



PREFEITURA MUNICIPAL DE CAMPINAS

Secretaria Municipal de Saúde

Departamento de Saúde

PROTOCOLO DE PRESCRIÇÃO E DISPENSAÇÃO DO CLOPIDOGREL

1. INTRODUÇÃO:

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

Novos agentes antiagregantes plaquetários tem sido utilizados como adjuntos ou substitutos do AAS em determinadas situações clínicas. 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.

2. INDICAÇÕES/ CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- A) AVC (acidente vascular encefálico) prevenção secundária.
- B) Angioplastia sem stent
- C) Angioplastia com stent não farmacológico (sem revestimento) ou farmacológico (com revestimento)
- D) Paciente com intolerância gástrica persistente ao tratamento e/ou hipersensibilidade ao AAS nos casos acima descritos
- E) IAM prévio ou em evolução (*)**
- F) Síndrome coronariana aguda sem supra de ST (*)**
- G) Angina instável (*)**

(*) Indicações de dispensação pelo Componente Especializado da Assistência Farmacêutica - CEAF/MS.

Nestas indicações, o processo inicial para dispensação do Clopidogrel deve ocorrer pela "Farmácia de Alto Custo", que prevê o fornecimento por até 9 meses. Se houver indicação médica de continuidade do tratamento por até 12 meses, a SMS Campinas complementará o prazo de dispensação a partir dos 9 meses iniciais, mediante cumprimento deste protocolo.

3. DOSAGEM / DURAÇÃO DO TRATAMENTO (Antiagregação simples ou dupla antiagregação):

A) AVC Ateroesclerótico:

Manutenção: até 3 meses pós evento, associado ao AAS.

B) Pré-procedimento - emergência ou angioplastia com stent:

Clopidogrel 300 mg/6 h antes do procedimento, associado ao AAS ou 600 mg/2 h antes do procedimento, associado ao AAS.

Obs.: Neste caso deve ser fornecido pelo serviço executante do procedimento.

C) Pós- procedimento: (tempo mínimo recomendado na ICPP- Intervenção Coronária Percutânea Primária)

Sem Stent :75 mg ao dia por até 90 dias, associado ao AAS.

Com Stent não farmacológico: 75 mg ao dia por no mínimo 30 dias, máximo até 90 dias. Por 12 meses, somente com justificativa médica (associado ao AAS). Os Stents neste caso são menos trombogênicos.

Com Stent farmacológico (sirolimus e paclitaxel): 75 mg ao dia, associado ao AAS, por 12 meses .

D) Paciente com intolerância gástrica persistente ao tratamento e/ou hipersensibilidade ao AAS nos casos acima descritos.

Dose: Clopidogrel 75mg/dia.

Nesse caso, a indicação e o prazo de dispensação devem estar em conformidade com o agravo, respeitando o prazo máximo de 12 meses.

4. DOCUMENTOS NECESSÁRIOS PARA SOLICITAÇÃO DO MEDICAMENTO:

- Preenchimento adequado de todos os campos do formulário de clopidogrel da SMS Campinas (anexo);
- Relatório médico e cópia de exames;
- Cópia da prescrição.

5. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO:

- AVC hemorrágico
- AVCI de origem cardioembólica (incluindo Fibrilação Atrial).

6. FARMACOCINÉTICA:

Apresentação: Clopidogrel – 75mg via oral

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.

- ✓ **Reações adversas:** Hemorragia gastrontestinal, dispepsia, dor abdominal, náusea, diarreia, úlceras pépticas, erupção cutânea, hemorragia intracraniana, neutropenia.

- ✓ **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.

- ✓ **Interações medicamentosas:** Ácido acetilsalicílico, antiinflamatórios não-esteroidais: administrar com precaução, devido ao risco de efeitos sinérgicos sobre a agregação plaquetária. Heparina: administrar com precaução, devido ao risco de efeitos sinérgicos sobre a coagulação. Não há interação clinicamente importante entre clopidogrel e atenolol, nifedipina, fenobarbital, cimetidina, estrogênios, digoxina e teofilina. Antiácidos: não modificam a absorção do clopidogrel. Digoxina, teofilina: comprovou-se que o clopidogrel não afeta a farmacocinética destes fármacos. Fenitoína, tolbutamida e outros fármacos metabolizados pelo CYP2C9: possível aumento dos níveis plasmáticos dessas drogas, pois o clopidogrel inibe a enzima CYP2C9 do citocromo P-450. Não foram registradas interações clinicamente significativas entre o clopidogrel e os seguintes fármacos: diuréticos, β -bloqueadores, inibidores da ECA, bloqueadores de cálcio, hipocolesterolêmicos, vasodilatadores coronarianos, antidiabéticos e antiepilépticos.
As interações entre clopidogrel-atorvastatina e clopidogrel-omeprazol foram descritas como potenciais limitadores da capacidade do clopidogrel em inibir os processos de ativação e agregação plaquetárias. Já que o benefício da dupla antiagregação plaquetária está bem estabelecido e os dados clínicos sobre a interação do clopidogrel com outras medicações são inconclusivos, os médicos devem se concentrar em iniciar terapia apropriada com estatinas para pacientes com doença coronariana e prescrever inibidores de bomba de prótons para os pacientes com risco aumentado de sangramento gastrointestinal. Além disso, o uso de estatinas e inibidores de bomba de prótons demonstraram diminuir as taxas de eventos clínicos adversos e não devem ser suspensos nos pacientes que têm indicação formal do seu uso somente por causa da potencial interação

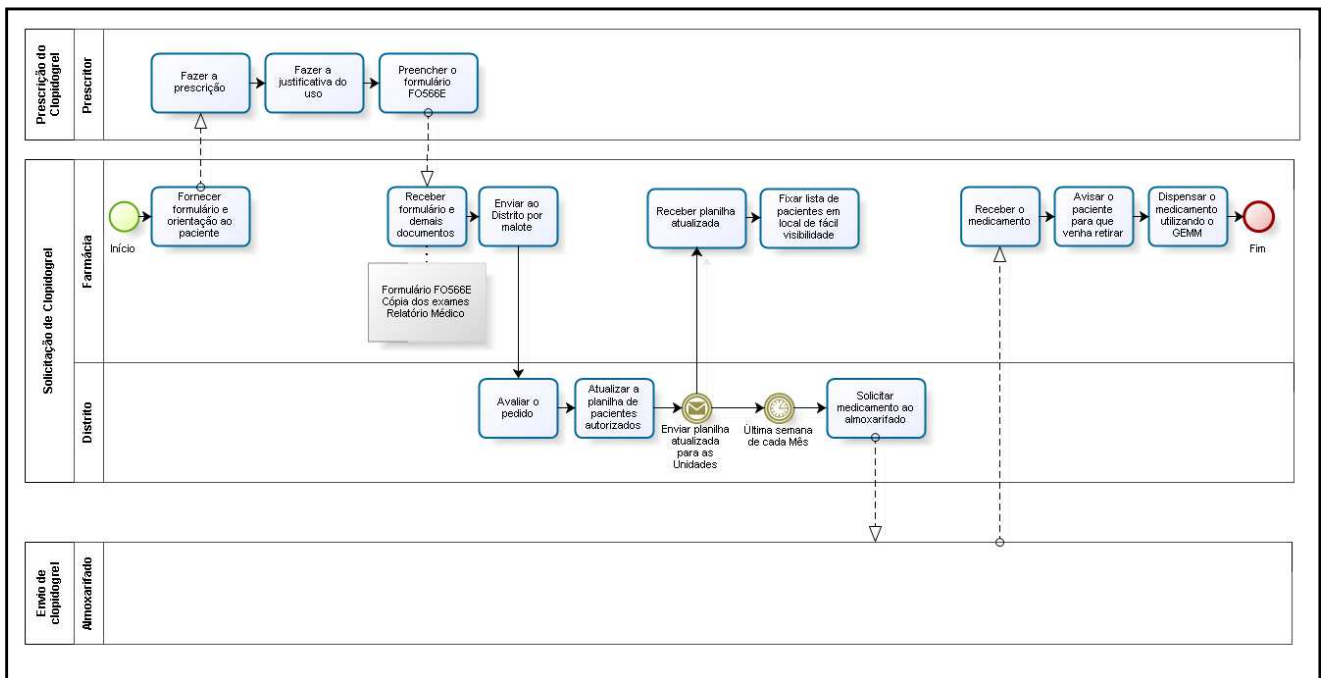
com clopidogrel, uma vez que há variabilidade individual na resposta à medicação.

A administração conjunta com fluconazol, cetoconazol, fluoxetina, bupropiona, e alguns fitoterápicos como o G. biloba, devem ser consideradas.

Não existem relatos de interação do clopidogrel com alimentos.

7. FLUXO DE SOLICITAÇÃO:

- A) Fazer prescrição;
 B) Escrever uma justificativa para o uso do Clopidogrel;
 C) Preencher todos os campos do formulário "SOLICITAÇÃO DO MEDICAMENTO CLOPIDOGREL SOB USO RESTRITO DO PROTOCOLO VIGENTE" (FO566E), disponível no site da Prefeitura Municipal de Campinas; <http://www.campinas.sp.gov.br/sa/impressos/adm/FO566E.pdf>
 D) Encaminhar o paciente ao Centro de Saúde de referência, com as seguintes documentações:
- Formulário FO566E;
 - Cópia da prescrição;
 - Cópia de exames;
 - Relatório médico.



8. REFERENCIAL TEÓRICO

Desde o final da década de 90, com o advento do clopidogrel, vários estudos multicêntricos vêm demonstrando o benefício da utilização do clopidogrel, sendo a segunda droga mais prescrita e vendida da classe em todo o mundo.

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 $p=0,008$.

Um grande estudo, CURE, 2001, CURE , randomizou 12.562 pacientes internados com Infarto Agudo do Miocárdio sem supradesnívelamento do segmento ST, 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 $p<0,008$.

Na seqüência do estudo CURE, os pesquisadores iniciaram o estudo PCI-CURE, 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 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 3.500 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, re infarto 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 4.5852 pacientes, por apenas quatro semanas, verificou redução de risco de 9% para eventos cardiovasculares maiores, com $2p=0,002$.

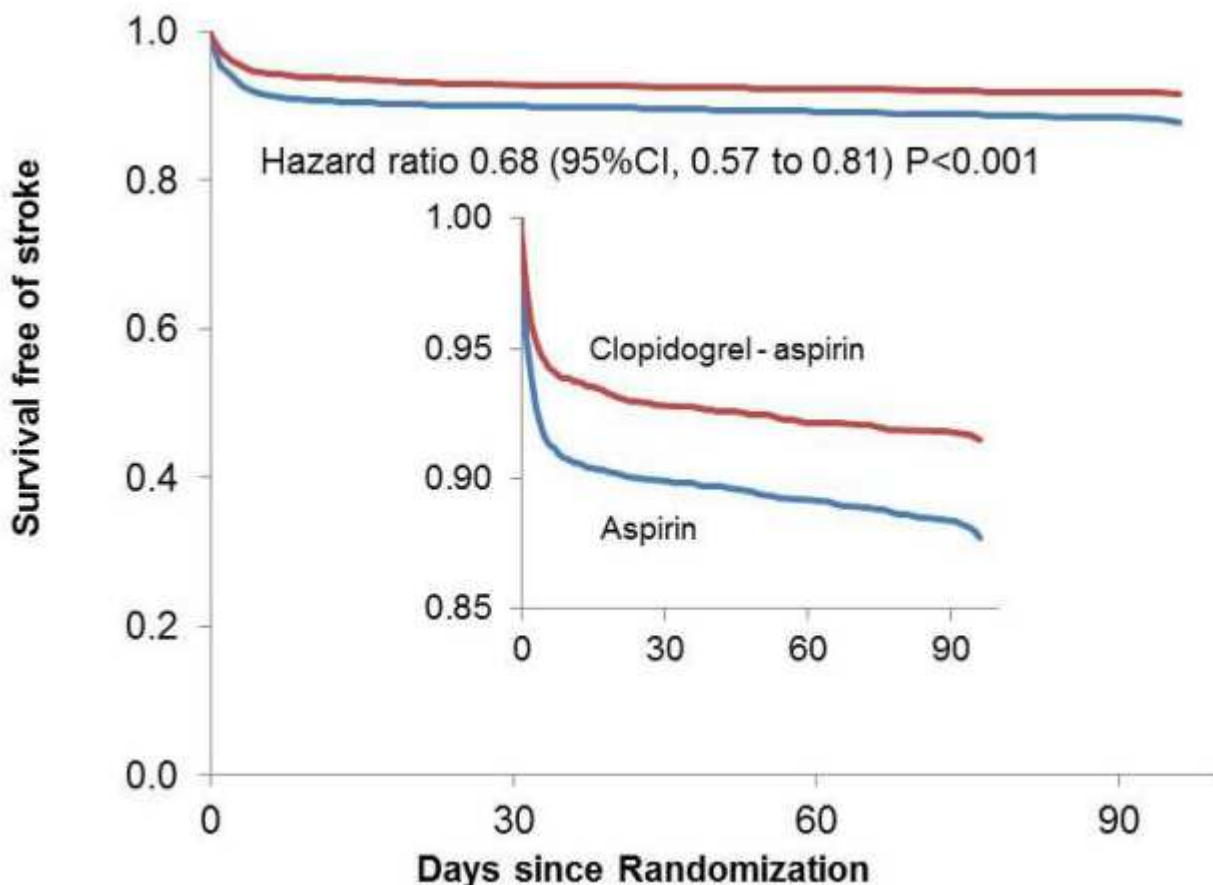
Baseado nestes estudos de alto poder estatístico reiteramos que o clopidogrel é referendado a sua utilização pela Sociedade Européia de Cardiologia, Sociedade Brasileira de Cardiologia e pela Sociedade Americana de Cardiologia, desde 2002.

DUPLA ANTIAGREGAÇÃO NO PÓS AIT/AVC:

Fundamentos: 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 NIH menor ou igual a 3) e AIT com alto risco de recorrência (ABCD2 >4).

Resultado principal:



O risco de novos eventos isquêmicos foi de 11,4 vs 7,9%, a favor do grupo tratado com dupla antiagregação na fase aguda ($p < 0,001$). Resultado com significância estatística.

Portanto recomenda-se a utilização de dupla antiagregação para estes eventos, nos casos de doença aterosclerótica.

Considera-se AVCI **ATEROSCLERÓTICO** aquele decorrente de placas ateroscleróticas instáveis ou ulceradas, independente se carótídeas, vertebrais ou intracranianas. Portanto, excluem-se os AVC microvasculares (chamados de AVC lacunares) e os AVCI cardioembólicos. Idealmente o tratamento deve ser iniciado nos primeiros 7 dias (fase intrahospitalar) e deve ser mantido por pelo menos 90 dias (período avaliado pelos diversos estudos como minimamente necessário para permitir a estabilização da placa aterosclerótica).

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ARONOW HD, et al. Bleeding risk associated with 1 year of dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention: Insights from the Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation (CREDO) trial. *American Heart Journal*, VI 157, Issue 2, Pages 369-374,, 2009.
- CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996. Nov, 348 (9038):1329-39.
- CHEN ZM, et al. Addition of clopidogrel to aspirin in 45.852 patients with acute myocardial infarction: randomized placebo-controlled trial – COMMIT (Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial collaborative group). *Lancet* 2005;366:1607-21.
- DIENER HC, BOGOUSLAVSKY J, BRASS LM, CIMMINIELLO C, Csiba L, et al.: Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:331–337.
- Diretrizes de Doença Coronariana Crônica - Angina Estável. *Arq Bras de Cardiol*. 2004; 83, Supl II.
- FINTEL DJ . Antiplatelet Therapy in Cerebrovascular Disease: Implications of the Management of Arterothrombosis with Clopidogrel in High-risk Patients and The Clopidogrel for High Arterothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance Studies' Results for Cardiologists. *Clin. Cardiol*. 2007; 30(12): 604–614.
- FONSECA FAH, Doenças cardiovasculares. PlanMark, 2006;São Paulo.
- GAGLIARDI RJ, RAFFIN CN, FÁBIO SRC. Tratamento da Fase Aguda do Acidente Vascular Cerebral. *Academia Brasileira de Neurologia*. 24 de Julho de 2001.
- KOROLKOVAS A, FRANÇA FFA, ALMEIDA BC. Dicionário terapêutico. Guanabara KooganEd, 2006/2007. 20066 RJ.
- LAINE L, HENNEKENS C. Proton Pump Inhibitor and Clopidogrel. Interaction: Fact or Fiction? *J Gastroenterol* 2010; 105:34–41.
- MARC SS et al. Clopidogrel as Adjunctive Reperfusion Therapy – Thrombolysis in Myocardial Infarction (CLARITY – TIMI28). *N Engl J Med* 2005;352:1179-89.

- MEHTA SR, et al. Benefits and Risks of the Combination of Clopidogrel and Aspirin in Patients Undergoing Surgical Revascularization for Non–ST-Elevation Acute Coronary Syndrome; : the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent ischemic Events (CURE) Trial. *Circulation* 2004; 7;110(10):1202-8.
- MEHTA, SR; et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 2001. Aug; 358 (9281):527-33.
- MISTRY SD, TRIVEDI HR, PARMAR DM, DALVI PS, JIYO C. Impact of proton pump inhibitors on efficacy of clopidogrel: Review of evidence. Department of Pharmacology, M. P. Shah Medical College, Jamnagar, Gujarat, Indi 2011; 183-186 (2); Volume: 43.
- Secretaria de Estado da Saúde do Distrito Federal. Protocolo Clínico – Clopidogrel.
- YUSUF, S; et al. Effects of clopidogrel in addition in patients whit acute coronary syndromes without ST-segment elevation (CURE). *N Engl J Med*; 2001. Aug; 345 (7): 494-502.
- WELLS, B, DIPIRO JT, SCHWINGHAMMER TL, HAMILTO CW, HILL EMG. Manual de farmacoterapia, 6. Ed, 2006, RJ.
- III Diretriz sobre Tratamento do Infarto Agudo do Miocárdio. *Arq Bras Cardiol.* 2004; 83, Supl IV.
- IV Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Angina Instável e Infarto Agudo do Miocárdio sem Supradesnível do Segmento ST *Arq Bras Cardiol.* 2009; 93(6 supl.2):e179-e264.
- V Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre tratamento do infarto agudo do miocárdio com supradesnível do segmento ST *Arq Bras Cardiol.* 2015; Volume 105, Nº 2; Suplemento 1; Agosto 2015.
- Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia e da Sociedade Brasileira de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista sobre Intervenção Coronária Percutânea.. 2017;109 (1 supl.1): 1-81

Anexo I - Impresso de solicitação do medicamento Clopidogrel



PREFEITURA MUNICIPAL DE CAMPINAS
SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE



SOLICITAÇÃO DO MEDICAMENTO CLOPIDOGREL SOB USO RESTRITO DO PROTOCOLO VIGENTE

LIMPAR DADOS

IDENTIFICAÇÃO DO CENTRO DE SAÚDE PARA DISPENSAÇÃO

IDENTIFICAÇÃO DO PACIENTE

NOME:

CARTÃO NACIONAL DE SAÚDE:

Nº PRONTUÁRIO:

DATA DE NASCIMENTO:

SEXO:

MASCULINO

FEMININO

ENDEREÇO:

TELEFONE DE CONTATO:

PONTO DE REFERÊNCIA:

POSOLOGIA

CLOPIDOGREL 75 MG / DIA

INDICAÇÃO

CID 10:

EVENTO ISQUÊMICO:

ANGINA INSTÁVEL

IAM / SUPRA

AVC

DATA DA OCORRÊNCIA: _____

(DIA / MÊS / ANO)

PROCEDIMENTO:

SIM QUAL? _____

NÃO

DATA DO PROCEDIMENTO: _____

(DIA / MÊS / ANO)

ANGIOPLASTIA:

SEM STENT

COM STENT NÃO FARMACOLÓGICO

DATA DO PROCEDIMENTO: _____

(DIA / MÊS / ANO)

COM STENT FARMACOLÓGICO

OUTRO: QUAL?

JUSTIFICATIVA:

DURAÇÃO DO TRATAMENTO PROPOSTO:

03 MESES

06 MESES

12 MESES

OUTROS FATORES DE RISCO:

FUMANTE

DISLIPIDÊMICO

SINDROME METABÓLICA

DIABÉTICO

USO CONCOMITANTE DE:

AAS

VARFARINA

AINE

OUTROS: _____

DOCUMENTOS ANEXOS (CÓPIA SIMPLES):

TOMOGRAFIA OU RESSONÂNCIA DE CRÂNIO

ULTRASSONOGRAMA DE CARÓTIDA

LAUDOS:

INTERVENÇÃO CIRÚRGICA

CINTILOGRAFIA DO MIOCÁRDIO

CATETERISMO

SOLICITAÇÃO

NOME DO PROFISSIONAL PRESCRITOR:

IDENTIFICAÇÃO DO ESTABELECIMENTO DE SAÚDE SOLICITANTE:

DATA DA SOLICITAÇÃO:

ASSINATURA E CARIMBO DO SOLICITANTE: