

## INFORME ATS

Avaliação de Tecnologia em Saúde

### O USO DO CLOPIDOGREL COMBINADO AO ÁCIDO ACETILSALICÍLICO NA PREVENÇÃO DE EVENTOS CARDIOVASCULARES EM SUJEITOS COM SÍNDROME CORONARIANA AGUDA PRÉVIA

**Daiani de Bem Borges**

Farmacêutica da rede assistencial SMS/PMF;  
Membro da Comissão Permanente de Farmácia e Terapêutica/SMS/PMF

**Jardel Corrêa de Oliveira**

Médico da rede assistencial SMS/PMF;  
Supervisor de estágio do curso de graduação em Medicina/UFSC;  
Coordenador da Comissão Permanente de Farmácia e Terapêutica/SMS/PMF;  
Membro da Câmara Técnica de Assistência Farmacêutica/CIB/SC;  
Consultor Técnico na Comare e Comafito/MS

**Vanessa de Bona Sartor**

Farmacêutica da rede assistencial SMS/PMF;  
Membro da Comissão Permanente de Farmácia e Terapêutica/SMS/PMF

FLORIANÓPOLIS/SANTA CATARINA/BRASIL – JANEIRO, 2012

## SUMÁRIO

<b>1.</b>	<b>RESUMO EXECUTIVO .....</b>	<b>3</b>
<b>2.</b>	<b>CONTEXTO .....</b>	<b>4</b>
<b>3.</b>	<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>7</b>
3.1.	PROBLEMA DE SAÚDE AO QUAL SE APLICA A TECNOLOGIA AVALIADA – ASPECTOS CONCEITUAIS E EPIDEMIOLÓGICOS .....	7
3.2.	DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA AVALIADA .....	8
3.3.	DESCRIÇÃO DE TECNOLOGIAS ALTERNATIVAS.....	11
<b>4.</b>	<b>METODOLOGIA .....</b>	<b>14</b>
4.1.	BASES DE DADOS E ESTRATÉGIAS DE BUSCA .....	14
4.2.	CRITÉRIOS DE SELEÇÃO E EXCLUSÃO DE ARTIGOS .....	16
4.3.	AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DOS ESTUDOS .....	18
<b>5.</b>	<b>RESULTADOS.....</b>	<b>20</b>
5.1.	RESULTADOS DOS ESTUDOS SELECIONADOS.....	20
5.2.	INTERPRETAÇÃO DOS RESULTADOS.....	23
<b>6.</b>	<b>RECOMENDAÇÕES.....</b>	<b>25</b>
<b>7.</b>	<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>27</b>

# 1. Resumo Executivo

O uso de clopidogrel mais ácido acetilsalicílico após síndrome coronariana aguda (SCA) é recomendado com ressalvas.

Em Santa Catarina, o clopidogrel foi incorporado, pela Comissão Intergestora Bipartite, no elenco de medicamentos do SUS a ser disponibilizado pelos municípios. Florianópolis inicialmente o padronizou para usuários com acometimento prévio por infarto agudo do miocárdio (IAM) ou que tivessem realizado alguma intervenção coronariana percutânea, ambos para tratamento até 12 meses após o episódio.

Para atender a Gerência de Assistência Farmacêutica do município, que necessita tomar uma decisão acerca dos critérios de prescrição e dispensação do clopidogrel, o objetivo deste Informe é avaliar a eficácia e segurança do uso combinado de ácido acetilsalicílico (AAS) e clopidogrel comparado ao AAS isolado na prevenção secundária de eventos cardiovasculares em indivíduos em tratamento ambulatorial com SCA prévia.

Inicialmente buscaram-se meta-análises e revisões sistemáticas nas bases eletrônicas do Medline via Pubmed, Trip Database e Lilacs em dezembro de 2011. Foram incluídos estudos que comparavam clopidogrel mais AAS com AAS isolado na prevenção de desfechos cardiovasculares em indivíduos com SCA prévia. Para complementar, uma nova busca foi realizada em janeiro de 2012 no Medline via Pubmed por ensaios clínicos controlados e randomizados publicados após agosto de 2006, data do levantamento bibliográfico mais recente dentre os estudos selecionados para este informe.

Em indivíduos com história de SCA, o uso da terapia antiplaquetária dupla reduz o risco do desfecho combinado de IAM, acidente vascular cerebral (AVC) e morte. Tal benefício se refere mais a prevenção de novos casos de IAM. A redução de AVC é marginal ou inexistente, como nos ensaios com intervenção coronariana percutânea, em que não houve diferença estatisticamente significativa. Também não foi demonstrado benefício na mortalidade geral. Os estudos que obtiveram tais resultados duraram no máximo 1 ano. O único ensaio com tempo de seguimento maior não demonstrou diferença entre a terapia combinada e o AAS isolado. O risco de sangramento aumenta quanto maior o tempo de uso da terapia dupla.

Sugere-se manter o fornecimento de clopidogrel por até 1 ano após SCA com ou sem intervenção coronariana percutânea, para uso combinado com AAS. Estudos com metodologia adequada e maior tempo de seguimento são necessários para definir a eficácia desta combinação por período superior a 12 meses em indivíduos com SCA prévia.

## 2. Contexto

Este Informe foi solicitado pela Gerência de Assistência Farmacêutica da Secretaria de Saúde de Florianópolis/SC à Comissão Permanente de Farmácia e Terapêutica para subsidiá-la na tomada de decisão acerca dos critérios de prescrição e dispensação do clopidogrel comprimido de 75mg. Em Florianópolis/SC, a CFT está vinculada à SMS/PMF tendo a atribuição de assessorar a Gerência nas questões relacionadas à seleção de medicamentos e uso racional dos mesmos.

Em 2009, a Comissão Intergestora Bipartite do Sistema Único de Saúde em Santa Catarina (CIB/SC), através da deliberação nº 25/09 de 24 de abril de 2009<sup>1</sup> 164/10, definiu um repasse financeiro adicional para os municípios adquirem quatro medicamentos para a atenção básica. Dentre eles o clopidogrel comprimido de 75 mg. Tal decisão teve como proponente a Diretoria de Assistência Farmacêutica da Secretaria de Saúde do estado motivada pelo montante de recursos despendidos para aquisição deste medicamento por mandato judicial.

O repasse do estado aos municípios seria de R\$ 1,50 *per capita*/ano em 2009 passando para R\$ 2,00 *per capita*/ano a partir de 2010. Além do financiamento, a deliberação foi acompanhada por um protocolo que recomenda o emprego do medicamento para as seguintes indicações: embolia pulmonar (CID I26), embolia e trombose arterial (CID I74), outras embolias e trombozes venosas (CID I82) e infarto agudo do miocárdio (CID I21)<sup>2</sup>. Recomendou também um tempo máximo de 6 meses de tratamento e a apresentação de prescrição de cardiologista, cirurgião vascular ou hematologista para a dispensação do medicamento.

Em 26 de novembro de 2009, o Ministério da Saúde redefiniu o financiamento dos Componentes Básico e Especializado da Assistência Farmacêutica, através da publicação das portarias GM/MS nº 2.982 e nº 2.981<sup>3,4</sup>, respectivamente. Esta última modificou o antigo Programa de Medicamentos Excepcionais, que passou a ser chamado de Componente Especializado da Assistência Farmacêutica. Este incluiu a lógica da linha de cuidado no tratamento das doenças, pela qual os municípios passaram a

assumir a responsabilidade sobre o fornecimento dos medicamentos de primeira linha para algumas enfermidades.

A partir de então, no cenário estadual, novas discussões foram realizadas na CIB/SC, mais especificamente na recém criada Câmara Técnica de Assistência Farmacêutica, culminando na deliberação nº 164/10 de 23 de abril de 2010<sup>5</sup>. Esta estabeleceu um repasse estadual de R\$ 4,00 *per capita*/ano, considerando um adicional de R\$ 2,14 *per capita*/ano para alguns medicamentos, além dos R\$ 1,86 *per capita*/ano definidos na Portaria nº 2982, de 2009. Com isto manteve-se a responsabilização dos municípios pela aquisição e dispensação do clopidogrel.

Cabe ressaltar uma importante questão na padronização estadual e também nacional deste medicamento. Tanto na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais<sup>6</sup> quanto no elenco de medicamentos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica<sup>7</sup>, ambos em sua versão atualizada, o antiplaquetário disponível é o ácido acetilsalicílico comprimido de 100 mg, não contando com o clopidogrel. Por outro lado, o clopidogrel foi incluído no SUS pela Comissão de Incorporação de Tecnologias do Ministério da Saúde (CITEC), em 2 de julho de 2008, para uso combinado com outro medicamento que reduza a coagulação do sangue em intervenções percutâneas e com implantação de stents<sup>8</sup>.

Assim, o município de Florianópolis incluiu o clopidogrel no processo de aquisição de medicamentos a partir de 2010 e atualmente conta com 7 unidades de saúde municipais que o dispensam. Com a sua aquisição, a Gerência de Assistência Farmacêutica da Secretaria de Saúde de Florianópolis, juntamente com a Comissão de Farmácia e Terapêutica, teve que definir para quais indicações e por quanto tempo este medicamento deveria ser utilizado, considerando que a Relação Municipal de Medicamentos já contava com uma alternativa de medicamento antiplaquetário, o ácido acetilsalicílico comprimido de 100 mg.

Para tal, levou-se em consideração alguns protocolos internacionais<sup>9,10,11,12,13,14</sup> que tratam da doença coronariana aguda, os quais prevêem o uso conjunto de clopidogrel e ácido acetilsalicílico durante até 12 meses após o evento e em algumas situações, na fase aguda da doença, também dos inibidores de glicoproteína IIb/IIIa. Estabeleceu-se, portanto, um

formulário para cadastramento das pessoas que tivessem prescrição deste fármaco para tratamento ambulatorial, o qual previa a liberação para duas indicações, pós-angioplastia e pós-infarto agudo do miocárdio, por até 12 meses após estes eventos.

Tendo passado esta fase inicial de incorporação da nova tecnologia, definiu-se que seria necessário realizar uma avaliação mais criteriosa da eficácia e segurança do emprego do clopidogrel tanto nas indicações clínicas previstas no protocolo clínico sugerido pelo estado quanto em outras identificadas na prática clínica, além de verificar o tempo que o medicamento deve ser utilizado para cada enfermidade.

Diante disso, persistindo a necessidade de avaliação mais criteriosa do emprego do clopidogrel para definição de seus critérios de prescrição e dispensação, e tendo em vista que já completou um ano de fornecimento do clopidogrel na rede dos serviços de saúde do município de Florianópolis, este informe, o primeiro de vários que serão necessários para subsidiar a tomada de decisão apresentada pela Gerência de Assistência Farmacêutica, visa avaliar a eficácia e segurança do uso combinado de ácido acetilsalicílico e clopidogrel comparado ao ácido acetilsalicílico isolado na prevenção secundária de eventos cardiovasculares em indivíduos em tratamento ambulatorial com síndrome coronariana aguda prévia.

Como o tratamento no nível ambulatorial no município usava até pouco tempo somente o ácido acetilsalicílico para esta finalidade e dada a demanda de uso também do clopidogrel, faz-se necessária esta análise comparativa entre estes medicamentos.

## 3. Introdução

### 3.1. Problema de saúde ao qual se aplica a tecnologia avaliada – aspectos conceituais e epidemiológicos

Os distúrbios do sistema cardiovascular, em especial as isquemias cardíacas, são considerados um problema de saúde pública pelo impacto na vida dos indivíduos acometidos, na comunidade e nos serviços de saúde.

Especificamente, a síndrome coronariana aguda manifesta-se por dor ou desconforto torácico decorrente de isquemia do músculo cardíaco. Em mulheres, pessoas com diabetes e idosos este sintoma pode estar ausente. Outros sinais ou sintomas que podem ocorrer são dispnéia, fraqueza, náusea, vômitos, palpitações e síncope. A síndrome coronariana aguda se subdivide de acordo com a presença ou não de elevação do segmento ST no eletrocardiograma, o que modifica a conduta terapêutica e o prognóstico<sup>15, 16, 17, 18, 19</sup>.

A síndrome coronariana aguda sem elevação de ST compreende a angina instável e o infarto do miocárdio sem elevação de ST. O eletrocardiograma pode demonstrar depressão do segmento ST ou inversão de onda T, sem onda Q. No infarto há necrose do miocárdio e ocorre aumento de marcadores bioquímicos cardíacos acima do limite superior de referência, como CK-MB e troponina, os quais permanecem normais na angina instável. Na síndrome coronariana sem elevação de ST não está indicada a terapia trombolítica e deve-se considerar a realização de intervenção coronariana percutânea. Considera-se como um quadro clínico mais instável, com maior risco de novos eventos cardiovasculares no curto prazo<sup>15, 16, 17, 18, 19</sup>.

Quando o segmento ST se eleva acima de 1 mm em duas derivações anatomicamente contíguas ou mais de 2 mm em duas derivações precordiais contíguas, seguido de inversão da onda T, na presença ou não de onda Q no eletrocardiograma, tem-se a síndrome coronariana aguda com elevação de ST ou simplesmente infarto agudo do miocárdio com elevação de ST. Nesta

situação também há alteração dos marcadores bioquímicos. Deve-se buscar uma terapia imediata de reperfusão do miocárdio através do uso de fármacos trombolíticos ou de intervenção coronariana percutânea, sendo esta última o método de preferência<sup>15, 16, 17, 18, 19</sup>.

Em ambas as situações tende-se a indicar o uso de terapia antiplaquetária.

Em Florianópolis (SC), no período de maio de 2010 a abril de 2011, as doenças do aparelho circulatório responderam pela primeira causa de internação hospitalar, com importância para os números de acometidos por doenças isquêmicas do coração. Analisando os mesmo dados para Santa Catarina e Brasil as doenças do aparelho circulatório responderam pela segunda causa de internação hospitalar atrás das doenças do aparelho respiratório<sup>20</sup>. Além disso, ao considerarmos as causas de morte, tanto em Florianópolis, quanto no estado de Santa Catarina e no Brasil, no ano de 2008 (ano mais recente que possui registro no sistema de informação nacional), as doenças do aparelho circulatório responderam pela primeira causa de morte, também estando as doenças isquêmicas do coração entre as primeiras colocações<sup>20</sup>.

Ao estudar as causas de morte em Florianópolis, a secretaria de saúde municipal identificou que a terceira causa de Anos Potenciais de Vida Perdidos (APVP) são as doenças do aparelho circulatório, atrás das causas externas e das neoplasias. Entre as três causas de anos potenciais de vida perdidos que vêm apresentando piora ao longo dos últimos dez anos estão as doenças do aparelho circulatório, sendo as isquemias cardíacas a primeira causa de APVP dentre estas enfermidades<sup>21</sup>.

### **3.2. Descrição da tecnologia avaliada**

No Brasil, o clopidogrel possui registro na Anvisa desde 2007, sendo apresentado sob a forma de comprimidos revestidos, para administração oral, contendo 97,875 mg de bissulfato de clopidogrel, o que corresponde a 75 mg de clopidogrel base<sup>22</sup>.



Segundo o Bulário Eletrônico da Anvisa, o clopidogrel está indicado para a redução dos eventos aterotrombóticos (IAM, AVC e morte vascular) em pacientes que apresentaram IAM ou AVC recente ou doença arterial periférica estabelecida e em pacientes com Síndrome Coronária Aguda<sup>23, 24</sup>.

- **Modo de ação**

O clopidogrel é uma pró-droga que precisa ser biotransformada para produzir a inibição da agregação plaquetária. Seu metabólito ativo tiol inibe seletivamente a ligação do difosfato de adenosina (ADP) ao seu receptor plaquetário e a subsequente ativação do complexo glicoproteico GP IIb/IIIa inibindo da agregação plaquetária<sup>23, 24, 25 26</sup>.

Doses diárias repetidas de clopidogrel inibem, de forma substancial, a agregação plaquetária induzida pelo ADP já no primeiro dia e esta inibição atinge seu estado de equilíbrio (40 a 60%, em média, de inibição) entre o terceiro e o sétimo dia de administração. A recuperação da função plaquetária normal ocorre apenas com a reposição das plaquetas pelo organismo. Uma vez descontinuado o tratamento, a agregação plaquetária e o tempo de sangramento retornam aos valores basais após 5 dias, em média<sup>23, 24</sup>.

- **Contraindicações**

Clopidogrel está contraindicado em casos de hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer dos componentes da formulação; em casos de sangramento patológico ativo, como úlcera péptica ou hemorragia intracraniana.

Devido ao risco de sangramento e efeitos hematológicos indesejáveis, a contagem de células sanguíneas e outros testes apropriados devem ser considerados sempre que surgirem sintomas clínicos durante o tratamento<sup>23, 24</sup>

- **Interações de medicamentos**

Um total de 204 medicamentos são conhecidos por apresentar potencial interação com o clopidogrel. Dentre estas, 53 são consideradas interações maiores, 133 moderadas e 18 menores. Entre as maiores destacam-se aquelas

com medicamentos que são inibidores do citocromo P450, como os inibidores da bomba de próton (omeprazol, pantoprazol, esomeprazol, lazoprazol) e com o inibidor seletivo da recaptação da serotonina (fluoxetina). A administração concomitante com inibidores do citocromo P450 2C19 pode reduzir a eficácia do clopidogrel, cujo efeito antiplaquetário é, em parte, dependente desta enzima para que ocorra a biotransformação em seu metabólito farmacologicamente ativo. Isto é consistente com estudos que relataram diminuição da eficácia do clopidogrel e pior evolução clínica em pacientes que têm em comum polimorfismos genéticos do citocromo P450 2C19, resultando em redução ou ausência de atividade enzimática. Em um estudo caso-controle de base populacional entre pacientes com 66 anos de idade ou mais que começaram o uso de clopidogrel após infarto agudo do miocárdio, o uso concomitante de inibidores da bomba de prótons foi associado com um aumento significativo do risco de reinfarto no curto prazo<sup>27</sup>.

O clopidogrel pode aumentar os níveis ou a ação de: anticoagulantes orais; agentes antiplaquetários; salicilatos; agentes trombolíticos; varfarina. Os anti-inflamatórios não esteroides podem aumentar ou diminuir os níveis de clopidogrel. Os níveis de clopidogrel podem ser diminuídos por: bloqueadores dos canais de cálcio; antibióticos macrolídios<sup>25</sup>.

- **Efeitos adversos**

Assim como os demais medicamentos que afetam a hemostasia, o uso de clopidogrel está associado ao aumento do risco de sangramentos em geral. Hemorragias podem ocorrer em qualquer lugar e sua incidência depende de múltiplos fatores incluindo o uso de outros agentes que podem potencializar seu efeito, e da suscetibilidade do usuário.

Como qualquer outro agente antiplaquetário, clopidogrel deve ser utilizado com cautela em sujeitos que se encontram sob o risco aumentado de sangramento decorrente de trauma, cirurgia ou outras condições patológicas. O clopidogrel prolonga o tempo de sangramento e deve ser usado com cautela naqueles que tenham lesões com propensão a sangramentos (particularmente gastrintestinais e intraoculares). Medicamentos que possam induzir lesões

gastrointestinais (como o ácido acetilsalicílico e outras drogas anti-inflamatórias não esteroides) também devem ser usados com cautela nestes pacientes<sup>23, 24</sup>.

- **Posologia**

A dose recomendada de clopidogrel nas situações de infarto agudo do miocárdio e AVC isquêmico recentes ou doença arterial estabelecida é de 75 mg uma vez ao dia (um comprimido ao dia) concomitante ou não às refeições<sup>23, 24, 25</sup>.

### **3.3. Descrição de tecnologias alternativas**

O ácido acetilsalicílico chegou ao Brasil em 1896. Inicialmente utilizado para alívio de dores e febres em adultos e crianças, hoje, o seu maior uso é no combate de cardiopatologias e doenças cardiovasculares.

Atualmente, na Anvisa, o ácido acetilsalicílico possui mais de 50 registros, sendo apresentado sob a forma de comprimidos simples, revestidos, efervescente, de absorção retardada ou ainda em associação com outros princípios ativos. Sua indicação varia conforme a concentração do medicamento e o laboratório produtor, mas todos os registros verificados encontram-se na categoria de analgésico não narcótico ou antiagregante plaquetário<sup>28</sup>.

Segundo o Bulário Eletrônico da Anvisa o ácido acetilsalicílico, registrado como antiagregante plaquetário, está indicado para reduzir o risco de mortalidade em sujeitos com suspeita de infarto agudo do miocárdio; reduzir o risco de morbidade e mortalidade em indivíduos com antecedente de infarto do miocárdio; prevenção secundária de acidente vascular cerebral; reduzir o risco de ataques isquêmicos transitórios (AIT) e acidente vascular cerebral em sujeitos com AIT; reduzir o risco de morbidade e morte em pacientes com angina pectoris estável e instável; prevenção do tromboembolismo após cirurgia vascular ou intervenções, p.ex. angioplastia coronária transluminal percutânea (PTCA), enxerto de *bypass* de artéria coronária (CABG), endarterectomia ou *shunt* arteriovenoso; profilaxia de trombose venosa profunda e embolia pulmonar após imobilização prolongada, p.ex. após cirurgia

de grande porte; reduzir o risco de primeiro infarto do miocárdio em pessoas com fatores de risco cardiovasculares, p.ex. diabetes mellitus, hiperlipidemia, hipertensão, obesidade, tabagismo, idade avançada<sup>29</sup>.

- **Modo de ação**

O ácido acetilsalicílico inibe a agregação plaquetária através da inativação da cicloxigenase, enzima que transforma ácido araquidônico em endoperóxidos precursores de prostaglandinas, impedindo tanto a síntese de tromboxano A2 pelas plaquetas, quanto a de prostaglandinas pelo endotélio<sup>28</sup>.

A atividade antitrombótica explica-se pela inibição tanto do tromboxano A2, que é o principal responsável pelas propriedades de agregação das plaquetas, quanto das prostaglandinas, que favorecem a trombogênese. Há predomínio clínico do primeiro efeito com doses entre 160 e 320 mg. Como as plaquetas não têm núcleos, a tromboxano sintetase só se renova com a formação de novas plaquetas (7 a 10 dias). Repetidas doses de ácido acetilsalicílico produzem efeito cumulativo sobre a função destas. O benefício obtido em longo prazo tem sido atribuído também a outros efeitos, como aumento de atividade fibrinolítica do plasma e redução de produção de trombina<sup>26, 29</sup>.

- **Contraindicação**

O ácido acetilsalicílico é contraindicado em casos de hipersensibilidade ao fármaco e a outros salicilatos ou a qualquer outro componente da formulação; em pacientes com histórico de asma induzida pela administração de salicilatos ou substâncias com ação similar, principalmente fármacos anti-inflamatórios não esteroides; em crianças e adolescentes com sintomas de gripe ou varicela (risco de síndrome de *Reye*); em casos de úlceras pépticas ativas, diátese hemorrágica e no último trimestre de gravidez<sup>25, 30</sup>.

- **Interações de medicamentos**

Entre as interações farmacológicas maiores destaca-se que a co-administração aumenta a toxicidade hematológica do metotrexato devido à

diminuição da depuração renal do metotrexato por agentes anti-inflamatórios em geral e deslocamento deste fármaco de sua ligação na proteína plasmática pelos salicilatos<sup>25, 29, 30</sup>.

O uso associado a outros anticoagulantes, como por exemplo, cumarina e heparina, e outros agentes antiplaquetários ou trombolíticos pode aumentar o risco de sangramento em razão da inibição da função plaquetária. Pode haver também dano à mucosa gastroduodenal<sup>25, 29, 30</sup>.

O uso de ácido acetilsalicílico pode aumentar as concentrações plasmáticas de digoxina em função da diminuição da excreção renal, potencializando seus efeitos tóxicos<sup>25, 29, 30</sup>.

Doses altas de ácido acetilsalicílico podem aumentar o efeito hipoglicêmico das sulfonilureias devido ao deslocamento do seu local de ligação nas proteínas plasmáticas<sup>25, 29, 30</sup>.

### • Efeitos Adversos

Assim como o clopidogrel e demais medicamentos que afetam a hemostasia, o uso de ácido acetilsalicílico está associado ao aumento do risco de sangramentos em geral.

O uso de ácido acetilsalicílico também está associado a reações de hipersensibilidade, como por exemplo, urticária, reações cutâneas, reações anafiláticas, asma e edema de *Quincke*. Pode ocorrer ainda: dor abdominal; azia; náusea; vômito; hemorragia gastrintestinal oculta ou evidente (hematêmese, melena), que pode causar anemia por deficiência de ferro; úlcera e perfuração gastroduodenal. Foram descritos também casos isolados de perturbações da função hepática devido ao aumento das transaminases<sup>25, 29, 30</sup>.

### • Posologia

A dose recomendada de ácido acetilsalicílico para reduzir o risco de morbidade e mortalidade em pacientes com antecedente de infarto do miocárdio e na prevenção secundária de acidente vascular cerebral é de 100 a 300 mg uma vez ao dia<sup>30</sup>.

## 4. Metodologia

### 4.1. Bases de dados e estratégias de busca

Realizou-se uma busca por estudos que avaliaram o uso de clopidogrel combinado ao ácido acetilsalicílico, denominada muitas vezes de terapia antiplaquetária dupla, comparado ao ácido acetilsalicílico isolado, na prevenção de desfechos cardiovasculares ou mortalidade em pessoas que tinham história prévia de síndrome coronariana aguda.

Como desfechos foram considerados a ocorrência de novos episódios de infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral, morte de origem cardiovascular, incluindo morte súbita cardíaca, e mortalidade geral. O desfecho de novos episódios de angina depois do infarto não foi utilizado devido a sua subjetividade e possível viés de aferição, visto que há outras causas de dor torácica. De qualquer forma, os descritores utilizados na busca, conforme descrito a seguir, poderiam encontrar estudos que utilizassem este desfecho, mas nenhum foi identificado no processo de seleção.

Adicionalmente, obtiveram-se os dados de eventos adversos disponíveis nos estudos selecionados para análise de segurança. Também foi observado o tempo de seguimento dos estudos ou medidas de desfecho que pudessem indicar o tempo pelo qual deveria se manter a terapia dupla com clopidogrel e ácido acetilsalicílico, preferencialmente ao ácido acetilsalicílico isolado, depois do evento de síndrome coronariana aguda para prevenção de eventos cardiovasculares e morte durante o acompanhamento ambulatorial.

Desta forma, a pergunta de pesquisa, de acordo com o modelo PICO, ficou estruturada da seguinte maneira:

P – pessoas com história prévia de síndrome coronariana aguda

I – clopidogrel mais ácido acetilsalicílico

C – ácido acetilsalicílico

O – novos episódios de infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral, mortalidade cardiovascular ou geral, perfil de eventos adversos.

Os descritores para síndrome coronariana aguda e possíveis termos correlatos, clopidogrel, ácido acetilsalisílico, mortalidade e morte súbita cardíaca foram obtidos no Mesh e Decs.

Inicialmente, realizou-se uma busca por meta-análises e revisões sistemáticas no Medline, via PubMed, e no Trip Database, em dezembro de 2011, sem limite de data, segundo as estratégias de busca descritas abaixo:

- **PubMed** - “Clopidogrel” [Supplementary Concept] and “Aspirin” [Mesh] and (“Myocardial infarction” [Mesh] or “Angina, unstable” [Mesh] or “Coronary disease” [Mesh] or “Coronary artery disease” [Mesh] or “acute coronary syndrome” [Mesh] or “Coronary stenosis” [Mesh] or “Coronary restenosis” [Mesh] or “Coronary occlusion” [Mesh] or “Coronary thrombosis” [Mesh] or “angioplasty” [Mesh] or “mortality” [Mesh] or “death, sudden, cardiac” [Mesh]). Limites: Humans, systematic reviews

- **Trip Database** - "Clopidogrel" and "Aspirin" and ("Myocardial infarction" or "Angina, unstable" or "Coronary disease" or "Coronary artery disease" or "acute coronary syndrome" or "Coronary stenosis" or "Coronary restenosis" or "Coronary occlusion" or "Coronary thrombosis" or "angioplasty" or "mortality" or "death, sudden, cardiac"). Limites: systematic reviews

A estratégia de busca foi repetida na base do Lilacs, conforme descrito a seguir. Nenhum limite foi utilizado, visto que foram encontrados apenas 13 artigos.

- **Lilacs** - "Clopidogrel" and "Aspirin" and ("Myocardial infarction" or "Angina, unstable" or "Coronary disease" or "Coronary artery disease" or "acute coronary syndrome" or "Coronary stenosis" or "Coronary restenosis" or "Coronary occlusion" or "Coronary thrombosis" or "angioplasty" or "mortality" or "death, sudden, cardiac").

Após a avaliação dos estudos selecionados por esta estratégia, uma busca adicional foi empregada no Pubmed por ensaios clínicos controlados e randomizados. Como agosto de 2006 foi a data mais recente de busca por ensaios clínicos nas meta-análises selecionadas previamente para análise de eficácia, considerou-se como data limite para esta nova busca os estudos publicados entre agosto de 2006 e janeiro de 2012.

- **Pubmed** - “Clopidogrel” [Supplementary Concept] and “Aspirin” [Mesh] and (“Myocardial infarction” [Mesh] or “Angina, unstable” [Mesh] or

“Coronary disease” [Mesh] or “Coronary artery disease” [Mesh] or “acute coronary syndrome” [Mesh] or “Coronary stenosis” [Mesh] or “Coronary restenosis” [Mesh] or “Coronary occlusion” [Mesh] or “Coronary thrombosis” [Mesh] or “angioplasty” [Mesh] or “mortality” [Mesh] or “death, sudden, cardiac” [Mesh]). Limites: Humans, randomized controlled trial, publication date from 2006/08 to 2012/01

## 4.2. Critérios de seleção e exclusão de artigos

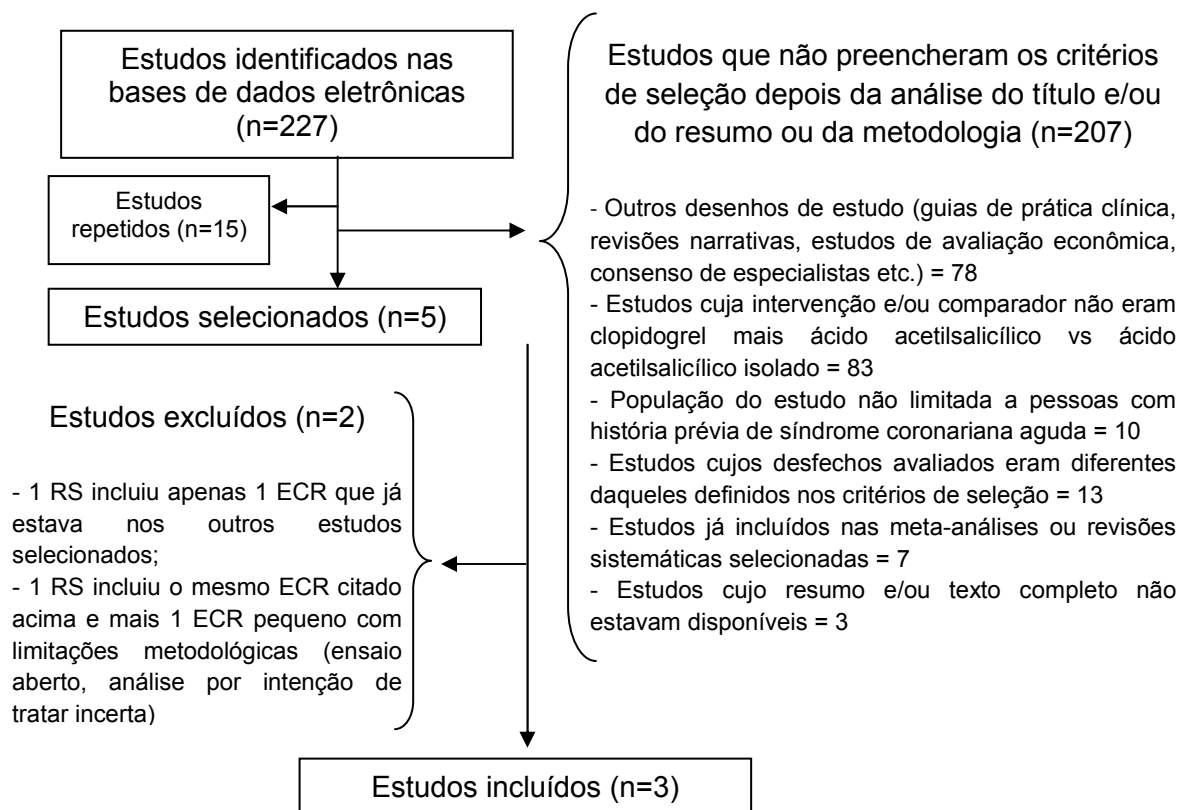
Na primeira busca foram utilizados os seguintes critérios de seleção:

- Desenho dos estudos: meta-análise ou revisão sistemática;
- População: pessoas em tratamento ambulatorial depois de um episódio síndrome coronariana aguda;
- Intervenção: uso de terapia antiplaquetária dupla com clopidogrel e ácido acetilsalicílico comparado a ácido acetilsalicílico isolado;
- Desfechos: novos episódios de infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral, mortalidade cardiovascular ou geral, e ocorrência de eventos adversos relacionados à terapia antiplaquetária.

Os estudos encontrados foram avaliados de forma independente por pelo menos dois dos autores deste informe de avaliação tecnologia em saúde de acordo com o título e resumo quanto ao preenchimento dos critérios de seleção. Quando o título ou o resumo não permitiu avaliar se o estudo preenchia todos os critérios de seleção e o estudo estava disponível na íntegra, a avaliação foi feita com base na metodologia do artigo. Dúvidas foram resolvidas entre os dois pesquisadores e caso persistissem foram analisadas em conjunto com o terceiro pesquisador.

Dos cinco estudos selecionados, houve exclusão adicional de dois estudos, conforme demonstrado na figura 1, onde estão detalhadas as etapas de seleção e exclusão dos estudos.





**Figura 1:** Seleção e exclusão dos estudos localizados na busca por meta-análises e revisões sistemáticas; ECR=ensaio controlado randomizado; RS=revisão sistemática

O quadro que segue apresenta os artigos encontrados e selecionados em cada base de dados segundo o desenho dos estudos

**Quadro 1:** Número de estudos localizados segundo as bases de dados consultadas e quantidade selecionada segundo o tipo de estudo.

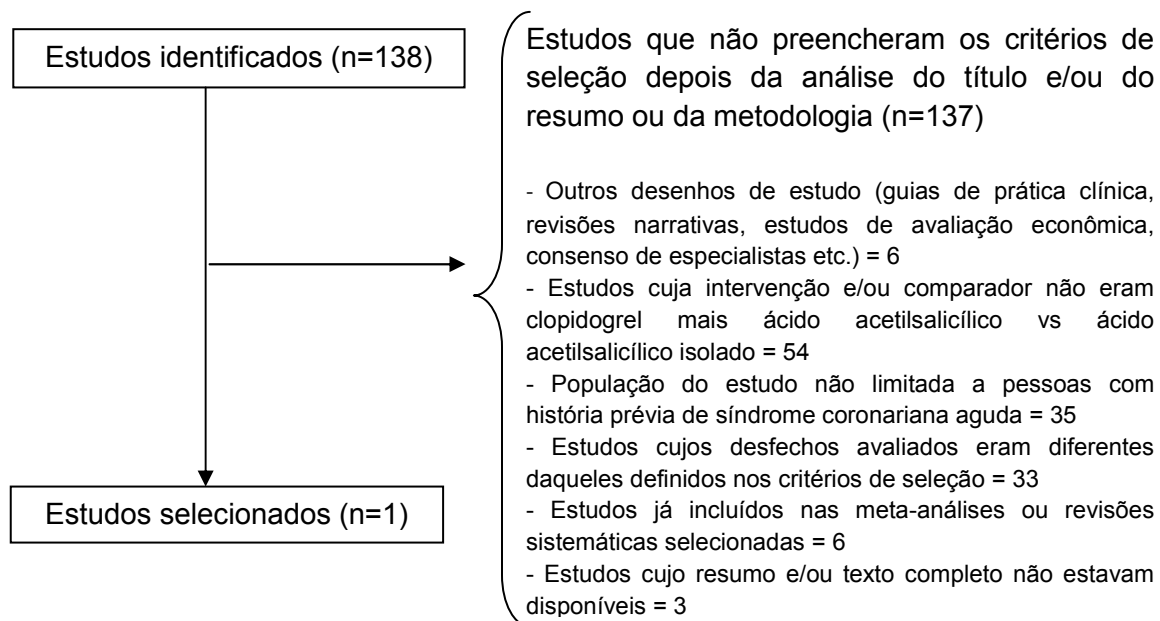
BASES DE DADOS	ESTUDOS LOCALIZADOS	ESTUDOS SELECIONADOS	
		Meta-análises (MA)	Revisões sistemáticas (RS)
Medline via Pubmed	71	1	2*
Trip Database	143	2	2*
Lilacs	13	-	-
<b>TOTAL</b>	<b>227</b>	<b>3</b>	<b>2**</b>

\*As revisões sistemáticas encontradas no Pubmed e no Trip Database eram as mesmas.

\*\*Estas duas revisões sistemáticas foram excluídas conforme figura 1.

A busca adicional por ensaios clínicos controlados randomizados no Pubmed considerou os mesmos critérios de seleção e metodologia descritos

anteriormente, exceto pelo desenho de estudo. A figura 2 mostra as etapas de seleção desta estratégia de busca.



**Figura 2:** Seleção dos estudos localizados na busca complementar por ensaios clínicos controlados randomizados

### 4.3. Avaliação da qualidade dos estudos

A qualidade dos estudos selecionados foi avaliada segundo as diretrizes metodológicas para elaboração de pareceres técnico-científicos do Ministério da Saúde<sup>31</sup>.

**Quadro 2:** Avaliação da qualidade das meta-análises selecionadas (continua)

PARÂMETROS	ESTUDOS SELECIONADOS		
	Squizzato, 2010 <sup>32</sup>	Bowry, 2008 <sup>33</sup>	Helton, 2007 <sup>34</sup>
Tipo de estudo	Meta-análise	Meta-análise	Meta-análise
Nível de evidência	1A	1A	1A
A revisão se baseou numa pergunta estruturada, explícita e sensível?	Sim	Sim	Sim
A busca por estudos relevantes foi detalhada e completa?	Sim	Sim	Não
Os estudos primários apresentavam alta qualidade metodológica?	Sim	Sim	Sim
A avaliação dos estudos incluídos pode ser reproduzida?	Não. Os autores não citam o método utilizado para avaliação dos estudos.	Sim. Utilizaram escala de Jadad.	Sim. Utilizaram escala de Jadad.

**Quadro 2:** Avaliação da qualidade das meta-análises selecionadas  
(continuação)

PARÂMETROS	ESTUDOS SELECIONADOS		
	Squizzato, 2010 <sup>32</sup>	Bowry, 2008 <sup>33</sup>	Helton, 2007 <sup>34</sup>
Os resultados foram semelhantes de estudo para estudo?	Sim	Variou dependendo do desfecho avaliado	Variou dependendo do desfecho avaliado
Qual a precisão dos resultados?	Utilizaram <i>Odds Ratio</i> como medida de efeito e Intervalo de confiança de 95%, utilizando um modelo de efeito-fixo (Mantel-Haenszel);	Utilizaram <i>Odds Ratio</i> como medida de efeito e Intervalo de confiança de 95%. OR e IC foram de acordo a intenção de tratar. Os estudos foram combinados usando modelo de efeito-fixo e randômico. Foi realizada a análise da heterogeneidade dos estudos.	Utilizaram <i>Odds Ratio</i> como medida de efeito e Intervalo de confiança de 95%. O modelo Mantel-Haenszel foi usado para construção do efeito-fixo. Para a construção do efeito randomizado foi utilizado o modelo DerSimonian-Laird. O teste-Q foi utilizado para avaliar a heterogeneidade dos estudos e para avaliar os vieses de publicação o método Begg's.
Todos os desfechos importantes foram considerados?	Sim	Sim	Sim

A avaliação das meta-análises está detalhada no quadro 2 e do ensaio clínico controlado randomizado no quadro 3.

**Quadro 3:** Avaliação da qualidade do ECR selecionado

PARÂMETROS	ESTUDO SELECIONADO
	Park, 2010 <sup>35</sup>
Tipo de estudo	Ensaio clínico controlado randomizado
Nível de evidência	1B
O estudo é randomizado?	Sim
A alocação dos pacientes nos grupos foi sigilosa?	A randomização foi realizada por computador, mas o sigilo de alocação não foi descrito
Os pacientes foram analisados nos grupos aos quais foram randomizados?	Sim
Os pacientes dos dois grupos eram semelhantes com relação a fatores de prognóstico previamente conhecidos?	Sim
O estudo foi cego?	Não
Fora a intervenção experimental, os grupos foram tratados igualmente?	Sim
O acompanhamento foi completo?	Sim
Quão significativo foi o efeito do tratamento?	A medida de efeito foi determinada pelo Hazard-ratio (HR). Os resultados foram considerados como estatisticamente significativos quando $p < 0,05$ , mas não houve diferença estatística entre os grupos de intervenção e controle.
Quão precisos foram os efeitos do tratamento?	O intervalo de confiança foi de 95% e cruzou o limite de insignificância nos desfechos comparados
Os pacientes do estudo são semelhantes aos de interesse?	Sim
Todos os desfechos importantes foram considerados?	Sim

## 5. Resultados

### 5.1. Resultados dos estudos selecionados

As características dos ensaios clínicos inseridos nas meta-análises selecionadas estão descritas no quadro 4.

**Quadro 4:** Descrição dos ensaios clínicos incluídos nas meta-análises selecionadas

META-ANÁLISES			ESTUDOS	CONTEXTO CLÍNICO	TEMPO DE SEGUIMENTO
Bowry 2007 <sup>33</sup>	Helton 2007 <sup>34</sup>	Squizzato 2010 <sup>32</sup>			
X	X	X	CURE	SCA-IM sem ST	12 meses
X	X		COMMIT	SCA-IM com ST	28 dias
X	X		CLARITY	SCA-IM com ST	30 dias
X	X		CREDO	DAC com sintomas de isquemia-PCI	12 meses
X			MATCH	AVC isquêmico recente, AIT, fator de risco cardiovascular	18 meses
X	X	X	CHARISMA	Doença cardiovascular estabelecida (coronariana, AVC, arterial periférica) ou múltiplos fatores de risco	28 meses

SCA=síndrome coronariana aguda; IM=infarto agudo do miocárdio; ST=segmento ST; DAC=doença arterial coronariana; PCI=intervenção coronariana percutânea; AVC=acidente vascular cerebral; AIT=acidente isquêmico transitório

O estudo CHARISMA avaliou em conjunto pacientes com doença cardiovascular estabelecida, incluindo síndrome coronariana, mas também acidente vascular cerebral e doença arterial periférica, além de múltiplos fatores de risco. Portanto, não se limitou ao grupo de pacientes que corresponde ao objetivo deste informe, que são aqueles com história prévia de síndrome coronariana aguda. Por este motivo, o estudo de Helton *et al*<sup>34</sup> não foi utilizado na análise de eficácia, visto que considerou o estudo CHARISMA junto aos demais na elaboração da meta-análise. Ele foi considerado apenas na avaliação de segurança<sup>34</sup>. A meta-análise de Squizzato *et al*<sup>32</sup>, incluiu dois estudos, um deles o CHARISMA, que já estavam presentes nas outras duas meta-análises. Portanto, também foi mantida apenas para análise de segurança<sup>32</sup>. Optou-se por utilizar todas as três meta-análises para este fim, pois embora tenham incluído estudos em comum, os critérios definidos como sangramento grave foram diferentes entre elas.

Considerou-se também, que apesar de alguns ensaios presentes nas meta-análises envolverem pacientes com contextos clínicos diferentes do objetivo deste informe, o risco de sangramento decorre do uso da terapia e não está relacionado diretamente a existência prévia de infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral isquêmico ou doença arterial periférica. Tanto que a análise de segurança do estudo de Bowry *et al.*<sup>33</sup> subdividiu os ensaios pelo tempo de seguimento e não pelo contexto clínico, como o fez para a avaliação de eficácia<sup>33</sup>.

O ensaio clínico publicado após as meta-análises, que foi selecionado para este informe, não foi utilizado para avaliação de segurança, pois o tamanho da amostra não teve poder estatístico suficiente para esta finalidade, visto que o número de eventos (sangramentos graves) foi muito pequeno nos dois grupos (3 na intervenção e 1 no controle) e o intervalo de confiança muito amplo (HR=2,96, IC 95% 0,31-28,46)<sup>35</sup>.

Para avaliação de eficácia foi utilizada a meta-análise de Bowry *et al.*<sup>33</sup>, que além de incluir todos os ensaios clínicos presentes nas outras duas meta-análises, avaliou separadamente o estudo CHARISMA e o MATCH, este último que se baseou em pacientes com história prévia de doença cerebrovascular, não correspondendo também a população do objetivo deste informe. Portanto, foram considerados os demais ensaios clínicos incluídos nos estudos de Bowry *et al.*<sup>33</sup>, que analisou em separado também os estudos pós síndrome coronariana aguda que realizaram ou não intervenção coronariana percutânea. Ressalta-se que tais estudos tiveram duração máxima de 12 meses<sup>33</sup>.

O ensaio clínico controlado randomizado selecionado na busca adicional a data limite utilizada pelo estudo de Bowry *et al.*<sup>33</sup>, comparou o efeito do uso de clopidogrel mais ácido acetilsalicílico com ácido acetilsalicílico isolado na prevenção de desfechos cardiovasculares depois da colocação de *stent* farmacológico. Este estudo incluiu pacientes com síndrome coronariana aguda com e sem elevação de ST. O seguimento iniciou cerca de 12 a 18 meses após a inserção do *stent* e durou de 1 a 2 anos<sup>35</sup>.

O quadro 5 apresenta os resultados de eficácia e o quadro 6 os de segurança.

**Quadro 5: Resultados de eficácia dos estudos selecionados**

Estudo	Tipo de estudo	População	Desfechos	Resultados Clopidogrel + AAS vs AAS medida de efeito (IC 95%)
Bowry et al., 2008 <sup>33</sup>	MA	3 ECR – SCA n=61.072 TS: 28 dias a 12 meses	- IM fatal ou não fatal - AVC isquêmico - Eventos coronarianos <sup>1</sup> - Mortalidade geral	- OR=0,81 (0,74-0,89) - OR=0,84 (0,72-0,98) - OR=0,85 (0,77-0,94) - OR=0,86 (0,71-1,04)
		3 ECR – PCI n=23.164 TS: 28 dias a 12 meses	- IM fatal ou não fatal - AVC isquêmico - Eventos coronarianos <sup>1</sup> - Mortalidade geral	- OR=0,70 (0,58-0,86) - não calculado <sup>2</sup> - OR=0,66 (0,56-0,78) - OR=0,79 (0,54-1,17)
Park et al., 2010 <sup>35</sup>	ECR	n=2701 (clopidogrel + AAS = 1.357; AAS = 1344) TS: média de 19,2 meses após a randomização (13,2-24,1 meses) e 33,2 meses após a colocação do stent farmacológico (28,1-37,6) <sup>3</sup>	<u>Desfecho primário:</u> - IM ou morte de origem cardíaca <u>Desfechos secundários:</u> - Mortalidade geral - IM - AVC - Trombose do stent - Necessidade de revascularização - IM ou mortalidade geral - IM, AVC ou mortalidade geral - IM, AVC ou morte de origem cardíaca	- HR=1,65 (0,80-3,36)  - HR=1,52 (0,75-3,50) - HR=1,41 (0,54-3,71) - HR=2,22 (0,68-7,20) - HR=1,23 (0,33-4,58) - HR=1,37 (0,83-2,27)  - HR=1,57 (0,85-2,88) - HR=1,73 (0,99-3,00)  - HR=1,84 (0,99-3,45)

1. Eventos coronarianos = desfecho composto de morte, AVC e IM

2. Não foi realizada meta-análise para este desfecho, pois este dado não estava disponível em um dos ECR. Os dados individuais dos outros dois ECR não demonstraram redução de AVC estatisticamente significativa (OR 0,76; IC 95% 0,32-1,80 e OR 0,33; IC 95% 0,11-1,03)

3. Quase 90% dos pacientes foram randomizados entre 12 e 18 meses após a colocação de *stent* farmacológico e acompanhados por um período de até 2 anos

MA=meta-análise; ECR=ensaio clínico controlado randomizado; SCA=síndrome coronariana aguda; PCI=intervenção coronariana percutânea; TS=tempo de seguimento; IM=infarto agudo do miocárdio; AVC=acidente vascular cerebral; AAS=ácido acetilsalicílico; IC=intervalo de confiança; OR=odds ratio; HR=hazard-ratio

**Quadro 6: Resultados de segurança dos estudos selecionados (continua)**

Meta-análises	População	Desfecho	Resultado Medida de efeito (IC 95%)
Helton et al., 2007 <sup>34</sup>	5 ECR n=79.624 TS: 28 dias a 28 meses	- Sangramento (hemorragia intracraniana ou redução Hb > 5g/dl ou redução Ht ≥ 15%) - Sangramento fatal - AVC hemorrágico	- OR=1,26 (1,11-1,42) - OR=1,04 (0,76-1,43) - OR=0,97 (0,73-1,28)
Bowry et al., 2008 <sup>33</sup>	SCA 3 ECR n=61.072 TS: 28 dias a 12 meses	Sangramento <sup>1</sup>	OR=1,31 (0,88-1,94)
	PCI 3 ECR n=23.164 TS: 28 dias a 12 meses	Sangramento <sup>1</sup>	OR=1,24 (0,97-1,59)
	ECR com TS de até 30 dias 2 ECR n=49.343	Sangramento <sup>1</sup>	OR=1,07 (0,86-1,34)
	ECR com TS de até 12 a 28 meses 4 ECR n=37.876	Sangramento <sup>1</sup>	OR=1,80 (1,40-2,30)

**Quadro 6:** Resultados de segurança dos estudos selecionados (continua)

Meta-análises	População	Desfecho	Resultado Medida de efeito (IC 95%)
Squizzato <i>et al.</i> , 2010 <sup>32</sup>	2 ECR n=28.165 TS: 6 a 28 meses	Sangramento (AVC hemorrágico, sangramento gástrico, qualquer sangramento requerendo transfusão sanguínea, qualquer sangramento que reduza nível Hb > 2 mg/dl ou hospitalização)	OR=1,34 (1,14-1,57)

1. Sangramento: redução Hb > 5 g/dl ou necessidade de transfusão > 2 U sangue  
 ECR=ensaio clínico controlado randomizado; TS=tempo de seguimento; SCA=síndrome coronariana aguda; PCI=intervenção coronariana percutânea; Hb=hemoglobina; Ht=hematócrito; AVC=acidente vascular cerebral; IC=intervalo de confiança; OR=*odds ratio*.

## 5.2. Interpretação dos resultados

No desfecho combinado de infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral e morte por qualquer causa, o uso da terapia antiplaquetária dupla com clopidogrel e ácido acetilsalicílico demonstrou benefício de acordo com a meta-análise de Bowry *et al.*<sup>33</sup>, o qual foi mais evidente nos pacientes submetidos a intervenção coronariana percutânea. Tal resultado parece ser mais influenciado pela redução na incidência de novos episódios de infarto agudo do miocárdio, visto que a prevenção de acidente vascular cerebral beirou a insignificância estatística nos indivíduos com síndrome coronariana aguda não submetidos a intervenção coronariana percutânea e foi insignificante naqueles submetidos a este procedimento. Da mesma forma, não houve benefício na mortalidade geral em ambas as situações. Tais resultados provêm de ensaios clínicos que tiveram duração máxima de 12 meses<sup>33</sup>.

Os ensaios que consideraram apenas pacientes com síndrome coronariana aguda com elevação de ST (COMMIT e CLARITY) tiveram duração máxima de 30 dias<sup>33</sup>.

O único ensaio (CURE) restrito a pacientes com síndrome sem elevação de ST (angina instável ou infarto agudo do miocárdio sem ST) teve duração de 12 meses e demonstrou benefício na prevenção de novos episódios de infarto, mas não de acidente vascular cerebral nestes pacientes<sup>33</sup>.

O ensaio clínico aberto controlado randomizado publicado após a meta-análise de Bowry *et al.*<sup>33</sup> foi o único a avaliar a eficácia da terapia antiplaquetária dupla por um período de até pouco mais de 3 anos depois da colocação de *stent* farmacológico, que incluiu pacientes com síndrome

coronariana aguda com e sem elevação de ST. Porém, os resultados não demonstraram diferença estatisticamente significativa entre clopidogrel mais ácido acetilsalicílico e ácido acetilsalicílico isolado. Os autores concluem que o uso da terapia combinada deve ainda ser utilizado por até 12 meses após a inserção do *stent* farmacológico<sup>35</sup>.

Embora a definição de sangramento grave tenha variado entre as meta-análises<sup>33, 34, 32</sup>, a avaliação de segurança sugere que quanto maior o tempo de uso da terapia combinada, maior o risco de um evento adverso deste tipo quando comparado ao uso isolado de ácido acetilsalicílico.



## 6.Recomendações

Na prática clínica ambulatorial não é possível definir com certeza, baseado num eletrocardiograma de rotina, qual tipo de síndrome coronariana aguda ou infarto do miocárdio o paciente teve previamente. É preciso considerar isto diante do contexto em que foi solicitado este informe, já que o município de Florianópolis gerencia apenas serviços ambulatoriais do SUS e a rede hospitalar pertence ao estado ou à união, não existindo um sistema de prontuário integrado ou outro sistema de comunicação estabelecido, como relatório de alta de rotina em todos os hospitais.

É importante lembrar que os ensaios clínicos realizados exclusivamente com pacientes com síndrome coronariana aguda com elevação de ST que demonstraram benefício da terapia antiplaquetária dupla com clopidogrel e ácido acetilsalicílico tiveram duração máxima de apenas 30 dias. Porém, a dificuldade desta definição na prática clínica ambulatorial, especialmente em Florianópolis, e o fato do estudo que envolveu apenas casos de síndrome sem elevação de ST ter sido de 12 meses e apresentar benefício na prevenção de novos casos de infarto neste período, entende-se que a Gerência de Assistência Farmacêutica deve manter os critérios já adotados previamente para o fornecimento de clopidogrel.

Sugere-se que a dispensação de clopidogrel na rede de serviços ambulatoriais de Florianópolis seja realizada para uso combinado com ácido acetilsalicílico por um período de até 12 meses depois de um episódio de síndrome coronariana aguda, independente da realização ou não de intervenção coronariana percutânea e da colocação de *stent*. Além disso, sugere-se que seja potencializado o monitoramento clínico-terapêutico dos usuários deste medicamento para prevenir, identificar e buscar a resolução de problemas de saúde relacionados ao uso do mesmo e para promover o alcance dos resultados esperados com o seu uso.

O único ensaio clínico que avaliou o uso da terapia dupla por mais de 12 meses envolveu pacientes com síndrome coronariana aguda prévia com e sem elevação de ST e não demonstrou benefícios clínicos diferentes daqueles

obtidos com ácido acetilsalicílico isolado. Porém, restringiu-se a pacientes que haviam colocado *stent* farmacológico e não apresentou resultados em separado para os diferentes tipos de síndrome coronariana.

Portanto, estudos com metodologia adequada e maior tempo de seguimento são necessários para definir a eficácia da terapia antiplaquetária combinada com clopidogrel e ácido acetilsalicílico por período superior a 12 meses em indivíduos com síndrome coronariana aguda prévia, considerando as diferentes apresentações da síndrome (com ou sem elevação de ST) e as diversas intervenções possíveis (com ou sem intervenção coronariana percutânea, com ou sem colocação de *stent*, com uso de *stent* de metal ou farmacológico).

Também se deve considerar estratégias para estreitar a comunicação entre os dados do atendimento hospitalar e o acompanhamento na atenção primária, o que permite avaliar melhor o prognóstico e o balanço de risco e benefício da continuidade da terapia antiplaquetária dupla por 1 ano depois da síndrome coronariana aguda, principalmente nos casos de infarto agudo do miocárdio com elevação do segmento ST.

Adicionalmente, sugere-se a realização de outras avaliações de tecnologia em saúde sobre o uso de clopidogrel para outras doenças vasculares, como acidente vascular cerebral e doença arterial periférica, conforme demanda da própria Gerência de Assistência Farmacêutica. Desta forma, pode-se analisar a necessidade de ampliação das indicações atualmente previstas no protocolo municipal de Florianópolis.

## 7. Referências Bibliográficas

1. SANTA CATARINA. Comissão Intergestora Bipartite. Secretaria Estadual de Saúde. Deliberação nº 25. 24 de abril de 2009a. Disponível em: <  
[http://portalses.saude.sc.gov.br/index.php?option=com\\_content&view=article&id=468%3Aassistencia-farmaceutica-basica&catid=501&Itemid=210](http://portalses.saude.sc.gov.br/index.php?option=com_content&view=article&id=468%3Aassistencia-farmaceutica-basica&catid=501&Itemid=210)>.  
Acessado em: 9 de junho de 2011.
2. SANTA CATARINA. Secretaria Estadual de Saúde de Santa Catarina. Diretoria de Assistência Farmacêutica. Assistência Farmacêutica Básica. PROTOCOLO SIMPLIFICADO PARA DISPENSAÇÃO DO CLOPIDOGREL 75MG. 2009b, 2 p. Disponível em:  
<[http://portalses.saude.sc.gov.br/index.php?option=com\\_content&view=article&id=468%3Aassistencia-farmaceutica-basica&catid=501&Itemid=210](http://portalses.saude.sc.gov.br/index.php?option=com_content&view=article&id=468%3Aassistencia-farmaceutica-basica&catid=501&Itemid=210)> .  
Acesso em: 9 de junho de 2011.
3. BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 2982. Brasília: Ministério da Saúde, 26 de novembro de 2009.
4. BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 2981. Brasília: Ministério da Saúde, 26 de novembro de 2009.
5. SANTA CATARINA. Comissão Intergestora Bipartite. Deliberação nº 164. 23 de abril de 2010. Disponível em: <  
[http://portalses.saude.sc.gov.br/index.php?option=com\\_content&view=article&id=468%3Aassistencia-farmaceutica-basica&catid=501&Itemid=210](http://portalses.saude.sc.gov.br/index.php?option=com_content&view=article&id=468%3Aassistencia-farmaceutica-basica&catid=501&Itemid=210)>.  
Acessado em: 9 de junho de 2011.
6. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Relação nacional de medicamentos essenciais: Rename. 7. ed. Brasília : Ministério da Saúde, 2010. 250 p.: il. (Série B. Textos Básicos de Saúde).
7. BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 4216. Brasília: Ministério da Saúde, 28 de dezembro de 2010.
8. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Comissão de Incorporação de Tecnologias do Ministério da Saúde (CITEC). Tabela de deliberações da CITEC: incorporado. Disponível em: <  
[http://portal.saude.gov.br/portal/saude/Gestor/visualizar\\_texto.cfm?idtxt=32707&janela=1](http://portal.saude.gov.br/portal/saude/Gestor/visualizar_texto.cfm?idtxt=32707&janela=1)>. Acesso em; 10 de junho de 2011.

9. NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CLINICAL EXCELLENCE. Unstable angina and NSTEMI: the early management of unstable angina and non-ST-segment-elevation myocardial infarction. London, March 2010. 26p.
10. NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CLINICAL EXCELLENCE. MI: secondary prevention. Secondary prevention in primary and secondary care for patients following a myocardial infarction. London, May 2007. 34p.
11. ANDERSON, J. L. et al. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-Elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology. Journal of American College of Cardiology, v. 50, n. 7, aug. 2007.
12. BECKER, R.C. et al. The primary and secondary prevention of coronary artery disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. 8. ed. Chest, v. 133, n. 6, jun. 2008, p. 776-814.
13. SCOTTISH INTERCOLLEGIATE GUIDELINES NETWORK (SIGN). Acute coronary syndromes: a national clinical guideline. Edinburgh (Scotland): Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), feb. 2007. 53 p.
14. ACUTE CORONARY SYNDROME GUIDELINES WORKING GROUP. Guidelines for the management of acute coronary syndromes 2006. Medical Journal of Australia, v. 184, n. 8, apr. 2006.
15. RYAN, T. J.; REEDER, G. S. Management of suspected acute coronary syndrome in the emergency department. Up to Date. Disponível em: <<http://www.uptodate.com>>. Acesso em: 16 jan. 2012.
16. BREALL, J. A.; AROESTY, J. M.; SIMONS, M. Overview of the acute management of unstable angina and acute non-ST elevation myocardial infarction. Up to Date. Disponível em: <<http://www.uptodate.com>>. Acesso em: 16 jan. 2012.
17. REEDER, G. S.; KENNEDY, H. L.; ROSENSON, R. S. Overview of the acute management of acute ST elevation myocardial infarction. Up to date. Disponível em: <<http://www.uptodate.com>>. Acesso em: 16 jan. 2012.
18. BMJ GROUP AND THE ROYAL PHARMACEUTICAL SOCIETY OF GREAT BRITAIN. Management of stable angina and acute coronary syndromes. In: British National Formulary. 62 ed., London: BMJ Group and Pharmaceutical Press, 2011. Disponível em: <<http://www.medicinescomplete.com>>. Acesso em: 16 jan. 2012.
19. MCPHEE, S.; PAPADAKIS, M.; RABOW, M. W. CURRENT Medical Diagnosis and Treatment 2011. 50 ed. [S.l.]: McGraw-Hill Medical, 2010.

20. BRASIL. Ministério da Saúde. Departamento de Informática do SUS. Informações em saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2011. Disponível em: <<http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=02>>. Acesso em: 09 de junho de 2011.
21. FLORIANÓPOLIS. Secretaria Municipal de Saúde. Plano Municipal de Saúde de Florianópolis 2011-2014. Florianópolis: Secretaria Municipal de Saúde, 2010. Disponível em: <[http://portal.pmf.sc.gov.br/arquivos/documentos/pdf/12\\_01\\_2011\\_11.44.22.07483ccfcc909fbe418d1f33fd1cb7a2.pdf](http://portal.pmf.sc.gov.br/arquivos/documentos/pdf/12_01_2011_11.44.22.07483ccfcc909fbe418d1f33fd1cb7a2.pdf)>. Acesso em: 05 de junho de 2011.
22. DRUG INFORMATION ONLINE. Professional Monograph (FDA): Clopidogrel Prescribing Information. Disponível em: <<http://www.drugs.com/pro/clopidogrel.html>>. Acesso em: 07 de junho de 2011.
23. BRASIL. Anvisa. Bulário eletrônico: bissulfato de clopidogrel. Disponível em: <<http://www4.anvisa.gov.br/BularioEletronico/default.asp>>. Acesso em: 07 de junho de 2011.
24. BRASIL. Anvisa. Consulta Banco de dados: Clopidogrel. Disponível em: <<http://www.anvisa.gov.br/scriptsweb/Medicamento.HTM>>. Acesso em: 07 de junho de 2011.
25. LACY, C. F.; ARMSTRONG, L. L.; GOLDMAN, M. P.; LANCE, L. L. Drug Information Handbook with international trade names index. 18ªEd. Lexi-Comp. 2009-2010.
26. FUCHS, F. D.; WANNMACHER, L.; FERREIRA, M. B. C. Farmacologia Clínica: fundamentos da terapêutica racional. 3. ed. Guanabara-Koogan. 2004.
27. DRUG INFORMATION ONLINE. Drug Interaction: Clopidogrel. Disponível em: <<http://www.drugs.com/drug-interactions/clopidogrel.html>>. Acesso em: 07 de junho de 2011.
28. BANERJEE, S.; BROWN, A.; HUTTON, B.; MCGAHAN, L.; ASAKAWA, K.; CLARK, M.; SEVERN, M.; COX, J. L.; SHARMA, M. Clopidogrel versus Other Antiplatelet Agents in the Secondary Prevention of Vascular Events in Adults with Cerebrovascular Disease: Clinical and Cost-Effectiveness Analyses. [Technology report number 123]. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2009.
29. DRUG INFORMATION ONLINE. AHFS DI Monographs (ASHP): Aspirin Monograph. Disponível em:

- <<http://www.drugs.com/monograph/aspirin.html>>. Acesso em: 08 de junho de 2011.
30. BRASIL. Anvisa. Bulário eletrônico: ácido acetilsalicílico. Disponível em: <<http://www4.anvisa.gov.br/BularioEletronico/default.asp>>. Acesso em: 07 de junho de 2011.
31. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos. 2. ed. rev. e ampl. Brasília:Ministério da Saúde, 2009.
32. SQUIZZATO, A. et al. Clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone for preventing cardiovascular disease. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: The Cochrane Library, aug. 2010, CD005158. Disponível em: <<http://cochrane.bvsalud.org>>. Acesso em: 16 jan. 2012.
33. BOWRY, A. D. K.; BROOKHART, M. A.; CHOUDHRY, N. K. Meta-analysis of the efficacy and safety of clopidogrel plus aspirin as compared to antiplatelet monotherapy for the prevention of vascular events. The American journal of cardiology, v. 101, n. 7, p. 960–966, 2008.
34. HELTON, T. J. et al. Incremental effect of clopidogrel on important outcomes in patients with cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized trials. American Journal of Cardiovascular Drugs: Drugs, Devices, and Other Interventions, v. 7, n. 4, p. 289-297, 2007.
35. PARK, S. J. et al. Duration of dual antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents. New England Journal of Medicine, v. 362, n. 15, p. 1374–1382, 2010.