



Protocolo de Atenção à Saúde

PROTOCOLO DE USO DE CLOPIDOGREL

Área(s): Referência Técnica Distrital de Assistência Farmacêutica, Referência Técnica Distrital de Cardiologia, Referência Técnica Distrital de Cirurgia Vascular e Referência Técnica Distrital de Neurologia.

Portaria SES-DF Nº 488 de 14 de dezembro de 2023, publicada no DODF Nº 235 de 18/12/2023.

1- Metodologia de Busca da Literatura

1.1 Bases de dados consultadas

Foi consultada a base de dados Pubmed e as Sociedades Brasileiras de Cardiologia e Doenças Cardiovasculares.

1.2 Palavra(s) chaves(s)

Clopidogrel, Angina, Síndrome Coronariana Aguda, Angioplastia, Intervenção Coronária Percutânea e Acidente Vascular Cerebral.

1.3 Período referenciado e quantidade de artigos relevantes

Devido ao uso consagrado do medicamento para as indicações tratadas no presente protocolo, foram consideradas as últimas versões das Diretrizes das Sociedades Brasileiras e 2 artigos de 2012 a 2018.

2- Introdução

Os antiagregantes plaquetários são utilizados na prevenção secundária de doença vascular causada pela aterosclerose¹. Por muitos anos o ácido acetilsalicílico (AAS) tem sido o agente padrão, com eficácia para reduzir grandes eventos cardiovasculares, assim como a mortalidade nestes casos.

Novos agentes antiagregantes plaquetários, como o clopidogrel, têm sido utilizados como adjuntos ou substitutos do AAS em determinadas situações clínicas.

USO EM SÍNDROMES CORONARIANAS AGUDAS - Angina Instável (AI) e Infarto Agudo do Miocárdio (IAM)

O estudo CAPRIE, 1996, comparou a utilização de AAS versus clopidogrel em 19.185 pacientes e demonstrou redução de risco relativo para infarto do miocárdio em 19,2% a favor do grupo clopidogrel, com $p = 0,0081$.

Um grande estudo, CURE, 2001, randomizou 12.562 pacientes internados com Infarto Agudo do Miocárdio sem supradesnívelamento do segmento ST (IAMSSST), comparando a utilização da AAS + placebo versus AAS + clopidogrel. Verificou uma redução de risco relativo para morte, infarto e acidente vascular encefálico isquêmico de 20%, a favor do grupo clopidogrel + AAS, com $p < 0,0081$.

Interessantemente, os efeitos benéficos com a utilização do clopidogrel ocorreram tanto em pacientes de alto risco como naqueles de risco intermediário ou baixo. Análises subsequentes sugerem que existe benefício adicional com a utilização do clopidogrel após o primeiro mês e até um ano após o evento agudo, além de demonstrarem que o clopidogrel é particularmente útil no subgrupo submetido a Intervenção Coronária Percutânea – ICP durante o período de internação hospitalar e que o aumento de sangramento com a utilização de AAS + clopidogrel ocorre fundamentalmente com o uso de doses maiores de AAS2.

Quando os pacientes com Síndrome Coronariana Aguda sem supradesnívelamento do segmento ST (SCASSST) são tratados com ICP, o duplo bloqueio da agregação plaquetária torna-se imperativo, tanto com base em estudo que focalizou primariamente o contexto da ICP como também em trabalhos que abordaram as Síndrome Coronariana Aguda (SCA) per se. Nesta última condição se inserem o subestudo do CURE (PCI-CURE), prospectivamente desenvolvido, e o estudo Center for Research on Education Outcomes (CREDO)².

Na sequência do estudo CURE, os pesquisadores iniciaram o estudo PCICURE, onde 2.658 pacientes do estudo inicial, foram submetidos a angioplastia e implante de stents, sendo mantido a alocação anterior, foi verificado que no grupo AAS + clopidogrel houve uma redução de risco relativo para morte cardiovascular, IAM e cirurgia de revascularização do miocárdio de 30%, com $p = 0,03$.

Em 2002, o estudo CREDO, comparou em 2.116 pacientes submetidos a angioplastia (Intervenção Coronária Percutânea - ICP) com implante de *stents*, dois grupos compostos de: AAS + placebo versus AAS + clopidogrel, sendo verificado redução relativa de risco para morte cardiovascular e infarto do miocárdio de 27%, com $p = 0,02$.

Em 2005, dois grandes estudos multicêntricos foram publicados, com resultados bastante surpreendentes. O estudo CLARITY TIMI 28 propôs a utilização de clopidogrel como terapia padrão do infarto agudo do miocárdio com supra desnívelamento ST, estudo

este envolvendo 3.491 pacientes, divididos em dois grupos, randomizados, sendo que em um grupo foi ofertado dose de ataque de 300 mg de clopidogrel e manutenção diária de 75 mg versus placebo, verificando redução de risco de 20% para eventos tais como morte cardiovascular, reinfarto e cirurgia de revascularização do miocárdio de urgência, com $p=0,026$, sem diferenças significativas de sangramento ou outros efeitos colaterais. O estudo COMMIT realizado em 45.852 pacientes, por apenas quatro semanas, verificou redução de risco de 9% para eventos cardiovasculares maiores, com $2p = 0,0021$.

Em relação ao regime de doses, o estudo CURRENT OASIS - 720 avaliou 25.086 pacientes, testando duas hipóteses: o uso de dose dobrada de manutenção de AAS (resultados discutidos previamente neste documento) e o uso de dose de ataque de clopidogrel de 600 mg, seguida por dose de 150mg ao dia por 7 dias, e de 75mg ao dia a partir daí. Este regime foi comparado ao regime habitual (300 mg em dose de ataque seguida por 75 mg ao dia), em pacientes com coronariopatia aguda (cerca de 70% de pacientes com Síndrome Coronariana Aguda sem elevação de ST - SCASEST). Tal estudo não evidenciou diferença entre o regime com doses maiores de clopidogrel na prevenção de eventos cardiovasculares (mortes cardiovasculares, infarto do miocárdio não fatal ou acidente vascular cerebral em 30 dias; $p = 0,30$). Já no que se refere a sangramentos maiores, o grupo que recebeu doses mais elevadas de clopidogrel apresentou maior incidência de sangramentos maiores (2,5 x 2,0%, com $p = 0,01$). A análise dos desfechos secundários revelou redução significativa na incidência de trombose de stent (1,6 x 2,3%, $p=0,001$) no grupo submetido a ICP (17.263 pacientes). Especificamente essa subpopulação submetida a ICP ($n = 17263$) mereceu uma publicação à parte, na qual se demonstrou redução de 14% na incidência de mortes cardiovasculares, infarto do miocárdio não fatal ou acidente vascular cerebral em 30 dias ($p = 0,039$, Número de pacientes Necessário a Tratar a fim de prevenir um desfecho indesejado NNT = 167), além de redução significativa de trombose definitiva de stent (0,7% x 1,3%, $p = 0,0001$), à custa de maior incidência de sangramentos maiores (1,6% x 1,1%, $p = 0,009$, Número de pacientes Necessário a Tratar a para causar o prejuízo NNH=200)^{1,2}.

Portanto, o uso do clopidogrel está indicado nos indivíduos portadores de SCASEST de risco moderado e alto para novos eventos isquêmicos; devem receber dose de ataque de 300mg, com manutenção de 75mg ao dia. Em pacientes com baixo risco de sangramento e submetidos a ICP pode-se considerar a dose de ataque de 600mg, com manutenção de 150mg nos primeiros 7 dias e, a partir desse momento, manter dose de 75mg ao dia. O tempo de uso ideal, independentemente do tratamento recebido posteriormente (clínico, percutâneo ou cirúrgico) é de 12 meses. Esta conduta é especialmente preconizada quando os pacientes tiverem sido tratados por ICP com implante de stents farmacológicos².

Quando houver indicação de revascularização cirúrgica, o fármaco deverá ser suspenso pelo menos cinco dias antes do procedimento devido ao risco de sangramento grave perioperatório. Em condições de emergência, deve-se recorrer à transfusão de plaquetas.

Nos pacientes que possuem indicação de terapia antitrombótica tripla, recomenda-se o clopidogrel em cima dos bloqueadores dos receptores P2Y12, onde ainda não foram devidamente testados concomitantemente com anticoagulantes.

USO EM DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA ESTÁVEL - DAC

Estudos que compararam os efeitos antiagregantes desse medicamento aos da aspirina incluíram somente pacientes com IAM, AVC e/ou doença arterial periférica, porém não avaliaram especificamente os portadores de doença coronariana crônica. Todavia, especificamente no estudo CAPRIE, embora os pacientes tivessem tido infarto há menos de 1 ano, eles foram seguidos por mais de 2 anos e passaram a se comportar como aqueles com doença crônica, mas com evento pregresso. Estudo que comparou os efeitos benéficos do clopidogrel e da ticlopidina associados aos da aspirina demonstrou resultados semelhantes, porém o perfil de segurança do clopidogrel foi superior ao da ticlopidina. Novos antiagregantes, como o prasugrel e o ticagrelor, ainda não têm estudos finalizados em pacientes com DAC estável, e, desse modo, não têm indicação até o momento. Assim, o uso desses derivados, na doença coronariana crônica, fica classificado da maneira que segue³.

Clopidogrel

Na contraindicação absoluta do uso de AAS; e associado com AAS após intervenção com *stents*, por, pelo menos, 30 dias. Grau de recomendação I, Nível de evidência B³.

Baseado nestes estudos de alto poder estatístico reiteramos que o clopidogrel é referendado a sua utilização pela Sociedade Europeia de Cardiologia, Sociedade Brasileira de Cardiologia e pela Sociedade Americana de Cardiologia, desde 2002.

DUPLA ANTIAGREGAÇÃO NO PÓS AIT/AVC:

O AVC é comum durante as primeiras semanas após um ataque isquêmico transitório (AIT) ou AVC isquêmico menor. A terapia de associação com clopidogrel e aspirina pode fornecer maior proteção contra evento subsequente quando comparada a aspirina sozinha. O estudo CHANCE (Clopidogrel versus aspirin in High-risk patients with Acute Non-disabling Cerebrovascular Events) e Wang e colaboradores estudaram 4827 pacientes, dividindo-os em dois grupos: tratados com aspirina sozinha versus aspirina e clopidogrel (bolus de 300mg + 3 meses de dupla antiagregação com aspirina + Clopidogrel 75mg/dia). Analisaram os desfechos clínicos de AVCI ou AVCH nos 3 primeiros meses após

o evento índice. Estudaram apenas AVCI menor (com escala de AVC do National Institute of Health - NIH - menor ou igual a 3) e AIT com alto risco de recorrência (ESCORE ABCD2 – idade, pressão arterial, sintomas, duração – >4). O risco de novos eventos isquêmicos foi de 11,4 vs 7,9%, a favor do grupo tratado com dupla antiagregação na fase aguda (por 21 dias).

O estudo POINT, 2013, randomizou 4.881 pacientes a dupla antiagregação com clopidogrel (carga de 600 mg e depois 75 mg/dia) mais aspirina (50-325 mg/d) durante 3 meses versus somente aspirina (50-325 mg/d) em pacientes com AVC isquêmico ou AIT de alto risco dentro das 12 horas do início dos sintomas. Devido a uma menor taxa de eventos que a esperada no braço controle de somente aspirina, expressão da inclusão de uma população de relativamente baixo risco, foi ampliado o tamanho da amostra dos 4.150 pacientes iniciais a 5.840, com a finalidade de manter um poder estatístico de 80% para detectar diferenças no desfecho primário (morte vascular, IAM ou AVC isquêmico em 90 dias).

O estudo foi prematuramente detido por recomendação do Comitê de Monitoramento e Segurança, com 84% dos pacientes previstos recrutados, devido a dois achados:

- a) redução significativa do risco de eventos isquêmicos maiores com a dupla antiagregação comparada com somente aspirina (5% vs. 6,5%; *hazard ratio*/razão de risco HR 0,75; IC 95% 0,59-0,95; p = 0,02), e
- b) aumento significativo do risco da terapia antiplaquetária dupla DAPT comparado com aspirina (0,9% vs. 0,4%; HR 2,32; IC 95% 1,1-4,87; p = 0,02).

A maior parte da redução de eventos isquêmicos foi verificada nas primeiras semanas após o evento inicial, principalmente nos primeiros 7 dias, e consistiu em uma diminuição na taxa de AVC isquêmico sem diferenças em infartos ou mortes vasculares, ao passo que o aumento no risco de hemorragias maiores se manteve constante durante toda a duração do estudo. Deve-se destacar o fato de dito aumento na probabilidade de sangramento ter estado relacionado com hemorragias maiores não fatais nem intracranianas (que alguns consideram mais graves ainda que um sangramento fatal). Se avaliarmos o benefício clínico em si (morte vascular, IAM, AVC ou sangramento maior), houve uma leve tendência favorável à DAPT, sem atingir, contudo, a significância estatística (5,8% vs. 6,8%; HR 0,84; IC 95% 0,67-1,05; p = 0,13).

Analisando globalmente os resultados dos estudos CHANCE e POINT, parece ser que o maior balanço entre benefício e risco está em encurtar o tratamento com DAPT às primeiras 3-4 semanas após o evento de AVC ou AIT inicial, continuando depois com a monoterapia com aspirina (o CHANCE utilizou DAPT por apenas 21 dias, o POINT por 3 meses, mas com a maior parte do benefício nos primeiros 30 dias).

Recomendações da Sociedade Brasileira de Doenças Cerebrovasculares:

- 1) Recomenda-se o início da aspirina oral em dose diária de 160 a 300 mg em até 48 horas após a ocorrência de acidente vascular cerebral isquêmico (Nível de evidência 1, recomendação Classe A)⁶.
- 2) Até o momento, não há evidências que apoiem a administração rotineira de quaisquer outros antiagregantes plaquetários isoladamente ou em combinação com outras substâncias (Nível de Evidência 2, Recomendação Classe B)⁶.

USO EM DOENÇA ARTERIAL PERIFÉRICA

A doença cardiovascular é uma condição sistêmica, podendo atingir o indivíduo em seu sistema arterial miocárdico, cerebral e de extremidades. Assim, o paciente atendido pela Cirurgia Vascular, portador de doença arterial periférica, tem, muitas vezes, indicação do uso do clopidogrel por motivos que não são intrínsecos da doença da extremidade, mas de suas outras comorbidades que o mesmo pode padecer.

No que diz respeito ao uso de clopidogrel para a doença arterial periférica, sua indicação está presente no período pós-operatório de revascularização de extremidades, mais especificamente quando se trata de revascularização endovascular. No entanto, este uso ainda é controverso e podemos achar literatura que respalda e que contraindica tal uso.

O 9º Consenso em Terapia Antitrombótica e Prevenção de Tromboses do American College of Chest Physicians, publicado em 2012, relata que, para pacientes submetidos à angioplastia arterial infrainguinal com ou sem stents e aqueles que passaram por cirurgia de revascularização arterial periférica, é recomendado a terapia antiplaquetária de longa duração com AAS 75-100 mg/dia ou clopidogrel 75 mg/ dia.

O estudo recomenda o uso de uma única droga em vez de regimes de dupla antiagregação e cita ainda que os dados científicos comparativos sobre distintos regimes de antiagregação após o implante de stents ou endarterectomia das artérias carótidas são bastante limitados. Observa-se nos ensaios randomizados a clara recomendação para o uso de aspirina (81 a 325 mg/dia) ou clopidogrel (75 mg/dia), além de citarem o uso concomitante de ambos em parte dos indivíduos estudados, porém as evidências de risco e benefício para o uso de dupla antiagregação são restritas a estudos de pequena casuística.

Recomendações para prescrição de antiagregantes no pós operatório de cirurgias vasculares (segundo o American College of Chest Physicians):

Grau de recomendação I

- Manter o uso contínuo de aspirina 75-100 mg/dia ou clopidogrel 75 mg/dia; nível de evidência A.

Grau de recomendação IIb

- Prescrição de dupla antiagregação (aspirina + clopidogrel); nível de evidência C.

Por outro lado, recentemente a revista do American College of Cardiology, em seu volume 71, publicou o estudo Antithrombotic Therapy for Peripheral Artery Diseases: Recent Advances, no qual traz evidências do benefício do uso concomitante do AAS e clopidogrel, em pacientes selecionados. O estudo afirma que em pacientes submetidos à revascularização endovascular de membros inferiores, há indicação da dupla antiagregação concomitante por um período de 1 a 6 meses após o procedimento, o que reduziria as taxas de falha terapêutica por trombose do enxerto.

Após essa suma análise, percebemos que, para as doenças arteriais periféricas conduzidas pela especialidade Cirurgia Vascular, a antiagregação plaquetária pode ser instituída com AAS ou Clopidogrel e que a indicação da dupla antiagregação com o uso concomitante dos medicamentos citados não tem, ainda, uma indicação totalmente estabelecida na literatura.

3- Justificativa

Considerando a importância clínica do medicamento, bem como a necessidade de sua utilização racional, fez-se necessária a elaboração do presente protocolo.

4- Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID-10)

Cardiologia

I20.0 - Angina instável

I20.1 - Angina pectoris com espasmo documentado

I21.0 - Infarto agudo transmural da parede anterior do miocárdio

I21.1 - Infarto agudo transmural da parede inferior do miocárdio

I21.2 - Infarto agudo transmural do miocárdio de outras localizações

I21.3 - Infarto agudo transmural do miocárdio, de localização não especificada

I21.4 - Infarto agudo subendocárdico do miocárdio

I21.9 - Infarto agudo do miocárdio não especificado

I22.0 - Infarto do miocárdio recorrente da parede anterior;

I22.1 - Infarto do miocárdio recorrente da parede inferior

I22.8 - Infarto do miocárdio recorrente de outras localizações

I22.9 - Infarto do miocárdio recorrente de localização não especificada

I23.0 - Hemopericárdio como complicação atual subsequente ao infarto agudo do miocárdio

I23.1 - Comunicação interatrial como complicação atual subsequente ao infarto agudo do miocárdio

I23.2 - Comunicação interventricular como complicação atual subsequente ao infarto agudo do miocárdio

I23.3 - Ruptura da parede do coração sem ocorrência de hemopericárdio como complicação atual subsequente ao infarto agudo do miocárdio

I23.4 - Ruptura de cordoalhas tendíneas como complicação atual subsequente ao infarto agudo do miocárdio

I23.5 - Ruptura de músculos papilares como complicação atual subsequente ao infarto agudo do miocárdio

I23.6 - Trombose de átrio, aurícula e ventrículo como complicação atual subsequente ao infarto agudo do miocárdio

I23.8 - Outras complicações atuais subsequentes ao infarto agudo do miocárdio

I24.0 - Trombose coronária que não resulta em infarto do miocárdio

I24.8 - Outras formas de doença isquêmica aguda do coração

I24.9 - Doença isquêmica aguda do coração não especificada

Neurologia:

I63 - Infarto Cerebral

I65 - Oclusão e Estenose de Artérias Pré-cerebrais Que Não Resultam em Infarto Cerebral

I66 - Oclusão e Estenose de Artérias Cerebrais Que Não Resultam em Infarto Cerebral

I68 - Transtornos Cerebrovasculares em Doenças Classificadas em Outra Parte

I69 - Sequelas de Doenças Cerebrovasculares

I74 - Embolia e Trombose Arteriais

Cirurgia Vascular:

I15.0 - Hipertensão Secundária; I63 - Infarto Cerebral

I64 - Acidente Vascular Cerebral, Não Especificado Como Hemorrágico ou Isquêmico

I65 - Oclusão e Estenose de Artérias Pré-cerebrais Que Não Resultam em Infarto Cerebral

I70 – Aterosclerose

I73 - Outras Doenças Vasculares Periféricas

I74 - Embolia e Trombose Arteriais

I77 - Outras Afecções Das Artérias e Arteríolas

5- Diagnóstico Clínico ou Situacional

Angina estável se contraindicação absoluta ao AAS, Angina Instável de risco intermediário a alto, Síndrome Coronariana Aguda, pré e pós Intervenção Coronária Percutânea com colocação de *stent* convencional ou farmacológico e prevenção secundária de AVC isquêmico se contraindicação ao AAS; doença arterial periférica em pós-operatório de revascularização de extremidades se intolerância ao AAS.

6- Critérios de Inclusão

- AVC (acidente vascular encefálico) prevenção secundária (em caso de intolerância ao AAS);
- AVCi por 21 dias;
- Angioplastia sem *stent*;
- Angioplastia com *stent* não farmacológico ou farmacológico;
- Paciente com intolerância gástrica persistente ao tratamento e/ou hipersensibilidade ao AAS nos casos acima descritos;
- IAM prévio ou em evolução;
- Síndrome coronariana aguda sem supra de ST;
- Angina instável;
- Doença arterial periférica em pós-operatório de revascularização de extremidades se intolerância ao AAS.

7- Critérios de Exclusão

AVC hemorrágico, AVCI de origem cardioembólica (incluindo Fibrilação Atrial), hipersensibilidade ao produto, ulcera péptica, traumas graves no último mês, grande cirurgia recente, coagulopatia, insuficiência hepática grave.

Em caso de cirurgia de revascularização, deverá ser suspenso 7 dias antes do procedimento.

Em caso de angioplastia não há necessidade de interrupção.

8- Conduta

8.1 Conduta Preventiva

Não se aplica.

8.2 Tratamento Não Farmacológico

Não se aplica.

8.3 Tratamento Farmacológico

As condições clínicas elencadas em “Diagnóstico Clínico ou Situacional” e “critérios de inclusão” que requerem antiagregação plaquetária com clopidogrel terão os esquemas de tratamento descritos a seguir.

8.3.1 Fármaco(s)

- Clopidogrel 75 mg comprimido.

O clopidogrel é um agente antiplaquetário derivado da tienopiridina. É um inibidor seletivo da agregação plaquetária. Ele é uma pró-droga que é convertida em um metabólito ativo pelo citocromo P450. Atua no difosfato de adenosina (ADP), que atua de forma irreversível no receptor P2Y12 e inibe a ativação e agregação plaquetária. Também reduz o nível de fibrinogênio circulante e bloqueia parcialmente os receptores de glicoproteína IIb/IIIa, dificultando sua ligação ao fibrinogênio e ao fator Von Willebrand.

O início de sua ação é lento, 2 h após a administração em dose de 75mg/dia já se observa inibição da agregação plaquetária, sendo necessários 3-7 dias para atingir o efeito máximo. Caso necessite da suspensão de seu uso para intervenções cirúrgicas ou outro, recomenda-se a interrupção do seu uso 5 dias antes.

O clopidogrel e seus metabólitos são eliminados por via renal (50%) e por via fecal (46%). A meia-vida de eliminação do metabólito principal é de 8 horas.

Contra-indicações: Hipersensibilidade ao fármaco. Sangramento patológico ativo, com úlcera péptica ou hemorragia intracraniana (nos últimos 6 meses), úlcera péptica, traumas graves no último mês, grandes cirurgias recentes, coagulopatias, insuficiência hepática grave. Não há experiência suficiente do uso em grávidas e lactantes e o medicamento deve ser evitado nessas condições. A segurança e a eficácia em crianças ainda não foram estabelecidas. Ainda há pouca experiência em pacientes com distúrbios hepáticos e possibilidade de diáteses hemorrágicas..

8.3.2 Esquemas de Administração

A) Angina estável se contraindicação absoluta ao AAS: dose de manutenção de 75 mg, uso contínuo.

B) Síndrome Coronariana Aguda com e sem supra de ST e Angina Instável de risco intermediário a alto:

- Dose de ataque: 300 mg (considerar 600mg em pacientes com risco de sangramento baixo)
- Em pacientes com 75 anos ou mais, não administrar dose de ataque –

apenas um comprimido de 75 mg.

- Se tratamento com ICP (Intervenção Coronária Percutânea) primária: ataque com 600mg (considerar 300mg em pacientes com risco de sangramento aumentado), com manutenção de 150 mg nos primeiros seis dias e 75 mg ao dia após esse prazo;
- Se trombolítico ou sem terapia de reperfusão: ataque com 300 mg e manutenção com 75 mg ao dia.

O tempo de uso do medicamento deve ser de 12 meses, independentemente do tratamento recebido (clínico, percutâneo ou cirúrgico). Esta conduta é especialmente preconizada quando os pacientes tiverem sido tratados por ICP com implante de stents farmacológicos.

C) AVC Aterosclerótico: Uso associado de clopidogrel 75 mg e AAS por 21 dias. Uso contínuo de clopidogrel **apenas em caso de intolerância ao AAS**.

8.3.3 Tempo de Tratamento – Critérios de Interrupção

- A) Angina estável se contraindicação absoluta ao AAS – uso contínuo;
- B) Síndrome Coronariana Aguda com e sem supra de ST e Angina Instável de risco intermediário a alto: 1 ano;
- C) AVC Aterosclerótico: 21 dias.
- Interromper em caso de sangramento;
 - Em pacientes com SCA, em que se planeja cirurgia de revascularização do miocárdio (CRVM), deve-se suspender o clopidogrel por um período mínimo de 5 dias, a exceção, quando há necessidade de CRVM de urgência.
- D) Paciente já em uso de anti-coagulante oral (em vigência de Síndrome Coronariana Aguda com indicação para o uso do clopidogrel)⁷:
- Utilização a Tripla terapia (anticoagulante oral, AAS e clopidogrel, durante a internação hospitalar);
 - Utilização da Dupla Terapia (anticoagulante oral e clopidogrel nos primeiros 12 meses subsequentes). Após 01 ano recomenda-se a manter exclusivamente o anti-coagulante oral.

Observações: Pacientes que já usam e precisam manter a anticoagulação oral permanente, como os portadores de fibrilação atrial, representam um desafio à segurança do uso de antiplaquetários. As recomendações é que sejam preferível a utilização dos anticoagulantes de ação direta (apixabana, dabigatrana, edoxabana e rivaroxabana) como alternativa, exceto na Fibrilação Atrial Valvar e nos casos de indicação exclusiva de

uso dos antagonistas de vitamina (varfarina). O tempo total de utilização da terapia tripla, com suspensão de AAS ou do inibidor P2Y12 deverá ser considerado conforme o risco de eventos isquêmicos e o risco de eventos hemorrágicos. Para a maioria dos pacientes, a tripla-terapia composta por anticoagulação oral (ACO) associada a DTAP estará restrita à fase hospitalar e a dupla-terapia (ACO + 1 antiplaquetário) será prescrita pelos 12 meses subsequentes. Se o risco hemorrágico for elevado, recomenda-se 6 meses de ACO e um antiplaquetário, seguindo apenas de ACO. Por outro lado, se o risco isquêmico for elevado, recomendase triplaterapia por 1 mês, seguido de dupla-terapia (ACO + 1 antiplaquetário) pelos 11 meses subsequentes. Após 1 ano, recomenda-se apenas ACO para todos os pacientes.

9- Benefícios Esperados

Diminuição do número de eventos tromboembólicos e complicações trombóticas pós colocação de *stents*.

10- Monitorização

Monitorar risco e presença de sangramento.

- Critério de avaliação de segurança: número de sangramentos decorrentes da terapia com clopidogrel.
- Critério de avaliação de efetividade: número de eventos trombóticos em pacientes em uso de clopidogrel.

11- Acompanhamento Pós-tratamento

Não se aplica.

12- Termo de Esclarecimento e Responsabilidade – TER

Não se aplica.

13- Regulação/Controle/Avaliação pelo Gestor

1. Prescrição de medicamento original, em duas vias, elaborada de forma completa e legível, pelo médico responsável pelo atendimento ao paciente.

2. Relatório médico, elaborado por médico cardiologista, neurologista ou vascular, que justifique a farmacoterapia com Clopidogrel 75mg.

Atenção: Não é necessário apresentar Termo de Esclarecimento e Responsabilidade. As Farmácias dispensadoras de clopidogrel deverão usar de meio de controle que garanta o uso desse medicamento estritamente pelo período e com a dosagem prevista neste Protocolo..

14- Referências Bibliográficas

1. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Diretrizes Brasileiras de Antiagregantes Plaquetários e Anticoagulantes em Cardiologia. Rev Arq Bras Cardiol 2013; 101 (3 Supl. 3): 1-93.
2. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Angina Instável e Infarto Agudo do Miocárdio sem Supradesnível do Segmento ST. Rev Arq Bras Cardiol 2014; 102 (3Supl. 1):1-61.
3. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Diretriz de Doença Coronária Estável. Rev Arq Bras Cardiol 2014; 103 (2Supl. 2): 1-59.
4. Sociedade Brasileira de Doenças Cerebrovasculares. Diretrizes para o tratamento do acidente vascular cerebral isquêmico – Parte II: tratamento do acidente vascular. Rev Arq Neuropsiquiatr 2012;70(11):885-893.
5. Alonso-Coello P, Bellmunt S, McGorrian C, Anand SS, Guzman R, Criqui MH, et al. Antithrombotic therapy in peripheral artery disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence- Based Clinical Practice Guidelines. Rev Chest 2012; 141(2 Suppl):e669S-690S.
6. Hussain MA, Al-Omran ME, Creager MA, Anand SS, Verma S, Bhatt DL. Antithrombotic Therapy for Peripheral Artery Disease. Journal of the American College of Cardiology 2018; 71: (21) 2450-2467.