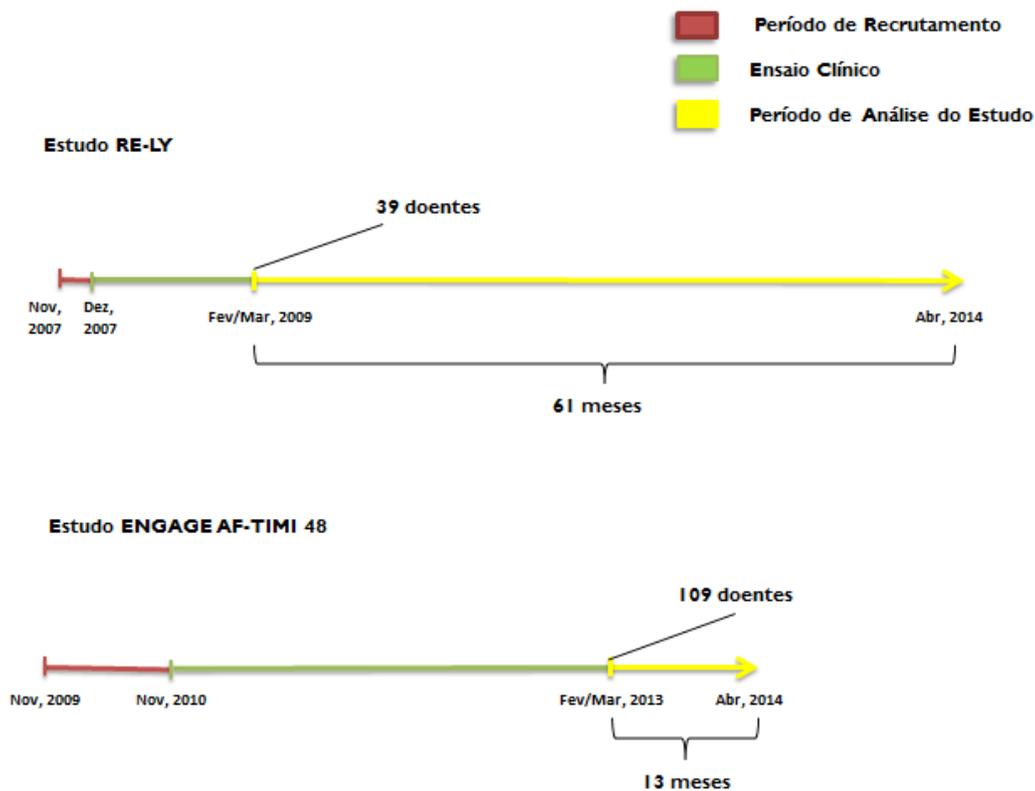
O CHUC recrutou inicialmente 50 e 148 doentes para os ensaios clínicos RE-LY e ENGAGE AF-TIMI 48, respectivamente. Dos 50 doentes do ensaio clínico RE-LY: 7 abandonaram o ensaio a meio, 3 foram randomizados para outro estudo e 1 faleceu durante o ensaio. Dos 148 doentes do ensaio clínico ENGAGE AF-TIMI 48: 22 abandonaram o ensaio antes de este terminar, 14 faleceram durante o ensaio e 3 foram considerados “Screen Failures”. Consequentemente, 39 doentes terminaram o ensaio clínico RE-LY e 109 terminaram o ensaio clínico ENGAGE AF-TIMI 48. No total, foram integrados no presente estudo 148 doentes (esquema I).

Desta série de 148 doentes, 105 receberam tratamento anticoagulante com dabigatrano, 35 com varfarina e 8 não tinham uma terapêutica anticoagulante conhecida (aquando da ocorrência do evento adverso e nos restantes processos clínicos não constava qual o tratamento anticoagulante que estariam a fazer).



Esquema I - Fluxograma dos doentes envolvidos no estudo.

O estudo RE-LY iniciou-se no ano de 2007 e terminou em 2009. O estudo ENGAGE AF-TIMI 48 teve início no fim do ano de 2009 e início de 2010 e terminou em 2013. O presente estudo teve como objecto os 61 e 13 meses posteriores ao término dos ensaios clínicos RE-LY e ENGAGE AF-TIMI 48, respectivamente, numa análise retrospectiva dos dados clínicos dos doentes envolvidos, a fim de sinalizar eventuais problemas de segurança ocorridos durante essa fase (esquema 2).



Esquema 2 - Período de análise do presente estudo.

Esta análise retrospectiva consistiu numa recolha de dados que foi efectuada a partir de três fontes diferentes: os relatórios das consultas externas dos doentes em questão no CHUC; os relatórios provenientes de idas destes doentes ao serviço de urgência deste mesmo hospital; e a informação recolhida aquando da consulta de seguimento, isto é, a consulta realizada um mês após o término do ensaio clínico.

Procurou-se informação relativa à ocorrência de hemorragias *major* e *minor* e outros eventos adversos de causa não hemorrágica – anemias, distúrbios gastrointestinais, alterações hepáticas, acidentes vasculares cerebrais e morte.

Estes doentes foram, retrospectivamente, agrupados de acordo com o anticoagulante a que estiveram expostos. A série de 148 doentes foi desta forma dividida em três grupos: a) doentes que tomavam dabigatrano, b) doentes que tomavam varfarina e c) doentes com terapêutica anticoagulante desconhecida.

Foram também procuradas informações acerca de doentes que poderiam estar a tomar os dois anticoagulantes, concomitantemente, mas nenhum caso foi encontrado.

IV. Resultados

4.1. Caracterização da população

4.1.1. Caracterização sociodemográfica dos doentes que concluíram os dois ensaios clínicos

Os 148 doentes inicialmente incluídos no estudo apresentam uma média de idades de $77,2 \pm 8,4$ anos, num intervalo compreendido entre os 48 e os 93 anos de idade. No que respeita à distribuição por sexos, 60 (40,5%) são mulheres e 88 (59,5%) são homens (figuras 1 e 2).

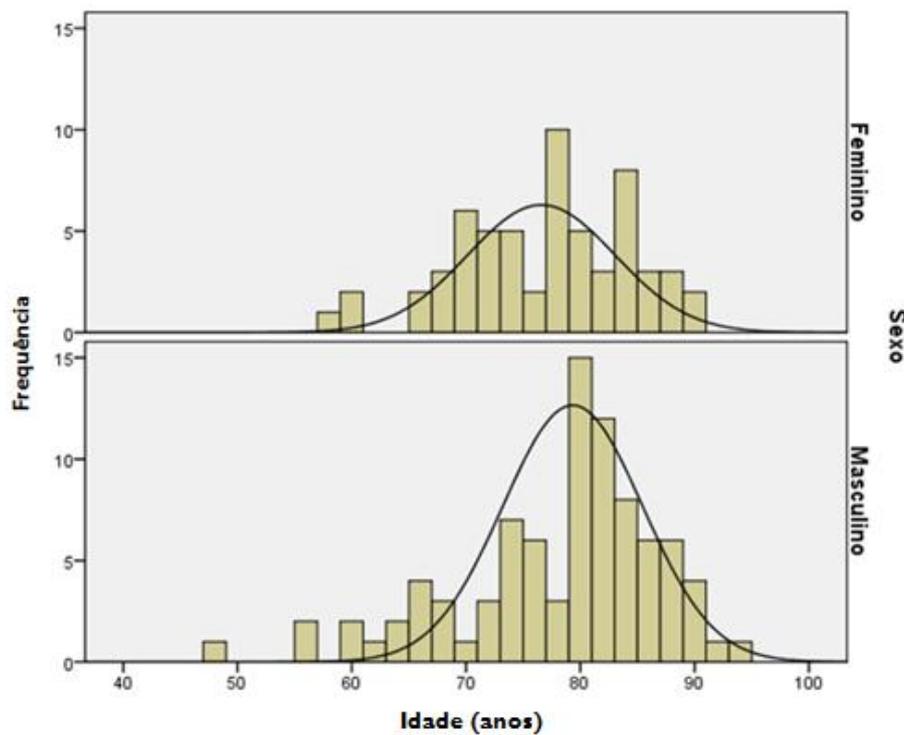


Figura 1 - Distribuição da série de doentes que concluiu os dois ensaios clínicos por sexo e idade.

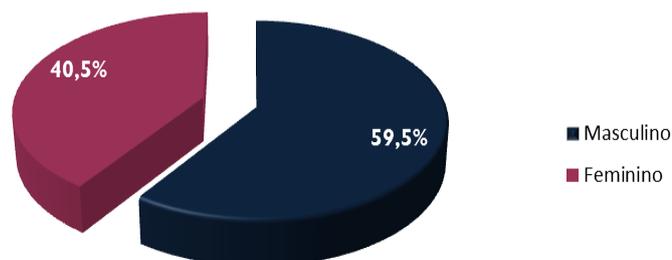


Figura 2 - Distribuição dos doentes que concluíram os dois ensaios clínicos por sexo.

Os doentes do sexo feminino apresentam uma média de idades de $76,4 \pm 7,6$ anos, uma mediana de 77 anos, num intervalo de 58 a 90 anos de idade; os doentes do sexo masculino apresentam uma média de idades de $77,7 \pm 8,9$ anos, uma mediana de 80 anos, num intervalo de 48 a 93 anos (figura 3).

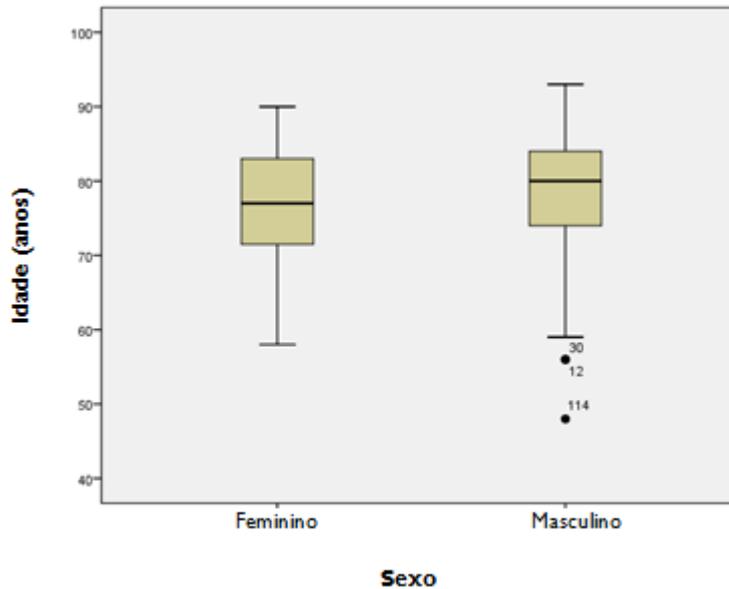


Figura 3 - Box-plot da distribuição das idades dos doentes que concluíram os dois ensaios clínicos por sexo.

4.1.2. Caracterização sociodemográfica dos doentes em estudo

Dos 148 doentes iniciais, 105 (70,9%) receberam tratamento anticoagulante com dabigatrano, 35 (23,7%) com varfarina e 8 (5,4%) receberam tratamento anticoagulante desconhecido (figura 4). O grupo de doentes que recebeu tratamento anticoagulante desconhecido não será, a partir deste instante, incluído na amostra de doentes deste estudo.

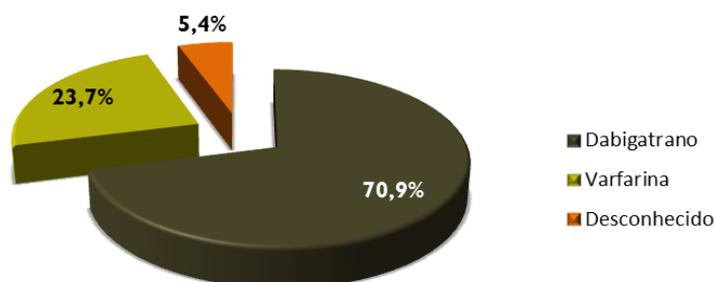


Figura 4 - Distribuição dos doentes por tratamento anticoagulante recebido.

Os 140 doentes em estudo apresentam uma média de idades de $77,0 \pm 8,4$ anos, num intervalo entre 48 e 92 anos de idade. Dos 140 doentes, 59 (42,1%) são mulheres e 81 (57,9%) são homens (figuras 5 e 6).

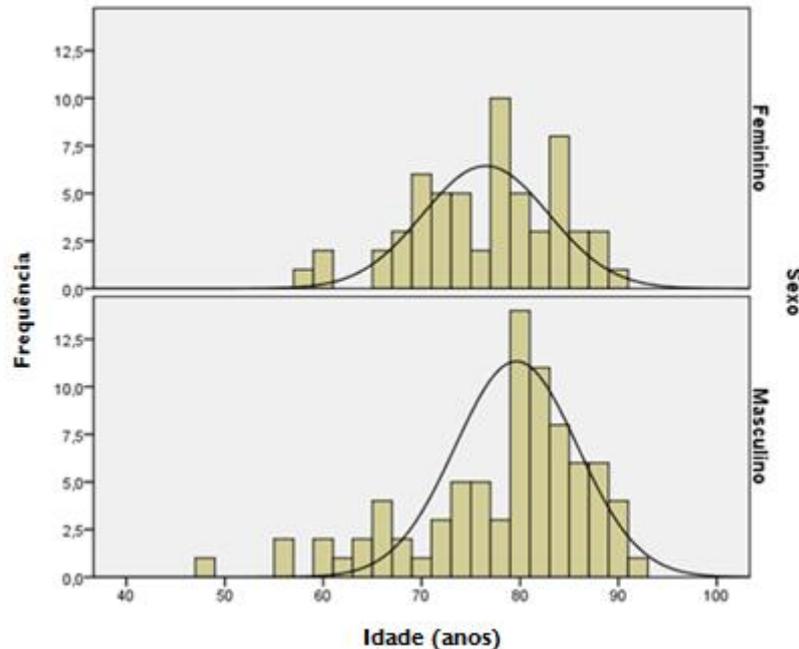


Figura 5 - Distribuição dos doentes em estudo por sexo e idade.

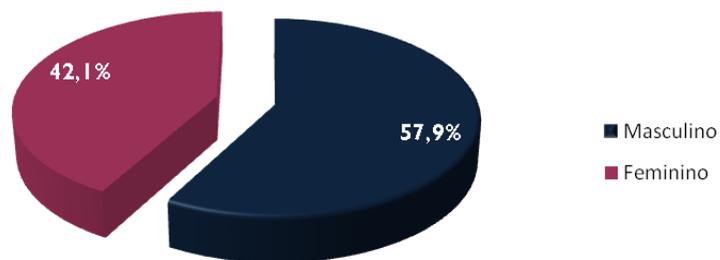


Figura 6 - Distribuição dos doentes em estudo por sexo.

Os doentes do sexo feminino apresentam uma média de idades de $76,2 \pm 7,4$ anos, uma mediana de 77 anos, num intervalo de 58 a 90 anos de idade; os doentes do sexo masculino apresentam uma média de idades de $77,7 \pm 9,0$ anos, uma mediana de 80 anos, num intervalo de 48 a 92 anos (figura 7).

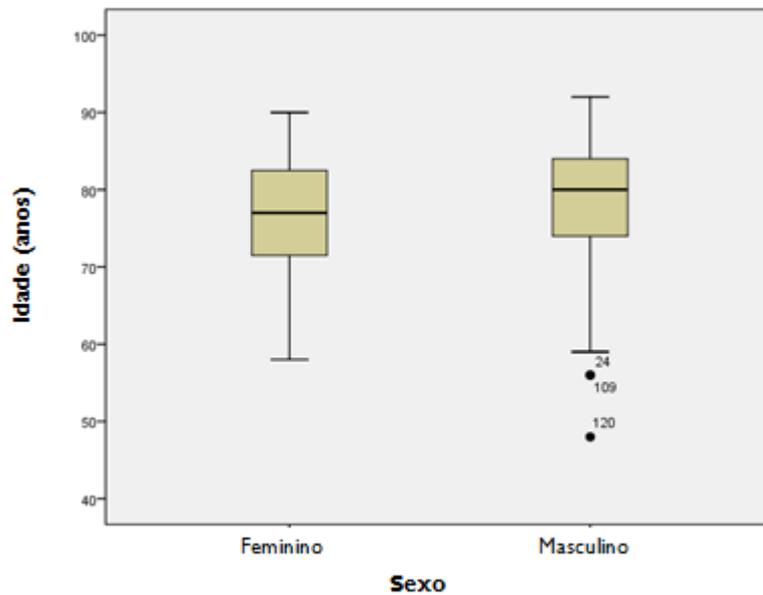


Figura 7 - Box-plot da distribuição das idades dos doentes em estudo por sexo.

Dos eventos adversos em estudo foram encontrados 35 (85,4%) nos relatórios provenientes do serviço de urgência do CHUC, 2 (4,9%) nos relatórios das consultas externas deste mesmo hospital e 1 (2,4%) na consulta de seguimento. A própria base de dados que permite a pesquisa dos relatórios provenientes do serviço de urgência possibilita aceder a informações sobre o óbito do doente caso este tenha ocorrido naquela instituição. Consequentemente, esta base de dados permitiu confirmar a ocorrência de morte em 3 (7,3%) doentes (figura 8).

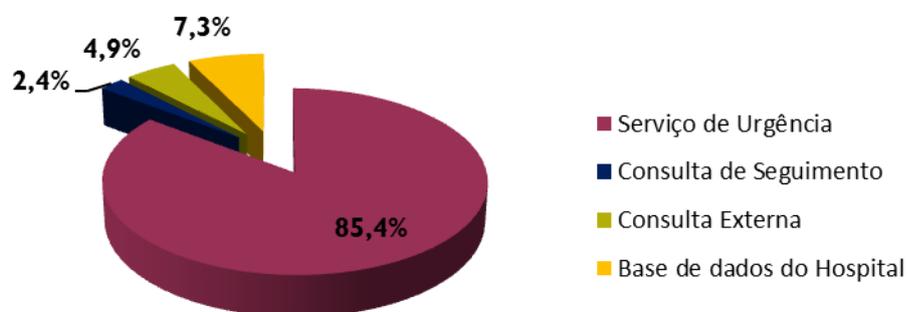


Figura 8 - Distribuição das diferentes fontes onde foi efectuada a recolha de dados.

4.1.3. Caracterização das doenças concomitantes

As doenças concomitantes apresentadas pelos doentes em estudo, à data da ocorrência do evento adverso, estão na tabela I classificadas e agrupadas por classe de sistemas de órgãos (SOC – *System Organ Class*) de acordo a terminologia MedDRA. As doenças concomitantes mais frequentes pertencem aos grupos SOC “Doenças cardíacas” ($n=29$; 30,2%), “Vasculopatias” ($n=22$; 22,9%) e “Doenças do metabolismo e da nutrição” ($n=10$; 10,4%). Estes três grupos sistémicos juntos representam mais de metade ($n=61$; 63,5%) das doenças concomitantes registadas pelos doentes.

Tabela I - Doenças concomitantes apresentadas pelos doentes de acordo com o grupo sistémico (SOC – *System Organ Class*).

Grupos Sistémicos	Anticoagulante		Total	
	Dabigatrano, <i>n</i>	Varfarina, <i>n</i>	<i>n</i>	(%)
Afecções hepatobiliares	1	2	3	(3,1%)
Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	3	0	3	(3,1%)
Doença cardíaca	19	10	29	(30,2%)
Doenças do metabolismo e da nutrição	5	5	10	(10,4%)
Doenças do sangue e do sistema linfático	1	0	1	(1,0%)
Doenças do sistema nervoso	3	1	4	(4,2%)
Doenças dos órgãos genitais e da mama	2	0	2	(2,1%)
Doenças endócrinas	3	4	7	(7,3%)
Doenças gastrointestinais	0	4	4	(4,2%)
Doenças renais e urinárias	1	0	1	(1,0%)
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	3	5	8	(8,3%)
Perturbações do foro psiquiátrico	1	1	2	(2,1%)
Vasculopatias	13	9	22	(22,9%)
Total	55	41	96	(100%)

4.1.4. Caracterização da medicação concomitante

A medicação concomitante apresentada pelos doentes em estudo, à data da ocorrência do evento adverso, está classificada e agrupada de acordo com a sua classe

IV. Resultados

terapêutica na tabela 2. Os medicamentos mais frequentemente registrados nos processos clínicos e relatórios de urgência dos doentes pertencem à classe farmacoterapêutica “Anti-hipertensores” ($n=57$; 35,2%), “Psicofármacos” ($n=19$; 11,7%), “Antiácidos e anti-ulcerosos” ($n=12$; 7,4%) e “Antidislipídemicos” ($n=10$; 6,2%). Estas quatro classes terapêuticas juntas representam mais de metade ($n=98$; 60,5%) da medicação concomitante registrada pelos doentes.

Tabela 2 - Medicação concomitante apresentada pelos doentes de acordo com a sua classe terapêutica.

Classe Farmacoterapêutica	Anticoagulante		Total	
	Dabigatrano,	Varfarina,	n	(%)
	n	n		
Antibacterianos	0	1	1	(0,6%)
Antiparkinsonianos	1	0	1	(0,6%)
Antiepilépticos e anticonvulsivantes	1	1	2	(1,2%)
Antieméticos e antivertiginosos	1	1	2	(1,2%)
Psicofármacos	10	9	19	(11,7%)
Analgésicos e antipiréticos	0	2	2	(1,2%)
Medicamentos utilizados no tratamento sintomático das alterações cognitivas	2	0	2	(1,2%)
Cardiotónicos	4	3	7	(4,3%)
Antiarrítmicos	3	3	6	(3,7%)
Anti-hipertensores	30	27	57	(35,2%)
Vasodilatadores	6	2	8	(4,9%)
Venotrópicos	1	1	2	(1,2%)
Antidislipídemicos	8	2	10	(6,2%)
Antianémicos	1	1	2	(1,2%)
Antiagregantes plaquetários	2	0	2	(1,2%)
Antiasmáticos e broncodilatadores	2	2	4	(2,5%)
Antitússicos e expectorantes	1	0	1	(0,6%)
Antiácidos e anti-ulcerosos	8	4	12	(7,4%)
Medicamentos usados em disfunções genitourinárias	9	0	9	(5,6%)
Hormonas da tiróide e antitiroideus	0	1	1	(0,6%)
Insulinas, antidiabéticos orais e glucagom	3	2	5	(3,1%)
Anti-inflamatórios não esteróides	1	0	1	(0,6%)
Corticosteróides	1	0	1	(0,6%)
Medicamentos usados para o tratamento da gota	1	1	2	(1,2%)

Classe Farmacoterapêutica	Anticoagulante		Total	
	Dabigatrano,	Varfarina,	n	(%)
	n	n		
Vitaminas e sais minerais	1	1	2	(1,2%)
Medicamentos e produtos usados em oftalmologia	0	1	1	(0,6%)
Total	97	65	162	(100%)

4.1.5. Caracterização dos doentes de acordo com os ensaios clínicos que concluíram

Dos 140 doentes em estudo, 106 (75,7%) concluíram o ensaio clínico ENGAGE AF-TIMI 48 e 34 (24,3%) concluíram o ensaio clínico RE-LY (figura 9).

Os doentes que concluíram o ensaio clínico ENGAGE AF-TIMI 48 apresentam uma média de idades de $77,8 \pm 8,0$ anos, 40 (37,7%) são mulheres e 66 (62,3%) são homens; os que concluíram o ensaio clínico RE-LY apresentam uma média de idades de $74,8 \pm 9,2$ anos, 19 (55,9%) são mulheres e 15 (44,1%) são homens (figuras 10 e 11).

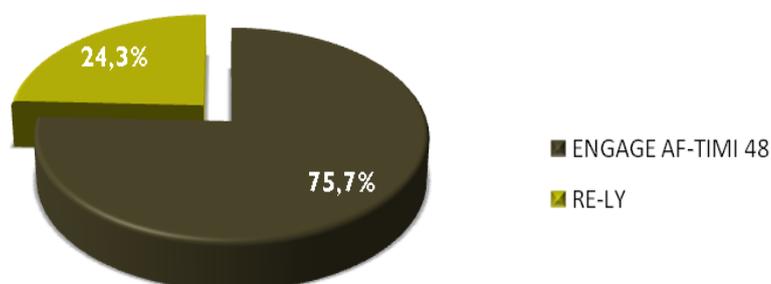


Figura 9 - Distribuição dos doentes em estudo de acordo com o ensaio clínico que concluíram.

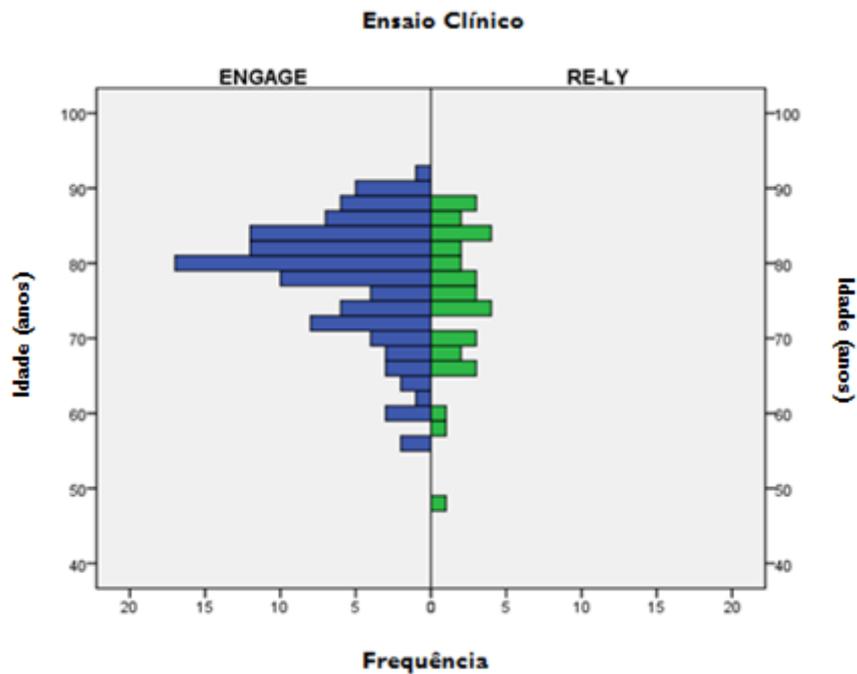


Figura 10 - Frequência das idades dos doentes em estudo de acordo com o ensaio clínico que concluíram.

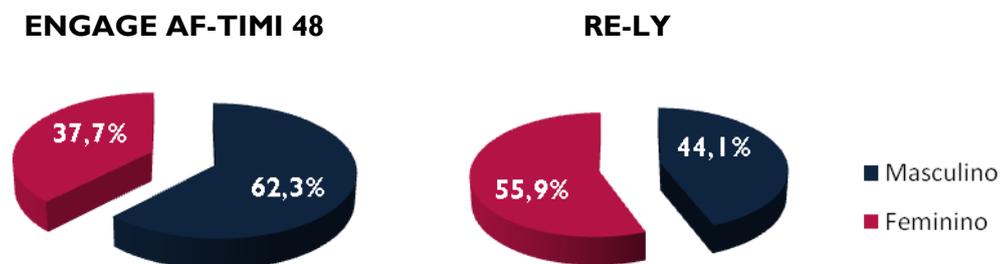


Figura 11 - Distribuição dos doentes em estudo por sexo e respectivo ensaio clínico.

Os doentes que concluíram o ensaio clínico ENGAGE AF-TIMI 48 apresentam uma mediana de idades de 80 anos, num intervalo de 56 a 92 anos de idade; os que concluíram o ensaio clínico RE-LY apresentam uma mediana de idades de 75 anos, num intervalo de 48 a 87 anos (figura 12).

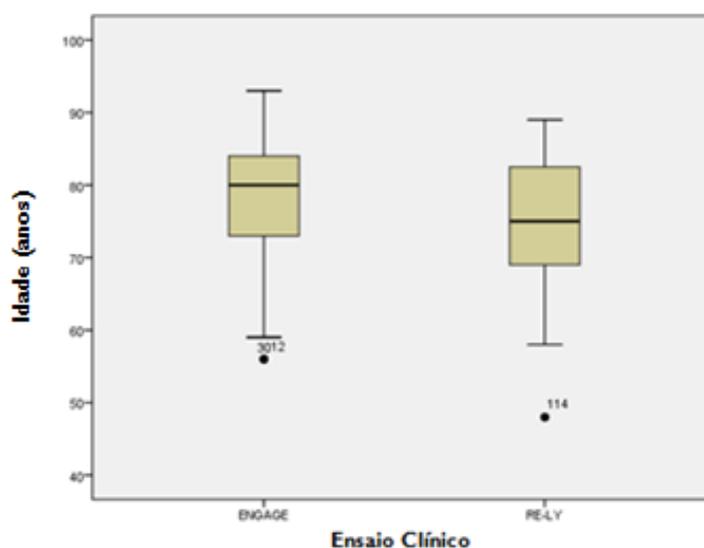


Figura 12 - Box-plot da frequência das idades dos doentes em estudo de acordo com o ensaio clínico que concluíram.

4.1.6. Caracterização dos doentes de acordo com o tratamento anticoagulante recebido

Dos 140 doentes em estudo, 105 (75%) receberam tratamento anticoagulante com dabigatrano e 35 (25%) com varfarina (figura 13).

Os doentes que receberam tratamento anticoagulante com dabigatrano apresentam uma média de idades de $77,2 \pm 8,1$ anos, 45 (42,9%) são mulheres e 60 (57,1%) são homens; os que receberam tratamento com varfarina apresentam uma média de idades de $76,7 \pm 9,4$ anos, 14 (40,0%) são mulheres e 21 (60,0%) são homens (figuras 14 e 15).

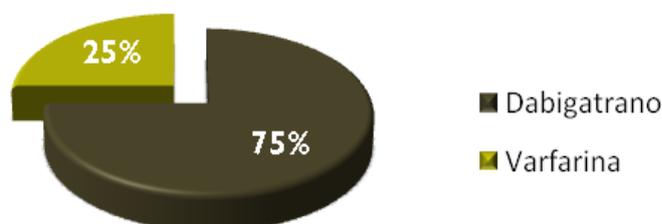


Figura 13 - Distribuição dos doentes em estudo de acordo com o tratamento anticoagulante recebido.

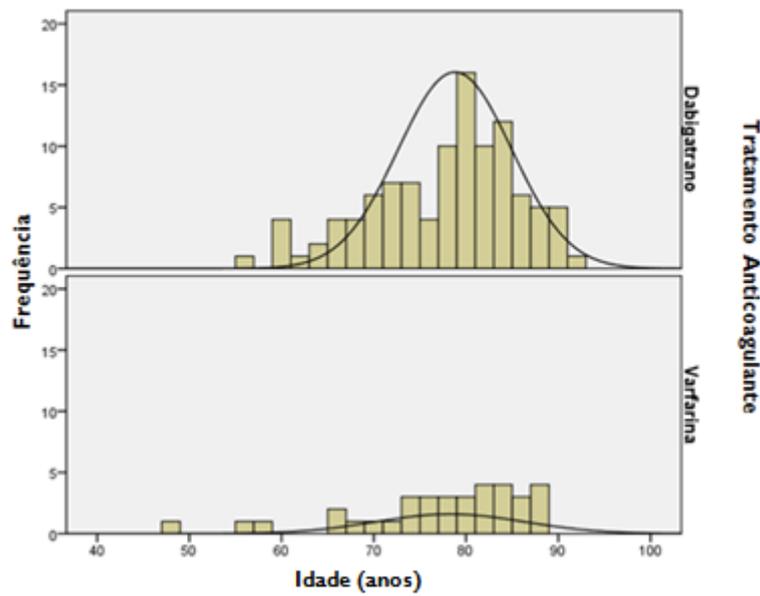


Figura 14 - Frequência das dades dos doentes em estudo de acordo com o tratamento anticoagulante recebido.

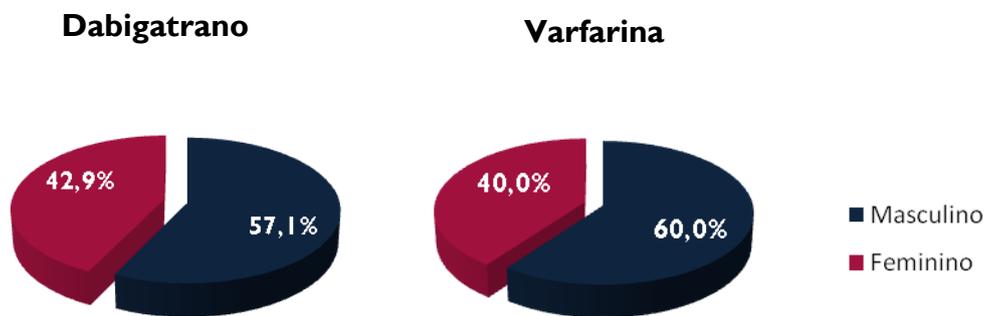


Figura 15 - Distribuição dos doentes em estudo por sexo e o respectivo tratamento anticoagulante.

Os doentes que receberam tratamento anticoagulante com dabigatran apresentam uma mediana de idades de 79 anos, num intervalo de 56 a 92 anos de idade; os que receberam tratamento com varfarina apresentam, igualmente, uma mediana de idades de 79 anos, num intervalo de 48 a 88 anos (figura 16).

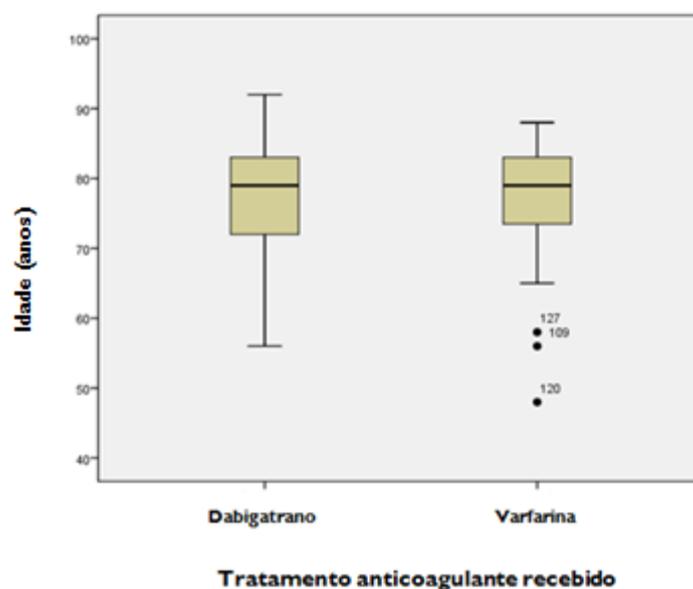


Figura 16 - *Box-plot* das frequências das idades dos doentes em estudo de acordo com o tratamento anticoagulante recebido.

4.2. Caracterização dos eventos adversos

Segundo os critérios da OMS⁶⁷ e a Directiva 2000/38/CE da Comissão das Comunidades Europeias de 5 de Junho de 2000,⁶⁸ são consideradas graves as reacções adversas medicamentosas que “provoquem morte”, “colocam a vida em risco”, “motivam ou prolongam a hospitalização”, “motivam incapacidade temporária e/ou definitiva” e que “originam anomalias médicas”. De acordo com esta classificação, todas as ocorrências de eventos adversos registadas neste estudo foram consideradas graves.

No grupo de doentes que recebeu tratamento anticoagulante com dabigatran, 17 (16,2%) doentes registaram eventos adversos, sendo os mais frequentes morte, dor abdominal, AVC isquémico, anemia e epistaxe. No grupo da varfarina, 14 (40,0%) doentes registaram eventos adversos, sendo os mais frequentes morte, epistaxe, anemia, hematuria, náuseas e dor abdominal (tabela 3 e figuras 17 e 18).

IV. Resultados

Tabela 3 - Eventos adversos classificados por Termo Preferencial (PT- *Preferred Term*) segundo a terminologia MedDRA de acordo com o tratamento anticoagulante.

Evento Adverso	Anticoagulante		Total	
	Dabigatrano, n	Varfarina, n	n	(%)
Prova da função hepática anormal	1	0	1	(2,4%)
Hemorragia da conjuntiva	0	1	1	(2,4%)
Anemia	2	2	5	(12,2%)
AVC isquêmico	3	0	3	(7,3%)
Hemorragia intracraniana	1	0	1	(2,4%)
Dor abdominal	4	2	6	(14,6%)
Náuseas	1	2	3	(7,3%)
Vômito	1	1	2	(4,9%)
Dispepsia	1	1	2	(4,9%)
Hematúria	0	2	2	(4,9%)
Hemoptise	0	1	1	(2,4%)
Epistaxe	2	3	5	(12,2%)
Hemorragia labial	1	0	1	(2,4%)
Morte	4	4	8	(19,5%)
Total	22	19	41	(100,0%)

Em relação à ocorrência de eventos adversos nos diferentes grupos de tratamento verifica-se que a varfarina desencadeia eventos adversos com maior frequência relativa (figura 18).

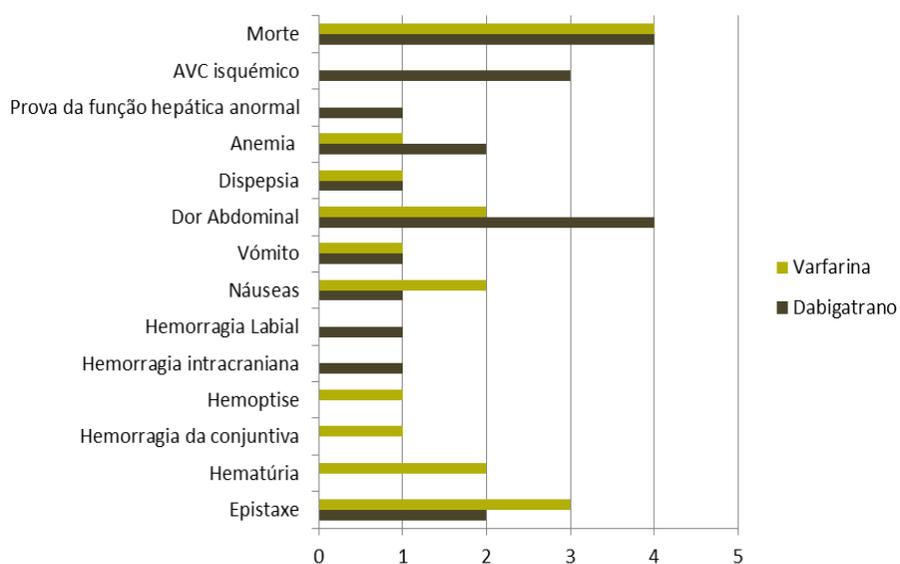


Figura 17 - Distribuição absoluta dos eventos adversos ocorridos nos doentes em estudo de acordo com o tratamento anticoagulante recebido.

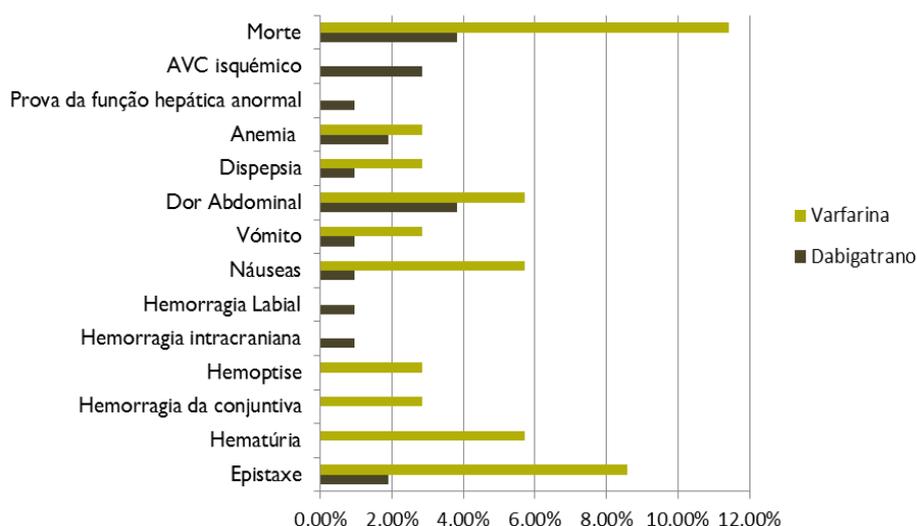


Figura 18 - Distribuição relativa dos eventos adversos ocorridos nos doentes em estudo de acordo com o tratamento anticoagulante recebido.

Relativamente à ocorrência de eventos adversos de acordo com o sexo dos doentes, verificou-se no grupo que recebeu tratamento com dabigatrano que, à excepção da ocorrência de morte e alteração hepática, os eventos ocorreram maioritariamente em doentes do sexo feminino; já no grupo de doentes que recebeu tratamento com varfarina a ocorrência de morte apenas ocorreu em doentes do sexo masculino e a ocorrência de anemia, distúrbio gastrointestinal e hemorragias ocorreu maioritariamente em doentes do sexo feminino (figura 19).

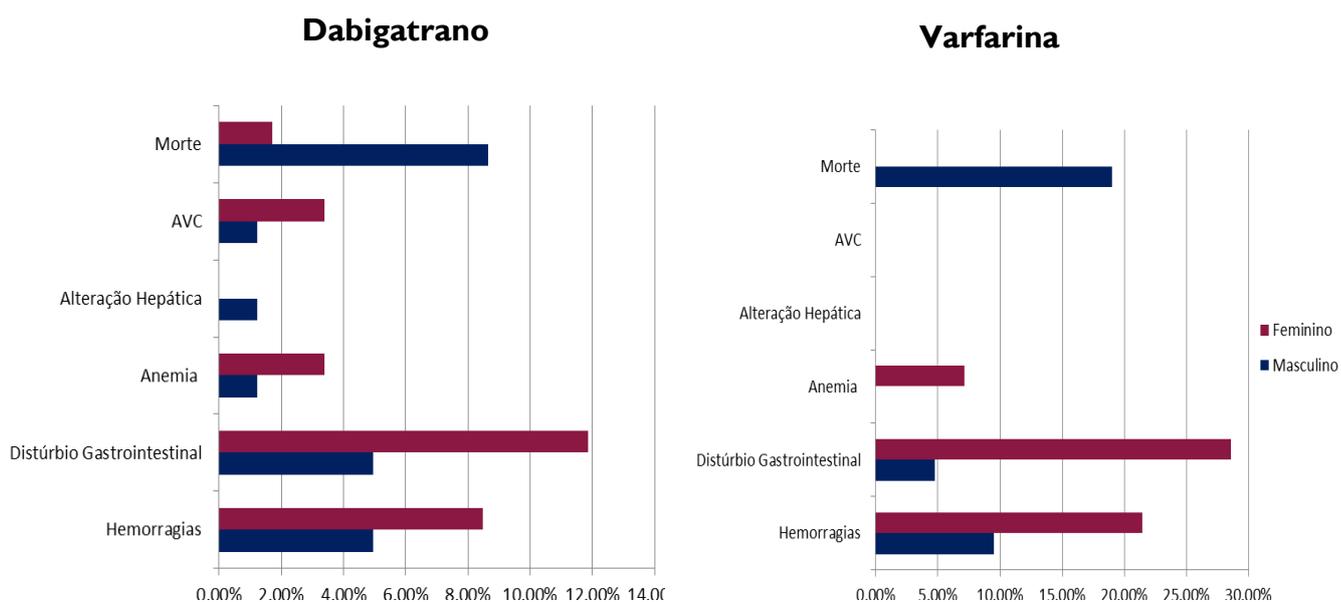


Figura 19 - Distribuição por classe de evento adverso ocorrido de acordo com o sexo dos doentes em estudo e tratamento anticoagulante recebido.

Verifica-se também que os eventos em estudo tendem a demorar bastante mais tempo a manifestar-se com a toma da varfarina do que os decorrentes da toma de dabigatrano, à excepção da morte e dispepsia (figuras 20 e 21).

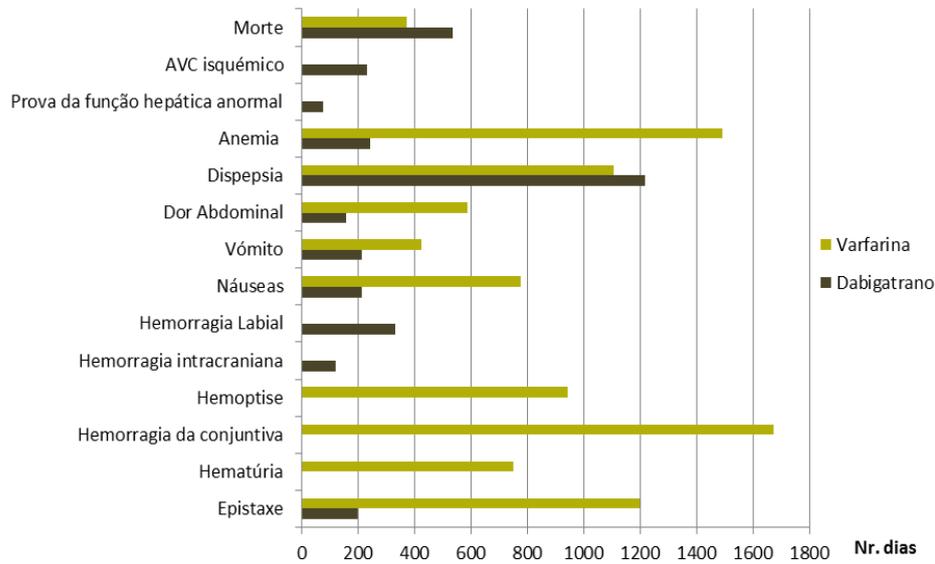


Figura 20 - Distribuição do tempo médio de latência por evento adverso de acordo com o tratamento anticoagulante recebido.

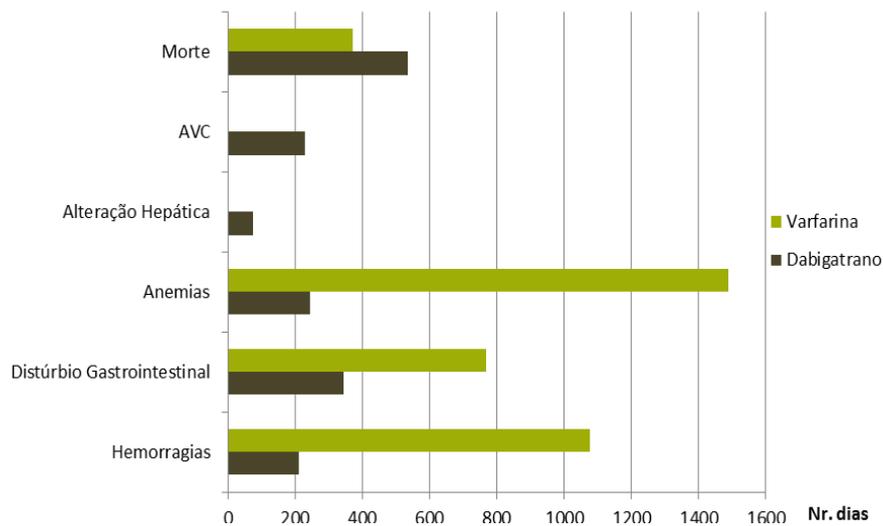


Figura 21 - Tempos médios de latência por classe de evento adverso de acordo com o tratamento anticoagulante recebido.

Em relação ao tempo médio de latência por classe de evento adverso de acordo com o sexo dos doentes, verificou-se no grupo que recebeu tratamento anticoagulante com dabigatrano que, à exceção da ocorrência de AVC e alteração hepática, os eventos que ocorreram em doentes do sexo feminino demoraram mais tempo a manifestar-se do que os decorrentes nos doentes do sexo masculino; já no grupo de doentes que recebeu tratamento com varfarina apenas a ocorrência de anemias e hemorragias ocorreu maioritariamente em doentes do sexo feminino, não tendo sido registada nestes doentes do sexo feminino qualquer ocorrência de morte ou alteração hepática (figura 22).

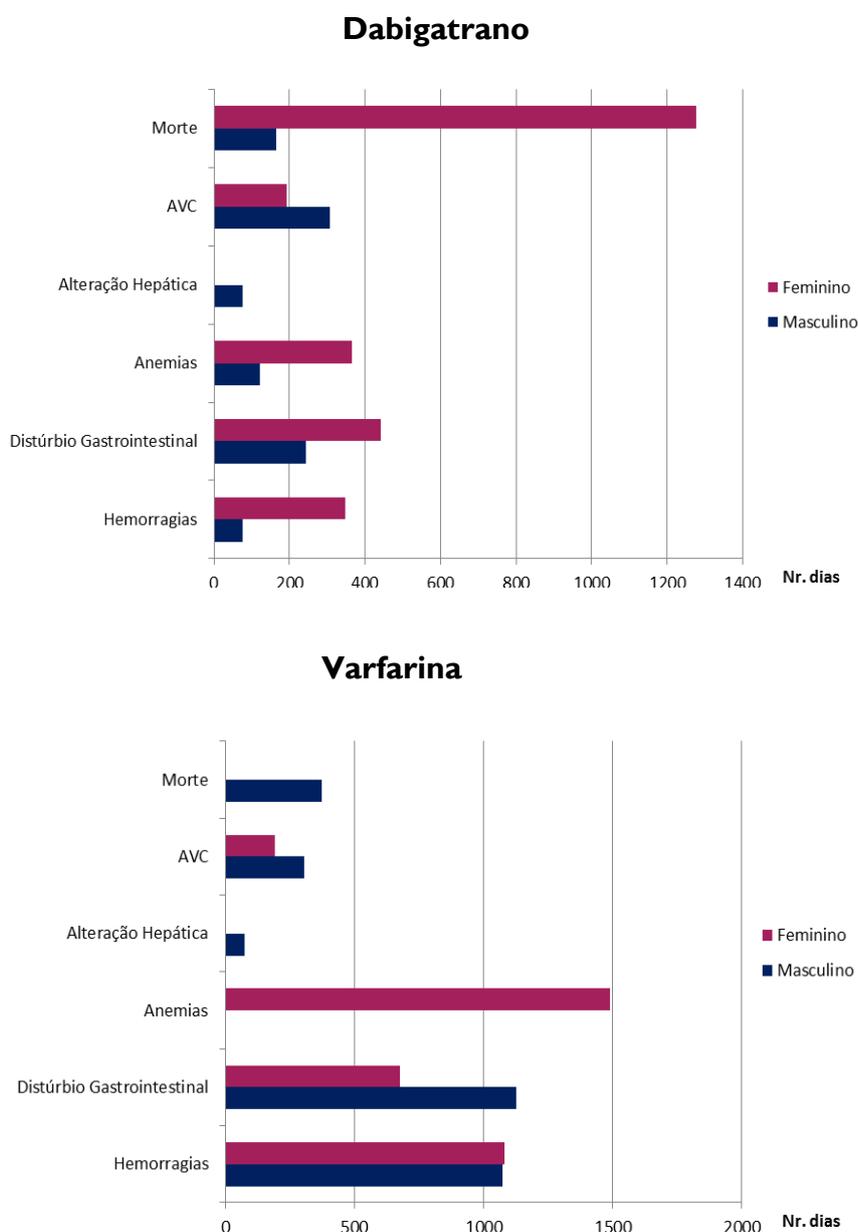


Figura 20 - Tempos médios de latência por classe de evento adverso de acordo com o sexo dos doentes em estudo e tratamento anticoagulante recebido.

Os relatos dos casos clínicos dos doentes anteriormente descritos encontram-se detalhados em anexo.

4.3. Análise estatística

Para avaliar se a incidência de eventos adversos depende do tratamento anticoagulante recebido recorreu-se ao Teste de Ajustamento do Qui-quadrado (χ^2) e ao Teste de Fisher implementado no *software* de análise estatística SPSS como descrito em Maroco⁶⁹. Considerou-se em todas as análises inferenciais $\alpha = 0,05$. Para tal, dispôs-se a informação por variável (ocorrência ou não de evento adverso) e por tratamento anticoagulante recebido nas tabelas de contingência que se seguem (tabelas 4 a 9).

Tabela 4 - Proporção de hemorragias em doentes que receberam tratamento anticoagulante com dabigatrano e varfarina.

Evento Adverso		Anticoagulante		Total	
		Dabigatrano	Varfarina		
Hemorragia	Hemorragia	<i>n</i> (%)	4 (44,4%)	5 (55,6%)	9 (100,0%)
	Sem Hemorragia	<i>n</i> (%)	101 (77,1%)	30 (22,9%)	131 (100,0%)
Total		<i>n</i> (%)	105 (75,0%)	35 (25,0%)	140 (100,0%)

Tabela 5 - Proporção de distúrbios gastrointestinais em doentes que receberam tratamento anticoagulante com dabigatrano e varfarina.

Evento Adverso		Anticoagulante		Total	
		Dabigatrano	Varfarina		
Distúrbio Gastrointestinal	Distúrbio Gastrointestinal	<i>n</i> (%)	6 (54,5%)	5 (45,5%)	11 (100,0%)
	Sem Distúrbio Gastrointestinal	<i>n</i> (%)	99 (76,7%)	30 (23,3%)	129 (100,0%)
Total		<i>n</i> (%)	105 (75,0%)	35 (25,0%)	140 (100,0%)

Tabela 6 - Proporção de anemias em doentes que receberam tratamento anticoagulante com dabigatrano e varfarina.

Evento Adverso		Anticoagulante		Total	
		Dabigatrano	Varfarina		
Anemia	Anemia	<i>n</i> (%)	2 (66,7%)	1 (33,3%)	3 (100,0%)
	Sem Anemia	<i>n</i> (%)	103 (75,2%)	34 (24,8%)	137 (100,0%)
Total		<i>n</i> (%)	105 (75,0%)	35 (25,0%)	140 (100,0%)

Tabela 7 - Proporção de alterações hepáticas em doentes que receberam tratamento anticoagulante com dabigatrano e varfarina.

Evento Adverso		Anticoagulante		Total	
		Dabigatrano	Varfarina		
Alteração Hepática	Alteração Hepática	<i>n</i> (%)	1 (100,0%)	0 (0%)	1 (100,0%)
	Sem Alteração Hepática	<i>n</i> (%)	104 (74,8%)	35 (25,2%)	139 (100,0%)
Total		<i>n</i> (%)	105 (75,0%)	35 (25,0%)	140 (100,0%)

Tabela 8 - Proporção de acidentes vasculares cerebrais em doentes que receberam tratamento anticoagulante com dabigatrano e varfarina.

Evento Adverso		Anticoagulante		Total	
		Dabigatrano	Varfarina		
AVC	AVC	<i>n</i> (%)	3 (100,0%)	0 (0%)	3 (100,0%)
	Sem AVC	<i>n</i> (%)	102 (74,5%)	35 (25,5%)	137 (100,0%)
Total		<i>n</i> (%)	105 (75,0%)	35 (25,0%)	140 (100,0%)

Tabela 9 - Proporção de morte em doentes que receberam tratamento anticoagulante com dabigatrano e varfarina.

Evento Adverso	Anticoagulante		Total		
	Dabigatrano	Varfarina			
Morte	Morte	<i>n</i> (%)	4 (50,0%)	4 (50,0%)	8 (100,0%)
	Sem Morte	<i>n</i> (%)	101 (76,5%)	31 (23,5%)	132 (100,0%)
Total		<i>n</i> (%)	105 (75,0%)	35 (25,0%)	140 (100,0%)

O teste do Qui-quadrado só pode ser aplicado com rigor quando se verificam as seguintes condições: $N > 20$; todas as frequências esperadas sejam superiores a 1; e pelo menos 80% das frequências esperadas sejam superiores ou iguais a 5.⁷⁰ As condições do teste do Qui-quadrado não são completamente satisfeitas para qualquer dos eventos adversos em estudo. Torna-se, desta forma, aconselhável a realização do teste de Fisher, pois trata-se de um teste alternativo ao teste do Qui-quadrado quando este último não reúne as condições anteriormente descritas, ou seja, em amostras pequenas.⁶⁹

As hipóteses estatísticas que se pretenderam testar foram 'H₀ = A ocorrência de eventos adversos é idêntica entre os doentes que receberam tratamento anticoagulante com dabigatrano e tratamento anticoagulante com varfarina' vs. 'H₁ = A ocorrência de eventos adversos difere significativamente entre os doentes que receberam tratamento anticoagulante com dabigatrano e tratamento anticoagulante com varfarina' (tabela 10).

Tabela 10 - Resultado dos testes estatísticos efectuados de acordo com o evento adverso em estudo.

Evento Adverso	ET χ^2	p-value χ^2	p-value Fisher
Hemorragia	4,789	0,029	0,043
Distúrbio Gastrointestinal	2,664	0,103	0,142
Anemia	0,114	0,736	1,000
Alteração Hepática	0,336	0,562	1,000
AVC	1,022	0,312	0,573
Morte	2,828	0,093	0,107

G.L. = 1; $\chi_c^2= 3,84^7$. ET – Estatística de Teste.

De acordo com os resultados obtidos, verifica-se que, para uma probabilidade de erro de 5%, existe evidência estatística suficiente que permite rejeitar a H_0 relativamente à ocorrência de hemorragias. Determina-se, assim, que a proporção de doentes que sofreram hemorragias não é idêntica nos doentes que receberam tratamento anticoagulante com dabigatrano e nos doentes que receberam tratamento com varfarina, sendo a proporção superior entre aqueles que receberam tratamento com varfarina comparativamente àqueles que receberam tratamento com dabigatrano.

Relativamente à ocorrência de distúrbios gastrointestinais, anemias, alterações hepáticas, acidentes vasculares cerebrais e morte, verifica-se que não há evidência estatística que permita rejeitar H_0 . Apesar da ocorrência de distúrbios gastrointestinais, anemias e morte ter ocorrido mais frequentemente nos doentes que receberam tratamento com varfarina, não se verificaram diferenças estatisticamente significativas face às proporções destes eventos registadas nos doentes que receberam tratamento com dabigatrano.

Em relação à ocorrência de alterações hepáticas e acidentes vasculares cerebrais, estes eventos apenas ocorreram no grupo de doentes que receberam tratamento anticoagulante com dabigatrano.

⁷ O valor crítico de qui-quadrado (χ_c^2) para um grau de liberdade (G.L.) é de 3,84.

V. Discussão

O dabigatrano tem indicação para a prevenção primária de fenómenos tromboembólicos venosos em doentes adultos que foram submetidos a artroplastia electiva total da anca ou do joelho e para prevenção do AVC e embolismo sistémico em doentes adultos com FA não-valvular com mais de um factor de risco: AVC, acidente isquémico transitório, ou embolismo sistémico prévios; fracção de ejeção ventricular esquerda inferior a 40%; insuficiência cardíaca sintomática, \geq Classe 2 de acordo com o sistema de classificação da *New York Heart Association*; idade superior a 75 anos; idade superior a 65 anos associada a *diabetes mellitus*, doença arterial coronária ou hipertensão.⁴⁴

O Comité dos Medicamentos para Uso Humano (CHMP - *Committee for Medicinal Products for Human Use*) observou que o dabigatrano é bastante comparável à varfarina na redução do risco de AVC em doentes com FA não-valvular, sem aumentar o risco de hemorragias graves, concluindo que os benefícios deste medicamento são superiores aos seus riscos e recomendou a concessão de AIM para o medicamento.⁷¹

A aprovação do dabigatrano em 2011,⁴⁴ foi suportada essencialmente pelo estudo RE-LY. O estudo RE-LY envolveu 18 113 doentes com FA, de 951 centros em 44 países, com pelo menos um factor de risco para AVC. Estes doentes receberam, de forma oculta, doses fixas de dabigatrano, 110 ou 150 mg duas vezes por dia (*bid – bis in die*), ou, de forma não-oculta, varfarina em doses ajustadas (1, 3 ou 5 mg) para manter a relação normalizada internacional (INR- *International Normalized Ratio*) entre 2,0 e 3,0.⁶²

A duração média do período de seguimento dos doentes foi de dois anos, sendo o AVC e a embolia sistémica os *outcomes* primários analisados e a hemorragia *major* o *outcome* primário de segurança. Outros resultados estudados foram o enfarte agudo do miocárdio, o embolismo pulmonar, os acidentes isquémicos transitórios e as hospitalizações.

Em relação aos *outcomes* primários – AVC ou embolismo sistémico – encontraram-se taxas de 1,69%/ano nos doentes a tomar varfarina, 1,53%/ano nos doentes a tomar 110 mg *bid* de dabigatrano e 1,11%/ano nos doentes a tomar 150 mg *bid* de dabigatrano. Ambas as doses de dabigatrano estudadas revelaram ser não inferiores à varfarina ($p < 0,001$), sendo apenas a dose de 150 mg *bid* considerada superior (risco relativo (RR), 0,66; 95% intervalo de confiança (IC), 0,53-0,82; $p < 0,001$).

No que se refere à segurança, as taxas de AVC hemorrágico foram de 0,38%/ano no grupo da varfarina, de 0,12%/ano no grupo que recebeu a dose de 110 mg *bid* de dabigatrano (RR, 0,31; 95% IC, 0,17-0,56; $p < 0,001$ em comparação com a varfarina) e 0,10%/ano para a

dose de 150 mg bid de dabigatrano (RR, 0,26; 95% IC, 0,14-0,49; $p < 0,001$ em comparação com a varfarina).

As taxas de mortalidade devido a qualquer causa foram de 4,13%/ano no grupo da varfarina, de 3,75%/ano no grupo que recebeu a dose mais baixa de dabigatrano (RR, 0,91; 95% IC, 0,80-1,03; $p = 0,13$ em comparação com a varfarina) e 3,64%/ano para a dose mais alta (RR, 0,88; 95% IC, 0,77-1,00; $p = 0,051$ em comparação com a varfarina).

A incidência de hemorragias *major* foi significativamente inferior no grupo de tratamento com a dose de 110 mg de dabigatrano, relativamente à varfarina, mas o mesmo não se passou com a dose superior de dabigatrano. A taxa de hemorragia *major* foi de 3,36%/ano no grupo da varfarina, de 2,71%/ano no grupo que recebeu a dose de 110 mg bid de dabigatrano (RR, 0,80; 95% IC, 0,69-0,93; $p = 0,003$ em comparação com a varfarina) e 3,11%/ano para a dose de 150 mg bid de dabigatrano (RR, 0,93; 95% IC, 0,81-1,07; $p = 0,031$ em comparação com a varfarina).

A complicação mais temida do tratamento com a varfarina é a hemorragia intracraniana. Neste estudo, a verificação de uma incidência inferior desta complicação revelou-se em ambos os grupos de dabigatrano quando comparados com a varfarina, com uma taxa de 0,74%/ano nos doentes a tomar varfarina, de 0,23%/ano nos doentes a tomar 110 mg bid de dabigatrano (RR, 0,31; 95% IC, 0,20-0,47; $p < 0,001$) e 0,30%/ano nos doentes a tomar 150 mg bid de dabigatrano (RR, 0,40; 95% IC, 0,27-0,60; $p < 0,001$).

Além desta, também a incidência de episódios hemorrágicos *minor* foi significativamente superior no grupo de controlo com a varfarina relativamente a ambos os grupos a tomar dabigatrano. Apesar de no grupo de tratamento com dabigatrano a incidência de enfarte agudo do miocárdio ter sido significativamente superior (0,74%/ano (150 mg) e 0,72%/ano (110 mg) *versus* 0,53%/ano com a varfarina, $p = 0,048$), a incidência de mortes por causa vascular foi significativamente inferior (2,28%/ano *versus* 2,69%/ano com a varfarina, $p = 0,04$). Estes resultados sugerem uma maior protecção da varfarina contra eventos isquémicos coronários.⁷²

Em relação à função hepática, as elevações tanto do nível sérico da alanina-aminotransferase como do da aspartato-aminotransferase três ou mais vezes acima do limite normal não ocorreram com mais frequência com o dabigatrano, em qualquer dose, do que ocorre com a varfarina, permitindo assim ao dabigatrano contornar o problema da hepatotoxicidade inerente ao ximelagatrano.

Relativamente ao rol de efeitos adversos, a dispepsia surge como sendo o único efeito secundário mais significativo no dabigatrano do que na varfarina, ocorrendo em 11,8%

e 11,3%, respectivamente, no dabigatrano 110 mg bid e dabigatrano 150 mg bid, e em 5,8% dos casos na varfarina ($p < 0,001$ para ambas as comparações). Segundo Connolly e colaboradores⁶² tal facto pode dever-se, parcialmente, à acidez das cápsulas que revestem os comprimidos do dabigatrano, já que este precisa de um meio ácido para ser absorvido. A mesma razão pode explicar a maior incidência de episódios hemorrágicos gastrointestinais com a dose de 150 mg de dabigatrano (1,51%/ano versus 1,02%/ano com a varfarina, $p < 0,001$).

Para além da dispepsia e das hemorragias, as náuseas, a dor abdominal e a diarreia revelaram, também, ser efeitos adversos comuns no grupo de tratamento com dabigatrano.

Em comparação com a varfarina, a incidência de AVC ou embolia sistémica foi inferior nos grupos que utilizaram o dabigatrano, assim como a de episódios hemorrágicos *major*; no entanto, nem todos os resultados tiveram significado estatístico. De facto, o dabigatrano, relativamente à varfarina, demonstrou ter uma eficácia superior – quantificada através da ocorrência de AVC ou embolismo sistémico – e uma segurança equivalente – medida através da ocorrência de hemorragia *major* – quando administrado na dose de 150 mg, e uma eficácia semelhante com uma segurança superior quando administrado na dose de 110 mg. O estudo RE-LY provou, por conseguinte, a não inferioridade do dabigatrano em relação à varfarina.

Para fornecer informação adicional sobre os efeitos a longo prazo das duas doses de dabigatrano foi desenhado o estudo RELY-ABLE – *Long Term Multi-center Extension of Dabigatran Treatment in Patients with Atrial Fibrillation* – que contou com os doentes que completaram a sua participação no estudo RE-LY, ao longo de 28 meses após a conclusão deste último.⁷³

Os doentes recrutados continuaram a receber a mesma dose em dupla ocultação, estando envolvidos 2937 doentes a receber dabigatrano 150 mg bid e 2914 doentes a receber dabigatrano 110 mg bid. Os doentes aleatorizados para a varfarina no RE-LY não foram elegíveis para o RE-LY ABLE. Desde o início do RE-LY até ao final do RE-LY-ABLE a duração média de seguimento dos doentes foi de 4,3 anos, com a duração mais longa de 5,5 anos e a duração mínima de seguimento de 2,3 anos.

Os *outcomes* primários deste estudo foram iguais aos do RE-LY⁶²: ocorrência de AVC (isquémico ou hemorrágico), embolismo sistémico, embolismo pulmonar, enfarte agudo do miocárdio (EAM), morte devido a qualquer causa e morte por causa vascular. Os *outcomes*

de segurança incluíram hemorragias *major* e *minor*, hemorragias que colocaram o doente em risco de vida e trombose venosa profunda.

Os resultados do RELY-ABLE comprovaram os benefícios sustentados da utilização do dabigatrano a longo prazo, apresentando taxas anuais de AVC ou embolismo sistémico de 1,60% e 1,46% para as doses de 110 e 150 mg, respectivamente (*hazard ratio* (HR), 0,91; 95% IC, 0,69-1,20); taxas de AVC isquémico, ou de AVC de causa desconhecida, de 1,24%/ano com 110 mg bid e 1,15%/ano com 150 mg bid (HR, 0,92; 95% IC, 0,67-1,27); taxas de AVC hemorrágico semelhantes entre os dois grupos de tratamento com 0,14%/ano com 110 mg bid e 0,13%/ano com 150 mg bid (HR, 0,89; 95% IC, 0,34-2,30); taxas anuais de hemorragia *major* de 2,99%/ano com 110 mg bid e 3,74%/ano com 150 mg bid (HR, 1,26; 95% IC, 1,04-1,53); taxas de hemorragia intracraniana de 0,25%/ano com 110 mg bid e 0,33%/ano com 150 mg bid (HR, 1,31; 95% IC, 0,68-2,51); taxas anuais de hemorragia gastrointestinal muito semelhantes de 1,56% com 110 mg e 1,54% com 150 mg; e taxas de mortalidade de 3,10 % e 3,02%, para a dose de 110 mg e 150 mg, respectivamente.

Durante o estudo RE-LY ABLE os eventos adversos graves ocorreram em 982 (33,7%) e 1067 (36,3%) doentes que receberam dabigatrano 110 mg e 150 mg, respectivamente. A dispepsia foi o evento adverso mais frequente.

A interpretação destes resultados sugere poucas vantagens no uso da dose mais alta de dabigatrano em comparação com a dose mais baixa. De facto, registou-se uma maior taxa de hemorragias *major* com a dose de 150 mg, enquanto as baixas taxas de mortalidade foram consistentes nos dois grupos que usaram o dabigatrano, quer no estudo RE-LY, quer no RE-LY ABLE. O estudo RELY-ABLE fornece, assim, informação adicional que confirma o perfil de segurança e a eficácia a longo prazo do dabigatrano na prevenção do AVC em doentes com FA não-valvular.

Os eventos adversos procurados no presente estudo e verificados nos estudos RE-LY e RE-LY-ABLE encontram-se descritos na tabela II. No presente estudo foi possível observar que a proporção de doentes que sofreram hemorragias *minor* foi superior entre aqueles que receberam tratamento com varfarina comparativamente àqueles que receberam tratamento com dabigatrano. Esta observação vai ao encontro aos resultados publicados do estudo RE-LY. As hemorragias *major* neste último estudo foram também superiores entre os doentes que receberam tratamento anticoagulante com varfarina; no entanto, no presente estudo apenas foi registada uma ocorrência de hemorragia *major* no grupo de doentes que recebeu tratamento com dabigatrano.

Ainda no presente estudo a ocorrência de AVC isquémico verificou-se superior no grupo de tratamento com dabigatrano comparativamente ao verificado nos outros dois estudos.

Relativamente aos distúrbios gastrointestinais, estes foram mais frequentes no grupo do dabigatrano no ensaio clínico RE-LY; no entanto, no presente estudo, o grupo da varfarina registou uma frequência superior destes eventos adversos. Em relação à ocorrência de alteração hepática esta ocorrência apenas aconteceu no grupo de doentes que recebeu tratamento com dabigatrano; e o registo da ocorrência de anemias apenas se efectuou neste estudo, tendo ocorrido com mais frequência no grupo da varfarina. Por fim, as taxas de ocorrência de morte são muito semelhantes entre os estudos RELY, RELY-ABLE e o grupo de dabigatrano do presente estudo, apresentando o grupo da varfarina uma frequência deste evento adverso bastante mais elevada.

Tabela II - Descrição dos eventos adversos em estudo de acordo com os estudos RE-LY e RE-LY ABLE.

EVENTOS ADVERSOS	RE-LY			RELY-ABLE		ESTUDO	
	Dabigatrano		Varfarina	Dabigatrano		Dabigatrano	Varfarina
	110mg (n=6015) n/(%/ano)	150mg (n=6076) n/(%/ano)	(n=6022) n/(%/ano)	110mg (n=2937) n/(%/ano)	150mg (n=2914) n/(%/ano)	(n=105) n/(%)	(n=35) n/(%)
AVC isquémico	159 (1,34%)	111 (0,92%)	142 (1,20%)	79 (1,24%)	73 (1,15%)	3 (2,9%)	-
Hemorragias <i>minor</i>	1566 (13,16%)	1787 (14,84%)	1931 (16,37%)	521 (8,19%)	617 (9,70%)	3 (2,9%)	7 (20,0%)
Hemorragias <i>major</i> (Intracraniana)	27 (0,23%)	36 (0,30%)	87 (0,74%)	16 (0,25%)	21 (0,33%)	1 (1,0%)	-
Distúrbios gastrointestinais	707 (11,8%)	688 (11,3%)	348 (5,8%)	141 (4,8%)	156 (5,3%)	5 (4,8%)	3 (8,6%)
Outros distúrbios gastrointestinais (Vómitos e náuseas)	-	-	-	-	-	2 (1,9%)	3 (8,6%)
Alteração da função hepática	124 (2,1%)	117 (1,9%)	132 (2,2%)	4 (0,06%)	1 (0,02%)	1 (1,0%)	-

EVENTOS ADVERSOS	RE-LY			RELY-ABLE		ESTUDO	
	Dabigatrano		Varfarina	Dabigatrano		Dabigatrano	Varfarina
	110mg (n=6015) n/(%/ano)	150mg (n=6076) n/(%/ano)	(n=6022) n/(%/ano)	110mg (n=2937) n/(%/ano)	150mg (n=2914) n/(%/ano)	(n=105) n/(%)	(n=35) n/(%)
Anemia	-	-	-	-	-	3 (2,9%)	2 (5,7%)
Morte devido a qualquer causa	446 (3,75%)	438 (3,64%)	487 (4,13%)	197 (3,10%)	192 (3,02%)	4 (3,8%)	4 (11,4%)

Da análise descritiva realizada surgiu a evidência de que os eventos em estudo tendem a demorar bastante mais tempo a manifestar-se com a toma da varfarina do que os decorrentes da toma de dabigatrano, à exceção da morte e dispepsia. Apesar desta constatação não foi possível saber se os doentes em questão começaram o tratamento anticoagulante com varfarina durante o próprio ensaio clínico ou apenas após o fim deste, podendo, desta forma, influenciar o tempo de latência verificado para os eventos em estudo.

Segundo o RCM do dabigatrano, a ocorrência de anemia, epistaxe, dor abdominal, dispepsia, náuseas e alteração da função hepática ou alteração dos testes da função hepática estão descritos como sendo eventos frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); já a hemorragia intracraniana, a hemoptise, os vômitos e a hematúria estão descritos como sendo eventos pouco frequentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$). No presente estudo verificou-se que, à exceção da dispepsia, náuseas e alteração da função hepática ou alteração dos testes da função hepática, que ocorreram com menos frequência do que o descrito no RCM, todos os outros eventos adversos estavam de acordo com as frequências descritas (tabela 12).

Como o RCM da varfarina não possui uma lista extensiva dos possíveis eventos adversos que podem ocorrer (trata-se de um RCM mais resumido pois a sua primeira AIM data de 1962),⁷⁴ de todos os eventos adversos em estudo apenas foi possível obter a frequência dos eventos adversos náuseas, vômitos e hemorragias. Os dois primeiros eventos estão descritos como sendo eventos pouco frequentes e verificou-se que apenas a ocorrência de náuseas foi ligeiramente superior ao esperado; em relação às hemorragias, descritas como sendo eventos frequentes, no presente estudo revelaram ser um evento adverso muito frequente ($\geq 10\%$).

Tabela 12 - Eventos adversos sistêmicos classificados por grupo sistêmico (SOC - *System Organ Class*) segundo a terminologia MedDRA, descritos no estudo e no RCM.

Eventos adversos sistêmicos	Dabigatrano		Varfarina	
	Estudo (%)	RCM (%)	Estudo (%)	RCM (%)
<i>Doenças do sangue e do sistema linfático</i>				
Anemia	2,0%	1-10%	1,4%	-
<i>Doenças do sistema nervoso</i>				
Hemorragia intracraniana	0,7%	0,1-1%	-	-
<i>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</i>				
Epistaxe	1,4%	1-10%	2,0%	-
Hemoptise	-	0,1-1%	0,7	-
<i>Doenças gastrointestinais</i>				
Dor abdominal	2,7%	1-10%	1,4%	-
Dispepsia	0,7%	1-10%	0,7%	-
Náuseas	0,7%	1-10%	1,4%	0,1-1%
Hemorragia labial	0,7%	-	-	-
Vômitos	0,7%	0,1-1%	0,7%	0,1-1%
<i>Afecções hepatobiliares</i>				
Alteração da função hepática/Alteração dos testes da função hepática	0,7%	1-10%	-	-
<i>Afecções oculares</i>				
Hemorragia da conjuntiva	-	-	0,7%	-
<i>Doenças renais e urinárias</i>				
Hematúria	-	0,1-1%	1,4%	-

A segurança do dabigatrano foi também avaliada num outro estudo realizado em Portugal. No Centro Hospitalar Cova da Beira foi realizado um estudo que avaliou o perfil de segurança dos novos anticoagulantes, rivaroxabano e dabigatrano, utilizados naquele hospital através do sistema de farmacovigilância activa implementado.⁷⁵ Todos os doentes que iniciaram tratamento com rivaroxabano e dabigatrano no internamento foram referenciados para a consulta de coagulação onde foram reavaliados a cada 3 meses. Este estudo decorreu entre Agosto 2012 e Fevereiro de 2013 e foram avaliados doentes que iniciaram rivaroxabano e dabigatrano no internamento e doentes seguidos na consulta de coagulação do Centro Hospitalar Cova da Beira. Foi ainda efectuada uma entrevista ao doente e complementada com informação do médico assistente ou por consulta directa aos profissionais de saúde que acompanhavam o doente. Foram avaliados um total de 55 doentes, 20 doentes com terapia em curso com rivaroxabano para prevenção primária do tromboembolismo venoso após submissão a artroplastia electiva total da anca ou joelho e 35 com dabigatrano para prevenção do AVC e embolismo sistémico em doentes adultos com FA não-valvular com um ou mais factores de risco. No grupo do rivaroxabano, 60% dos doentes referiram efeitos adversos, sendo os mais frequentes fadiga, astenia, xerostomia, náuseas e prurido. No grupo do dabigatrano, 63% dos doentes referiram efeitos adversos, sendo os mais frequentes náuseas, dispepsia, dor abdominal e prurido. Relativamente ao risco hemorrágico foram reportadas hemorragias *minor* com ambos os fármacos, como hematomas, epistaxe e hemorragia gengival que, após reavaliação médica, não necessitaram de interrupção da terapêutica. Não foram reportadas hemorragias intracranianas nem hemorragias potencialmente fatais por este sistema.

A segurança da utilização do medicamento é continuamente monitorizada e, periodicamente, o titular de AIM tem que submeter à autoridade regulamentar, para avaliação, relatórios periódicos de segurança (RPS) que coligem e analisam toda a informação recolhida a partir do grupo de utilizadores. Segundo o oitavo RPS do dabigatrano,⁷⁶ entre o período de 19 de Março de 2012 e 18 de Setembro de 2012, o titular da AIM recebeu 9238 notificações de casos (7437 confirmados por profissionais de saúde), com um total de 15 689 RAMs (11 947 confirmadas por profissionais de saúde). Foram considerados ainda 1700 casos (19 de Setembro de 2012 a 18 de Outubro de 2012). No geral, as RAMs recebidas foram identificadas como sendo reacções adversas já esperadas para o dabigatrano.

Dos 7437 casos notificados por profissionais de saúde, 3214 (43,2%) destas notificações representava pelo menos um evento hemorrágico relatado, o que é comparável à informação constante no RPS anterior (44,5%). Os eventos hemorrágicos foram agrupados por termos preferenciais segundo a terminologia MedDRA: gastrointestinal (47,1%); urogenital (10,4%); intracraniana (8,1%); cutânea (6,6%); ferida (1,5%); e outros locais (15,1%). Estes dados são também muito semelhantes aos do último RPS. Segundo este relatório, muitos destes eventos hemorrágicos descritos ocorreram devido ao uso indevido do fármaco, ao seu uso em situações contra-indicadas ou em utilização *off-label*.

Das 11 947 RAMs notificadas e confirmadas por profissionais de saúde, as mais frequentes estavam descritas por classes de sistemas de órgãos segundo a terminologia MedDRA como “Doenças gastrointestinais” ($n=3555$; 29,8%), estando incluído neste grupo as hemorragias gastrointestinais, e “Doenças do sistema nervoso” ($n=1257$; 10,5%).

Os eventos mais importantes relacionados com a falta de eficácia nos doentes tratados para a prevenção de AVC e embolismo sistémico com FA não-valvular ($n=479$) foram “AVC” ($n=85$; 17,7%), “AVC isquémico” ($n=18$; 3,8%) e “acidente isquémico transitório” ($n=26$; 5,4%), seguido de “enfarte cerebral” ($n=14$; 2,9%), “enfarte do miocárdio” ($n=17$, 3,5%), “enfarte do miocárdio agudo” ($n=11$, 2,3%), “AVC embólico” ($n=11$, 2,3%), “trombose venosa profunda” ($n=10$; 2,1%), “embolia pulmonar” ($n=9$; 1,9%) e “trombose” ($n=9$; 1,9%). Os restantes eventos relatados ($\geq 1\%$) foram “embolia” ($n=6$, 1,3%), “trombose arterial” ($n=5$, 1%) e “AVC hemorrágico” ($n=9$; 1,9%). Em 78 (16,2%) dos 482 casos notificados foi reportado um desfecho fatal.

Este oitavo RPS não revelou quaisquer novas questões de segurança e a relação benefício-risco permaneceu positiva para as indicações autorizadas.

Relativamente à varfarina, a Autoridade Reguladora de Medicamentos e Produtos de Saúde do Reino Unido (MHRA – *Medicines and Healthcare products Regulatory Agency*) elaborou, em Dezembro de 2009, um relatório sobre as alterações de segurança que deveriam ser realizadas em relação à varfarina.⁷⁷ A MHRA recebeu 2233 notificações de suspeitas de reacções adversas devido ao uso de varfarina entre 29 de Junho 1963 e 16 Junho de 2008, em que 297 das quais foram fatais. A maioria das reacções adversas notificadas foram devidas quer ao aumento de acção anticoagulante quer às hemorragias verificadas com o uso de varfarina. A maioria dos casos fatais notificados estava associada a episódios hemorrágicos (208 casos fatais). Em consequência destes dados, as informações de

segurança foram revistas com um foco especial nas hemorragias; no entanto, durante esta revisão realizada pela MHRA, mais nenhuma questão de segurança foi identificada.

Em Portugal, o dabigatrano é compartilhado em 69% no regime geral e 85% no regime especial para as doses de 75 e 110 mg, sendo que a dose de 150 mg não é compartilhada.⁷⁸

Em Março de 2012, o Instituto Nacional Britânico de Excelência Clínica e de Saúde (NICE - *National Institute for Health and Care Excellence*) emitiu uma orientação final recomendando o novo anticoagulante oral como uma opção custo-efectiva para a prevenção do AVC e do embolismo sistémico em doentes adultos com FA não-valvular.⁷⁹ Esta decisão significa que o dabigatrano está recomendado como sendo uma alternativa terapêutica para o Serviço Nacional de Saúde do Reino Unido e que os doentes têm o direito de receber tratamento com este fármaco se os profissionais de saúde o considerarem que é clinicamente apropriado. O NICE estima que apenas metade dos doentes elegíveis recebem varfarina pelo facto do tratamento ter muitas limitações, tais como a necessidade de monitorização regular e diversas interações alimentares e medicamentosas. Tal significa que muitos doentes com FA não estão actualmente a tomar um anticoagulante, podendo por isso estar em maior risco de AVC.⁷⁹

A presença de lesões, condições, procedimentos e/ou tratamento farmacológico que aumentem significativamente o risco de hemorragia *major* requer uma avaliação cuidadosa da relação risco-benefício. Segundo o RCM do dabigatrano, este só deverá ser administrado se os benefícios forem superiores aos riscos de hemorragia.⁴⁴ Foram assinaladas algumas situações que estavam descritas no RCM do dabigatrano como podendo aumentar o risco de hemorragia nos doentes em estudo e em que estes estariam a receber tratamento anticoagulante com dabigatrano. O risco de hemorragia pode estar aumentado em doentes tratados concomitantemente com inibidores selectivos da recaptção da serotonina (ISRS) ou inibidores selectivos da recaptção de serotonina e noradrenalina (ISRSN). Os ISRS e os ISRSN aumentaram o risco de hemorragia no ensaio clínico RE-LY, em todos os grupos de tratamento. Na série de doentes que registaram os eventos adversos em estudo e que estariam a tomar dabigatrano concomitantemente com ISRS foram identificados dois eventos hemorrágicos (epistaxe e hemorragia intracraniana); um distúrbio gastrointestinal (dor abdominal); a ocorrência de uma anemia; e uma morte.

A partir dos dados recolhidos do ensaio clínico RE-LY foi também observado que o uso concomitante de agentes antiplaquetários, como é o caso do ácido acetilsalicílico (AAS) ou do clopidogrel, duplica aproximadamente a taxa de hemorragia *major* tanto com o dabigatrano como com a varfarina. Na série de doentes em estudo apenas foi verificado o uso concomitante de AAS com dabigatrano em dois doentes. Este uso concomitante foi verificado na ocorrência de uma hemorragia intracraniana e de um distúrbio gastrointestinal (dor abdominal).

Por fim, ainda segundo o RCM do dabigatrano, os anti-inflamatórios não esteróides (AINE) utilizados em analgesia peri-operatória de curta duração mostraram não estar associados a risco aumentado de hemorragia, quando administrados em conjunto com dabigatrano, mas a utilização crónica destes anti-inflamatórios aumentou o risco de hemorragia em aproximadamente 50% com o dabigatrano. Apesar de não se ter registado qualquer ocorrência de hemorragia no uso concomitante de dabigatrano e AINE e de não haver dados relativos à duração prescrita do tratamento com AINE, registou-se um caso de alteração hepática num doente que estaria a tomar concomitantemente estes dois fármacos. Devido ao risco de hemorragia, particularmente para os AINE com semi-vidas de eliminação superior a 12 horas, é recomendada uma observação apertada em relação aos sinais de hemorragia. O AINE em questão é o meloxicam, que por sua vez tem uma semi-vida média de eliminação de cerca de 20 horas.⁸⁰

Relativamente à varfarina, existem diversos compostos que interagem com esta, resultando da interacção quer um aumento quer uma diminuição do efeito anticoagulante. Os compostos que reconhecidamente potenciam a acção da varfarina ou que habitualmente são referidos como exercendo esse efeito são, entre outros, a amiodarona, o alopurinol, o omeprazol, o paracetamol e as hormonas tiroideias.⁷⁴ Nos doentes que registaram eventos adversos em estudo e que receberam tratamento anticoagulante com varfarina, foram assinaladas algumas situações que estavam descritas no RCM da varfarina como podendo diminuir ou potenciar a acção da varfarina. Foi registada a ocorrência de distúrbios gastrointestinais (náuseas, vómitos, dispepsia e dor abdominal), anemia e uma morte em doentes que estariam a ser tratados com varfarina concomitantemente com os fármacos potenciadores da acção da varfarina referidos anteriormente. Para além destes, existem ainda compostos que são reconhecidos por diminuírem os efeitos da varfarina ou que habitualmente são referidos como exercendo esse efeito. A espironolactona é um exemplo

desses compostos e estava presente na medicação habitual de um doente que esteve associado à ocorrência de um episódio de anemia.

Para a prevenção de AVC e embolismo sistémico em doentes com FA não-valvular, a dose diária recomendada de dabigatrano é de 300 mg, com a toma de uma cápsula de 150 mg duas vezes ao dia. A terapêutica deve ser continuada a longo prazo. É recomendada uma dose mais reduzida, de 220 mg, tomando uma cápsula de 110 mg duas vezes por dia, nos doentes com idade igual ou superior a 80 anos e nos doentes a tomar concomitantemente verapamilo. A selecção da dose mais adequada ao doente, 300 ou 220 mg, poderá também decorrer com base numa avaliação individual do risco trombótico e do risco de hemorragia em doentes com idades compreendidas entre os 75 e os 80 anos, doentes com compromisso renal moderado, doentes com gastrite, esofagite ou refluxo gastroesofágico e outros doentes com risco aumentado de hemorragia.⁴⁴ Na série de doentes analisada que recebia tratamento com dabigatrano e que registaram os eventos adversos em estudo, 10 (58,9%) tinham uma idade igual ou superior a 80 anos. Destes 10 doentes, apenas estava referida a dose de dabigatrano de 4, sendo de 75 mg bid para um destes doentes e 110 mg bid para os restantes.

Dos doentes em estudo registaram-se dois casos em que foi efectuada a troca de dabigatrano para outro anticoagulante. A primeira situação ocorreu num doente do sexo masculino, de 74 anos, que após 18 dias do término do ensaio clínico ENGAGE AF-TIMI 48 deu entrada no serviço de urgência com um diagnóstico de insuficiência renal, apresentando uma depuração de creatinina inferior a 30 mL/min; o médico responsável recomendou nesse dia começar o tratamento anticoagulante com varfarina 2,5 mg. A segunda situação ocorreu num doente do sexo feminino, de 82 anos, que deu entrada no serviço de urgência 62 dias após o término do ensaio clínico ENGAGE AF-TIMI 48, com um diagnóstico de AVC isquémico; após ter tido alta do internamento foi-lhe prescrito rivaroxabano 20 mg para prevenção de AVC cardioembólico.

Por fim, refiram-se as principais limitações do estudo acabado de apresentar: a) nem todos os doentes incluídos nos dois ensaios clínicos pertenciam à cidade de Coimbra, pelo que podem ter-se deslocado a um hospital mais próximo em caso de urgência ou ter recorrido ao seu centro de saúde, estando a frequência de eventos adversos, muito provavelmente, subestimada; b) em diversos episódios de urgência foi referido que os doentes não mencionavam toda a sua medicação habitual, nem tampouco a respectiva

posologia, o que impossibilita o estudo de eventuais interações ou a busca de outras causas possíveis para os eventos adversos apresentados; c) da amostra de doentes em estudo não se conseguiu identificar, em 8 doentes, qual o tratamento anticoagulante que estariam a receber, o que exclui esses doentes da amostra analisada.

VI. Conclusão

O dabigatrano é um pioneiro de uma nova geração de anticoagulantes orais na prevenção e tratamento de doenças tromboembólicas. A terapêutica com dabigatrano reduz o risco de AVC e de hemorragia intracraniana mais eficazmente que a varfarina, anti-agregantes e ausência de tratamento,^{62,81} e o seu uso é uma alternativa à varfarina na prevenção do tromboembolismo,⁸² tendo a vantagem de não requerer monitorização e de apresentar menos interações.

Foi objectivo deste estudo contribuir para um melhor conhecimento do perfil de segurança do novo anticoagulante oral, dabigatrano, na prática clínica. No ensaio clínico RE-LY cerca de 22,0% doentes com FA tratados para a prevenção do AVC e do embolismo sistémico sofreram eventos adversos; neste estudo, através da análise retrospectiva dos dados clínicos dos doentes, verificou-se que 16,2% dos doentes que receberam tratamento anticoagulante com dabigatrano sofreram eventos adversos. No entanto, como já foi referido, este valor poderá estar subestimado.

O objectivo principal deste estudo de monitorização de segurança dos novos anticoagulantes orais consistiu na identificação de ocorrências de hemorragias na prática clínica. Foi possível verificar que a ocorrência deste evento foi superior entre os doentes que receberam tratamento com varfarina comparativamente àqueles que receberam tratamento com dabigatrano. A ocorrência de hemorragia *major* foi superior ao registado em ambos os ensaios clínicos RE-LY e RELY-ABLE, embora a ocorrência de hemorragia intracraniana verificada no grupo de tratamento com dabigatrano (a única hemorragia *major* registada) esteja descrita como pouco frequente no RCM do dabigatrano; relativamente às hemorragias *minor*, estas ocorreram, comparativamente ao ensaio clínico RE-LY, com menor frequência no grupo de tratamento com dabigatrano e com maior frequência no grupo de tratamento com varfarina.

Como objectivo secundário este estudo pretendeu identificar outros eventos adversos de causa não-hemorrágica. A ocorrência de distúrbios gastrointestinais, anemias e morte foi superior entre aqueles que receberam tratamento com varfarina comparativamente àqueles que receberam tratamento com dabigatrano. A ocorrência de distúrbios gastrointestinais e morte ocorreram, no grupo de tratamento com dabigatrano, com uma frequência similar (no caso de morte) e até inferior ao descrito, quer nos estudos RE-LY e RELY-ABLE quer no RCM; a ocorrência destes dois eventos, no grupo de tratamento com varfarina, sucedeu com mais frequência do que o registado no estudo RE-LY e no RCM. A ocorrência de hemorragias está descrita no RCM como frequente e

revelou ser, no presente estudo, um evento adverso muito frequente. O registo da ocorrência de anemias apenas se efectuou neste estudo, tendo ocorrido com mais frequência no grupo da varfarina.

Relativamente à ocorrência de alterações hepáticas e acidentes vasculares cerebrais, estes eventos apenas ocorreram no grupo de doentes que receberam tratamento anticoagulante com dabigatrano. A ocorrência de AVC foi superior no presente estudo, comparativamente ao estudo RE-LY e RELY ABLE e a ocorrência de alteração hepática no presente estudo revelou-se inferior ao registado no ensaio clínico RE-LY e superior ao verificado no estudo RELY-ABLE.

De acordo com o RCM do dabigatrano, a frequência obtida dos eventos adversos em estudo está de acordo com as frequências descritas, à excepção da ocorrência de dispepsia, náuseas e alteração da função hepática, que ocorreram com menor frequência do que o descrito no RCM. Relativamente à varfarina, devido ao formato do seu RCM, com uma lista menos extensa dos possíveis eventos adversos, apenas foi possível efectuar uma análise comparativa das frequências dos eventos adversos de náuseas, vómito e hemorragias, da qual resultou que as ocorrências de náuseas e hemorragias foram superiores ao descrito em RCM.

Sendo o dabigatrano um medicamento utilizado para a prevenção do AVC isquémico em doentes com FA e tendo sido verificada a ocorrência de três acidentes vasculares cerebrais deste tipo no grupo de tratamento com este fármaco, os resultados sugerem um possível comprometimento da efectividade da terapêutica em condições reais. Embora o dabigatrano tenha demonstrado uma eficácia superior em condições controladas comparativamente à varfarina na prevenção do AVC no ensaio clínico RE-LY, as taxas de ocorrência de acidentes vasculares cerebrais com este medicamento no presente estudo foram superiores às verificadas no ensaio clínico RE-LY e no estudo de seguimento RELY-ABLE.

Apesar de todas as vantagens já mencionadas sobre a utilidade superior dos novos anticoagulantes orais emergentes, a sua escolha deverá ser considerada à luz dos conhecimentos actuais, bem como de acordo com o indivíduo e plano sociodemográfico em que este se encontra inserido. A comunicação isolada ou de uma série de casos de eventos adversos pode servir como alerta para estudos mais aprofundados de epidemiologia,⁹ esperando-se assim que os resultados obtidos neste estudo possam ajudar a definir hipóteses sobre os problemas de segurança, para que constituem objecto de análise em investigações de outra natureza e delineamento metodológico,⁸³ e que sejam realizados

novos estudos cujos resultados contribuam para aumentar a evidência disponível sobre a segurança destes medicamentos, nomeadamente a segurança a longo prazo.

VII. Referências bibliográficas

1. CAMM, A.J., [et al.] – Guidelines for the management of atrial fibrillation: The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). **Eur Heart J.** Vol. 31 (2010), 2369-429.
2. FUSTER, V., [et al.] – ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. **Eur Heart J.** Vol. 27 (2006), 1979-2030.
3. CARNEIRO, A.V.; COSTA J. – Analysis of the cochrane review: direct thrombin inhibitors versus vitamin k antagonists for preventing cerebral or systemic embolism in people with non-valvular atrial fibrillation. **Acta Med Port.** Vol. 27 (2014), 157-9.
4. SILVESTRE, L., [et al.] – Novos anticoagulantes orais no tromboembolismo venoso e fibrilhação auricular. **Angiologia e Cirurgia Vascul.** Vol. 8 (2012), 06-11.
5. HAAS, S. – New anticoagulants - towards the development of an "ideal" anticoagulant. **Vasa.** Vol. 38 (2009), 13-29.
6. WEITZ, J.I.; HIRSH J.; SAMAMA M.M. – New antithrombotic drugs: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. **Chest.** Vol. 133 (2008), 234S-56S.
7. INFARMED, I.P. – Circular informativa: Melagatran AstraZeneca® (megalatran)/Exanta® (ximelagatran) - Retirada do mercado por motivos de segurança. (2006).
8. MACEDO, A.F. **Desenvolvimento e validação de um instrumento de avaliação da imputabilidade de medicamentos a reacções adversas.** Coimbra: Universidade de Coimbra, 2004. Tese de Doutoramento.
9. BRANDÃO F, OSSWALD W. Doença iatrogénica medicamentosa. In: GUIMARÃES, S.; MOURA D.; SILVA P.S. **Terapêutica medicamentosa e suas bases farmacológicas.** Porto: Porto Editora, 2006. ISBN: 972-0-06029-8. p. 962-71.
10. EUROPEAN MEDICINES AGENCY – **Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP): Annex I - Definitions.** (2012).
11. PENEDONES, A.S. **Monitorização da segurança dos medicamentos biológicos oftálmicos.** Coimbra: Universidade de Coimbra, 2013. Tese de Mestrado.
12. WORLD HEALTH ORGANIZATION – International drug monitoring: the role of national centres. Report of a WHO meeting. **World Health Organ Tech Rep Ser.** Vol. 498 (1972), 1-25.

13. Directiva nº 2010/84/UE. **Jornal Oficial da União Europeia**. (31-12-2010) L348/74 - L/99.
14. HERDEIRO, M.T., [et al.] – O Sistema Português de Farmacovigilância. **Acta Med Port**. Vol. 25 (2012), 241-9.
15. MEYBOOM, R.H.; LINDQUIST M.; EGBERTS A.C. – An ABC of drug-related problems. **Drug Saf**. Vol. 22 (2000), 415-23.
16. DANAN, G. – Causality assessment of drug-induced liver injury. Hepatology Working Group. **J Hepatol**. Vol. 7 (1988), 132-6.
17. AVORN, J. – Putting adverse drug events into perspective. **JAMA**. Vol. 277 (1997), 341-2.
18. LAZAROU, J.; POMERANZ B.H.; COREY P.N. – Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. **JAMA**. Vol. 279 (1998), 1200-5.
19. EINARSON, T.R. – Drug-related hospital admissions. **Ann Pharmacother**. Vol. 27 (1993), 832-40.
20. MUEHLBERGER, N.; SCHNEEWEISS S.; HASFORD J. – Adverse drug reaction monitoring - cost and benefit considerations. Part I: frequency of adverse drug reactions causing hospital admissions. **Pharmacoepidemiol Drug Saf**. Vol. 6 Suppl 3 (1997), S71-7.
21. PIRMOHAMED, M., [et al.] – Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. **BMC**. Vol. 329 (2004), 15-9.
22. CLASSEN, D.C., [et al.] – Adverse drug events in hospitalized patients. Excess length of stay, extra costs, and attributable mortality. **JAMA**. Vol. 277 (1997), 301-6.
23. ROTTENKOLBER, D., [et al.] – Adverse drug reactions in Germany: direct costs of internal medicine hospitalizations. **Pharmacoepidemiol Drug Saf**. Vol. 20 (2011), 626-34.
24. BÉNICHOU C. Imputability of unexpected or toxic drug reactions. In: BÉNICHOU, C. **Adverse drug reactions - A practical guide to diagnosis and management**. France: John Wiley & Sons Ltd, 1994. ISBN: 0-471-94211-1. p. 271-5.
25. EDWARDS, I.R.; BIRIELL C. – Harmonisation in pharmacovigilance. **Drug Saf**. Vol. 10 (1994), 93-102.
26. STROM, B.L.; MELMON K.L.; MIETTINEN O.S. – Post-marketing studies of drug efficacy: why? **Am J Med**. Vol. 78 (1985), 475-80.

27. AAGAARD, L.; HANSEN E.H. – Information about ADRs explored by pharmacovigilance approaches: a qualitative review of studies on antibiotics, SSRIs and NSAIDs. **BMC Clin Pharmacol.** Vol. 9 (2009), 4.
28. LASSER, K.E., [et al.] – Timing of new black box warnings and withdrawals for prescription medications. **JAMA.** Vol. 287 (2002), 2215-20.
29. Directiva n° 2001/83/CE. **Jornal Oficial da União Europeia.** (05-10-2009) 1-123.
30. MCBRIDE, W.G. – Thalidomide and congenital abnormalities. **Lancet.** Vol. 2 (1961).
31. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Pharmacovigilance** [Acedido a 1 de Junho de 2014]. Disponível na Internet:
http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/pharmvigi/en/.
32. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Despacho Normativo n.º 107/92** [Acedido a 2 de Junho de 2014]. Disponível na Internet:
http://portalcodgdh.min-saude.pt/index.php/Despacho_Normativo_n.%C2%BA_107/92.
33. INFARMED, I.P. **Regulamento do Sistema Nacional de Farmacovigilância. Portaria n.º 605/99, de 5 de Agosto.** Disponível na Internet:
https://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/LEGISLACAO/LEGISLACAO_FARMACEUTICA_COMPILADA/TITULO_III/TITULO_III_CAPITULO_I/portaria_605-99.pdf.
34. INFARMED, I.P. **Homologa o Regulamento Interno do Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento. Portaria n.º 271/2003, 3 de Fevereiro** [Acedido a 2 de Junho de 2014]. Disponível na Internet:
<http://www.apogen.pt/conteudos/uploads/Ficheiros/Infarmed/Portarian27120033defevereiro.pdf>.
35. MEYBOOM, R.H., [et al.] – Causal or casual? The role of causality assessment in pharmacovigilance. **Drug Saf.** Vol. 17 (1997), 374-89.
36. MANN, R.D. – Prescription-event monitoring--recent progress and future horizons. **Br J Clin Pharmacol.** Vol. 46 (1998), 195-201.
37. MANN R, ANDREWS E. Part I: Basis of Pharmacovigilance. Introduction. In: MANN, R.; ANDREWS E. **Pharmacovigilance:** John Wiley & Sons, Ltd, 2002. ISBN: 978-0-470-01803-3.
38. COMMISSION, T.J. – 'High-alert' medications and patient safety. **Int J Qual Health Care.** Vol. 13 (2001), 339-40.

39. COMMISSION, T.J. – Joint Commission IDs five high-alert meds. **ED Manag.** Vol. 12 (2000), 21-2.
40. COUSINS, D.; HARRIS W. **National Patient Safety Agency. Risk assessment of anticoagulant therapy** [Acedido a 14 de Junho de 2014]. Disponível na Internet: <http://www.npsa.nhs.uk/patientsafety/alerts-and-directives/alerts/anticoagulant/>.
41. HOWARD, R.L., [et al.] – Which drugs cause preventable admissions to hospital? A systematic review. **Br J Clin Pharmacol.** Vol. 63 (2007), 136-47.
42. ANSELL, J., [et al.] – Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). **Chest.** Vol. 133 (2008), 160-98.
43. **Xarelto®. Resumo das características do medicamento.** [Acedido a 21 de Março de 2014]. Disponível na Internet: http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR__Product_Information/human/000944/WC500057108.pdf.
44. **Pradaxa®. Resumo das características do medicamento.** [Acedido a 20 de Março de 2014]. Disponível na Internet: http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR__Product_Information/human/000829/WC500041059.pdf.
45. **Eliquis®. Resumo das características do medicamento.** [Acedido a 21 de Março de 2014]. Disponível na Internet: http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR__Product_Information/human/002148/WC500107728.pdf.
46. REIS, A. – A inibição selectiva do Factor Xa, uma nova possibilidade para a terapêutica anticoagulante oral. **Revista Portuguesa de Cardiologia.** Vol. 29 (2010), 5-6.
47. WAINBERG, G.Z.; RICO A.X.; MORA J.V. – Clinical management of the new anticoagulants. **Neurologia.** Vol. 27 (2012), 33-8.
48. MARCO, P.; TARIN F.; LUCAS J. – New oral anticoagulants: molecular characteristics, mechanisms of action, pharmacokinetics and pharmacodynamics. **Med Clin (Barc).** Vol. 131 (2008), 66-9.
49. STANGIER, J., [et al.] – The pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of dabigatran etexilate, a new oral direct thrombin inhibitor, in healthy male subjects. **Br J Clin Pharmacol.** Vol. 64 (2007), 292-303.

50. WEITZ, J.I. – New oral anticoagulants: a view from the laboratory. **Am J Hematol.** Vol. 87 (2012), S133-6.
51. EIKELBOOM, J.W., [et al.] – Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. **Circulation.** Vol. 123 (2011), 2363-72.
52. PATEL, M.R., [et al.] – Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. **N Engl J Med.** Vol. 365 (2011), 883-91.
53. GRANGER, C.B., [et al.] – Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. **New England Journal of Medicine.** Vol. 365 (2011), 981-92.
54. CONNOLLY, S.J., [et al.] – Apixaban in patients with atrial fibrillation. **New England Journal of Medicine.** Vol. 364 (2011), 806-17.
55. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, U.S. **FDA approves Pradaxa to prevent stroke in people with atrial fibrillation.** [Acedido a 20 de Março de 2014]. Disponível na Internet:
<http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm278646.htm>.
56. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, U.S. **FDA approves Xarelto to prevent stroke in people with common type of abnormal heart rhythm.** [Acedido a 20 de Março de 2014]. Disponível na Internet:
<http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm278646.htm>.
57. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, U.S. **FDA approves Eliquis to reduce the risk of stroke, blood clots in patients with non-valvular atrial fibrillation.** [Acedido a 28 de Fevereiro de 2014]. Disponível na Internet:
<http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm333634.htm>.
58. **ELIQUIS (apixaban) approved in Europe for prevention of stroke and systemic embolism in patients with nonvalvular atrial fibrillation.** [Acedido a 20 de Março de 2014]. Disponível na Internet: <http://news.bms.com/press-release/financial-news/eliquisapixaban-approved-europe-prevention-stroke-and-systemic-embolism%26t=634890181706594412>.
59. RUFF, C.T., [et al.] – Evaluation of the novel factor Xa inhibitor edoxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation: design and rationale for the effective anticoagulation with factor Xa next generation in atrial fibrillation-thrombolysis in myocardial infarction study 48 (ENGAGE AF-TIMI 48). **Am Heart J.** Vol. 160 (2010), 635-41.

60. SPRYNGER, M. – Hokusai-VTE: edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. **Rev Med Liege**. Vol. 68 (2013), 548-51.
61. WEITZ, J.I.; EIKELBOOM J.W.; SAMAMA M.M. – New antithrombotic drugs: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. **Chest**. Vol. 141 (2012), e120S-51S.
62. CONNOLLY, S.J., [et al.] – Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. **New England Journal of Medicine**. Vol. 361 (2009), 1139-51.
63. MARQUES DA SILVA, P. – Old and new oral anticoagulants. Pharmacological perspective. **Rev Port Cardiol**. Vol. 31 (2012), 6-16.
64. EISERT, W.G., [et al.] – Dabigatran: an oral novel potent reversible nonpeptide inhibitor of thrombin. **Arterioscler Thromb Vasc Biol**. Vol. 30 (2010), 1885-9.
65. ERIKSSON, B.I.; QUINLAN D.J.; WEITZ J.I. – Comparative pharmacodynamics and pharmacokinetics of oral direct thrombin and factor xa inhibitors in development. **Clin Pharmacokinet**. Vol. 48 (2009), 1-22.
66. STANGIER, J. – Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of the oral direct thrombin inhibitor dabigatran etexilate. **Clin Pharmacokinet**. Vol. 47 (2008), 285-95.
67. THE UPPSALA MONITORING CENTRE (THE UMC) WHO COLLABORATING CENTRE FOR INTERNATIONAL DRUG MONITORING – Safety Monitoring of Medicinal Products – Guidelines for setting up and running a Pharmacovigilance Centre. (2000).
68. Directiva nº 2000/38/CE. **Jornal Oficial das Comunidades Europeias**. (10-06-2000) L 139/28 - L /30.
69. MAROCO, J. **Análise Estatística - Com utilização do SPSS**. 3ª Ed. Lisboa: Edições Sílabo, Lda, 2010. ISBN: 978-972-618-452-2.
70. SIEGEL, S.; CASTELLAN N.J. **Nonparametric statistics for the behavioral sciences**. 2nd Ed. New York: McGraw-Hill, 1988. ISBN: 978-142-003-626-8.
71. **Pradaxa®. Relatório Público Europeu de Avaliação (EPAR)** [Acedido a 20 de Março de 2014]. Disponível na Internet:
http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR__Summary_for_the_public/human/000829/WC500041060.pdf.
72. HURLEN, M., [et al.] – Warfarin, aspirin, or both after myocardial infarction. **N Engl J Med**. Vol. 347 (2002), 969-74.

73. CONNOLLY, S.J., [et al.] – The long-term multicenter observational study of dabigatran treatment in patients with atrial fibrillation (RELY-ABLE) study. **Circulation**. Vol. 128 (2013), 237-43.
74. **Varfine®. Resumo das características do medicamento.** [Acedido a 12 de Março de 2014]. Disponível na Internet:
http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=9007&tipo_doc=rcm.
75. SOUSA P, SERRANHEIRA F, SOUSA-UVA A. Implementation of an active pharmacovigilance system in the pharmacy department of hospitalar center of cova da beira. In: FREIRE, I., [et al.]. **3º Congresso Internacional de Qualidade em Saúde e Segurança do Doente**. Lisboa: Congresso Internacional de Qualidade em Saúde e Segurança do Doente, 2013. ISBN: 978-989-20-3849-0.
76. EUROPEAN MEDICINES AGENCY. **PSUR assessment report - dabigatran etexilate** [Acedido a 1 de Junho de 2014]. Disponível na Internet:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000829/WC500148636.pdf.
77. MEDICINES AND HEALTHCARE PRODUCTS REGULATORY AGENCY. **MHRA public assessment report - Warfarin: changes to product safety information 2009** [Acedido a 1 de Junho de 2014]. Disponível na Internet:
<http://www.mhra.gov.uk/home/groups/pl-p/documents/websiteresources/con065506.pdf>.
78. INFARMED, I.P. **Relatório de avaliação do pedido de participação de medicamento para uso humano** [Acedido a 21 de Junho de 2014]. Disponível na Internet:
[http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/AVALIACAO_ECONOMICA_E_COMPARTICIPACAO/MEDICAMENTOS_USO_AMBULATORIO/MEDICAMENTOS_COMPARTICIPADOS/LISTA_RELATORIO_AVALIACAO_PE
DIDOS_01/Pradaxa_dabigatrano.pdf](http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/AVALIACAO_ECONOMICA_E_COMPARTICIPACAO/MEDICAMENTOS_USO_AMBULATORIO/MEDICAMENTOS_COMPARTICIPADOS/LISTA_RELATORIO_AVALIACAO_PEDIDOS_01/Pradaxa_dabigatrano.pdf).
79. NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE (NICE). **Dabigatran etexilate for the prevention of stroke and systemic embolism in atrial fibrillation** [Acedido a 21 de Junho de 2014]. Disponível na Internet:
<http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13677/58470/58470.pdf>.
80. **Inoflon®. Resumo das características do medicamento.** [Acedido a 10 de Julho de 2014]. Disponível na Internet:
http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=51113&tipo_doc=rcm.
81. KANSAL, A.R., [et al.] – Cost-effectiveness of dabigatran etexilate for the prevention of stroke and systemic embolism in UK patients with atrial fibrillation. **Heart**. Vol. 98 (2012), 573-8.

82. CAMM, A.J., [et al.] – 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. **Am Heart J.** Vol. 33 (2012), 2719-47.

83. KOOISTRA, B., [et al.] – How to design a good case series. **J Bone Joint Surg Am.** Vol. 91 Suppl 3 (2009), 21-6.

VIII. Anexos

Descrição dos casos clínicos

A.1. Série de doentes que receberam tratamento anticoagulante com dabigatrano

A.1.1 Evento adverso 'Hemorragia'

A doente 1, de 87 anos, deu entrada no serviço de urgência 365 dias após o término do ensaio clínico ENGAGE AF-TIMI 48, com um diagnóstico de epistaxe e de anemia, apresentando episódio de rectorragias e queixas de astenia. Tratando-se de uma idosa polimedicada esta apresentava como medicação habitual: dabigatrano 75 mg bid, furosemida 40 mg bid, digoxina 0,125 mg id, carvedilol 6,25 mg 1/2+1/2 id, valsartan 160 mg id, pantoprazol 40 mg id, ezetimiba 10 mg id, cloreto de potássio 600 mg id, rosuvastatina 10 mg id, amlopídina 5 mg id, alprazolam 0,5 mg id e fluoxetina 20 mg id. Em relação ao seu histórico clínico a doente também apresentava bastantes co-morbilidades e antecedentes pessoais: cardiopatia isquêmica com um EAM em 1998 e uma cirurgia coronária em 1999. Insuficiência mitral moderada e insuficiência tricúspide moderada a severa, FA, HTA, insuficiência cardíaca e portadora de *pacemaker*. Depois dos cuidados médicos realizados e da terapêutica instituída no hospital a doente melhorou e teve alta.

O doente 2, de 76 anos, deu entrada no serviço de urgência 122 dias após o término do ensaio clínico ENGAGE AF-TIMI 48, com um diagnóstico de hemorragia intracraniana, apresentando sinais de dispneia e alteração do estado consciência. Tratando-se também de um doente polimedicado tinha como medicação habitual: dabigatrano 110 mg bid, carvedilol 6,25 mg bid, ramipril 5 mg, furosemida 40 mg id, espironolactona 25 mg id, rosuvastatina 10 mg id, ácido acetilsalicílico 100 mg id, sertralina 50 mg id, alprazolam 0,5 mg id, primidona 250 mg 1/2 2id e alfuzosina 10 mg id. Relativamente às suas co-morbilidades, este doente apresentava FA, HTA, insuficiência cardíaca congestiva e parkinsonismo.

Depois de ter sido estabilizado no serviço de urgência foi internado no serviço de Neurologia. Apesar de ter tido alta, ocorreram ainda complicações durante o internamento, nomeadamente uma infecção respiratória, uma pneumonia por *Staphylococcus Aureus*.

O doente 3, de 85 anos, 30 dias após o fim do ensaio clínico ENGAGE AF-TIMI 48 contactou a UIC a referir epistaxes desde que iniciou o dabigatrano. Este evento foi considerado, pelo médico responsável, como sendo um episódio de epistaxe *minor* e um evento adverso ligeiro relacionado com a toma do novo anticoagulante oral, dabigatrano. Segundo os seus ficheiros clínicos este doente apresentava como medicação habitual: dabigatrano 110 mg bid, pantoprazol, furosemida bid, carvedilol 12,5 mg bid, tansulosina 0,4mg, nicorandilo 20 mg id e alprazolam 1 mg id. Tratava-se de um doente diagnosticado com HTA com um histórico de AVC (há oito anos) e angina de peito.

A doente 4, de 85 anos, deu entrada no serviço de urgência 333 dias após o término do ensaio clínico ENGAGE AF-TIMI 48, com um diagnóstico de hemorragia labial, apresentando uma lesão sangrante no lábio superior. Com um histórico clínico de patologia osteoarticular e bronquite asmática, a doente tinha como medicação habitual dabigatrano, brometo de tiotrópio, ramipril, acarbose, alopurinol e aminofilina. Depois de estabilizada a doente teve alta.

A.1.2. Evento adverso ‘Distúrbios Gastrointestinais’

O doente 5, de 86 anos, deu entrada no serviço de urgência 214 dias após o término do ensaio clínico ENGAGE AF-TIMI 48, com um diagnóstico de náuseas e vômito. Tratava-se de um doente polimedicado que apresenta como medicação habitual: dabigatrano, perindopril + indapamida 5 mg + 1,25 mg, losartan 50 mg, doxazosina 4 mg, digoxina 0,125 mg e atorvastatina. Relativamente às suas co-morbilidades, este doente apresentava FA, HTA e leucemia linfóide crónica. Depois dos cuidados e da terapêutica instituída no hospital o doente melhorou e teve alta.

A doente 6, de 73 anos, deu entrada no serviço de urgência 4 dias após o término do ensaio clínico ENGAGE AF-TIMI 48, com um diagnóstico de dor abdominal. Relativamente à sua medicação habitual esta doente apresentava: dabigatrano, bisoprolol, fluoxetina, amiodarona e bioflavonóides. Tratava-se de uma doente com diversas patologias associadas, tais como, insuficiência cardíaca congestiva (ICC), FA, depressão, obesidade mórbida e portadora de *pacemaker*. Depois de ter sido estabilizada a doente teve alta.

O doente 7, de 80 anos, deu entrada no serviço de urgência 92 dias após o término do ensaio clínico ENGAGE AF-TIMI 48, com um diagnóstico de dor abdominal e com queixas de fezes escuras. Tratando-se de um idoso polimedicado este apresentava como medicação habitual: dabigatran 110 mg, pantoprazol 40 mg id, furosemida 40 mg bid, perindopril + amlodipina 10 +10 mg id, nicorandilo 20 mg bid, ácido acetilsalicílico 100 mg id, tansulosina 0,4 mg id, permixon 160 mg id, rosuvastatina 20 mg id, memantina id, sertralina 50 mg id e donepezilo id. Em relação ao seu histórico clínico este doente apresentava: ICC, FA, HTA, hiperplasia benigna da próstata (HBP) e demência, com suspeita de Alzheimer.

A doente 8, de 79 anos, deu entrada no serviço de urgência 1217 dias após o término do ensaio clínico RE-LY, com um diagnóstico de dor abdominal e com queixas de dores epigástricas. Esta doente apresentava como terapêutica habitual: dabigatran 110 mg 2id, furosemida 40 mg bid, nebivolol 5 mg id, pitavastatina id e omeprazol id. Realizou em 2002 uma colecistectomia, apresentava quistos renais e possuía apenas um rim funcionante. Após os cuidados hospitalares recebidos, melhorou e teve alta.

O doente 9, de 82 anos, deu entrada no serviço de urgência 426 dias após o término do ensaio clínico RE-LY, com diagnóstico de dor abdominal e sintomas de má disposição geral. No registo deste episódio de urgência tinha como medicação habitual metilprednisolona, digoxina, pantoprazol, acetilcisteína, trimetazidina e perindopril. Tratava-se de um doente parkinsoniano, com HTA, arritmia cardíaca e DPOC sob oxigenoterapia de longa duração 8h por dia. Depois dos cuidados hospitalares prestados o doente melhorou e teve alta.

A doente 10, de 69 anos, deu entrada no serviço de urgência 105 dias após o fim do ensaio clínico RE-LY, com diagnóstico de dor abdominal à esquerda. Como medicação habitual referiu estar a tomar losartan + hidroclorotiazida, digoxina, espironolactona 25 mg 1/2, carvedilol 25 mg 1/2 e metformina 1000 mg bid. Tratava-se de uma doente hipertensa e diagnosticada com diabetes *mellitus* tipo 2, relativamente ao seu histórico clínico apresentava uma cirurgia a varizes, arritmia (tendo já sido submetida a duas cardioversões) e litíase vesicular e renal. Depois de ter sido estabilizada foi encaminhada para cirurgia.

A.1.3. Evento adverso ‘Anemia’

A doente I para além de manifestar sinais de anemia também registou um episódio de epistaxe, desta forma, o relato deste caso está descrito no grupo das ocorrências de hemorragia A.I.

O doente II, de 81 anos, deu entrada no serviço de urgência por duas vezes após o término do ensaio clínico ENGAGE AF-TIMI 48, ambos com diagnóstico de anemia. A primeira situação ocorreu 122 dias após o fim do ensaio clínico, apresentando queixas de astenia, com dor e edema do joelho direito, e a segunda ocorreu 153 dias após o respectivo ensaio clínico, com sinais de cansaço fácil e disúria. A medicação habitual registada naquele período em ambos os episódios foi: dabigatrano, nicergolina, finasterida e sulfato ferroso anidro. Relativamente ao histórico clínico, tratava-se de um doente com artrose dos joelhos, úlceras venosas, HTA, FA e HBP. Em ambos os episódios de urgências o doente foi estabilizado e tendo tido alta de seguida.

A.1.4. Evento adverso ‘Alteração hepática’

O doente 12, de 83 anos, deu entrada no serviço de urgência 76 dias após o término do ensaio clínico ENGAGE AF-TIMI 48, apresentando uma prova da função hepática anormal. Referindo ainda queixas de febre, anorexia, astenia, palidez cutânea, dores abdominais, urina com cheiro fétido e icterícia com três dias de evolução. Portador de *pacemaker* apresentava como medicação habitual amlodipina + valsartan 5 mg + 160 mg, furosemida 40 mg, tansulosina e meloxicam. A esposa do doente referiu ainda que este tomava varfarina mas foi posteriormente substituído por outro fármaco, tendo afirmado que poderia tratar-se de dabigatrano. Os médicos responsáveis colocaram a hipótese de ter ocorrido, eventualmente, algum acidente isquémico transitório (AIT) /AVC. Depois de estabilizado foi internado na gastroenterologia.

A.1.5. Evento adverso ‘AVC’

A doente 13, de 84 anos, deu entrada no serviço de urgência 323 dias após o término do ensaio clínico ENGAGE AF-TIMI 48, com um diagnóstico de AVC isquémico. À entrada daquele serviço apresentava lipotimia com desvio da comissura labial, afasia, e não estava

colaborante. Tratava-se de uma doente com antecedentes de AVC e que apresentava ainda como comorbilidades: HTA, FA, ICC, osteoporose, dislipidemia e bronquite crônica. Depois de estabilizada foi internada, tendo tido alta noutro hospital.

A doente 14, de 82 anos, deu entrada no serviço de urgência 62 dias após o término do ensaio clínico ENGAGE AF-TIMI 48, com um diagnóstico de AVC isquémico. À entrada daquele serviço apresentava diminuição da força muscular no hemicorpo esquerdo, disartria e desvio da comissura labial com cerca de 8h de evolução. Tratava-se de uma doente medicada com dabigatrano 110 mg, bisoprolol 5 mg, sinvastatina 20 mg, brotizolam, ramipril 5 mg e beta-histina 16 mg. Em relação ao histórico clínico apresenta FA, HTA, dislipidemia e miocardiopatia hipertrófica. Após ser estabilizada foi internada, tendo tido alta semanas após, foi-lhe prescrito rivaroxabano 20 mg para prevenção de AVC cardioembólico.

O doente 15, de 81 anos, deu entrada no serviço de urgência 306 dias após o término do ensaio clínico ENGAGE AF-TIMI 48, com um diagnóstico de AVC isquémico, apresentando diminuição da força muscular à esquerda e desvio da comissura labial. Àquela data o doente apresentava como medicação habitual dabigatrano 110 mg bid, amiodarona, furosemida, pantoprazol e nitroglicerina. Relativamente ao seu histórico clínico, para além de possuir antecedentes de AVC e retenção urinária apresentava também FA, hipercolesterolemia, e cálculo obstrutivo no rim direito. O doente foi internado, tendo posteriormente melhorado e tido alta.

A.1.6. Evento adverso ‘Morte’

O doente 2 descrito no campo A.1 não faleceu em consequência do episódio anteriormente relatado, no entanto, a causa de falecimento não constava do seu processo clínico.

O doente 11, de 81 anos, deu entrada no serviço de urgência 290 dias após o fim do ensaio clínico ENGAGE AF-TIMI 48, com um diagnóstico de pancitopenia. Apresentava como medicação habitual: dabigatrano 110 mg bid, alfuzosina, finasterida, furosemida, pantoprazol, nicergolina 30 mg e metamizol magnésico em SOS.

Depois de estabilizado foi internado por provável descompensação de insuficiência cardíaca, no contexto de infecção respiratória. Ainda nas primeiras 24h de internamento, o doente fez paragem cardio-respiratória. Após desfibrilhação e manobras de suporte básico de vida, o doente permaneceu em dissociação electromecânica pelo que se decidiu suspender manobras ao 4º ciclo.

O doente 16, de 90 anos, aquando da consulta de follow-up, realizada pela equipa da UIC, um mês após o fim do ensaio clínico, mantinha o seu estado de saúde, apresentando algumas limitações nas tarefas do dia-a-dia, encontrando-se institucionalizado.

Após 38 dias da conclusão do ensaio clínico ENGAGE AF-TIMI 48 deu entrada no serviço de urgência com um diagnóstico de hipoglicémia de causa desconhecida, apresentando prostrações e secreções. Tratando-se de um idoso polimedicado este apresentava como medicação habitual: dabigatranol bid, pantoprazol 40 mg id, bisoprolol 5 mg id, atorvastatina 20 mg id, levodopa + carbidopa 100 mg+25 mg 3id, sertralina 50 mg, zolpidem id e insulina humana bid. A FA, HTA, diabetes *mellitus* tipo 2, dislipidémia, doença valvular aórtica e a doença ateromatosa carotídea faziam parte do seu histórico clínico. Depois de estabilizado o doente foi internado, tendo obtido como diagnóstico infecção das vias respiratórias e hiponatremia, no entanto, faleceu passado dois meses durante este mesmo internamento.

A doente 17, com 77 anos, deu entrada no serviço de urgência 1278 dias após o término do ensaio clínico RE-LY, com um diagnóstico de EAM e com queixas de dor torácica e história de bradicardia.

Tratava-se de uma doente hipertensa e diabética (diabetes *mellitus* tipo 2), que apresentava como medicação habitual: dabigatranol, perindopril 10 mg, amiodarona 200 mg, amlodipina 5 mg, indapamida e bisoprolol. Após os cuidados hospitalares recebidos foi estabilizada e internada na unidade de cuidados intensivos coronários, no entanto, faleceu durante este mesmo internamento devido a um choque cardiogénico.

A.2. Série de doentes que receberam tratamento anticoagulante com varfarina

A.2.1. Evento adverso 'Hemorragia'

A doente 18, de 58 anos, deu entrada no serviço de urgência 369 dias após o término do ensaio clínico RE-LY, com um diagnóstico de epistaxe. Segundo o relatório de urgência da doente, esta apresentava FA e estava medicada com varfarina. Após os cuidados hospitalares prestados apresentou melhorias e teve alta.

A doente 19, de 81 anos, deu entrada no serviço de urgência 1766 dias após o término do ensaio clínico RE-LY, com um diagnóstico de epistaxe. Apesar de não possuir qualquer informação acerca do seu histórico clínico, esta doente apresentava como medicação habitual: varfarina, dinitrato de isossorbida, ramipril, sertralina e furosemida. Depois da assistência prestada no hospital a doente melhorou e teve alta.

A doente 20, de 73 anos, deu entrada no serviço de urgência por duas vezes após o término do ensaio clínico RE-LY, com diagnóstico de hematuria e epistaxe. A primeira situação ocorreu 749 dias após o fim do ensaio clínico, apresentando queixas de hematuria, epistaxes e um INR=7,4 obtido, no laboratório, naquela manhã. O segundo episódio de urgência ocorreu 1460 dias após o respectivo ensaio clínico, apresentando uma dor suprapúbica, disúria, e uma história de hematuria. A medicação habitual registada naqueles períodos foi: varfarina, metformina 1000 mg bid, digoxina, ramipril 2,5 mg id, bisoprolol 10 mg e lacidipina 6 mg. Relativamente ao histórico clínico, tratava-se de uma doente com diabetes *mellitus* tipo 2, HTA, FA e excesso de peso. Em ambos os episódios de urgências a doente melhorou e teve alta de seguida.

O doente 21, de 75 anos, deu entrada no serviço de urgência 1674 dias após o término do ensaio clínico RE-LY, com diagnóstico de hemorragia da conjuntiva, apresentando uma hemorragia local no olho esquerdo e moscas volantes. No processo clínico do doente apenas constava varfarina como medicação habitual, tratando-se de um doente diagnosticado com HTA e diabetes *mellitus* tipo 2. Depois da assistência prestada no hospital o doente melhorou e teve alta.

O doente 22, de 87 anos, deu entrada no serviço de urgência por duas vezes após o término do ensaio clínico RE-LY, com diagnóstico de hematúria e hemoptise. A primeira situação ocorreu no próprio dia em que saiu do ensaio clínico, dando entrada no serviço de urgência apresentando hematúria com 10h de evolução. Segundo o relatório deste mesmo episódio o doente estava a tomar varfarina, amoxicilina e ácido clavulânico. Este evento foi considerado, pelo médico responsável, de intensidade moderada e relacionado com o fármaco do estudo, a varfarina. Relativamente ao histórico clínico, o doente possuía uma prótese de anca bilateral, tinha antecedentes de litíase biliar e já tinha realizado uma cirurgia de próstata. Após este episódio a calculose do ureter foi um dos diagnósticos que ficou em investigação, tendo o doente mostrado sinais de melhoria e ter dito alta.

A segunda situação ocorreu 944 dias após o fim do ensaio clínico, com o doente a dar entrada naquele serviço de urgência com um diagnóstico de hemoptise, insuficiência respiratória e um INR anormal. O doente apresentava sinais de dispneia, expectoração hemoptóica e desconforto torácico, ainda segundo o relatório, foi também admitido devido a quadro de perdas hemáticas motivadas por altos níveis de INR. Para além dos antecedentes pessoais acima referidos, neste período o doente apresenta ainda um histórico de bronquite, e tinha como medicação habitual a varfarina, diosmina, valsartan + hidroclorotiazida 160 mg + 12,5 mg, e paracetamol. O doente foi internado na unidade de pneumologia tendo falecido dez depois no respectivo internamento.

A.2.2. Evento adverso ‘Gastrointestinal’

A doente 23, de 65 anos, deu entrada no serviço de urgência 426 dias após o término do ensaio clínico RE-LY, com diagnóstico de náuseas e vômito, apresentando também queixas de dor lombar, febre e tosse irritativa. Tratando-se de uma doente polimedicada tinha como medicação habitual: varfarina, carvedilol 1/2 bid, amiodarona, furosemida 40 mg, lansoprazol, alopurinol, pregabalina, digoxina, trimetazidina 35 mg, beta-histina, nifedipina, alprazolam e colquicina. Para além de ser tratar de uma doente diagnosticada com hipertensão e obesidade, constava ainda no seu histórico clínico antecedentes de AVC, FA, litíase biliar, hérnia do hiato, gota e hemorróidas.

O doente 24, de 75 anos, deu entrada no serviço de urgência 1126 dias após o término do ensaio clínico RE-LY, com diagnóstico de náuseas, e queixas de tonturas.

Tratando-se de um doente portador de *pacemaker* e com diabetes *mellitus* tipo 2, apresentava como medicação habitual: varfarina, metformina + sitagliptina 1000 mg + 50 mg, atorvastatina, irbesartan +hidroclorotiazida, amiodarona, furosemida, digoxina, pantoprazol 20 mg e povidona. Depois dos cuidados médicos realizados e da terapêutica instituída no hospital o doente melhorou e teve alta.

A doente 25, de 68 anos, deu entrada no serviço de urgência 1105 dias após o término do ensaio clínico RE-LY, com diagnóstico de dispepsia e com queixas de dor epigástrica com irradiação posterior. Apresentava como medicação habitual: varfarina, bisoprolol, furosemida, irbesartan + hidroclorotiazida, amiodarona, diazepam, trazodona, omeprazol, paracetamol + codeína e nimesulida em SOS. Tratava-se de uma doente com bastantes co-morbilidades, tais como, gastrite erosiva, epilepsia, *flutter* auricular, HTA, bócio multinodular e obesidade. Após os cuidados instituídos naquele serviço, a doente melhorou e teve alta.

A doente 26, de 83 anos, começou a ser acompanhada em consultas externas 975 dias após o término do ensaio clínico RE-LY, tendo como queixa principal dor abdominal alta. Àquela data a doente apresentava como medicação habitual: varfarina, sertralina 50 mg id, mexazolam 1/2cp, olanzapina 10 mg id, telmisartan + hidroclorotiazida 40 mg + 12,5 mg id, bisoprolol 2,5 mg id, levotiroxina sódica 0,1 µg 1+1/4 cp id e carbonato de cálcio + colecalciferol. Relativamente aos antecedentes pessoais, trata-se de uma doente com FA, HTA e depressão.

A doente 27, de 82 anos, começou a ser acompanhada em consultas externas 203 dias após o término do ensaio clínico ENGAGE AF-TIMI 48 com queixas de dor abdominal e diarreia, referindo ainda tratar-se de uma dor generalizada tipo cólica e obstipação. Apesar de não estar registada qualquer medicação habitual, o ficheiro clínico referia que a doente esteve hipocoagulada com varfarina até Dezembro de 2012. No seu histórico clínico constava uma histerectomia com anexectomia bilateral em Agosto 2012 e uma hérnia crural encarcerada à esquerda, submetida a cirurgia em Dezembro de 2012. Relativamente às suas comorbilidades registava FA, HTA, DPOC e tromboembolismo pulmonar.

A.2.3. Evento adverso ‘Anemia’

A doente 28, de 87 anos, deu entrada no serviço de urgência por duas vezes após o término do ensaio clínico RE-LY, ambos com diagnóstico de anemia. A primeira situação ocorreu 1490 dias após o fim do ensaio clínico, em que recorreu ao serviço de urgência com sinais e sintomas de cansaço fácil, dor torácica e edema dos membros inferiores. Polimedicada com varfarina, espironolactona 25 mg id, losartan 50 mg id, ácido fólico, lansoprazol 30 mg id, aminofilina, furosemida 40 mg id e alprazolam 0,5 mg, a doente apresentava um histórico clínico bastante vasto: *flutter* auricular, insuficiência cardíaca, regurgitação mitral e tricúspide severa, DPOC e hipertensão pulmonar severa. Depois de estabilizada a doente teve alta.

A segunda situação ocorreu 1590 dias após a conclusão do ensaio clínico. Nem a medicação habitual nem outra informação de relevo constava no relatório deste episódio de urgência.

A.2.4. Evento adverso ‘Morte’

O relato do caso do doente 22 está anteriormente descrito no grupo dos registos de casos de hemorragia B.I.

O doente 29, de 88 anos, deu entrada no próprio dia em que concluiu o ensaio clínico ENGAGE AF-TIMI 48, com um diagnóstico de ICC, apresentando queixas de dispneia de esforço, ortopneia, dispneia paroxística nocturna e edema dos membros inferiores. O doente que já tinha sofrido um EAM e era seguido em coronariopatias, apresentava ainda HTA, dislipidémia e FA. Apresentava como medicação habitual: varfarina id, furosemida 40 mg 2+1 id, enalapril 5 mg 1/2+1/2 id, carvedilol 6,25 mg 1/2+1/2 id, aminofilina 225 mg bid, atorvastatina 20 mg id, alopurinol 100 mg e fluticasona + salmeterol 500 µg/dose + 50 µg/dose. Depois de ser estabilizado foi internado na Cardiologia A; no entanto, um mês a seguir a esta data faleceu durante o internamento devido a insuficiências cardíaca e renal que duravam há uma semana.

O doente 30, de 65 anos, deu entrada no serviço de urgência 172 dias após concluir o ensaio clínico RE-LY. Não constava no processo clínico a causa do seu falecimento.

O doente 31, de 87 anos, participou no ensaio clínico RE-LY. Tratava-se de um ex-fumador com um histórico clínico de: HTA, FA, ICC, DPOC, insuficiência cardíaca descompensada e um *bypass* coronário. A causa do seu falecimento ou qualquer outra informação de relevo constava no processo clínico.

A.3. Série de doentes com tratamento anticoagulante desconhecido

A.3.1. Evento adverso ‘Morte’

O doente 32, de 82 anos, deu entrada no serviço de urgências 212 dias após o término do ensaio clínico ENGAGE AF-TIMI 48. Tinha como medicação habitual: carvedilol 6,25 mg 2 id, amiodarona 200 mg id, ramipril 1,25 mg, trazodona id, ácido clodrónico id, quetiapina 100 mg id, metformina + sitagliptina 1000 mg + 50 mg id, ácido fólico id e cianocobalamina.

Relativamente ao seu histórico clínico apresentava: HTA, AVC com sequelas, *pacemaker*, diabetes *mellitus* tipo 2, algaliado crónico, alimentado por sonda naso-gástrica, adenocarcinoma do recto, operado em 1997, adenocarcinoma da próstata metastizado e escaras de decúbito (sagradas e trocântéricas, de grau IV). O seu falecimento ocorreu no segundo dia de internamento e deveu-se a uma patologia oncológica avançada e a múltiplas co-morbilidades.

O doente 33, de 67 anos, participou no ensaio clínico RE-LY. Este doente apresentava um histórico clínico de insuficiência cardíaca, cardiopatia dilatada alcoólica (depressão severa da função da ventrículo esquerdo), DPOC, obeso e osteomielite da perna. Mais nenhuma informação acerca da sua medicação habitual ou causa do falecimento constava no seu processo clínico.

