

PARECER

Na qualidade de orientador do trabalho final do 6º ano intitulado *“ASSOCIAÇÃO DO CLOPIDOGREL A UM INIBIDOR DA BOMBA DE PROTÕES NO IDOSO: QUAL ORISCO?”*, na modalidade de artigo de revisão, proposto pelo aluno do Mestrado Integrado em Medicina da FMUC LUÍS ANDRÉ FERNANDES TEIXEIRA, declaro que o mesmo possui qualidade científica para ser submetido a avaliação em provas públicas.

Coimbra, 23 de Fevereiro de 2013.

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'M. Verissimo', with a stylized initial 'M' and a long horizontal stroke at the end.

Manuel Teixeira Marques Veríssimo

(Professor Auxiliar com Agregação da FMUC)

PARECER

Na qualidade de co-orientador do trabalho final do 6º ano intitulado “**ASSOCIAÇÃO DO CLOPIDOGREL A UM INIBIDOR DA BOMBA DE PROTÕES NO IDOSO: QUAL O RISCO?**”, na modalidade de artigo de revisão proposto pelo aluno de Mestrado Integrado em Medicina da FMUC, LUÍS ANDRÉ FERNANDES TEIXEIRA, declaro que o mesmo possui qualidade científica para ser submetido a avaliação em provas públicas.

Coimbra, 13 de Março de 2013



Carlos Alberto Fontes Ribeiro

(Professor Catedrático da FMUC)

**ASSOCIAÇÃO DO CLOPIDOGREL A
UM INIBIDOR DA BOMBA DE
PROTÕES NO IDOSO: QUAL O RISCO?**

Trabalho final do 6º ano médico

Luís André Fernandes Teixeira*

*Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

Teixeira.fmuc@gmail.com

ÍNDICE

RESUMO	3
ABSTRACT	5
INTRODUÇÃO	7
O PROBLEMA	7
ESTUDO DA FUNÇÃO PLAQUETÁRIA	9
OBJETIVOS	11
NOTAS	11
MATERIAL E MÉTODOS	13
ESTRATÉGIA DE PESQUISA	13
SELEÇÃO DOS ESTUDOS E CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE	13
RESULTADOS	15
ENSAIOS CLÍNICOS – ESTUDOS FUNCIONAIS	15
ESTUDOS OBSERVACIONAIS – ESTUDOS DA FUNÇÃO PLAQUETÁRIA	17
ENSAIOS CLÍNICOS – DESFECHOS CLÍNICOS	18
ESTUDOS OBSERVACIONAIS – DESFECHOS CLÍNICOS	19
DISCUSSÃO	21
ESTUDOS DA FUNÇÃO PLAQUETÁRIA	21
A INTERAÇÃO É SUFICIENTE?	22
DESFECHOS CLÍNICOS	22
OUTROS ANTIPLAQUETÁRIOS	24
QUALIDADE DOS ESTUDOS	25
CONTRADIÇÕES	26
OUTROS FATORES	26
POLIMORFISMO CYP2C19	28
HEMORRAGIA	28
SUGESTÃO DE ESTUDO	29
CONCLUSÃO	30
FORÇAS E LIMITAÇÕES DO TRABALHO	31
AGRADECIMENTOS	31
REFERÊNCIAS	32
ANEXO I	35

RESUMO

INTRODUÇÃO: As doenças cardiovasculares encontram-se no topo das causas de morte em idade geriátrica, sendo os doentes submetidos a terapêuticas para prolongamento da sobrevivência, entre as quais o clopidogrel. Têm sido relatados casos em que o uso de inibidores da bomba de prótons (IBPs) aumenta o número de eventos cardíacos adversos major (MACE), talvez por ambos serem metabolizados pelo CYP2C19. No entanto os estudos realizados são controversos, salientando-se a importância dos fatores biológicos e genéticos nos desfechos clínicos. O objetivo deste trabalho foi rever a evidência existente para uma melhor prática clínica entre os doentes geriátricos.

MÉTODOS: Pesquisei a base de dados MEDLINE em outubro de 2012 por artigos aferindo os efeitos do uso concomitante de IBPs e clopidogrel, com resultados de desfechos clínicos e/ou estudos de função plaquetária em idosos.

RESULTADOS: Encontrei 34 estudos relevantes, envolvendo 164694 doentes, correspondendo a 7 ensaios clínicos e 27 estudos observacionais. A heterogeneidade foi notória no que diz respeito ao desenho dos estudos, características dos doentes, testes de função plaquetária e exposição à medicação. O omeprazol foi implicado, embora modestamente, tanto nos estudos observacionais como nos ensaios clínicos. Também foi responsável pelo aumento de não respondedores ao clopidogrel. Os resultados do esomeprazol foram inconsistentes. O único ensaio clínico para desfechos clínicos usou o omeprazol, e não mostrou aumento do número de MACE. Entre os estudos observacionais com desfechos clínicos, os resultados foram inconsistentes, sendo no entanto comum uma pior linha de base entre os utilizadores IBPs, não ocorrendo desfechos clínicos diferentes com IBPs distintos. Uma melhor qualidade dos estudos foi associada a menor evidência de dano.

CONCLUSÃO: A presença de alelos hipofuncionantes do CYP2C19 tem um papel chave na não resposta ao clopidogrel. Existe uma interação farmacodinâmica evidente entre o omeprazol e o clopidogrel, embora reduzida. Os ensaios clínicos existentes, não conseguiram provar uma interação clínica entre os IBPs e o clopidogrel, sendo questionável a correlação entre os estudos da função plaquetária com IBPs e MACE. Um pior desfecho clínico parece estar associado aos IBPs independentemente do uso do clopidogrel ou de outros antiagregantes plaquetários. O risco final de alguns estudos pode ser devido a confundimento residual não medido. Os médicos assistentes devem continuar a determinar o risco gastrointestinal dos seus doentes e prescrever IBPs aos doentes de alto risco, evitando no entanto a associação de omeprazol e clopidogrel.

Palavras-chave: clopidogrel, inibidores da bomba de protões, idosos, interações medicamentosas, desfechos adversos cardiovasculares, síndrome coronário agudo

ABSTRACT

INTRODUCTION: Cardiovascular diseases stand as top causes of death among elderly patients. The use of clopidogrel is one of the strategies used to extend these patients survival, but some cases of possible interaction with proton pump inhibitors (PPIs) have been reported, maybe due to common CYP2C19 metabolism, and leading to major adverse cardiovascular events (MACE). However, existing studies are controversial, emphasizing the importance of biological and genetic factors to gauge clinical outcomes. I performed a review of the existing evidence in order to improve clinical practice among elderly.

METHODS: I searched MEDLINE in October 2012, looking for the effects of the use of clopidogrel along with PPI, that included results of clinical outcomes and/or platelet function studies in elderly patients.

RESULTS: I found 34 relevant studies, related to 164694 patients, consisting in 7 clinical trials and 27 observational studies. There was a big heterogeneity respecting to the design of the studies, patients' characteristics, drug exposure and platelet function evaluation. Omeprazole, although discretely, was indicted both in trials and observational studies. It was also responsible for raising the poor responders to clopidogrel. Esomeprazole's results were inconsistent. The only existing clinical trial accessing clinical outcomes used omeprazole, and was unable to relate it to an increase in MACE. Among observational studies with clinical outcomes, results were inconsistent, but a worse baseline among PPI users was common. There was no difference between distinct PPIs. A better controlling of confounding was associated with a less evidence of damage.

CONCLUSION: The presence of hypofunctional alleles of CYP2C19 have a key role in non responders to clopidogrel. There is an evident pharmacodynamics interaction, although reduced, between omeprazole and clopidogrel. The existing data is unable to prove a clinical interaction between PPIs and clopidogrel, questioning the correlation between platelet function studies when on PPIs and occurrence of MACE. A worse clinical outcome appears to be associated to PPIs, independently of the use of clopidogrel or other antiplatelet agents. The final risk of some studies may be due to residual unmeasured confounding. Physicians should continuing with the assessment of gastrointestinal risk among their patients, and prescribe PPIs to their high risk patients, avoiding however the association of omeprazole and clopidogrel.

Keywords: clopidogrel, proton pump inhibitors, aged, drug interactions, adverse cardiovascular outcomes, acute coronary syndrome

INTRODUÇÃO

O PROBLEMA

As doenças cérebro e cardiovasculares encontram-se no topo das causas de morte a nível mundial. [1] O mecanismo etiológico mais importante é a formação de trombos, sendo a ativação plaquetária a principal responsável por este mecanismo.[2] Apesar de a ativação ser determinada por múltiplas vias de sinalização, existem dois principais sistemas de amplificação de sinal: [2] o primeiro sendo a da libertação de adenosina difosfato (ADP) dos grânulos delta plaquetários, ativando o complexo glicoproteico IIB-IIIa; [3] e o segundo o da síntese de tromboxano A₂ a partir do ácido araquidónico pela fosfolipase A₂, ciclooxigenase-1 e tromboxano sintetase.[2] A combinação terapêutica de ácido acetilsalicílico (AAS) (que inibe a formação de tromboxano A₂ por inibição da ciclooxigenase-1) [2] mais um bloqueador dos recetores plaquetários ADP P2Y₁₂ (por exemplo o clopidogrel, derivado das tienopiridinas)[3] está preconizada no tratamento da síndrome coronária aguda (SCA) ou em doentes sujeitos a intervenção coronária percutânea (ICP) [2] (especial grupo de alto risco[4]), pelas *guidelines* da Sociedade Europeia de Cardiologia.[5]

A agregação plaquetária é no entanto bastante importante em diversas situações, entre as quais na reparação da mucosa gástrica, sendo a hemorragia digestiva alta (HDA) uma das complicações mais graves da terapêutica com antiagregantes plaquetários (AAP), [6] ocorrendo um risco particularmente aumentado em doentes já debilitados como são aqueles com história de hemorragia, idosos, ou em tratamento com outros fármacos gastrotóxicos. [1, 2] Podem então originar-se úlceras pépticas (UP) cuja cicatrização está dificultada pela terapêutica com o clopidogrel [2], possivelmente devido a supressão da libertação de fatores de crescimento derivados das plaquetas.[3] Cerca de 12% dos doentes com história de UP,

têm pelo menos um episódio de HDA a um ano após início de terapêutica com clopidogrel.[3] Para além disso as situações de hemorragia grave estão associadas ao aumento de eventos isquémicos e mortalidade entre os doentes com SCA ou submetidos a ICP.[2] Por este motivo é sugerida a utilização de um inibidor da bomba protões (IBP) como forma de reduzir as situações de hemorragia [2, 7], o que justifica o aumento da prescrição concomitante verificada nos últimos anos entre os doentes mais envelhecidos [1] e o facto de mais de 60% dos doentes pós enfarte estarem também a fazer este tipo de terapêutica complementar.[7]

Por outro lado, os IBPs parecem ser inativados através do sistema citocromo P450 [8] que é também responsável por converter o clopidogrel no seu metabolito ativo.[2] O clopidogrel é um pró-fármaco, derivado das tienopiridinas, que requer biotransformação no seu metabolito ativo, realizada pelo Citocromo P450 (incluindo as isoenzimas CYP 1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 3A4, 3A4), sendo a contribuição mais substancial a da isoenzima CYP2C19.[2] Todos os IBPs sofrem metabolização pelo CYP2C19, mas em diferentes níveis. O omeprazol é metabolizado com quase dez vezes mais afinidade pelo CYP2C19 do que pelo CYP3A4. Por outro lado o pantoprazol tem menor afinidade para CYP2C19 e CYP3A4 [9] porque sofre biotransformação por uma sulfotransferase não saturável e que não faz parte do sistema CYP [10], logo o potencial de interação é menor. O esomeprazol é um s-enantiomero do omeprazol, partilhando vias de metabolização semelhantes, mas sofrendo metabolização igual para o CYP2C19 e CYP3A4.[10]

Os estudos *in vitro* mostram o lansoprazol e o omeprazol como os mais potentes inibidores do CYP2C19, e o pantoprazol e o rabeprazol como os menos potentes.[7] O rabeprazol requer degradação não enzimática, e embora tenha menores efeitos inibitórios dos CYP 2C9, 2C19, 2D6 e 3A4, em relação a outros IBPs,[11] o seu metabolito tem mais efeitos.[8] A menor interação do pantoprazol e esomeprazol pode ser justificada pelo seu

metabolismo mais flexível, embora seja sugerido que o esomeprazol tem maior potencial de interação com o uso prolongado.[12]

Pode então ocorrer competição na metabolização dos fármacos, o que gera menor eficácia do clopidogrel, diminuindo o seu efeito antitrombótico, o que poderá justificar os relatos de aumento de eventos cardíacos adversos major (MACEs) em doentes com toma concomitante de clopidogrel e IBPs [13-16], já que níveis altos de atividade plaquetária e de não resposta ao clopidogrel têm sido associados ao aumento do risco de eventos adversos após implantação de *stent* coronário. [13] Apesar do efeito inibitório do CYP2C19 in vitro, nem sempre tem sido demonstrado efeito específico na função do clopidogrel. [17]

Outras hipóteses de interação entre clopidogrel e os IBPs se levantam como o aumento do pH gástrico provocado pelos IBPs, modificando a farmacocinética do clopidogrel, podendo reduzir assim a quantidade de metabolitos ativos no plasma. [2, 18]

Além disso estão descritas situações de heterogeneidade de resposta ao clopidogrel, devido à existência de polimorfismos genéticos, diferentes fatores clínicos e celulares que condicionam resistência à terapêutica com clopidogrel nesses doentes.[2, 18] A presença do alelo CYP2C19*2 está associado a um aumento da reatividade plaquetária, associado a um aumento do número de MACEs e formação de trombos em *stents*. [2] Outros polimorfismos associados ao P2Y₁₂ podem também condicionar respostas heterogêneas. Para além disso, o nível de metabolito ativo circulante parece ser menor nos doentes diabéticos para uma mesma terapêutica com clopidogrel [2]

ESTUDO DA FUNÇÃO PLAQUETÁRIA

Os testes laboratoriais da função plaquetária são o método disponível para aferir o efeito que diferentes IBPs têm na reatividade plaquetária em doentes em terapêutica com clopidogrel. Dentro destes testes a análise da fosfoproteína estimulada por vasodilatação

(VASP) é o método de maior confiança para quantificar os efeitos do clopidogrel, com elevado grau de precisão e reprodutibilidade. O protocolo VASP mede diretamente a funcionalidade do alvo do clopidogrel (recetor P2Y₁₂), sendo seletivo para os efeitos das tienopiridinas, não sendo afetado por outros AAP como o AAS.[19] Durante a ativação do complexo glicoproteico IIb/IIIa ocorre desfosforilação da VASP, fornecendo um índice de reatividade plaquetária (PRI). Quanto maior o índice, mais elevada é a reatividade plaquetária, e maior a probabilidade de formação de trombos. Ao bloquear a ativação do complexo glicoproteico IIb/IIIa, a ação do clopidogrel baixa as medições de VASP, diminuindo a reatividade plaquetária, o que condiciona aos seus utilizadores valores inferiores aos medidos nos não utilizadores. [18] No entanto pode não refletir certos aspetos da função plaquetária, pois a ativação do recetor P2Y₁₂ pelo ADP inicia outras vias independentes da fosforilação VASP.[10]

A resposta plaquetária após a ativação com ADP pode ser determinada *in vitro* através da medição das mudanças de transmissão de luz pela *Light Transmittance Aggregometry* (LTA) (em plasma rico em plaquetas), sendo registado um valor de agregação máximo (MPA), de medição instantânea, e de área debaixo da curva (AUC), que contabiliza a desagregação após o máximo de agregação ser atingida, o que permite uma caracterização mais precisa, para além de um período de estudo mais prolongado em relação à MPA. Ou ainda pelo sistema *VerifyNow* P2Y₁₂ (em sangue total), devendo estes valores ser mais baixos nos utilizadores de clopidogrel.[12]

A pesquisa dos recetores IIb/IIIa ativados pelo protocolo Pac, e a pesquisa de P-selectin na superfície plaquetária através de fluorescência após ativação com ADP, são outras das técnicas de pesquisa da função plaquetária, estando valores mais elevados ligados a maior reatividade plaquetária. [12]

No entanto, os estudos plaquetários ex-vivo podem ser potencialmente enganadores, particularmente no que diz respeito a interações medicamentosas.[6]

OBJETIVOS

Os diferentes estudos existentes parecem chegar a conclusões diferentes consoante o seu desenho, ou critérios de avaliação. A deteção da interação entre os IBPs e o clopidogrel está dependente da maneira como esta é pesquisada? Existe realmente uma interação, laboratorial ou clínica, entre o clopidogrel e os IBPs? A existir uma interação esta será igual para todos os IBPs? E em relação a outros protetores gástricos o efeito será o mesmo? Será uma característica comum aos AAP ou será apenas com o clopidogrel? Existem alternativas a estas terapêuticas? Qual o impacto que esta interação tem na prática clínica, e que cuidados deveremos ter?

NOTAS

Por uma questão técnica de coerência com os estudos analisados, decidi manter as unidades de resultados dos estudos plaquetários com as mesmas siglas e/ou acrónimos da língua inglesa, assim como alguns termos gerais que considere não fazer sentido traduzir por serem consideravelmente mais utilizados na língua original durante a nossa prática clínica. A listagem de siglas e acrónimos está disponível na Tabela 1.

Tabela 1 Listagem de siglas e acrónimos

<p>AAP = Antiagregantes plaquetários; AAS = Ácido acetilsalicílico; ADP = Adenosina difosfato; AHR = <i>Hazard ratio</i> ajustado; AINE = Anti-inflamatório não esteroide; AOR = <i>Odds ratio</i> ajustado; ARR = <i>Rate ratio</i> ajustado; AUC = Área debaixo da curva; AVC = Acidente vascular cerebral; CV = Cardiovasculares; DAP = Dupla antiagregação plaquetária; DM = <i>Diabetes mellitus</i>; DPOC = Doença pulmonar obstrutiva crónica; EAM = Enfarte agudo do miocárdio; ESO = Esomeprazol; GI = Gastrointestinal; GMFI = <i>Geometric mean fluorescence index</i>; H₂RA = Antagonistas dos recetores H₂; HR = <i>Hazard ratio</i>; HDA = Hemorragia digestiva alta; IBP = Inibidor da bomba de protões; IC = Intervalo de confiança; ICP = Intervenção coronária percutânea; IMC = Índice de massa corporal; IR = Insuficiência renal; IRC = Insuficiência renal crónica;</p>	<p>LAN = Lanzoprazol; LTA = <i>Light transmittance aggregometry</i>; MACE = Eventos cardíacos adversos major; MPA = Máximo de agregação plaquetária; NSTEMI = Enfarte agudo do miocárdio sem supradesnivelamento do segmento ST ; OME = Omeprazol; OR = <i>Odds ratio</i>; PAN = Pantoprazol; PPA = Percentagem de agregação plaquetária; PRI = Índice de reatividade plaquetária; PRU = Unidades de reatividade plaquetária; RAB = Rabeprazol; SCA = Síndrome Coronário Agudo; STEMI = Enfarte agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST; UP = Úlcera péptica; VASP = Fosfoproteína estimulada por vasodilatação;</p>
--	---

MATERIAL E MÉTODOS

ESTRATÉGIA DE PESQUISA

Os dados para esta revisão foram identificados por pesquisa e seleção da base de dados MEDLINE em outubro de 2012 (Fig.1). Usei uma combinação de texto livre e termos indexados [(proton-pump-inhibitors OR proton-pump-inhibitor) AND clopidogrel], ativando filtros para publicações dos últimos 10 anos, respeitantes a humanos envelhecidos (mais de 65 anos) e que estivessem escritos em Inglês, Português ou Espanhol. Realizei também uma pesquisa sem filtros para garantir que nenhum estudo importante ficasse de fora da análise. Adicionalmente criei uma conta na PubMed de forma a receber notificação eletrónica automática de quaisquer novos artigos relativos à pesquisa realizada. Consultei também as bibliografias dos estudos incluídos na revisão.

SELEÇÃO DOS ESTUDOS E CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

Os títulos e resumos resultantes da pesquisa foram examinados de forma a averiguar a sua relevância, excluindo os que claramente não enquadravam nos critérios para esta revisão.

Selecionei para análise inicial os ensaios clínicos aleatórios na administração de IBP, controlados, com exposição comum entre grupos à terapêutica com clopidogrel. Considerei os estudos que apresentavam resultados de valores laboratoriais de função plaquetária ou desfechos clínicos cardiovasculares. Completei a análise com estudos observacionais, controlados, que avaliassem diferente exposição a IBP para uma mesma terapêutica com clopidogrel assim como artigos de revisão relativos a este tema.

Numa abordagem secundária analisei os diferentes efeitos da administração de outros protetores gástricos que não IBPs, como é o caso dos antagonistas dos recetores H₂ (H₂RA),

quando em terapêutica com clopidogrel, assim como o efeito dos IBPs em doentes com terapêuticas alternativas ao clopidogrel como o ticagrelor ou prasugrel.

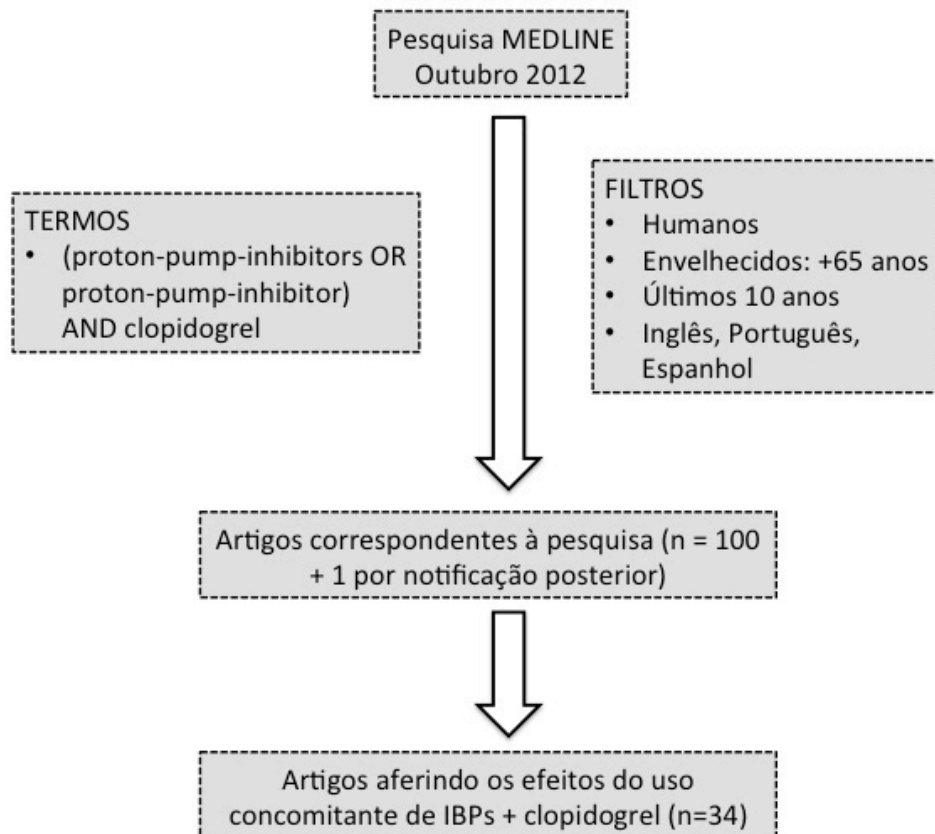


Fig. 1 Diagrama de fluxo do processo de seleção dos artigos para a revisão. IBPs = Inibidores da bomba de protões.

RESULTADOS

Da pesquisa com os termos indexados resultaram 100 estudos + 1 por notificação posterior (Fig.1), dos quais aferindo os efeitos do uso concomitante de IBPs e o clopidogrel resultaram 34 estudos relevantes que englobaram 164694 doentes. Estes consistiam em 27 estudos observacionais (23 com desfechos clínicos, englobando 158717 doentes, e 4 com estudos funcionais discriminando o uso do IBP englobando 1676 doentes), e 7 ensaios clínicos (1 com desfechos clínicos, englobando 3761 doentes, 5 com estudos funcionais englobando 375 doentes, e 1 com ambos englobando 165 doentes). Os filtros aplicados não deixaram de fora nenhum estudo complementar a esta revisão, nomeadamente ensaios clínicos com desfechos clínicos.

ENSAIOS CLÍNICOS – ESTUDOS FUNCIONAIS

Entre os resultados dos testes funcionais do clopidogrel realizados em ensaios clínicos aleatórios apenas estavam descritos estudos sobre o omeprazol, pantoprazol, rabeprazol e esomeprazol. O resumo do desenho e características destes estudos assim como as intervenções realizadas estão apresentados nas tabelas 1 e 2 do Anexo I, respetivamente.

Em 2008, *Gilard et al.* [19] compararam a administração de omeprazol vs. placebo em 124 doentes submetidos a ICP com colocação de *stent* coronário, iniciando clopidogrel num programa de DAP, a qual demonstrou maior reatividade plaquetária ($p < 0.0001$) no grupo do omeprazol, ao fim de 7 dias, acedida por VASP.

Em 2009, *Cuisset et al.* [20] realizaram um estudo semelhante 104 doentes, mas comparando os efeitos do omeprazol com o pantoprazol. Ao fim de um mês de terapêutica o grupo do omeprazol revelou maior reatividade plaquetária ($p = 0.007$) acedida por VASP, mas não pela LTA ($p = 0.29$). Apesar da aleatoriedade do ensaio, os doentes do grupo a receber

omeprazol apresentava mais hipertensão em relação ao do pantoprazol ($p=0.02$). Para os mesmos dois IBPs o estudo de *Fontes-Carvalho et al.* [7] cruzou de forma aleatória 31 doentes, 4 semanas em omeprazol e 4 semanas em pantoprazol, acedendo à função plaquetária através do sistema *VerifyNow*, revelando também maior reatividade no grupo do omeprazol ($p=0.03$).

Quando comparado com o rabeprazol, o estudo de *Siriswangvat et al.* [21] não encontrou significância ($p=0.141$) no MPA em relação ao omeprazol, acedido pela LTA num período de 2 semanas em 87 doentes submetidos a ICP.

No estudo dos efeitos do esomeprazol, *Fernando et al.* [12] testaram a administração diária de 40mg de IBP durante 6 semanas contra a administração de um placebo, num ensaio cruzado e aleatório com 29 doentes submetidos à colocação de stent coronário e dupla terapêutica com AAP. A terapêutica com esomeprazol ficou associada a uma maior reatividade plaquetária comparativamente ao placebo acedida pelas técnicas de LTA ($p<0.01$), *VerifyNow* ($p<0.01$) e VASP ($p<0.01$). No entanto não se verificou diferença significativa no MPA ($p>0.05$) determinada pela LTA, ou da função plaquetária pelo PAC-1 ($p>0.05$) e P-selectin ($P>0.05$). Apesar de a ligação PAC-1 e expressão da P-selectin não terem revelado significância, mostraram correlação com os outros testes, e uma tendência para uma interação entre esomeprazol e o clopidogrel. No mesmo ano *Hsu et al.* [3] publicaram um estudo também relativo à terapêutica com esomeprazol, realizada de forma controlada, prospetiva e aleatória, em 42 doentes com aterosclerose e história de úlcera péptica e já em terapêutica crónica com clopidogrel. Foi utilizado um esquema de toma de esomeprazol antes do pequeno-almoço e de clopidogrel ao deitar. Após um seguimento de 4 semanas, o teste de agregação plaquetária induzida por ADP não mostrou alterações significativas no grupo de controlo, ou seja, apenas com clopidogrel ($p=0.675$), assim como não ocorreram alterações significativas no grupo também com esomeprazol ($p=0.851$).

Na análise dos polimorfismos do CYP2C19 realizada por *Hsu et al.*[3], os doentes foram divididos em 3 subgrupos consoante o seu genótipo, por crescente perda de função: Metabolizadores extensivos homogéneos (CYP2C19*1/CYP2C19*1); Metabolizadores extensivos heterogéneos (CYP2C19*1/CYP2C19*2 e CYP2C19*1/CYP2C19*3); Metabolizadores pobres (CYP2C19*2/CYP2C19*2 e CYP2C19*2/CYP2C19*3 e CYP2C19*3/CYP2C19*3). Apesar de não ter existido significância entre o primeiro e o último dia de estudo dentro dos mesmos subgrupos, quer no grupo do esomeprazol+clopidogrel ($p=0.229$; $p=965$; $p=817$, respetivamente), quer no grupo do clopidogrel ($p=0.871$; $p=512$; $p=838$, respetivamente), a percentagem de agregação plaquetária (PPA) de base de ambos os grupos foram mais elevadas nos subgrupos associados aos alelos com maior perda de função.

No geral, a administração de omeprazol aumentou a quantidade de não respondedores ao clopidogrel relativamente à administração de placebo [$p<0.0001$; *odds ratio*(OR) 4.31; IC95% 2.0-9.2] [19], ou quando comparado com o pantoprazol [7, 20] ($p=0.04$; OR 2.6; IC95% 1.2-6.2) [20], mas não quando comparado com o rabeprazol [21]

ESTUDOS OBSERVACIONAIS – ESTUDOS DA FUNÇÃO PLAQUETÁRIA

Entre os 4 estudos observacionais de função plaquetária discriminando o uso do IBP, enquadram-se 1676 submetidos a ICP e em DAP. Os 3 que analisam o uso de omeprazol são concordantes com uma redução do efeito antiplaquetário do clopidogrel acedido por agregação plaquetária induzida por ADP [9, 10, 22], ou colagénio. [22] Por outro lado essa diminuição do efeito do clopidogrel não é verificada quando se usa pantoprazol, acedendo ao efeito por agregação induzida por ADP [9, 10, 23] ou Protocolo VASP [23], sendo no entanto questionável para o esomeprazol com dois resultados sem diminuição de efeito, acedidos individualmente usando agregação induzida por ADP [10, 23] e Protocolo VASP [23], e um

resultado medido em conjunto com o omeprazol em que se demonstra redução da função comparado com o não uso de IBPs acedida por agregação induzida por ADP.[9]

ENSAIOS CLÍNICOS – DESFECHOS CLÍNICOS

O resumo do desenho e características dos ensaios clínicos com desfechos clínicos, assim como as intervenções realizadas, estão apresentados nas tabelas 3 e 4 do Anexo I, respetivamente.

No estudo de *Hsu et al.* [3] foram também registados os eventos gastrointestinais (GI) e cardiovasculares (CV) em 165 doentes ao longo de 6 meses. Não houve significância na diferença do número de sintomas dispépticos ($p=0.447$) ou hemorragia por UP ($p=0.497$) entre o grupo do clopidogrel e o de esomeprazol+clopidogrel. No entanto a recorrência de UP foi mais elevada no grupo sem esomeprazol (11% contra 1.2% no grupo com esomeprazol; $p=0.09$). De maneira geral não houve diferenças no risco combinado de MACE entre os dois grupos ($p=1.000$). Na análise global dos polimorfismos do CYP2C19 (incluindo os dois grupos), nenhum doente do subgrupo dos metabolizadores extensivos homogéneos desenvolveu um evento cardiocerebral, enquanto que entre os metabolizadores extensivos heterogéneos os eventos atingiram 5.7%, e 14.3% no subgrupo dos metabolizadores pobres. Estes resultados determinam o risco combinado cardiocerebral como superior nos doentes com redução de função dos alelos em relação aos com função completa ($p=0.032$)

Até à data, o único ensaio clínico prospetivo objetivando os efeitos clínicos do uso concomitante do clopidogrel com um IBP foi publicado por *Bhatt et al.* [6] acedendo 3761 indivíduos que foram submetidos de forma aleatória a terapêutica com omeprazol vs. placebo enquanto em terapêutica com clopidogrel + AAS. O seguimento foi em média de 106 dias (máximo 341 dias), tendo o estudo sido interrompido precocemente por falência do patrocinador. No estudo participaram doentes com história de SCA ou *stent* coronário sendo

excluídos os com história de HDA. O grupo do omeprazol revelou maior proteção no que diz respeito a eventos GI com 1.1%, contra os 2.9% do grupo com placebo ($p < 0.001$), com um *hazard ratio* (HR) para o omeprazol de 0.34 ($p < 0.001$; 95% IC: 0.18 – 0.63). A análise dos efeitos CV não revelou diferenças significativas na ocorrência de MACE, com 5.7% no grupo placebo e 4.9% no do omeprazol ($p = 0.98$), com um HR para o omeprazol de 0.99 ($p = 0.96$; 95% IC: 0.68 – 1.44). Não houve diferença significativa ($p = 0.48$) entre os dois grupos no que diz respeito a efeitos adversos graves. No entanto foi referida diarreia em 3.0% do grupo do omeprazol comparada 1.8% no do placebo ($p = 0.01$).

ESTUDOS OBSERVACIONAIS – DESFECHOS CLÍNICOS

Na tabela 5 do Anexo I encontra-se um resumo do desenho, características e resultados dos estudos observacionais com desfechos clínicos disponíveis. Entre os 23 artigos, englobando 158717 doentes acerca do uso concomitante de IBPs e clopidogrel, a determinação da exposição à medicação foi especialmente problemática por variações consideráveis na exposição ao clopidogrel e informação limitada em relação às doses e duração das terapêuticas com IBPs, verificando-se grande heterogeneidade de resultados. Onze dos estudos apontam uma interação entre os IBPs e o clopidogrel [11, 13-16, 24-29], enquanto outros tanto contradizem essa interação [17, 30-39], havendo ainda lugar para 1 estudo que admite a existência dessa interação embora a considere como de reduzido significado.[40]

Entre os estudos analisados, 10 incluíram doentes sob terapêutica com AAP e submetidos a ICP, enquanto 12 foram realizados em doentes com AAP em que não é especificada a realização ou não de ICP após o SCA.[13, 14, 17, 27-30, 32, 33, 37, 39, 40] Um dos estudos foi ainda realizado em doentes não especificamente após SCA, mas em doentes com doença coronária, cerebrovascular ou arterial periférica. [11] Os doentes tiveram seguimentos para MACE diferentes entre os estudos, tendo a maioria dos estudos feito um

seguimento de 1 ano, mas variando os outros entre 1 e 36 meses. Em todos os estudos, os doentes a tomar IBP apresentavam pior linha de base, sendo mais velhos, a tomar mais medicação, com mais comorbilidades CV [enfarte agudo do miocárdio (EAM), revascularização, insuficiência cardíaca, hipertensão] e GI, assim como mais casos de insuficiência renal (IR) e *Diabetes mellitus* (DM).

Três dos estudos foram especificamente realizados no Leste Asiático, em Taiwan, população em que a prevalência de pobres inibidores CYP2C19 é maior, tendo dois dos estudos considerado haver maior número de MACE por interação dos IBPs com o clopidogrel[26, 28] mas não no terceiro.[32]

Entre os 11 estudos que mostram uma interação com o clopidogrel, apenas 7 comparam a administração de diferentes IBPs [13-16, 25, 27, 29], não demonstrando desfechos significativamente diferentes com a administração de diferentes IBPs, incluindo o omeprazol, pantoprazol, esomeprazol, lansoprazol, rabeprazol.

DISCUSSÃO

A reatividade plaquetária é um marcador de prognóstico, estando demonstrado que em doentes com maior reatividade, o risco de MACE é maior,[7] sendo associado um maior risco nos doentes cuja resposta ao clopidogrel está mais inibida.[9]

A interação entre os IBPs e o clopidogrel pode não ser tão evidente como inicialmente se pensava. Existe larga evidência em relação à interação do omeprazol [7, 9, 10, 19, 20, 22], embora outros tenham falhado em demonstrar essa interação para outros IBPs [3, 7, 20], sugerindo que a existir interação, poderá não ser um efeito de classe. A correlação entre os estudos de função plaquetária e os desfechos clínicos CV com o uso de IBP ainda carece no entanto de alguma clarificação.

ESTUDOS DA FUNÇÃO PLAQUETÁRIA

Nos ensaios clínicos analisados, o omeprazol revelou diminuir a função plaquetária do clopidogrel quando comparado com placebo [19] ou pantoprazol [7, 20], mas não contra o rabeprazol, embora neste caso apenas tenha sido acedido apenas o valor de MPA [21], embora seja uma medição menos precisa que a AUC. [12] Os estudos observacionais apoiam a diminuição dos efeitos do clopidogrel pelo omeprazol.[9, 10, 22]

Na pesquisa do efeito do esomeprazol, um dos ensaios clínicos realizados mostrou inconsistência nos resultados entre as técnicas de pesquisa da função plaquetária. [12] Dentro dos estudos observacionais, existe um que também aponta para uma interação provocada pelo esomeprazol [9], embora o efeito tenha sido medido em conjunto com o grupo do omeprazol. Os dois estudos individualizados para o esomeprazol não demonstram essa interação [10, 23], além de um ensaio clínico, em que a agregação induzida por ADP, não demonstrou diferença de efeitos, embora neste caso tenha existido um especial cuidado na separação da toma de

esomeprazol (antes do pequeno-almoço) e do clopidogrel (ao deitar). Esta aparente falta, ou pelo menos diminuída, interação em relação ao omeprazol, levanta importantes questões acerca da influência dos mecanismos biológicos na agregação plaquetária, devido à relação molecular com o omeprazol.[10]

A INTERAÇÃO É SUFICIENTE?

Segundo *Fontes-Carvalho et al.*[7] não existe dúvida de que existe interação farmacodinâmica provocada pelo omeprazol, mas que a sua significância clínica é controversa.

Apesar de o omeprazol atenuar significativamente a resposta plaquetária ao clopidogrel, a agregação plaquetária média mantém-se acima do limite para a baixa resposta, normalmente associada a EAM com supradesnivelamento ST (STEMI).[35] Por exemplo a atorvastatina foi reportada como atenuadora do efeito antiplaquetário do clopidogrel numa dose dependente, não sendo no entanto associada a um aumento dos eventos isquémicos. É possível que a redução da atividade antiplaquetária seja insuficiente para se manifestar como uma mudança nos desfechos clínicos.[37] O estudo de *Gilard et al.* [19] indicou apenas uma redução parcial da função antiplaquetária do clopidogrel, ou seja, apesar da interação, o clopidogrel ainda traria benefícios.

Além disso, os benefícios do clopidogrel quando adicionado ao AAS são muito modestos. EAM doentes que recebem DAP, a atenuação dos efeitos antiplaquetários do clopidogrel mediada pelos IBP pode não ter um impacto significativo nos desfechos CV, comparado com os que apenas tomam clopidogrel sem AAS. [32]

DESFECHOS CLÍNICOS

A melhor maneira de pesquisar os riscos de associar os IBPs ao clopidogrel é através de ensaios clínicos onde a frequência de eventos cardiovasculares e gastrointestinais podem ser diretamente comparados.[6]

Até à data, o único estudo prospetivo, aleatório, realizado para aceder aos efeitos das interações entre os IBPs e o Clopidogrel, não demonstrou aumento de MACE relacionado com a associação dos fármacos. O estudo foi apenas realizado para o omeprazol, com um sistema de pílula única que permitia uma cinética distanciada entre os fármacos. O estudo pode ter subvalorizado os MACE por ter sido interrompido precocemente, com um seguimento de em média 106 dias (máximo 341 dias).[6] Num outro estudo aleatório para a toma de esomeprazol em doentes em terapêutica com clopidogrel também não foi evidente um aumento de MACE no grupo do IBP ao longo dos 6 meses de seguimento. Mais uma vez as terapêuticas estavam separadas no tempo, além de que este estudo não foi focado nos efeitos clínicos acedendo apenas a 165 doentes, e que não tinham sido submetidos a ICP.[3]

A maior limitação dos estudos observacionais é a sua limitada habilidade de prever variáveis de confundimento, especialmente nestes doentes em que de, maneira geral, a terapêutica com IBPs estava associada a piores linhas de base.[7] Os ajustamentos estatísticos apenas contam com as viéses conhecidas, podem existir variáveis de confundimento para as quais não houve ajustamento. No entanto envolvem uma representação mais alargada de doentes que se encontram por rotina na prática clínica. Existem formas, umas mais extensas do que outras, de adequar esse confundimento como é o caso da técnica de *propensity score matching* [32] ou utilização de estudos caso-controlo.

Dentro dos estudos observacionais, os resultados foram bastante heterogéneos. Nos estudos que apontam uma interação dos IBPs com o clopidogrel, os doentes com IBPs tinham sistematicamente pior linha de base [3, 11], sendo mais velhos, a tomar mais medicação, com mais comorbilidades CV e GI, assim como sofrendo de mais casos de IR e DM. Alguns destes estudos têm ainda algumas falhas como por exemplo não ter sido verificado se os doentes teriam mesmo tomado o IBP [25], ou ter sido contabilizado o risco de MACE em 36 meses, quando só tinham feito terapêutica concomitante de clopidogrel e IBP durante

primeiros seis.[24] A comedicação com IBPs pode ser um marcador de condição médica severa, que se desenvolve durante o curso do estudo e não é captada nas condições da linha de base [17, 35], ou refletir a preexistência ou não reconhecimento de certas doenças, apesar das cuidadas exclusões em alguns estudos.[11]

Num estudo realizado em doentes tratados com AAS após EAM inaugural, e sem terapêutica com clopidogrel, o tratamento concomitante com IBP na mesma associado a um maior risco de MACE. O maior risco de MACE aquando do uso de IBPs não associado à terapêutica com clopidogrel [15, 36, 39], particularmente entre os utilizadores antigos [36] é uma evidência importante. É questionado se os efeitos são devidos aos IBPs ou um reflexo do aumento da morbidade inerente a todos os seus utilizadores, uma situação de *counfounding by indication*. Esta evidência possibilita também estarmos perante uma situação de *channeling bias*, em que os médicos tendem a prescrever os IBPs a doentes com mais comorbilidades, levando a que a doença seja atribuída erradamente à presença dessa medicação.[29]

Se houver atenuação dos efeitos antiplaquetários do clopidogrel pelos IBPs será de esperar também que as taxas de hemorragia sejam menores no grupo de IBPs. No entanto no estudo de *Sarafoff et al.* [35] aconteceu o contrário, sugerindo novamente que a comedicação com IBP é um marcador de maior doença nessa população.

OUTROS ANTIPLAQUETÁRIOS

Num ensaio clínico aleatório em doentes com SCA, o ticagrelor (inibidor do P2Y₁₂, mas que não requer biotransformação e do qual se desconhecem interações farmacocinéticas ou farmacodinâmicas com os IBPs) mostrou um melhor efeito antiplaquetário em relação ao clopidogrel.[41] Apesar disso, numa análise por *Goodman et al.* [42] a quantidade de MACE foi superior quando qualquer um dos fármacos, e de forma semelhante, foi administrado em

doentes com IBPs (com pior linha de base), ou outros antiácidos, sendo também neste estudo sugerido que a administração de IBPs simplesmente identifica os doentes com maior risco CV. Num outro estudo comparando clopidogrel vs. prasugrel (também não requer biotransformação), este último mostrou uma inibição da agregação plaquetária de forma mais eficaz e consistente do que o clopidogrel, mas os efeitos de ambos os fármacos foi diminuído *in vitro* pelo uso de IBPs. No entanto, neste estudo o uso de IBPs não foi associado a um aumento risco de MACE nos doentes estudados quer com clopidogrel ou prasugrel. O prasugrel mostrou ainda ter um benefício clínico superior ao clopidogrel, mesmo na presença de IBPs [43]. Reforçando esta ideia, o lansoprazol mostra reduzir a inibição da agregação plaquetária quando coadministrado com clopidogrel, mas não com prasugrel.[2]

QUALIDADE DOS ESTUDOS

Segundo uma meta-análise de *Kwok et al.*[4], os estudos com maior risco de vieses ou confundimento têm tendência a apontar maiores efeitos de dano, enquanto os estudos com mais qualidade (com ocultação, maior uniformização dos participantes) mostram menor evidência de dano. *Rassen et al.* [40] defendem que o melhor controlo progressivo dos confundimentos reduziu o risco aparente dos valores iniciais não tratados, sugerindo que algum, ou todo, do risco final observado possa ser devido a confundimento residual não medido. Os dados do estudo sugerem que se existir uma verdadeira interação, os seus efeitos não excederão os 20% de aumento de risco. Também o estudo de *Hsiao et al.* [32] defende que mesmo havendo redução do efeito do clopidogrel pelos IBPs, o limite superior do risco de MACE é à volta de 12%, justificando que o risco potencial era modesto e com um IC largo. Segundo *Ray et al.* [17] na pior das hipóteses, limite superior do IC, o risco de MACE pelo uso de IBPs (HR: 1.19) pode exceder os benefícios em alguns grupos de doentes mais suscetíveis, continuando a ser benéficos em doentes com baixo ou moderado risco CV e elevado risco de hemorragia GI. No estudo de *Gaspar et al.* [30] realizado na população

geriátrica portuguesa, não se verificou aumento da mortalidade ou SCA aos 6 meses, associado aos IBPs, apesar de ser o grupo com pior linha de base.

É também sugerido que por vezes os doentes com clopidogrel e IBP prescritos podem não tomar o clopidogrel regularmente, possivelmente por terem mais comorbilidades e estarem expostos a polifarmácia. [44]

Por outro lado, *Harjai et al. [31]* defendem que pela possibilidade de haver menos eventos GI nos utilizadores de IBPs, isso resulte em menores taxas de temporária ou permanentes de descontinuação da terapia com clopidogrel, e conseqüentemente, menos MACE. A hipótese é suportada pelos dados de que o uso de clopidogrel aos 6 meses é maior nos grupos de omeprazol e esomeprazol do que nos sem IBPs (78% vs. 70% p=0.0085)

CONTRADIÇÕES

Admitindo que os IBPs têm diferente metabolismo entre si, e diferentes níveis de interação com o clopidogrel, acedida pelos testes de função plaquetária, admitia-se um desfecho clínico que depende do IBP administrado. A maior parte dos estudos observacionais, refere os IBPs como um todo, no entanto entre os estudos que os avaliam separadamente e que mostram interação, não houve diferente dos efeitos entre os grupos do omeprazol, pantoprazol, esomeprazol, lansoprazol ou rabeprazol. [13-16, 25, 27, 29]

Estas contradições sugerem que a associação observada na terapêutica com IBP + clopidogrel e o risco aumentado de MACE também possa ser atribuído a outras causas que não o efeito da possível competição metabólica do CYP2C19.[29]

OUTROS FATORES

Os mecanismos que levam a uma resposta pobre aos efeitos do clopidogrel são multifatoriais. Em praticamente todos os estudos analisados, a idade avançada mostrou ser um

fator independente de diminuição de ao clopidogrel. Para além da idade, também a DM e a IR [10, 38] mostraram ser fatores independentes para deficiente inibição plaquetária pelo clopidogrel. Para além destas condições clínicas, entre os estudos que mostram efeito negativo da associação IBP + clopidogrel, os doentes a tomar IBP estavam também mais associados a outras comorbilidades como HTA, história de EM e Insuficiência cardíaca, obviamente ligadas a piores desfechos clínicos por si só. Mais ainda, as comorbilidades estão possivelmente ligadas a polifarmácia, e por isso a outras interações medicamentosas, como por exemplo Clopidogrel vs. Bloqueadores dos canais de cálcio.[38] Um estudo acedendo a função plaquetária e registando os desfechos de MACE após colocação de *stent* coronário, comparou três fatores de risco: IBPs, bloqueadores dos canais de cálcio e portadores de CYP2C19*2. A presença de um ou mais dos fatores de risco aumentou a reatividade plaquetária, enquanto que o risco de MACE só aumentou na presença de pelo menos dois dos fatores de risco.[45]

As variações pessoais também podem residir na absorção do clopidogrel, já que os doentes com polimorfismo do gene ABCB1 C3435T, associado a uma redução da absorção intestinal, apresentam redução da inibição plaquetária e aumento do risco de MACE, apesar da terapêutica com clopidogrel. [2] Por outro lado apesar de uma das teorias para a menor concentração plasmática de clopidogrel ser as alterações do pH gástrico pelos IBPs, conduzindo a uma menor absorção do clopidogrel [18], um estudo em indivíduos saudáveis a tomar diferentes IBPs mostrou não ser a alteração do pH gástrico a responsável pela alteração dos efeitos do clopidogrel [2], ficando a dúvida se em indivíduos não saudáveis esta farmacocinética se mantém. No entanto, nos estudos dos efeitos do clopidogrel, estes determinam diferentes efeitos entre diferentes IBPs, sugerindo não ser a modificação do pH gástrico a causa para estas alterações.[7, 20]

POLIMORFISMO CYP2C19

Os fracos respondedores ao clopidogrel e indivíduos com polimorfismos do CYP2C19 relacionados com perda de função do clopidogrel têm um risco acrescido de MACE. É considerado ainda que os metabolizadores pobres e intermédios do clopidogrel sofrem um prejuízo aditivo da função do CYP2C19 aquando do uso de IBP.[12]

Um dado interessante recolhido dos ensaios clínicos com testes da função plaquetária, foi o facto de a administração de omeprazol ter aumentado a quantidade de não respondedores ao clopidogrel relativamente à administração de placebo [19], ou de pantoprazol. [7, 20]

A percentagem média mundial de metabolizadores pobres é de 2% a 4.8%. [26] No estudo de *Simon et al.* [37] não foi determinada interação entre os IBPs e o clopidogrel no geral, embora não tenha sido possível excluir efeito adverso quando os dois alelos com perda de função estavam presentes. A exceção a esta média é uma marcada maior incidência de metabolizadores pobres nas populações Este Asiáticas [26] e Orientais, incluindo Taiwan (13% a 23%).[32] Nos três estudos realizados nestas populações, dois dos estudos apontam para um maior número de MACE por interação dos IBPs com o clopidogrel [26, 28] mas o terceiro não. [32]

HEMORRAGIA

Durante o estudo dos efeitos do uso concomitante de IBPs e clopidogrel, o uso de IBPs mostrou uma diminuição do risco de eventos clínicos gastrointestinais, incluindo HDA em doentes com DAP.[6] No estudo de *Hsu et al.* [3] o uso de esomeprazol + clopidogrel mostrou ser superior a clopidogrel sozinho na profilaxia de úlcera recorrente em doentes de alto risco. Num dos estudos observacionais o uso de IBP mostrou também diminuir o risco de hemorragia para 50%.[17] A evidência mostra superioridade dos IBPs na prevenção de HDA, em relação aos H₂RA como é a famotidina.[46] Num outro estudo em que o uso de IBPs

mostrou estar ligado a maior risco de MACE (independentemente do uso de clopidogrel), esse risco esteve na mesma associado a outros tratamentos com antiácidos, como o caso dos H₂RA.

[42]

SUGESTÃO DE ESTUDO

No meu entender, o estudo ideal para esclarecer algumas das dúvidas acerca das interações referidas seria um ensaio clínico prospetivo, duplamente cego, controlado por placebo, aleatório para individualizados e diferentes IBPs, com uma mesma terapêutica antiplaquetária de doses certas e conhecidas. Os doentes deveriam ter idade ≥ 65 anos, ter sido submetidos a ICP com colocação de *stent* coronário, iniciando DAP com AAS+clopidogrel, e seguidos para desfechos clínicos (MACE, hemorragia, mortalidade). Os doentes deviam ainda ser submetidos a genotipagem para o CYP2C19 e monitorização da função plaquetária.

Os estudo deveria ter a força adequada para comparar os desfechos clínicos, sendo por isso difícil de realizar, pois precisaria de várias dezenas de doentes com um seguimento e monitorização prolongados [44], para além do elevado financiamento económico necessário.

CONCLUSÃO

Os níveis altos de reatividade plaquetária e a não resposta ao clopidogrel aumentam o risco de MACE em doentes submetidos a ICP com colocação de *stent* coronário. No entanto a correlação entre os estudos da função plaquetária e os desfechos clínicos CV com o uso de IBP carece de clarificação. Existem diferentes níveis de inibição do CYP2C19 pelos IBPs, sendo os mais potentes o lansoprazol e o omeprazol, e menos o pantoprazol e o rabeprazol.

Existe uma interação farmacodinâmica evidente entre o omeprazol e o clopidogrel, embora reduzida. Além disso, o uso de omeprazol aumento o número de não respondedores ao clopidogrel. Em relação ao esomeprazol essa interação não é clara. Esta interação parece ser insuficiente para existirem consequências clínicas diretas, ou pelo menos serem determinadas. Os ensaios clínicos existentes, embora com bastantes limitações, não conseguiram provar uma interação clínica entre os IBPs e o clopidogrel. Dentro dos estudos observacionais, os resultados são heterogéneos, sendo no entanto comum uma pior linha de base entre os utilizadores de IBP. O aumento da qualidade dos estudos, com melhor controlo das variáveis de confundimento, está associado a evidência de menor dano, podendo o risco final ser devido a confundimento residual não medido. O uso de IBPs pode ser um marcador da doença, levando a confundimento por os médicos terem tendência a prescrever IBPs a doentes com mais comorbilidades. A idade, DM e IR foram considerados fatores independentes para uma deficiente inibição plaquetária aquando do uso de clopidogrel, assim como o papel chave da presença de alelos hipofuncionantes do CYP2C19.

Os médicos assistentes devem continuar a determinar o risco GI dos seus doentes e prescrever IBPs aos doentes de alto risco, dada a relativa força de evidência que suporta os benefícios dos IBPs em tais doentes, nomeadamente quando comparados com os H₂RA. O uso de medicação alternativa ao clopidogrel pode ser útil quando disponível e indicada, mas

por evidência de superior eficácia e não por receio de interações. Apesar de não haver correlação clínica, a interação laboratorial é evidente, devendo evitar-se a associação de omeprazol e clopidogrel, ou pelo menos separar as tomas no tempo, para não criar um potencial fator de risco de MACE.

FORÇAS E LIMITAÇÕES DO TRABALHO

A pesquisa para esta revisão foi extensa e cuidada. A análise foi focada nos hábitos e efeitos nas populações geriátricas, com especial destaque para os desfechos clínicos e impacto na prática clínica. No entanto, o estudo foi bastante dificultado pela falta de dados obtidos em ensaios clínicos, que garantem mais segurança nas conclusões, assim como pela existência de estudos muito heterogéneos, com diferentes desenhos e contraditórios.

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao Prof. Doutor Teixeira Veríssimo pela disponibilidade em ser meu orientador neste trabalho e pelo seu tempo despendido. Agradeço ao Prof. Doutor Fontes Ribeiro por ter aceite ser meu coorientador neste trabalho. Agradeço a ambos pelo papel que tiveram na minha formação médica enquanto estudante da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra.

REFERÊNCIAS

1. Cea Soriano, L., et al., *Predictors and time trends in clopidogrel and proton pump inhibitor coprescription with low-dose acetylsalicylic acid*. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2012. **21**(5): p. 463-9.
2. Munoz-Esparza, C., et al., *Interactions between clopidogrel and proton pump inhibitors: a review of evidence*. *Curr Med Chem*, 2011. **18**(16): p. 2386-400.
3. Hsu, P.I., K.H. Lai, and C.P. Liu, *Esomeprazole with clopidogrel reduces peptic ulcer recurrence, compared with clopidogrel alone, in patients with atherosclerosis*. *Gastroenterology*, 2011. **140**(3): p. 791-8.
4. Kwok, C.S. and Y.K. Loke, *Meta-analysis: the effects of proton pump inhibitors on cardiovascular events and mortality in patients receiving clopidogrel*. *Aliment Pharmacol Ther*, 2010. **31**(8): p. 810-23.
5. Taylor, J., *2012 ESC Guidelines on acute myocardial infarction (STEMI)*. *Eur Heart J*, 2012. **33**(20): p. 2501-2.
6. Bhatt, D.L., et al., *Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease*. *N Engl J Med*, 2010. **363**(20): p. 1909-17.
7. Fontes-Carvalho, R., et al., *Omeprazole, but not pantoprazole, reduces the antiplatelet effect of clopidogrel: a randomized clinical crossover trial in patients after myocardial infarction evaluating the clopidogrel-PPIs drug interaction*. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2011. **23**(5): p. 396-404.
8. Li, X.Q., et al., *Comparison of inhibitory effects of the proton pump-inhibiting drugs omeprazole, esomeprazole, lansoprazole, pantoprazole, and rabeprazole on human cytochrome P450 activities*. *Drug Metab Dispos*, 2004. **32**(8): p. 821-7.
9. Neubauer, H., et al., *Pantoprazole does not influence the antiplatelet effect of clopidogrel—a whole blood aggregometry study after coronary stenting*. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2010. **56**(1): p. 91-7.
10. Sibbing, D., et al., *Impact of proton pump inhibitors on the antiplatelet effects of clopidogrel*. *Thromb Haemost*, 2009. **101**(4): p. 714-9.
11. Munoz-Torrero, J.F., et al., *Concomitant use of proton pump inhibitors and clopidogrel in patients with coronary, cerebrovascular, or peripheral artery disease in the factores de Riesgo y Enfermedad Arterial (FRENA) registry*. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2011. **57**(1): p. 13-9.
12. Fernando, H., et al., *Randomized double-blind placebo-controlled crossover study to determine the effects of esomeprazole on inhibition of platelet function by clopidogrel*. *J Thromb Haemost*, 2011. **9**(8): p. 1582-9.
13. Ho, P.M., et al., *Risk of adverse outcomes associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors following acute coronary syndrome*. *JAMA*, 2009. **301**(9): p. 937-44.
14. Juurlink, D.N., et al., *A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel*. *CMAJ*, 2009. **180**(7): p. 713-8.
15. Kreutz, R.P., et al., *Impact of proton pump inhibitors on the effectiveness of clopidogrel after coronary stent placement: the clopidogrel Medco outcomes study*. *Pharmacotherapy*, 2010. **30**(8): p. 787-96.
16. Gaglia, M.A., Jr., et al., *Relation of proton pump inhibitor use after percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents to outcomes*. *Am J Cardiol*, 2010. **105**(6): p. 833-8.

17. Ray, W.A., et al., *Outcomes with concurrent use of clopidogrel and proton-pump inhibitors: a cohort study*. Ann Intern Med, 2010. **152**(6): p. 337-45.
18. Chow, C.K., P. Moayyedi, and P.J. Devereaux, *Is it safe to use a proton pump inhibitor with clopidogrel?* Pol Arch Med Wewn, 2009. **119**(9): p. 564-8.
19. Gilard, M., et al., *Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated with aspirin: the randomized, double-blind OCLA (Omeprazole CLopidogrel Aspirin) study*. J Am Coll Cardiol, 2008. **51**(3): p. 256-60.
20. Cuisset, T., et al., *Comparison of omeprazole and pantoprazole influence on a high 150-mg clopidogrel maintenance dose the PACA (Proton Pump Inhibitors And Clopidogrel Association) prospective randomized study*. J Am Coll Cardiol, 2009. **54**(13): p. 1149-53.
21. Siriswangvat, S., et al., *Comparison between the effect of omeprazole and rabeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel*. Circ J, 2010. **74**(10): p. 2187-92.
22. Yamane, K., et al., *Effects of PPIs and an H2 blocker on the antiplatelet function of clopidogrel in Japanese patients under dual antiplatelet therapy*. J Atheroscler Thromb, 2012. **19**(6): p. 559-69.
23. Siller-Matula, J.M., et al., *Effects of pantoprazole and esomeprazole on platelet inhibition by clopidogrel*. Am Heart J, 2009. **157**(1): p. 148 e1-5.
24. Burkard, T., et al., *Combined clopidogrel and proton pump inhibitor therapy is associated with higher cardiovascular event rates after percutaneous coronary intervention: a report from the BASKET trial*. J Intern Med, 2012. **271**(3): p. 257-63.
25. Ching, G.G., et al., *Major adverse cardiac events among postpercutaneous coronary intervention patients on clopidogrel and proton pump inhibitors*. Conn Med, 2012. **76**(4): p. 205-11.
26. Huang, C.C., et al., *Risk of adverse outcomes in Taiwan associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors in patients who received percutaneous coronary intervention*. Am J Cardiol, 2010. **105**(12): p. 1705-9.
27. Stockl, K.M., et al., *Risk of rehospitalization for patients using clopidogrel with a proton pump inhibitor*. Arch Intern Med, 2010. **170**(8): p. 704-10.
28. Tsai, Y.W., et al., *Cardiovascular and gastrointestinal events of three antiplatelet therapies: clopidogrel, clopidogrel plus proton-pump inhibitors, and aspirin plus proton-pump inhibitors in patients with previous gastrointestinal bleeding*. J Gastroenterol, 2011. **46**(1): p. 39-45.
29. van Boxel, O.S., et al., *Cardiovascular and gastrointestinal outcomes in clopidogrel users on proton pump inhibitors: results of a large Dutch cohort study*. Am J Gastroenterol, 2010. **105**(11): p. 2430-6; quiz 2437.
30. Gaspar, A., et al., *Proton pump inhibitors in patients treated with aspirin and clopidogrel after acute coronary syndrome*. Rev Port Cardiol, 2010. **29**(10): p. 1511-20.
31. Harjai, K.J., et al., *Clinical outcomes in patients with the concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors after percutaneous coronary intervention: an analysis from the Guthrie Health Off-Label Stent (GHOST) investigators*. Circ Cardiovasc Interv, 2011. **4**(2): p. 162-70.
32. Hsiao, F.Y., et al., *Relationship between cardiovascular outcomes and proton pump inhibitor use in patients receiving dual antiplatelet therapy after acute coronary syndrome*. Pharmacoepidemiol Drug Saf, 2011. **20**(10): p. 1043-9.
33. Juurlink, D.N., et al., *The safety of proton pump inhibitors and clopidogrel in patients after stroke*. Stroke, 2011. **42**(1): p. 128-32.
34. Rossini, R., et al., *Safety of clopidogrel and proton pump inhibitors in patients undergoing drug-eluting stent implantation*. Coron Artery Dis, 2011. **22**(3): p. 199-205.

35. Sarafoff, N., et al., *Risk of drug-eluting stent thrombosis in patients receiving proton pump inhibitors*. *Thromb Haemost*, 2010. **104**(3): p. 626-32.
36. Schmidt, M., et al., *Concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors is not associated with major adverse cardiovascular events following coronary stent implantation*. *Aliment Pharmacol Ther*, 2012. **35**(1): p. 165-74.
37. Simon, T., et al., *Clinical events as a function of proton pump inhibitor use, clopidogrel use, and cytochrome P450 2C19 genotype in a large nationwide cohort of acute myocardial infarction: results from the French Registry of Acute ST-Elevation and Non-ST-Elevation Myocardial Infarction (FAST-MI) registry*. *Circulation*, 2011. **123**(5): p. 474-82.
38. Tentzeris, I., et al., *Impact of concomitant treatment with proton pump inhibitors and clopidogrel on clinical outcome in patients after coronary stent implantation*. *Thromb Haemost*, 2010. **104**(6): p. 1211-8.
39. Valkhoff, V.E., et al., *Risk of recurrent myocardial infarction with the concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors*. *Aliment Pharmacol Ther*, 2011. **33**(1): p. 77-88.
40. Rassen, J.A., et al., *Cardiovascular outcomes and mortality in patients using clopidogrel with proton pump inhibitors after percutaneous coronary intervention or acute coronary syndrome*. *Circulation*, 2009. **120**(23): p. 2322-9.
41. Storey, R.F., et al., *Inhibitory effects of ticagrelor compared with clopidogrel on platelet function in patients with acute coronary syndromes: the PLATO (PLATElet inhibition and patient Outcomes) PLATELET substudy*. *J Am Coll Cardiol*, 2010. **56**(18): p. 1456-62.
42. Goodman, S.G., et al., *Association of proton pump inhibitor use on cardiovascular outcomes with clopidogrel and ticagrelor: insights from the platelet inhibition and patient outcomes trial*. *Circulation*, 2012. **125**(8): p. 978-86.
43. O'Donoghue, M.L., et al., *Pharmacodynamic effect and clinical efficacy of clopidogrel and prasugrel with or without a proton-pump inhibitor: an analysis of two randomised trials*. *Lancet*, 2009. **374**(9694): p. 989-97.
44. Kwok, C.S. and Y.K. Loke, *Effects of proton pump inhibitors on platelet function in patients receiving clopidogrel: a systematic review*. *Drug Saf*, 2012. **35**(2): p. 127-39.
45. Harmsze, A.M., et al., *Combined influence of proton-pump inhibitors, calcium-channel blockers and CYP2C19*2 on on-treatment platelet reactivity and on the occurrence of atherothrombotic events after percutaneous coronary intervention*. *J Thromb Haemost*, 2011. **9**(10): p. 1892-901.
46. Ng, F.H., et al., *Esomeprazole compared with famotidine in the prevention of upper gastrointestinal bleeding in patients with acute coronary syndrome or myocardial infarction*. *Am J Gastroenterol*, 2012. **107**(3): p. 389-96.

Anexo I

TABELA 1: Efeitos do uso concomitante de clopidogrel e inibidores da bomba de prótons em ensaios clínicos com estudos funcionais – Desenho do estudo e características da amostra

Estudo	Desenho Ensaio Clínico	Amostra				
		N°	Idade Média	% Sexo Masculino	Critérios	
					Inclusão	Exclusão
Cuisset, Frere et al. (2009)	Prospetivo, controlado, aberto, aleatório	Total: 104; OME: 52; PAN: 52	OME: 64.5±12; PAN: 62.5±13	OME: 90; PAN: 82	Doentes com SCA submetidos a ICP e <i>stent</i> coronário	ICP anterior ou <i>bypass</i> coronário nos últimos 3 meses. Tratamento anterior com clopidogrel ou IBP. História de hemorragia, trombocitopenia ou IRC
Fernando, Bassler et al. (2011)	Dupla ocultação, cruzado, aleatório	29	62±11	93	Doentes >40 anos com SCA submetidos a ICP e <i>stent</i> coronário	Em tratamento com clopidogrel, IBP, H ₂ RA ou anticoagulantes. História de hemorragia GI
Fontes-Carvalho, Albuquerque et al. (2011)	Cruzado, aleatório	31	61±11	77	Doentes com SCA submetidos a ICP e <i>stent</i> coronário, em dupla terapêutica com AAP.	Terapêutica que interfira com o CYP P450, atorvastatina. História hemorragia GI, anemia, trombocitopenia ou IRC.

Gilard, Arnaud et al. (2008)	Prospetivo, controlado por placebo, dupla ocultação, aleatório	Total: 124; OME: 64; Placebo: 60	OME: 62.28±15.04 Placebo: 63.67±12.22	OME: 81.3; Placebo: 75	Doentes com SCA submetidos a ICP com colocação de Stent Coronário	Exposição prévia a Clopidogrel ou IBP; Trombocitopenia, História de UP
Hsu, Lai et al. (2011)	Prospetivo, controlado, aberto, aleatório.	Total: 42; ESO: 21; Sem ESO: 21	ESO: 70.6±11.5; Sem ESO: 73.3±10.7	ESO: 78.3; Sem ESO: 72.0	Doentes com história de úlcera péptica, doença arteriosclerótica e em terapêutica crónica com AAP.	Terapêutica crónica com AINEs, corticoesteróides, AAS ou anticoagulantes. Antibióticos ou IBP até 2 semanas antes do estudo. Cirurgia gastroduodenal prévia.
Siriswangvat, Sansanayudh et al. (2010)	Prospetivo, controlado, aberto, aleatório.	Total: 87; OME: 43; RAB: 44	62.97±10.51	77	Doentes com SCA submetidos a ICP.	Tratamento prévio com IBP, ou outros inibidores CYP2C19/ CYP3A4. UP ativa

LEGENDA: AAP = Antiagregantes plaquetários; AAS = Ácido acetilsalicílico; AINEs = Anti-inflamatórios não esteroides; GI = Gastro-intestinal; H₂RA = Antagonistas dos recetores H₂; IBP = Inibidores da bomba de protões; ICP = Intervenção coronária percutânea; IRC = Insuficiência renal crónica; OME = Omeprazol; PAN = Pantoprazol; RAB = Rabeprazol; UP = Úlcera péptica

TABELA 2: Efeitos do uso concomitante de clopidogrel e inibidores da bomba de prótons em ensaios clínicos com estudos funcionais – Tipo de exposição e resultados

Estudo	Exposição AAP	Exposição IBPs	Função Plaquetária	Resultados	Observações
Cuisset, Frere et al. (2009)	Carga: AAS 250mg + Clopidogrel 600mg; Manutenção: AAS 75mg/dia + Clopidogrel 150mg/dia	Aleatório: OME 20mg/dia vs. PAN 20mg/dia	1. VASP 2. LTA	Seguimento: 1 mês; 1. OME 48%±17 PRI vs. PAN 36%±20 PRI (p=0.007) 2. 52%±15 vs. 50%±18 (p=0.29)	Não respondedores ao clopidogrel: OME 44% vs. PAN 23% (p=0.04). OR de baixa resposta ao clopidogrel quando tratado com OME foi 2.6 (IC95% 1.2-6.2).
Fernando, Bassler et al. (2011)	AAS 100mg/dia + Clopidogrel 75mg/dia	6 semanas ESO 40mg/dia vs. Placebo + 6 semanas cruzamento	1. LTA 2. <i>VerifyNow</i> P2Y12 3. VASP 4. PAC-1 5. P-selectina	1. ESO 66.3±2.6 AUC vs. Placebo 59.7±3.7 AUC (p<0.01); MPA: ESO 68.9%±2.7 vs. Placebo 64.5%±4.1; (p>0.05) 2. 213.1±14.1 PRU vs. 181.4±14.6 PRU (p<0.01). 3. 54.7%±2.8 PRI vs. 47%±2.7 PRI (P<0.01)	

				4. 284.8±40.1 GMFI vs. 230.6±34.9 GMFI (P>0.05) 5. 623±99.9 GMFI 732±105 GMFI (P>0.05)	
Fontes- Carvalho, Albuquerque et al. (2011)	AAS 150mg/dia + Clopidogrel 75 mg/dia	4 semanas OME 40mg/dia vs. PAN 40mg/dia + 4 semanas cruzamento	<i>VerifyNow</i> P2Y12	Linha de base – 201±48 PRU OME – 235±58 PRU (P<0.001) PAN – 215±54 PRU (P=0.16) Aumento médio PRU: OME 31.9±39 vs. PAN 12.5±32 (P=0.03; IC95% 7.4-3.2)	Não respondedores ao clopidogrel: Linha de base – 26%; OME – 45% (p<0.05); PAN – 23% (p>0.05)
Gilard, Arnaud et al. (2008)	Carga: Clopidogrel 300mg; Manutenção: AAS 75mg/dia + Clopidogrel 75mg/dia	Aleatório: OME 20mg/dia vs. Placebo	VASP	Seguimento: 7 dias; Dia 1 : sem significância Dia 7: OME – 51.4%±16.4 PRI vs. Placebo 39.8%±15.4; (p<0.0001)	Dia 7: Não respondedores ao clopidogrel: OME – 60.9%; Placebo – 26.7%; (p<0.0001); OR de ter baixa resposta ao clopidogrel quando tratado com OME foi 4.31 (IC95% 2.0-9.2).
Hsu, Lai et al.	Clopidogrel 75mg/dia;	Aleatório: ESO	Agregação	Seguimento: 4 semanas;	

(2011)	ao deitar	20mg/dia; antes do pequeno-almoço	plaquetária induzida por ADP	ESO: dia 1 vs. 28 (31.0±20.5 PPA vs. 30.1±16.5 PPA) (p=0.851); Sem ESO: dia 1 vs. 28 (32.8±23.9 PPA vs. 35.0±23.9 PPA) (p=0.675)	
Siriswangvat, Sansanayudh et al. (2010)	Carga: AAS 300-325mg + Clopidogrel 300mg; Manutenção: AAS 81-325mg/dia + Clopidogrel 75mg/dia; depois do pequeno-almoço	Aleatório: OME 20mg/dia vs. RAB 20mg/dia; antes do pequeno-almoço	LTA	Seguimento: 2 semanas; MPA: OME 15.04%±19.61 vs. RAB 12.04%±24.22 (p=0.141)	Não respondedores ao clopidogrel – OME: 20.93% para 65.1%; RAB: 13.64% para 52.3%; OME vs. RAB – sem significância

LEGENDA: AAP = Antiagregantes plaquetários; AAS = Ácido Acetilsalicílico; AUC = Área debaixo da curva; ESO = Esomeprazol; GMFI = *Geometric mean fluorescence index*; IBP = Inibidor da bomba de prótons; LTA = *Light transmittance aggregometry*; MPA = Máximo de agregação plaquetária; OR = *Odds ratio*; OME = Omeprazol; PAN = Pantoprazol; PPA = Percentagem de agregação plaquetária; PRI = Índice de reatividade plaquetária; PRU = Unidades de reatividade plaquetária; RAB = Rabeprazol; VASP = Fosfoproteína estimulada por vasodilatação;

TABELA 3: Efeitos do uso concomitante de clopidogrel e inibidores da bomba de prótons em ensaios clínicos com desfechos clínicos – Desenho do estudo e características da amostra

Estudo	Desenho Ensaio Clínico	Amostra				
		Nº	Idade Média	% Sexo Masculino	Critérios	
					Inclusão	Exclusão
Bhatt, Cryer et al. (2010)	Internacional, fase 3, controlado por placebo, dupla ocultação, aleatório.	3761 OME: 1876 Placebo: 1885	OME: 68.5 Placebo: 68.7	OME: 66.9 Placebo: 69.5	Doentes > 21 anos com SCA e/ou submetidos a ICP e <i>stent</i> coronário necessitando AAP nos 12 meses seguintes.	Terapêutica com gastroprotetores ou anticoagulantes. História de hemorragia GI.
Hsu, Lai et al. (2011)	Prospetivo, controlado, aberto, aleatório.	Total: 165 ESO: 83; Sem ESO: 82	ESO: 70.6±11.5; Sem ESO: 73.3±10.7	ESO: 78.3; Sem ESO: 72.0	Idade >18 anos. História de UP, mas sem úlcera ativa à data do estudo. Doença arteriosclerótica. Terapêutica crónica com AAP.	Terapêutica crónica com AINEs, corticoesteróides, aspirina ou anticoagulantes. Toma de antibióticos ou IBP até 2 semanas antes do estudo. Cirurgia gastroduodenal prévia.

LEGENDA: AAP = Antiagregantes plaquetários; AINEs = Anti-inflamatórios não esteroides; ESO = Esomeprazol; GI = Gastrointestinal; IBP = Inibidor da bomba de prótons; SCA = Síndrome Coronário Agudo; UP = Úlcera péptica

TABELA 4: Efeitos do uso concomitante de clopidogrel e inibidores da bomba de prótons em ensaios clínicos com desfechos clínicos – Tipo de exposição e resultados

Estudo	Exposição AAP	Exposição IBPs	Seguimento e Desfecho clínico	Resultados	Observações
Bhatt, Cryer et al. (2010)	AAS 75-325mg/dia + Clopidogrel 75mg/dia	Aleatório: OME 20mg/dia vs. Placebo	106 dias (máximo 341 dias); Úlcera péptica ou HDA; MACE	Eventos Gastrointestinais – OME 1.1% vs. Placebo 2.9% (p<0.001); HR: 0.34 (p<0.001; 95% IC: 0.18 – 0.63); MACE – OME 4.9% vs. Placebo 5.7% (p=0.98) Hazard Ratio com OME: 0.99 (P=0.96; 95% IC: 0.68 – 1.44)	Estudo interrompido precocemente por falência do patrocinador.
Hsu, Lai et al. (2011)	Clopidogrel 75mg/dia; ao deitar	Aleatório: ESO 20mg/dia; antes do pequeno-almoço	6 meses; Úlcera Gastroduodenal; MACE	Recorrência de úlcera péptica – ESO: 1.2%; Sem ESO: 11.0% (P=0.009) MACE – ESO: 4.8%; Sem ESO: 3.7% (P=1.000)	

LEGENDA: AAP = Antiagregantes plaquetários; ESO = Esomeprazol; HDA = Hemorragia digestiva alta; HR = *Hazard ratio*; IBP = Inibidor da bomba de prótons; IC = Intervalo de confiança; MACE = Eventos cardíacos adversos major; OME = Omeprazol

TABELA 5: Estudos Observacionais com desfechos clínicos. Efeitos do uso concomitante de clopidogrel e inibidores da bomba de prótons – Desenho do estudo, características da amostra e resultados

Estudo	Desenho do Estudo	Amostra		Exposição a IBP (ao critério do médico assistente)	Desfecho clínico	Resultados	
		Nº	Características da Linha de Base			Geral (95% IC)	IBP específico (95% IC)
Burkard, Kaiser et al. (2012)	Doentes submetidos a ICP, AAS + clopidogrel durante 6 meses	801 (IBP: 109)	Com IBP: mais velhos, DM, problemas GI, medicação com AINEs, corticoesteróides, e creatinemia	51% ESO; 25% PAN; 17% OME; 7% LAN	MACE aos 36 meses	AHR: 1.88 (1.05-3.37; p=0.034)	Não disponível
Ching, Li et al. (2012)	Caso-controlo retrospectivo em doentes com clopidogrel submetidos a ICP + <i>stent</i> coronário	3287 (IBP: 1128)	Sem diferenças na linha de base após ajustamento	33.9% PAN; 28.5% LAN; 23.5% OME; 11% ESO; 1.3% RAB	MACE em 9 meses	MACE – AHR: 1.70 (1.20-2.41;p=0.003); Mortalidade – AHR: 1.79 (1.03-3.12; P=0.038); Revascularização – AHR: 1.75 (1.12-2.72;	Sem diferenças significativas entre IBPs

							p=0.014)	
Gaglia, Torguson et al. (2010)	Coorte retrospectivo em doentes submetidos a ICP + terapêutica DAP	820 (IBP: 318)	Com IBP: internamento hospitalar mais prolongado. Mais IR, dislipidemias e menor valor de hematócrito.	58.2% ESO; 12.9% OME; 12.9% LAN; 11.0% PAN; 5.0% RAB	MACE aos 12 meses	MACE – IBP 13.8% vs. sem IBP 8.0% (p=0.008); AHR: 1.8 (1.1-2.7); Mortalidade – 4.7% vs. 1.8% (p=0.02)		Sem diferenças significativas entre IBPs
Gaspar, Ribeiro et al. (2010)	Coorte retrospectivo em doentes a iniciar DAP após SCA	802 (IBP: 274)	Com IBP: mais velhos, IR, menor valor de hematócrito. Menos exposição a tabaco e a revascularização	OME; LAN; RAB	Morte + SCA aos 6 meses	Com IBP 12.9% vs. sem IBP 9.2%; p=0.16		Não disponível
Harjai, Shenoy et al. (2011)	Análise do registo do Guthrie PCI: doentes submetidos a ICP por SCA e em DAP	2651 (IBP: 751)	Com IBP: mais velhos, morbidades CV e creatinemia.	OME; ESO	MACE aos 6 meses	AHR: 0.34 (0.13-0.91)		Sem diferenças significativas entre OME e ESO

Ho, Maddox et al. (2009)	Coorte retrospectivo + Caso-controlo. Doentes a iniciar clopidogrel após SCA	8205 (IBP: 5244)	Com IBP: mais velhos e morbilidades	59.7% OME 20mg/dia; 2.9% RAB 20mg/dia; 0.4% LAN; 0.2% PAN	Mortalidade + SCA. Média 521 dias (305-779)	AOR: 1.25 (1.11-1.41);	OME: OR 1.24 (1.08-1.41); RAB: OR 2.83 (1.96-4.09)
Hsiao, Mullins et al. (2011)	Coorte retrospectivo em doentes em DAP após SCA. Em Taiwan	9753 (IBP: 622)	Com IBP: mais velhos e hipertensão	OME; PAN; RAB; ESO; LAN	SCA a 1 ano	AHR: 0.82 (0.43-1.54)	OME – AHR: 0.96 (0.35-2.66); PAN – AHR: 1.05 (0.38-2.92); RAB – AHR: 0.60 (0.17-2.17); ESO – AHR: 0.31 (0.10-0.99); LAN – AHR: 0.82 (0.32-2.07)

Huang, Chen et al. (2010)	Coorte retrospectivo em doentes submetidos a ICP por SCA e a iniciar clopidogrel. Em Taiwan	3278 (IBP: 572)	Com IBP: mais velhos, hipertensão, DM, EM, IR. Sem IBP: mais dislipidemia	Não disponível	Rehospitalização ou morte (2002-2007)	Rehospitalização – AHR: 1.23 (1.07-1.41; p=0.003); Mortalidade – AHR: 1.65 (1.35-2.01; p<0.001)	Não disponível
Juurlink, Gomes et al. (2009)	Caso-controlo retrospectivo em doentes a iniciar clopidogrel após EAM	2791; Casos: 734 (IBP: 194); Controles: 2057 (IBP: 424);	Casos: morbidades mais graves (insuficiência cardíaca, DM, IR)	PAN e outros IBP	EAM aos 3 meses	AOR: 1.27 (1.03-1.57). Risco aumentado com IBP. Sem associação a exposições passadas.	PAN – AOR: 1.02 (0.70-1.47); Outros IBP – AOR: 1.40 (1.10-1.77)
Juurlink, Gomes et al.	Caso-controlo retrospectivo em	Casos: 118;	Casos: mais morbidades	Não disponível	Novo AVC até	EM – AOR: 1.05 (0.60-1.82);	Não disponível

al. (2011)	doentes a iniciar clopidogrel após AVC	Controles: 472 (4:1);			aos 180 dias	Mortalidade – AOR: 1.84 (0.88-3.89)	
Kreutz, Stanek et al. (2010)	Coorte retrospectivo em doentes submetidos a ICP + clopidogrel	16690 (IBP: 6828)	Com IBP: mais velhos, morbidades CV e GI, e com tendência a terapêutica antidiabética.	47.7% ESO 21-40mg/dia; 33.7% OME 20mg/dia; PAN 40mg/dia; LAN 16-30mg/dia; RAB;	MACE aos 12 meses	AHR: 1.51 (1.39-1.64).	ESO – AHR: 1.57 (1.40-1.76); OME – AHR 1.39 (1.22-1.57); PAN – AHR: 1.61 (1.41-1.88); LAN – AHR: 1.39 (1.16-1.67)
Munoz-Torrero, Escudero et al. (2011)	Análise do FRENDA: doentes com clopidogrel	1222 (IBP: 529)	Com IBP: mais velhos, cancos, diuréticos, bloqueadores dos canais de cálcio, estatinas, insulina. menor função renal.	452 OME; 52 PAN; 23 LAN	MACE em 15 meses	AHR: 1.8 (1.1-2.7)	Não disponível

Rassen, Choudhry et al. (2009)	Coorte retrospectivo baseado em três estudos. Doentes a iniciar clopidogrel após SCA	18565 (IBP: 3996)	Com IBP: mais morbilidades	OME; ESO; LAN; PAN; RAB	EAM + mortalidad e. Média 29-30 dias (máx. 180)	ARR: 1.22 (0.99-1.51)	OME – ARR: 1.17 (0.68-2.01); PAN – ARR: 1.26 (0.93-1.71)
Ray, Murray et al. (2010)	Coorte retrospectivo em doentes a iniciar clopidogrel após SCA	20596 (IBP:7593)	Com IBP: internamento hospitalar mais prolongado, problemas CV e GI. Maior consumo de medicação com risco GI	62% PAN 40mg/dia; 9% OME 20mg/dia; ESO 40mg/dia; LAN 30mg/dia; RAB 20mg/dia	MACE (1999-2005)	HR: 0.99 (0.82-1.19); Com ICP – HR: 1.01 (0.77-1.30)	PAN: 1.08 (0.88-1.32); OME: 0.79 (0.54-1.15); ESO: 0.71 (0.48-1.06); LAN: 1.06 (0.77-1.45); RAB: 0.54 (0.30-0.97)
Rossini, Capodanno et al. (2011)	Análise de registos em 2 coortes sujeitas a ICP com <i>stent</i> farmacológico + DAP	1328 (IBP: 1158)	Com IBP: mais anti-hipertensores e antilipidémicos; Com PAN: mais EM, IR;	855 LAN 30mg/dia; 178 PAN 20mg/dia; 125 OME 20mg/dia	MACE a 1 ano	MACE – AOR: 1.54 (p=0.38); Mortalidade – AOR: 0.97 (p=0.961); STEMI – AOR: 1.01 (p=0.998)	Sem diferenças significativas entre IBPs

			Com OME: mais UP				
Sarafoff, Sibbing et al. (2010)	Coorte retrospectivo em doentes com DAP após ICP com <i>stent</i> farmacológico.	3338 (IBP:698)	Com IBP: mais velhos, DM, história de doenças CV e GI, menor IMC	77.1% PAN; 17.0% ESO; 5.4% OME; 0.3% LAN; 0.1% RAB;	STEMI aos 30 dias	STEMI – AHR: 1.8 (0.7-4.7; p=0.23); EM – AHR: 1.3 (0.8-2.3; p=0.11); Mortalidade – AHR: 2.2 (1.1-4.3; p=0.02)	Não disponível
Schmidt, Johansen et al. (2012)	Coorte retrospectivo em doentes submetidos a ICP com <i>stent</i> coronário	Total: 13001; Clopidogrel: 11859; IBP: 2742	Doentes com desfecho de MACE com mais DM, hipertensão e STEMI	1260 ESO; 765 PAN; 719 LAN; 421 OME; 18 RAB	MACE a 1 ano	Interação Clopidogrel+IBP: 1.20 (0.91-1.58; p=0.19); Clopidogrel+IBP – AHR: 1.40 (1.17-1.68) Apenas IBP – AHR: 1.16 (0.95-1.43)	Sem diferenças significativas entre IBPs
Simon, Steg et al.	Análise do FAST-MI. Doentes em	2349 (IBP:	Com IBP: mais DM, história de EM ou	993 OME; 311 ESO; 46 LAN;	MACE a 1 ano	HR: 0.98 (0.90-1.08; p=0.72);	Sem diferenças significativas

(2011)	terapêutica com clopidogrel após EM	1449)	revascularização	99 PAN		MACE com 1 alelo não funcionante – AOR: 0.29 (0.06-1.44); MACE com 2 alelos não funcionantes – AOR: 1.70 (0.10-30.3)	entre IBPs
Stockl, Le et al. (2010)	Coorte retrospectivo em doentes após SCA e em terapêutica com clopidogrel	2066 (IBP: 1033)	Com IBP: <i>Charlson score</i> mais elevado (p=0.04)	63.8% PAN; 15.4% RAB; 8.3% OME; 8.0% LAN; 4.5 ESO	ICP ou EM aos 360 dias	EM – AHR: 1.93 (1.05-3.54; p=0.03); ICP – AHR: 1.64 (1.16-2.32; p=0.005)	PAN: 1.91 (1.19-3.06; p=0.008)
Tentzeris, Jarai et al. (2010)	Coorte prospetivo em doentes submetidos a ICP com colocação de <i>stent</i> com DAP.	1210 (IBP: 691)	Com IBP: mais colocação de <i>stents</i> farmacológicos e história de SCA Sem IBP: mais casos de	75.7% PAN; 14.3% ESO; 4.5% OME; 3.8% LAN; 1.6% RAB	MACE (1-12 meses)	AHR: 1.08 (0.53-2.22;p=0.82)	Não disponível

			DM				
Tsai, Wen et al. (2011)	Coorte retrospectivo em doentes com história adversa GI + AAP após SCA. Em Taiwan	3580 (37.01% Clopidogrel; 29.39% Clopidogrel+IBP; 33.60% AAS+IBP)	Com clopidogrel: mais hospitalizações por CV. Com IBP: mais hospitalizações por UP	Não disponível	MACE a 1 ano	Comparado com AAS+IBP = Clopidogrel – AHR: 0.57 (0.38-0.84); Clopidogrel+IBP – AHR: 1.59 (1.18-2.13)	Não disponível
Valkhoff, t Jong et al. (2011)	Caso-controlo retrospectivo numa Coorte de doentes após EM	Total: 23655; Clopidogrel: 1.3%; IBP: 10.5%; Casos:	Com IBP: mais velhos, hospitalizações e medicação CV. Casos: Mais hospitalizações, Insuficiência cardíaca, DM, medicação anti-	PAN; OME; ESO	EAM (1999-2008)	Com Clopidogrel – IBP vs. sem IBP – OR: 1.62 (1.15-2.27); Sem Clopidogrel – IBP vs. sem IBP – OR: 1.38 (1.18-1.61)	Sem diferenças significativas entre IBPs

		1224	hipertensiva e					
		Controles:	antidislipídica					
		1224 (1:1)						
(van Boxel, van Oijen et al. 2010)	Coorte retrospectivo em doentes a iniciar clopidogrel	18139 (IBP: 5734)	Com IBP: mais velhos, mais medicação e problemas CV (Insuficiência cardíaca, angina instável), DPOC e IR	OME; LAN; ESO	PAN; RAB;	MACE (Jan 2006 - Dez 207)	MACE – AHR: 1.75 (1.58-1.94); EM – AHR: 1.93 (1-40- 2.65); Angina instável – AHR: 1.79 (1.60- 2.03)	Sem diferenças significativas entre IBPs

LEGENDA: AAP = Antiagregantes plaquetários; AHR = *Hazard ratio* ajustado; AINE = Anti-inflamatório não esteroide; AOR= *Odds ratio* ajustado; ARR = *Rate ratio* ajustado; AVC = Acidente vascular cerebral; CV = Cardiovasculares; DAP = Dupla antiagregação plaquetária; DM = *Diabetes mellitus*; DPOC = Doença pulmonar obstrutiva crónica; EAM = Enfarte agudo do miocárdio; ESO = Esomeprazol; GI = Gastrointestinal; IBP = Inibidor da bomba de protões; IC = Intervalo de confiança; ICP = Intervenção coronária percutânea; IMC = Índice de massa corporal; IR = Insuficiência renal; LAN = Lanzoprazol; MACE = Eventos cardíacos adversos major; NSTEMI = Enfarte agudo do miocárdio sem supradesnivelamento do segmento ST ; OME = Omeprazol; OR= *Odds ratio*; PAN = Pantoprazol; RAB = Rabeprazol; STEMI = Enfarte agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST; UP = Úlcera péptica