

NORMA

DA DIREÇÃO-GERAL DA SAÚDE

113 anos
1899-2013

Direção-Geral da Saúde
www.dgs.pt
Ministério da Saúde



NÚMERO: 014/2011
DATA: 14/07/2011
ATUALIZAÇÃO: 08/07/2013

ASSUNTO: Utilização e seleção de Antiagregantes Plaquetários em Doenças Cardiovasculares
PALAVRAS-CHAVE: Antiagregantes plaquetários
PARA: Médicos do Sistema Nacional de Saúde
CONTACTOS: Departamento da Qualidade na Saúde (dqs@dgs.pt)

Nos termos da alínea a) do nº 2 do artigo 2º do Decreto Regulamentar nº 14/2012, de 26 de janeiro, a Direção-Geral da Saúde, por proposta conjunta do Departamento da Qualidade na Saúde e da Ordem dos Médicos, emite a seguinte:

I – NORMA

1. Nos doentes com síndrome coronária aguda deve ser utilizada a associação clopidogrel + ácido acetilsalicílico (AAS) durante o primeiro ano após o evento; existe pouca evidência para continuar a antiagregação dupla após este período (*Nível de evidência A, Grau de recomendação IIa*).
2. Os doentes que tiverem história de enfarte agudo do miocárdio há mais de um ano devem fazer antiagregação com AAS (*Nível de evidência A, Grau de recomendação I*). O clopidogrel pode ser uma alternativa para os doentes considerados de alto risco (ver detalhes abaixo) (*Nível de evidência C, Grau de recomendação IIb*).
3. Os doentes com angina estável devem fazer antiagregação com AAS (*Nível de evidência A, Grau de recomendação I*).
4. Os doentes que tenham sido submetidos a uma intervenção coronária percutânea devem fazer antiagregação dupla com clopidogrel + AAS durante um ano (*Nível de evidência A, Grau de recomendação IIa*).
5. Os doentes que tenham tido um acidente vascular cerebral (AVC) isquémico não cardioembólico devem fazer antiagregação com AAS ou triflusal (*Nível de evidência A, Grau de recomendação I*), ou AAS + dipiridamol (*Nível de evidência B, Grau de recomendação I*) ou clopidogrel (*Nível de evidência B, Grau de recomendação IIa*).
6. Os doentes que tenham tido um acidente isquémico transitório (AIT) devem fazer antiagregação com AAS ou triflusal (*Nível de evidência A, Grau de recomendação I*) ou AAS + dipiridamol (*Nível de evidência B, Grau de recomendação I*).
7. Os doentes com doença arterial periférica devem fazer antiagregação com AAS ou clopidogrel (*Nível de evidência A, Grau de recomendação IIa*).
8. Na prevenção primária da doença cardiovascular não deve ser realizada antiagregação plaquetar (*Nível de evidência B, Grau de recomendação III*).

9. Nas indicações clínicas apresentadas anteriormente em que os níveis de evidência e recomendação são iguais, e não existindo razões impeditivas de segurança clínica, deverá utilizar-se o custo como critério de seleção do fármaco antiagregante.
10. As exceções à presente Norma devem ser objeto de fundamentação clínica com registo no processo clínico do doente.
11. A presente Norma, atualizada com os contributos científicos recebidos durante a discussão pública revoga a versão de 14/07/2011 e será atualizada sempre que a evolução da evidência científica assim o determine.

II – CRITÉRIOS

- A. Esta norma aplica-se à utilização de antiagregantes plaquetários na prevenção secundária de doenças cardiovasculares na sequência de síndrome coronária aguda, enfarte agudo do miocárdio, angina instável, intervenção coronária percutânea, AVC isquémico, AIT ou doença arterial periférica.
- B. As recomendações desta norma podem não ser aplicáveis a pessoas que tenham sofrido um AVC isquémico com origem cardioembólica (incluindo por fibrilhação auricular) ou um AVC hemorrágico.
- C. A antiagregação está associada a efeitos adversos, nomeadamente hemorragia.
- D. A norma abrange a utilização de AAS, triflusal, clopidogrel e a associação AAS + dipiridamol.
- E. Para a indicação de antiagregação crónica, as doses a utilizar são de 100 a 150 mg por dia para o AAS, 1 toma de 600 mg/dia ou 2 tomas diárias de 300 mg para o triflusal, 75 mg por dia para o clopidogrel e 25+200 mg em duas tomas diárias para a associação de AAS e dipiridamol de libertação modificada.
- F. Nos doentes que tenham tido um acidente vascular cerebral ou um acidente isquémico transitório, a administração de dipiridamol + ácido acetilsalicílico deve ser realizada com precaução em doentes com doença coronária grave, incluindo angina instável e enfarte de miocárdio recente, na estenose aórtica subvalvular ou na instabilidade hemodinâmica (por ex. insuficiência cardíaca descompensada). Nos doentes com doença coronária a ação vasodilatadora do dipiridamol nas artérias saudáveis pode induzir um fenómeno de roubo nas artérias estenosadas e, conseqüentemente, isquemia do miocárdio.
- G. O triflusal apresenta semelhanças estruturais com o ácido acetilsalicílico e, tal como este, também inibe a ciclooxigenase plaquetar. Uma análise efetuada pela Cochrane Reviews concluiu que não existem diferenças significativas entre o triflusal e o ácido acetilsalicílico na prevenção secundária de graves eventos vasculares em doentes com acidente vascular cerebral ou acidente isquémico transitório e enfarte agudo do miocárdio. Segundo os autores não foi possível excluir diferenças moderadas na eficácia. O triflusal foi associado com um risco menor de complicações hemorrágicas.³⁹ A European Stroke Initiative Recommendations for Stroke Management coloca em igual patamar de recomendação o triflusal e o ácido acetilsalicílico na prevenção secundária da patologia cérebro vascular.³³ O custo do triflusal relativamente ao ácido acetilsalicílico é superior em 20% a 260%.

- H. A ticlopidina para além da semelhança estrutural tem um mecanismo de ação semelhante ao clopidogrel inibindo irreversivelmente o recetor plaquetar P2Y₁₂ da adenosina difosfato (ADP). A ticlopidina é menos potente que o clopidogrel e apresenta um perfil de segurança menos favorável. Um dos mais graves efeitos adversos da ticlopidina é a neutropenia grave ou agranulocitose com trombocitopenia que ocorre nos três primeiros meses de tratamento. Por esta razão é recomendada a monitorização das células sanguíneas, com contagem diferencial de plaquetas, no início do tratamento e de duas em duas semanas durante os três primeiros meses e nos 15 dias após se o tratamento com a ticlopidina tiver sido descontinuado nos três primeiros meses de tratamento (informação do RCM). Também estão relatados raros casos de purpura trombocitopenia trombótica. A menor evidência de eficácia e segurança relativamente ao clopidogrel, justifica que a sua utilização não seja recomendada nesta norma.
- I. A antiagregação deve ser iniciada o mais precocemente possível após um evento cardíaco agudo. Após um acidente vascular cerebral isquémico ou um acidente isquémico transitório, o ácido acetilsalicílico deve ser iniciado nas primeiras 48 horas (exceto se for realizada trombólise, em que a antiagregação só deve iniciada após 24 horas) e o clopidogrel não deve ser usado nos primeiros sete dias.
- J. O quadro I, no final deste documento, resume as opções recomendadas para cada indicação. A presente Norma define orientações gerais, devendo a decisão de antiagregar e a escolha do fármaco ser ajustada individualmente tendo em conta, nomeadamente, a existência de contraindicações ou história de efeitos adversos.

III – AVALIAÇÃO

- A. A avaliação da implementação da presente Norma é contínua e executada a nível local, regional e nacional.
- B. A parametrização dos sistemas de informação para a monitorização e avaliação da implementação e impacto da presente Norma é da responsabilidade das administrações regionais de saúde e das direções dos hospitais.
- C. A efetividade da implementação da presente Norma nos cuidados de saúde primários e nos cuidados hospitalares e a emissão de diretivas e instruções para o seu cumprimento são da responsabilidade dos conselhos clínicos dos agrupamentos de centros de saúde e das direções clínicas dos hospitais.
- D. A Direção-Geral da Saúde, através do Departamento da Qualidade na Saúde, em colaboração com a Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Nova de Lisboa, elabora e divulga relatórios de progresso de monitorização.
- E. A implementação da presente Norma é monitorizada e avaliada através dos seguintes indicadores:
- (i) % de doentes com síndrome coronária aguda ou enfarte agudo do miocárdio que realiza antiagregação dupla (clopidogrel + ácido acetilsalicílico) durante o primeiro ano após o evento;

- (ii) % de doentes com história de acidente vascular cerebral isquémico não cardioembólico que realiza antiagregação com ácido acetilsalicílico, triflusal, clopidogrel ou ácido acetilsalicílico + dipiridamol;
- (iii) custo médio com antiagregantes faturados por utilizador.

III – FUNDAMENTAÇÃO

Os antiagregantes plaquetários tornaram-se numa importante ferramenta para prevenir acidentes cardiovasculares desde a descoberta de que a toma diária de uma dose baixa de ácido acetilsalicílico pode reduzir o risco de enfarte agudo do miocárdio.

O uso do clopidogrel e da combinação dipiridamol-ácido acetilsalicílico tem aumentado nos anos mais recentes. A este propósito, colocam-se as seguintes questões: qual a eficácia e a segurança destes medicamentos comparativamente ao ácido acetilsalicílico? Sendo o seu custo superior ao do ácido acetilsalicílico, quando é que se justifica usar estes medicamentos diariamente?

Vários ensaios clínicos aleatorizados e controlados de grande dimensão avaliaram os vários regimes com antiagregantes plaquetários, produzindo resultados muito variáveis conforme a situação clínica.

Os estudos mais importantes com implicações para a prática clínica são revistos em seguida.

1. Síndrome coronária aguda e doentes submetidos a intervenções coronárias

1.1. Síndromes Coronárias Agudas (SCA)

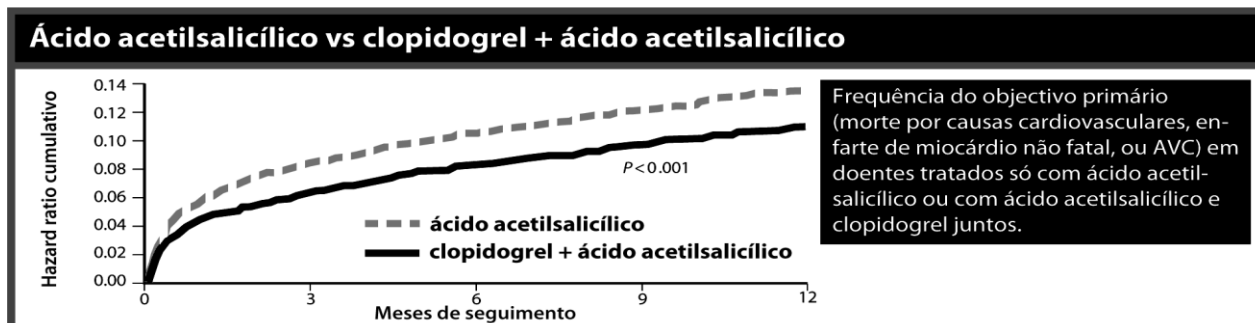
Após um evento cardíaco agudo, a Sociedade Europeia de Cardiologia, o *American College of Chest Physicians* e a *American Heart Association* recomendam que o tratamento com antiagregantes plaquetários seja iniciado tão cedo quanto possível.^{30,31,32}

Os ensaios clínicos CURE, COMMIT e CLARITY mostraram que a combinação de clopidogrel e ácido acetilsalicílico é mais eficaz que o ácido acetilsalicílico isolado, em doentes com angina instável ou que tiveram um enfarte do miocárdio, quer com elevação do segmento ST quer sem elevação do segmento ST.^{1,2,3}

A combinação do ácido acetilsalicílico com o clopidogrel não parece aumentar o risco de hemorragia a curto prazo, mas a longo prazo todos os ensaios verificaram um aumento substancial do risco de hemorragia com esta terapia dupla;⁴ portanto, a combinação deve ser usada com precaução em doentes para os quais os benefícios com esta terapia não são claramente superiores aos riscos.

Figura 1

Ácido acetilsalicílico vs. clopidogrel + ácido acetilsalicílico em SCA sem elevação do segmento ST no ensaio CURE.



Adaptado de Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001;345:494-502. Copyright © 2009 Massachusetts Medical Society. Todos os direitos reservados.

1.2. Intervenção Coronária Percutânea

A terapia antiagregante plaquetária dupla com clopidogrel e ácido acetilsalicílico é o tratamento habitual para doentes submetidos a intervenção coronária percutânea.

Ainda não foi bem estabelecido até quando se deve manter a dupla antiagregação, embora, habitualmente, se recomende até 12 meses.⁵

Em doentes com síndrome coronária aguda ou intervenção coronária percutânea, existe evidência para usar clopidogrel + ácido acetilsalicílico durante pelo menos 1 ano.

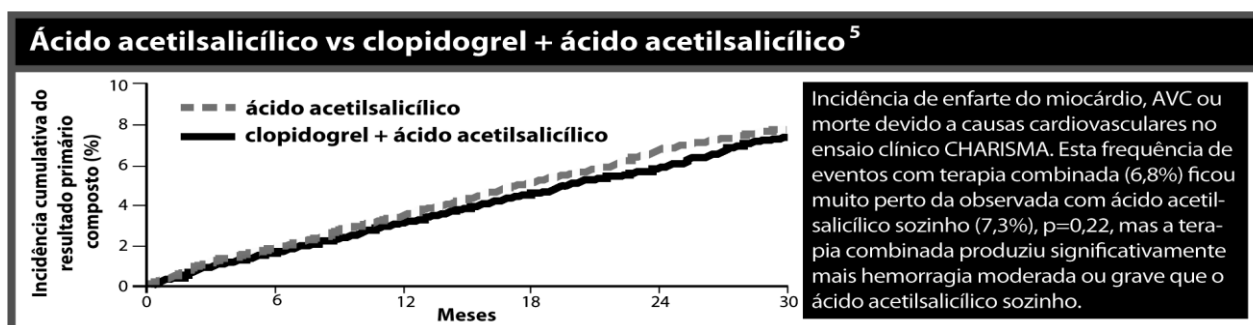
2. Angina de peito e doentes estabilizados após enfarte agudo do miocárdio (doença coronária estável)

O valor da dupla antiagregação é menos claro para doentes com doença coronária arterial estável, incluindo aqueles com angina estável e história clínica de enfarte do miocárdio.

No ensaio clínico CHARISMA,⁶ com doentes com doença coronária sintomática, incluindo aqueles com angina estável ou história clínica de enfarte de miocárdio ou múltiplos fatores de risco, a combinação do clopidogrel com ácido acetilsalicílico produziu efeitos vasculares equivalentes aos observados com o ácido acetilsalicílico isolado.

O subgrupo de doentes com doença vascular sintomática evidenciou um ligeiro benefício com a dupla terapia em vez de ácido acetilsalicílico isolado. Todavia, este resultado encontrava-se no limite inferior da significância estatística. Assim e uma vez que houve uma frequência mais alta de hemorragia nestes doentes (figura 2), estes resultados têm que ser interpretados com precaução.

Figura 2
Ácido acetilsalicílico vs. clopidogrel + ácido acetilsalicílico no ensaio clínico CHARISMA



Adaptado da Figura 1 em Bhatt DL, et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med.* Apr 20 2006; 354(16):1706-1717.

O estudo clínico CAPRIE encontrou, apenas, uma diferença mínima entre o ácido acetilsalicílico e o clopidogrel em doentes com enfarte do miocárdio recente, mas não agudo.^{7,8}

No entanto, alguns subgrupos de doentes no estudo CAPRIE pareceram beneficiar mais do clopidogrel do que do ácido acetilsalicílico, embora muitos destes subgrupos tenham sido definidos depois do estudo ser completado. Uma análise de subgrupos deste tipo deve ser considerada geradora de hipóteses e não definitiva. No entanto, não existe literatura subsequente que tenha esclarecido esta questão. Assim, apesar das dúvidas referidas, o clopidogrel opcionalmente pode ser uma escolha nos doentes que tenham uma história clínica de doença coronária, acidente vascular cerebral, acidente isquémico transitório (AIT) e qualquer um dos seguintes problemas: cirurgia de *bypass*, episódios implicando múltiplos territórios vasculares, dois ou mais episódios isquémicos e diabetes.⁹

Há muito pouca evidência que sustente o uso por rotina do clopidogrel para os doentes que sofreram um enfarte do miocárdio que não seja recente.⁸

Na maioria dos doentes com doença coronária arterial estável deve usar-se o ácido acetilsalicílico.

3. Acidente vascular cerebral (AVC) e acidente isquémico transitório (AIT)

A *European Stroke Organization*, a *American Heart Association* e a *American Stroke Association* recomendam que no contexto de um AVC isquémico ou um AIT o ácido acetilsalicílico seja iniciado nas primeiras 48 horas e que outros antiagregantes plaquetários não sejam utilizados na fase aguda.^{33,34} O resumo das características do medicamento do clopidogrel refere que este não pode ser recomendado durante os primeiros sete dias após a fase aguda de um AVC isquémico devido à inexistência de dados.³⁵ Caso seja realizada ou esteja planeada terapêutica trombolítica, não devem ser administrados antiagregantes plaquetários nas 24 horas seguintes.^{33,34}

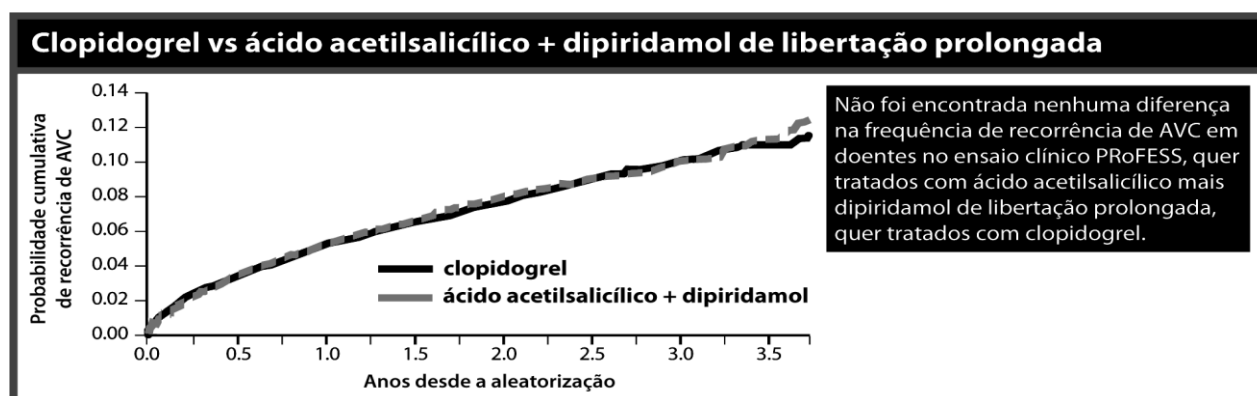
Para doentes que tiveram um AVC ou um AIT, vários estudos clínicos compararam o ácido acetilsalicílico e o clopidogrel isolados com combinações de ácido acetilsalicílico-clopidogrel ou de ácido acetilsalicílico-dipiridamol.^{6,10-19}

Resumem-se, em seguida, os resultados desses estudos:

Tabela 1
Antiagregantes plaquetários na prevenção de AVC

Terapia dupla com:	EFICÁCIA	HEMORRAGIA	Comparada com:
Ácido acetilsalicílico mais clopidogrel	Igual a	Mais que	Ácido acetilsalicílico isolado
	Igual a	Mais que	Clopidogrel isolado
Ácido acetilsalicílico mais dipiridamol	Melhor que	Igual a	Ácido acetilsalicílico isolado
	Igual a	Mais que	Clopidogrel isolado

Figura 3
Clopidogrel vs. ácido acetilsalicílico-dipiridamol de libertação prolongada na prevenção de AVC



Adaptado de Sacco RL, Diener HC, Yusuf S, et al. Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke. *N Engl J Med* 2008; 359: 1238-51. Copyright © 2009 Massachusetts Medical Society. Todos os direitos reservados.

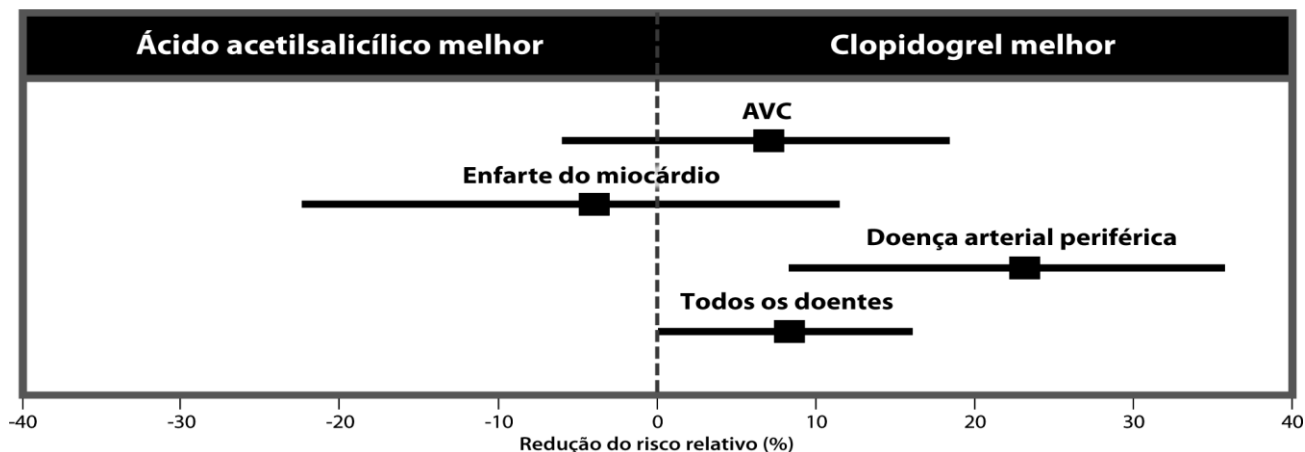
Em doentes com um acidente vascular cerebral isquémico ou acidente isquémico transitório qualquer das quatro opções de antiagregação (AAS, triflusal, AAS+dipiridamol, clopidogrel) são válidas. A adição do ácido acetilsalicílico ao clopidogrel aumenta o risco de hemorragia e não é recomendada de rotina na prevenção secundária após acidente vascular isquémico ou acidente isquémico transitório (*Nível de evidência A, Grau de recomendação III*).

4. Doença arterial periférica

O ensaio clínico CAPRIE indicou que o clopidogrel é mais eficaz que o ácido acetilsalicílico para doentes com doença arterial periférica grave.⁷

No entanto, o ensaio clínico CHARISMA que comparou a combinação ácido acetilsalicílico-clopidogrel nestes doentes conclui que não era melhor que o ácido acetilsalicílico isolado.⁶

Figura 4
Clopidogrel vs. Ácido acetilsalicílico para afeções vasculares no ensaio clínico CAPRIE



Adaptado de A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet* 1996; 348:1329-39.

A Sociedade Europeia de Cardiologia, a American Heart Association, a American College of Cardiology Foundation e o American College of Chest Physicians recomendam a utilização de ácido acetilsalicílico ou clopidogrel na doença arterial periférica.²⁰⁻²²

5. Prevenção primária da doença cardiovascular

Numa revisão sistemática de seis ensaios, que incluiu 95000 indivíduos, o ácido acetilsalicílico *versus* controlo foi analisado a longo prazo na prevenção primária em indivíduos sem manifestação cardiovascular ou doença vascular cerebral.²⁵ Foi observada uma redução de risco de 0,57% para 0,51% por ano de eventos vasculares graves.

Esta pequena redução absoluta (apenas 0,07% por ano) representa uma redução proporcional de 12% (*rate ratio* [RR] 0,88 [95% IC 0,82–0,94], $p=0,0001$) e foi devida principalmente a uma redução do enfarte do miocárdio não fatal. Ocorreu um ligeiro aumento do acidente vascular cerebral hemorrágico e uma redução do acidente vascular cerebral isquémico. No balanço total dos acidentes vasculares cerebrais não se registou uma diferença estatisticamente significativa. As hemorragias gastrointestinais e extracranianas aumentaram 0,03% por ano. O risco de mortalidade vascular não foi alterado pelo tratamento com o ácido acetilsalicílico. Deste modo, a Sociedade Europeia de Cardiologia e mais oito outras sociedades europeias consideram que o ácido acetilsalicílico não pode ser recomendado na prevenção primária devido ao aumento do risco de hemorragia grave.²³

6. Ocorrência de evento cardiovascular sob tratamento antiagregante

Algumas pessoas a fazer antiagregantes plaquetários poderão sofrer eventos cardiovasculares mesmo enquanto fazem tratamento. Isto acontece porque a eficácia do tratamento com estes fármacos é inferior a 100%. Quando usados em prevenção secundária reduzem os eventos cardiovasculares não fatais em aproximadamente um quarto e os eventos fatais em aproximadamente um sexto.²⁷ Alguns autores têm proposto a existência de fenómenos de

resistência ao ácido acetilsalicílico ou ao clopidogrel, sugerindo diversos testes laboratoriais para os avaliar. Contudo, os resultados destes testes apresentam pouca correlação entre si e o seu significado clínico é incerto.^{27,28,29} Uma pessoa que sofra um evento cardiovascular enquanto sob terapêutica com antiagregantes plaquetários deve ser considerada de risco mais elevado para eventos subsequentes.²⁷ No entanto, não existe evidência para recomendar o aumento da dose do antiagregante em uso ou para mudar o antiagregante.

7. Quando interromper temporariamente a antiagregação plaquetária

Para além das situações referidas no resumo das características de cada um dos medicamentos, a antiagregação plaquetária deve ser suspensa temporariamente nas circunstâncias em que os riscos são superior aos benefícios (tabela 4).^{36,37}

A interrupção do tratamento com antiagregantes plaquetários deve ter lugar 5 a 7 dias antes do procedimento a realizar, mas os efeitos dos antiagregantes só desaparecem completamente 7 a 10 dias após a interrupção.^{36,37} O tratamento com ácido acetilsalicílico ou triflusal pode, em geral, ser retomado 24 h após o procedimento.^{37,39} O tratamento com clopidogrel demora 5 a 10 dias a atingir o efeito máximo, pelo que pode ser retomado mais cedo.³⁷ Nas pessoas com risco cardiovascular elevado pode ser feita uma dose de carga de clopidogrel (300 a 600 mg) para obter um efeito mais precoce.³⁷

Tabela 4
Utilização de antiagregantes plaquetários em procedimentos invasivos.

Risco hemorrágico do procedimento	Procedimento	Risco cardiovascular	
		Baixo	Elevado*
Baixo	Endoscopia digestiva alta ou colonoscopia com ou sem biópsia	Manter	Manter
	Ecografia endoscópica sem biópsia	Manter	Manter
	Polipectomia do cólon (<1cm)	Depende do fármaco**	Depende do fármaco**
	Colangiopancreatografia retrógrada endoscópica sem esfincterectomia	Manter	Manter
	Tratamento dentário	Manter	Manter
	Cirurgia oral minor	Manter	Manter
	Cirurgia dermatológica	Manter	Manter
	Cirurgia oftalmológica cataratas	Manter	Manter
Elevado	Polipectomia do cólon (>1cm)	Depende do fármaco**	Depende do fármaco**
	Ecografia endoscópica com biópsia	Interromper	Interromper
	Esfincterectomia endoscópica	Interromper	Interromper
	Laqueação de varizes esofágicas	Depende do fármaco**	Depende do fármaco**
	Cirurgia não cardíaca	Interromper	Depende do fármaco**
	Cirurgia cardíaca	Depende do fármaco**	Depende do fármaco**

* Nas pessoas que colocaram um *stent* não medicado há menos de 6 semanas e nas pessoas que colocaram um *stent* medicado há menos de 6 meses o procedimento deve ser adiado; se tal não for possível, deve ser mantida a antiagregação dupla.

** Manter ácido acetilsalicílico ou triflusal, interromper clopidogrel (isolado ou em associação a ácido acetilsalicílico) ou ácido acetilsalicílico + dipiridamol; nos doentes de risco elevado, considerar substituir temporariamente clopidogrel ou ácido acetilsalicílico + dipiridamol por ácido acetilsalicílico.

8. Interações clopidogrel – Inibidores da bomba de prótons (IBP)

Os estudos farmacocinéticos e farmacodinâmicos, sugerem que uso concomitante de clopidogrel e de um IBP reduz a antiagregação. A maior evidência para esta interação tem sido encontrada com o omeprazol. Não está provado que as alterações dos marcadores plaquetários observadas possam ter significado clínico. Várias revisões sistemáticas analisaram os efeitos da administração concomitante de clopidogrel e dos IBP. Estas mostraram heterogeneidade entre os resultados nos estudos observacionais e ausência de interação nos ensaios aleatorizados e controlados.^{38,26} Embora os estudos clínicos atuais sugiram que não existe uma interação clinicamente significativa entre o clopidogrel e os IBP, esta não pode ser excluída atendendo à plausibilidade biológica. Até que ensaios aleatorizados de grande dimensão possam estar disponíveis recomenda-se parcimónia na associação destes fármacos. Nos doentes com risco gastrointestinal mais baixo, os antagonistas dos recetores H₂ (com exceção da cimetidina, por ser metabolizada pelo mesmo citocromo que o clopidogrel) podem ser uma alternativa.²⁴

V – APOIO CIENTÍFICO

A. Este material foi produzido por Niteesh K. Choudhry, M.D., Ph.D., Professor Assistente de Medicina na *Harvard Medical School*, com aconselhamento de Michael A. Fischer, M.D., M.S., Professor Assistente de Medicina, *Harvard Medical School*; Leslie Jackowski, B.Sc.(Hon)., MBBS, Investigador da *Harvard University*, William H. Shrank, M.D., M.S.H.S., Professor Assistente de Medicina na *Harvard Medical School*. Editor da Série: Jerry Avorn, M.D., Professor de Medicina na *Harvard Medical School*. Os Drs. Avorn, Choudhry, Fischer, and Shrank são todos médicos no *Brigham and Women's Hospital* em Boston. Nenhum dos autores recebe qualquer compensação financeira de companhias farmacêuticas.

Este material foi originalmente produzido em Inglês para o *Independent Drug Information Service (iDiS)*, financiado pelo *PACE Program do Department of Aging da Commonwealth da Pennsylvania*. Este programa é fornecido pela *Alosa Foundation* e não está associado de qualquer forma com quaisquer companhias farmacêuticas.

Estas são apenas recomendações gerais; as decisões clínicas específicas devem ser tomadas pelo médico assistente, baseadas na situação clínica individual de cada doente.

©2009 *The Alosa Foundation*, todos os direitos reservados. novembro 2009. Usado com permissão.

Adaptado em fevereiro de 2011.

Dados Independentes Sobre Medicamentos

A presente Norma emana da orientação terapêutica produzida pelo *Independent Drug Information Service*, que é responsável pela pesquisa bibliográfica e síntese de evidência. O conteúdo foi traduzido e adaptado para a realidade portuguesa, por um grupo de trabalho da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Nova de Lisboa (Professores Doutores Emília Monteiro, Isabel Santos, Pedro Caetano e Drs. Daniel Pinto e Bruno Heleno) com a colaboração de clínicos de centros de saúde portugueses, por solicitação da Direção-Geral da Saúde. Esse documento adaptado constitui o capítulo “Fundamentação” da presente Norma. De entre as orientações presentes no capítulo “Fundamentação” as que são sustentadas pelo nível de evidência mais robusto foram convertidas a norma.

- B. Foram subscritas declarações de interesse de todos os peritos envolvidos na elaboração da presente Norma.
- C. A presente Norma tomou em consideração os contributos sustentados cientificamente, recebidos durante o período de discussão pública, foi sujeita a uma avaliação científica e a uma contextualização em termos de custo-efetividade, quer por parte do Departamento da Qualidade na Saúde quer pela Comissão Científica para as Boas Práticas Clínicas, criada por Despacho n.º 12422/2011, do Secretário de Estado Adjunto do Ministro da Saúde, de 8 de setembro, publicado no Diário da República, 2.ª série, n.º 181, de 20 de setembro de 2011 e alterada pelo Despacho n.º 7584/2012, do Secretário de Estado Adjunto do Ministro da Saúde, de 23 de maio, publicado no Diário da República, 2.ª série, n.º 107, de 1 de junho de 2012., que procedeu à sua validação científica final.
- D. A avaliação científica feita pelo Departamento da Qualidade na Saúde teve o apoio científico do Professor Doutor Henrique Luz Rodrigues, responsável pela supervisão e revisão científica das Normas Clínicas.

VI – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001; 345:494-502.
2. Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, et al. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;366:1607-21.
3. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, et al. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2005; 352:1179-89.
4. Bowry AD, Brookhart MA, Choudhry NK. Meta-analysis of the efficacy and safety of clopidogrel plus aspirin as compared to antiplatelet monotherapy for the prevention of vascular events. *Am J Cardiol* 2008; 101:960-6.
5. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT, 3rd, et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288:2411-20.
6. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006; 354:1706-17.
7. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet* 1996; 348: 1329-39.
8. Schleinitz MD, Weiss JP, Owens DK. Clopidogrel versus aspirin for secondary prophylaxis of vascular events: a cost-effectiveness analysis. *Am J Med* 2004;116:797-806.
9. Hirsh J, Bhatt DL. Comparative benefits of clopidogrel and aspirin in high-risk patient populations: lessons from the CAPRIE and CURE studies. *Arch Intern Med* 2004; 164:2106-10.
10. Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, 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; 364:331-7.
11. Diener HC, Cunha L, Forbes C, et al. European Stroke Prevention Study. 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci* 1996; 143:1-13.
12. Halkes PH, van Gijn J, Kappelle LJ, Koudstaal PJ, Algra A. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 367:1665-73.
13. Sacco RL, Diener HC, Yusuf S, et al. Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke. *N Engl J Med* 2008; 359:1238-51.

14. Furie KL, Kasner SE, Adams RJ, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2011; 42:227-76.
15. Lindsay MP, Gubitz G, Bayley M, et al. Canadian Best Practice Recommendations for Stroke Care (Update 2010). On behalf of the Canadian Stroke Strategy Best Practices and Standards Writing Group. 2010; Ottawa, Ontario Canada: Canadian Stroke Network. Disponível em: <http://www.strokebestpractices.ca/>
16. Ringleb PA, Bousser MG, Ford G, et al. European Stroke Organisation. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovasc Dis* 2008; 25:457-507.
17. Clinical Knowledge Summaries. Stroke and transient ischaemic attack – Management - What antithrombotic treatment is recommended for someone who has had a stroke or TIA? National Health Service Evidence. Disponível em: http://www.cks.nhs.uk/stroke_and_tia/management/detailed_answers/stroke_tia_long_term_care_and_support/secondary_prevention_drug_treatments/antithrombotic_treatment
18. National Institute for Health and Clinical Excellence. NICE technology appraisal guidance 210 Clopidogrel and modified-release dipyridamole for the prevention of occlusive vascular events (review of technology appraisal guidance 90) National Institute for Health and Clinical Excellence. Disponível em: www.nice.org.uk/guidance/TA210
19. National Stroke Foundation. Clinical Guidelines for Stroke Management 2010. Melbourne, Australia. Disponível em: http://www.strokefoundation.com.au/component/option,com_docman/task,doc_download/gid,330/Itemid,174/ [acedido a 15-01-2012].
20. European Stroke Organisation; Tendera M, Aboyans V, Bartelink ML, et al. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries: the Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011; 32:2851-906.
21. Smith SC Jr, Benjamin EJ, Bonow RO, et al. AHA/ACCF secondary prevention and risk reduction therapy for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2011 update: a guideline from the American Heart Association and American College of Cardiology Foundation endorsed by the World Heart Federation and the Preventive Cardiovascular Nurses Association. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58:2432-46.
22. Alonso-Coello P, Bellmunt S, McGorrian C, 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. *Chest* 2012; 141(2 Suppl): e669S-90S.
23. Perk J, De Backer G, Gohlke H, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012) The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts) *Eur Heart J* 2012; 33: 1635-701
24. Abraham NS, Hlatky MA, Antman EM, et al; ACCF/ACG/AHA. ACCF/ACG/AHA 2010 Expert Consensus Document on the concomitant use of proton pump inhibitors and thienopyridines: a focused update of the ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. *Circulation* 2010; 122: 2619-33.
25. Baigent C, Blackwell L, Collins R, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009; 373:1849-60.
26. Focks JJ, Brouwer MA, van Oijen MG, et al. Concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors: impact on platelet function and clinical outcome - a systematic review. *Heart* 2013; 99:520-7.
27. Hennekens CH, Cutlip D, Zehnder JL. Nonresponse and resistance to aspirin and clopidogrel. In: UpToDate, Basow, DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2011.
28. Beigel R, Hod H, Fefer P, et al. Relation of aspirin failure to clinical outcome and to platelet response to aspirin in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2011; 107:339-42.

29. Grosser T, Fries S, Lawson JA, et al. Drug resistance and pseudoresistance: an unintended consequence of enteric coating aspirin. *Circulation* 2013; 127:377-85.
30. Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC), Steg PG, James SK, Atar D, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2012; 33:2569-619.
31. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011; 32:2999-3054.
32. 2012 Writing Committee Members, Jneid H, Anderson JL, Wright RS, et al. 2012 ACCF/AHA focused update of the guideline for the management of patients with unstable angina/Non-ST-elevation myocardial infarction (updating the 2007 guideline and replacing the 2011 focused update): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation* 2012; 126:875-910.
33. European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee; ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovasc Dis* 2008; 25: 457-507.
34. Adams HP Jr, del Zoppo G, Alberts MJ, et al; American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council; American Heart Association/American Stroke Association Clinical Cardiology Council; American Heart Association/American Stroke Association Cardiovascular Radiology and Intervention Council; Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Working Group; Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Group. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups: The American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists. *Circulation* 2007 22;115:e478-534.
35. Sanofi Pharma Bristol-Myers Squibb SNC. Plavix - resumo das características do medicamento. Disponível em: http://www.emea.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000174/WC500042189.pdf [acedido a 25-03-2012].
36. Boustière C, Veitch A, Vanbiervliet G, et al; European Society of Gastrointestinal Endoscopy. Endoscopy and antiplatelet agents. European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy* 2011; 43:445-61.
37. Douketis JD, Spyropoulos AC, Spencer FA, et al; American College of Chest Physicians. Perioperative management of antithrombotic therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141(2 Suppl):e326S-50S.
38. Kwok CS, Jeevanantham V, Dawn B, Loke YK. No consistent evidence of differential cardiovascular risk amongst proton-pump inhibitors when used with clopidogrel: Meta-analysis. *Int J Cardiol* 2012 Mar 29.
39. Costa J, Ferro JM, Matias-Guiu J, et al. Triflusal for preventing serious vascular events in people at high risk. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 3. Art. No.: CD004296. DOI: 10.1002/14651858.CD004296.pub2.

NORMA

DA DIREÇÃO-GERAL DA SAÚDE



Referências adicionais documentando estas recomendações são fornecidas no documento de evidência em Inglês que acompanha este material:

[http://www.rxfacts.org/pdf/Antiplatelet%20evidence%20document%20FINAL%20120109%20\(1\).pdf](http://www.rxfacts.org/pdf/Antiplatelet%20evidence%20document%20FINAL%20120109%20(1).pdf)

Francisco George
Diretor-Geral da Saúde

VII - ANEXO

Quadro I
Tratamento recomendado por indicação terapêutica

Indicação terapêutica	Tratamento Recomendado	Evidencia
Síndromes coronárias agudas	CLOPIDOGREL + ÁCIDO ACETILSALICÍLICO durante 1 ano. Pouca evidência para continuar a antiagregação dupla para além de 1 ano.	CURE, COMMIT, CLARITY, CHARISMA, CAPRIE
Enfarte do miocárdio há ≥ 1 ano	ÁCIDO ACETILSALICÍLICO (o CLOPIDOGREL pode ser uma opção alternativa em alguns doentes*)	CHARISMA, CAPRIE
Angina estável	ÁCIDO ACETILSALICÍLICO	Antiplatelet Trialists Collaboration CHARISMA
Intervenção coronária percutânea	CLOPIDOGREL + ÁCIDO ACETILSALICÍLICO durante pelo menos 1 ano.	CREDO
AVC isquémico cardioembólico/AIT	ÁCIDO ACETILSALICÍLICO ou TRIFLUSAL ou CLOPIDOGREL** ou ÁCIDO ACETILSALICÍLICO + DIPIRIDAMOL	MATCH, CHARISMA, ESPS2, ESPRIT, PROFESS
Doença arterial periférica	ÁCIDO ACETILSALICÍLICO ou CLOPIDOGREL	CHARISMA, CAPRIE

* Não existe comprovação definitiva, mas poderá existir vantagem do clopidogrel nos doentes que têm história clínica de doença coronária, AVC, ou isquémia transitória, mais qualquer das seguintes situações: cirurgia de *bypass*, episódios que envolvam múltiplos sítios vasculares, dois ou mais episódios isquémicos e diabetes (ver detalhes no texto).

** O clopidogrel não tem indicação aprovada para utilização após um AIT, apesar de haver alguma evidência para o seu uso (ver detalhes no texto).