



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**



JOÃO LUIS XAVIER DE PONTES

**AVALIAÇÃO DO RISCO DA ASSOCIAÇÃO DE
CLOPIDOGREL E INIBIDORES DE BOMBA DE PRÓTONS:
UMA REVISÃO DE LITERATURA**

JOÃO PESSOA – PB

2018

JOÃO LUIS XAVIER DE PONTES

**AVALIAÇÃO DO RISCO DA ASSOCIAÇÃO DE CLOPIDOGREL E
INIBIDORES DE BOMBA DE PRÓTONS: UMA REVISÃO DE
LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Coordenação do Curso de Graduação em Farmácia, do Centro de Ciências da Saúde, da Universidade Federal da Paraíba como parte dos requisitos para obtenção do grau de Bacharel em Farmácia.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Isabele Beserra Santos Gomes

JOÃO PESSOA-PB

2018

Catálogo na publicação
Seção de Catalogação e Classificação

P813a Pontes, Joao Luis Xavier de.

AVALIAÇÃO DO RISCO DA ASSOCIAÇÃO DE CLOPIDOGREL E
INIBIDORES DE BOMBA DE PRÓTONS: UMA REVISÃO DE
LITERATURA / Joao Luis Xavier de Pontes. - João Pessoa,
2018.

39 f. : il.

Orientação: Isabele Beserra Santos Gomes.
Monografia (Graduação) - UFPB/CCS.

1. Clopidogrel. 2. Inibidores da Bomba de Prótons. 3.
Segurança. I. Gomes, Isabele Beserra Santos. II. Título.

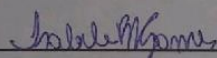
UFPB/BC

JOÃO LUIS XAVIER DE PONTES

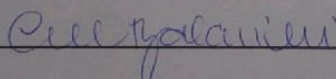
**AVALIAÇÃO DO RISCO DA ASSOCIAÇÃO DE CLOPIDOGREL E
INIBIDORES DE BOMBA DE PRÓTONS: UMA REVISÃO DE
LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Coordenação do
Curso de Graduação em Farmácia,
do Centro de Ciências da Saúde, da
Universidade Federal da Paraíba,
como parte dos requisitos para
obtenção do grau de Bacharel em
Farmácia.

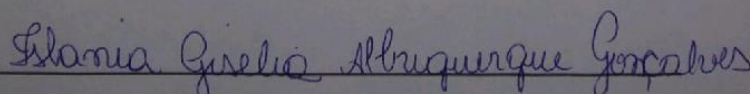
Aprovado em 24 de outubro de 2018.



Prof^ª. Dr^ª. Isabele Beserra Santos Gomes
Universidade Federal da Paraíba- UFPB/CCS/DCF



Prof^ª. Dr^ª. Camille de Moura Balarini
Universidade Federal da Paraíba – UFPB/CCS/DFP



Prof^ª. Dr^ª. Islania Giselia Albuquerque Gonçalves
Universidade Federal da Paraíba – UFPB/CCS/DCF

Dedico este trabalho primeiramente a Deus, por ser essencial em minha vida, autor de meu destino, meu guia, socorro presente na hora da angústia, ao meu pai Marinaldo, minha mãe Francisca e aos meus irmãos, Jefferson e Jannerson.

AGRADECIMENTOS

A Deus, primeiramente, por sempre está me abençoando e dando força, fé e coragem para persistir diante de todas as dificuldades que surgem, por me permitir a realização de um sonho e por ter sempre colocado anjos no meu caminho para me proteger e livrar de todo o mal.

A Nossa Senhora, nossa mãezinha, que sempre é uma forte intercessora junto ao Pai, com proteção de seu manto sagrado e bênçãos para mim e minha família.

Aos meus pais, Marinaldo e Francisca, por toda a dedicação, confiança e amor que sempre me deram e por me permitirem chegar onde estou hoje. Aos meus irmãos, Jefferson e Jannerson, por todo cuidado e companheirismo durante toda essa jornada. Os meus bens mais preciosos, amor incondicional. Sem vocês nada disso teria acontecido. E a toda minha Família que não mediram esforços para que eu terminasse o curso.

À turma Prof. Dr. Felipe Queiroga Sarmiento Guerra, por me proporcionar momentos maravilhosos durante a graduação e construir amizades verdadeiras em especial aos meus amigos, que sempre estivemos juntos nesta caminhada, se ajudando mutuamente, Breno Costa, Aline Mirely, Juliany Santiago, Ana Carolina, Alana Costa, Camyla Andrade, Jociano Lins, Tainá Myra, Ana Luiza, Ramon Leal e todos os outros que tiveram sua contribuição na minha construção, os quais levarei para vida.

Aos meus amigos, Donylla Paiva, Marcela Marinho, Eduarda Oliveira, Ana Luiza e Joanda, que mesmo com a distância, se fizeram presente em todos os momentos, sempre me apoiando, me encorajado e incentivando.

A minha orientadora Prof^a Dra. Isabele Beserra Santos Gomes, por ter chegado com ideias maravilhosas, quando me encontrava sem orientador e já desanimado da busca por um, principalmente, por todo o incentivo, apoio, ensinamentos e aprendizagem adquiridos.

À banca composta pelas professoras Dra. Islania Giselia Albuquerque Gonçalves e Dra. Camille de Moura Balarini por terem aceitado o convite para serem os membros avaliadores.

E a todos os demais amigos e familiares que diretamente ou indiretamente contribuíram para a realização desse trabalho, me apoiando e torcendo pelas minhas conquistas.

O meu muito Obrigado!

“Preferi a sabedoria aos cetros e tronos e, em comparação com ela, julguei sem valor a riqueza; a ela não igualei nenhuma pedra preciosa, pois, a seu lado, todo o ouro do mundo é um punhado de areia e, diante dela, a prata será como a lama.”

(Sb. 7, 8-9).

RESUMO

PONTES, João Luis Xavier de. AVALIAÇÃO DO RISCO DA ASSOCIAÇÃO DE CLOPIDOGREL E INIBIDORES DE BOMBA DE PRÓTONS: UMA REVISÃO DE LITERATURA. Coordenação do Curso de Farmácia, Trabalho de Conclusão de Curso, CCS/UFPB (2018).

As doenças cardiovasculares afetam o sistema circulatório, causando distúrbios no coração e em vasos sanguíneos, sendo as principais causas de morbimortalidade no mundo. A dislipidemia é o seu principal fator de risco, principalmente pelas elevadas concentrações séricas de lipoproteína de baixa densidade (LDL), a qual em níveis elevados no sangue é responsável pela formação de trombos que podem obstruir uma artéria coronária levando ao infarto agudo do miocárdio (IAM). Para tratamento inicial do IAM, temos o uso de fibrinolíticos e anticoagulantes, os quais destroem ou impedem a formação de trombos, os responsáveis pela obstrução de vasos e por causar o IAM. Mas a intervenção coronária percutânea (ICP) é o tratamento mais eficiente. O clopidogrel por ser um fármaco que inibe a agregação plaquetária é usado após ICP em dupla associação com o ácido acetilsalicílico (AAS), com a intenção de prevenir novos trombos. Muitos dos usuários deste medicamento são pacientes com doenças crônicas não transmissíveis e fazem uso de polifarmácia havendo, em muitos casos, a necessidade de uso de protetores gástricos. Por isso os inibidores de bomba de prótons (IBP) são frequentemente prescritos para esses pacientes, como forma de prevenir lesões gastrointestinais. Em 2009, agências reguladoras, como o órgão americano *Food and Drug Administration* (FDA), apontaram os riscos dessa interação de clopidogrel com os IBPs, especialmente o omeprazol. Isto decorre do fato dos dois medicamentos terem uma via de metabolização comum, o que pode levar ao prejuízo na ação do clopidogrel. Desde então, ainda existem controvérsias sobre a terapia de associação desses dois fármacos. Esta revisão tem como objetivo reunir informações técnico-científicas, sobre a segurança na terapia de associação do clopidogrel com IBPs e os mecanismos nela envolvidos com seus possíveis riscos, visando contribuir na diminuição deles em futuras prescrições com tal associação. A revisão foi realizada através da busca nas bases de dados eletrônicas, nacionais e internacionais, contendo as palavras chaves que remetam ao tema, selecionando estudos dos últimos cinco anos. A maioria dos estudos confirmou o risco entre a associação do clopidogrel com os IBPs, os quais destacaram o risco de eventos cardíacos adversos, a reatividade plaquetária, a trombose de *stent*, o IAM após o suporte a ICP, o que ocasionou as reinternações devido a esta associação. Existem alternativas terapêuticas, como a troca do clopidogrel ou do IBP, respectivamente, pelo prasugrel ou rabeprazol, medicamentos que diminuiriam os riscos ao paciente. Essa revisão deverá favorecer uma reflexão alargada sobre o uso e abuso da utilização desta associação e contribuir para a racionalização da sua prescrição.

Palavras-chave: Clopidogrel; Inibidores da Bomba de Prótons; Segurança.

ABSTRACT

PONTES, João Luis Xavier de. EVALUATION OF THE RISK OF THE CLOPIDOGREL ASSOCIATION AND PROTON PUMP INHIBITORS: A LITERATURE REVIEW. 2018.

Cardiovascular diseases affect the circulatory system, causing disorders in the heart and in blood vessels, being the main cause of morbimortality in the world. Dyslipidemia is its main risk factor, mainly due to the high serum concentrations of low density lipoprotein (LDL), which in high blood levels is responsible for the formation of thrombi that can obstruct a coronary artery leading to acute myocardial infarction. For its initial treatment, there is the use of fibrinolytics and anticoagulants, which destroy or prevent the formation of thrombi, those responsible for vessel obstruction and for causing AMI. However percutaneous coronary intervention (PCI) is the most efficient treatment. Clopidogrel is used after PCI in double association with Acetylsalicylic Acid (ASA), because it is a drug that inhibits platelet aggregation with the intention of preventing new thrombi. Many of the users of this drug are patients with chronic non-transmissible diseases and use polypharmacy, in many cases the need for gastric shields. Therefore, proton pump inhibitors (PPIs) are often prescribed for these patients as a way to prevent gastrointestinal lesions. In 2009, regulatory agencies, such as the US Food and Drug Administration (FDA), pointed out the risks of this interaction of clopidogrel with PPIs, especially omeprazole. This is due to the fact that the two drugs have a common metabolizing pathway, which can lead to impairment in the action of clopidogrel. Since then, there is still controversy over the combination therapy of these two drugs. This review aims to gather technical and scientific information on the safety of clopidogrel combination therapy with PPIs and the mechanisms involved in its association with its possible risks, in order to contribute to their reduction in future prescriptions with such association. These were carried out through the search of electronic databases, national and international, containing the key words that refer to the theme, selecting studies from the last five years. The studies evaluated, and confirmed the risk between the association of clopidogrel with PPIs, which highlighted the risk of adverse cardiac events, platelet reactivity, stent thrombosis, AMI after PCI and what led to rehospitalization due to this association. There are therapeutic alternatives, such as the replacement of clopidogrel or PPI, respectively, by prasugrel or rabeprazole, which would not pose a risk to the patient. This review should favor a broad reflection on the use and abuse of the use of this association and contribute to the rationalization of its prescription.

Keywords: Clopidogrel; Proton Pump Inhibitors; Security.

LISTA DE FIGURAS E TABELAS

Figura 1 – Mecanismo de Ação do AAS.....	21
Figura 2 – Mecanismo de Ação do Clopidogrel.....	23
Figura 3 – Mecanismo de Ação do Omeprazol.....	26
Figura 4 – Mecanismo de Ativação de clopidogrel via citocromo P450.....	27
Figura 5 – Mecanismo sugestivo da interação entre IBP e AAS.....	32
Figura 6 – Comparação esquemática da absorção e do metabolismo do Clopidogrel, Prasugrel e Ticagrelor.....	33
Tabela 1 – Artigos que avaliavam a associação do clopidogrel e IBP.....	28

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AAS	Ácido Acetilsalicílico
ADP	Adenosina Difosfato
AI	Angina Instável
AINE	Anti-Inflamatório Não Esteroidal
COX-1	Ciclooxigenase-1
COX-2	Ciclooxigenase-2
CYP	Citocromo P450
CYP2C19	Enzima metabolizadora de medicamentos
DCV	Doenças Cardiovasculares
DRGE	Doenças do Refluxo Gastresofágico
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FR	Fatores de Risco
IAM	Infarto Agudo do Miocárdio
IAMCSST	IAM com supradesnivelamento do segmento ST
IAMSSST	IAM sem supradesnivelamento do segmento ST
IAP	Inibição da Agregação Plaquetária
IBP	Inibidor de Bomba de Prótons
ICP	Intervenção Coronária Percutânea
LDL	Lipoproteína de Baixa Densidade
ME	Metabolizador Extenso
MF	Metabolizador Fraco
MI	Metabolizador Intermediário
P2Y ₁₂	Receptor plaquetário
PGE ₂	Prostaglandina E ₂
RENAME	Relação Nacional de Medicamentos Essenciais
SBC	Sociedade Brasileira de Cardiologia
SCA	Síndrome Coronária Aguda

SFs	<i>Stents</i> Farmacológicos
SNFs	<i>Stents</i> Não Farmacológicos
SUS	Sistema Único de saúde
TAD	Terapia Antiplaquetária Dupla
TXA ₂	Tromboxano A2

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	14
2. OBJETIVOS.....	17
2.1 Objetivo Geral.....	17
2.2 Objetivos Específicos.....	17
3. METODOLOGIA.....	18
4. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	19
4.1 Uso da Terapia Antiplaquetária Dupla e a Indicação de IBP.....	19
4.1.1 Ácido Acetilsalicílico (AAS).....	19
4.1.2 Clopidogrel.....	21
4.1.3 Indicações do IBP.....	23
4.2 Interação Farmacológica e os Riscos Associados.....	26
4.3 Alternativas Terapêuticas.....	33
5. CONCLUSÃO.....	35
6. REFERÊNCIAS.....	36

1. INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares (DCV), caracterizadas por afetarem o sistema circulatório, causando distúrbios no coração e em vasos sanguíneos, são as principais causas de morbimortalidade no mundo. A cada ano calcula-se que mais de 17 milhões de pessoas morram por alguma DCV, sendo 3/4 dessas mortes em países de baixa renda. Entre a população brasileira, as DCV, são responsáveis por pelo menos 20% das mortes causadas em pessoas com mais de 30 anos de idade (AUDI et al., 2016; MANSUR e FAVARATO, 2017).

Sendo assim, as DCV apresentam um forte impacto na qualidade de vida do indivíduo, aumentando sua permanência hospitalar. Representando assim, grande impacto na economia: seja nos sistemas de saúde como também na seguridade social (SIQUEIRA et al., 2017).

Devido a sua crescente incidência no último século, originou-se uma busca pelos fatores de risco (FR) relacionados ao seu desenvolvimento, sendo estes atualmente classificados em modificáveis ou não modificáveis. Nos fatores modificáveis, destacamos o tabagismo, sedentarismo, hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia, diabetes e obesidade; e nos não modificáveis temos idade, sexo, raça e hereditariedade. Além disso, o ritmo de vida acelerado, o consumismo e a mídia, contribuem para a pouca atividade física e o consumo de *fast foods*, dentre outros. De modo que, o indivíduo encontra-se diariamente exposto aos fatores de risco e, conseqüentemente, alvo das DCV (AUDI et al., 2016; COVATTI et al., 2016).

A dislipidemia é o principal fator de risco de DCV, principalmente quando associada à elevadas concentrações séricas de lipoproteína de baixa densidade (LDL). Os níveis de LDL em excesso na circulação participam da formação da placa de ateroma no endotélio arterial e de trombos, cuja presença na artéria coronariana reduz o lúmen do vaso, restringindo o fluxo de sangue, podendo levar a ruptura da placa formando os trombos ocasionando assim a síndrome coronária aguda (SCA) (BRUNORI et al., 2014).

Nos casos de síndrome coronária aguda destaca-se o infarto agudo do miocárdio (IAM) o qual é a primeira causa de morte no Brasil, segundo a base de dados do DATASUS, registrando cerca de 100 mil óbitos anuais. Sendo decorrente da obstrução de uma ou mais artérias coronarianas, por trombos, levando ao desequilíbrio entre oferta e consumo de oxigênio, devido fluxo sanguíneo insuficiente para o miocárdio, levando a morte celular no músculo cardíaco. Podendo ser por oclusão total de uma artéria coronária apresentando IAM com supradesnivelamento do segmento ST (IAMCSST) ou por uma oclusão parcial do vaso que pode resultar em IAM sem supradesnivelamento do segmento ST (IAMSSST) ou angina instável (AI) (FONSECA et al., 2013; BRUNORI et al., 2014; BRANDL, 2017).

Por possuir alta taxa de mortalidade, é relevante reconhecer os principais sinais e sintomas do IAM, para que o indivíduo possua auxílio e atendimento no menor tempo possível, evitando complicações. Entre os sinais e sintomas mais recorrentes encontram-se: dor torácica (dor súbita sobre o esterno, constante e constrictiva); dor esta com possível irradiação para várias partes do corpo, como ombro, pescoço, mandíbula, costas, braços, especialmente face interna do braço esquerdo; sendo reproduzida pelo esforço e estresse emocional (DATASUS, 2014; BRANDL, 2017).

Como tratamento inicial, temos o uso de fibrinolíticos e anticoagulantes, os quais destroem ou impedem a formação de trombos, os responsáveis pela obstrução de vasos e por causar o IAM. Mas a intervenção coronária percutânea (ICP) é o tratamento mais eficiente, pois a angioplastia é um procedimento cirúrgico invasivo o qual envolve a dilatação mecânica do vaso obstruído por meio de um cateter de balão para a aplicação de *stents* metálicos, que pode ser *stents* não farmacológicos (SNFs) ou *stents* farmacológicos (SFs) (PESARO et al., 2004, 2008; SILVA, 2015).

O clopidogrel por ser um fármaco que inibe a agregação plaquetária no sangue, é usado em inúmeras situações cardiológicas, como após angioplastias coronarianas (BUNDHUN et al., 2017). Mas ele pode causar irritação gástrica e ainda pode ser prescrito em associação ao ácido acetilsalicílico (AAS), conhecido

por causar gastrite ou úlcera medicamentosa. E devido ao risco aumentado de efeitos adversos, causados principalmente pelo AAS e seu uso prolongado, os quais se destaca o sangramento gastrointestinal, aonde a prescrição de um inibidor de bomba de prótons (IBP), como o omeprazol, é frequentemente realizada em associação à TAD (terapia antiplaquetária dupla) com a finalidade de prevenir e diminuir as lesões gastrointestinais causadas por ela (WÜRTZ; GROVE, 2015; FURUTA, 2017; NIU, 2017).

Mas como os IBPs estão envolvidos na mesma via de metabolização do clopidogrel, onde por ser um pró-fármaco, necessita ser metabolizado para se tornar ativo. Sendo assim, essa associação reduz a capacidade do clopidogrel em inibir a agregação plaquetária, podendo gerar sérios problemas cardiovasculares (FORD, 2016; PRZESPOLEWSKI et al., 2018).

Em 2009, agências reguladoras de medicamentos como o órgão americano FDA - *Food and Drug Administration* e a *European Medicines Agency* (EMA), recomendaram a contraindicação do uso concomitante do clopidogrel, um antiplaquetário, com os inibidores da bomba de prótons (IBP), especialmente o omeprazol. Desde então, ainda existem controvérsias sobre a terapia de associação desses dois fármacos (KRUIK-KOLLÖFFEL et al., 2017; NIU, 2017). Em 10 de março de 2016, o FDA reafirma a recomendação dos riscos associados ao uso concomitante de clopidogrel e omeprazol, enfatizando que esta recomendação se aplica apenas ao omeprazol e não a todos os IBPs (FDA, 2016).

A partir do exposto viu-se a necessidade de uma revisão de literatura, para uma melhor visualização dos possíveis problemas causados por essa associação, visando contribuir na diminuição de possíveis riscos em futuras prescrições com tal associação.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Reunir informações técnico-científicas, sobre a segurança na terapia de associação do clopidogrel com inibidores da bomba de prótons e os mecanismos nela envolvidos com avaliação de seus possíveis riscos.

2.2 Objetivos Específicos

Revisar os mecanismos de ação assim como também as indicações dos fármacos envolvidos nesta pesquisa: AAS, Clopidogrel e os IBPs.

E expor o mecanismo de interação envolvido na associação.

3 METODOLOGIA

Este estudo de revisão da literatura foi realizado através da busca nas bases de dados eletrônicas, nacionais e internacionais, a *US Library of Medicine* (PUBMED) e o Google acadêmico, através dos descritores que remeteram ao tema: Inibidores de Bomba de Prótons, Síndrome Coronariana Aguda, Infarto Agudo do Miocárdio e Clopidogrel.

Com a utilização dos descritores mencionados anteriormente, a busca levou a 360 estudos, destes foram selecionados 10 artigos, no qual foram aplicados critérios de inclusão e exclusão a partir da leitura dos títulos e resumos.

Como critério de inclusão artigos que abordassem sobre a associação da terapia antiplaquetária dupla (TAD) com IBPs em estudos de pacientes com SCA dos últimos cinco anos.

Os critérios de exclusão foram estudos não realizados nos últimos cinco anos, e assuntos que abordassem sobre outros tratamentos, sinais e sintomas mais específicos para a SCA.

4 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

4.1 Uso da Terapia Antiplaquetária Dupla (TAD) e a Indicação de IBP

Segundo a Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) (2017), sobre ICP, a terapia antiplaquetária dupla (TAD) a qual consiste na associação do ácido acetilsalicílico (AAS) com um agente tienopiridínico, como clopidogrel, é recomendada como tratamento antitrombótico padrão, antes e após a implantação de *stents* para evitar estenose da artéria coronária. A razão para tal tratamento baseia-se na necessidade de proteção do segmento vascular tratado contra o desenvolvimento de trombos no *stent*, uma vez que o processo de cicatrização vascular e endotelização das hastes metálicas estão em andamento. Onde nesses pacientes, a TAD deve se dar durante no mínimo 12 meses pós-*stents*, mas podendo extrapolar em casos como IAMCSST.

A diretriz ainda recomenda, com base em estudos randomizados, que esse tratamento com a TAD deve se iniciar com uma dose de ataque de AAS de 300 mg/dia, seguindo da administração de um inibidor P2Y₁₂ mantendo-se a TAD por 12 meses, sendo o clopidogrel usado com dose de ataque de 600 mg e manutenção de 75 mg por dia (SBC, 2017).

4.1.1 Ácido Acetilsalicílico (AAS)

O AAS é um anti-inflamatório não esteroidal (AINE), apresentando ação anti-inflamatória, antipirética, analgésica e antiagregante plaquetária. Este último efeito, tem relação direta ao objeto de estudo desse trabalho, que se deve ao fato do AAS atuar inativando irreversivelmente as ciclooxigenases, o que reduz a síntese de um importante ativador plaquetário, o tromboxano A₂ (TXA₂), sendo, dessa forma, indicada nas DCV como o IAM, por isso estando presente na TAD (RANG; DALE et al., 2012).

Ele possui perfil de segurança bem definido, ampla disponibilidade e baixo custo, por isso se encontra presente no componente básico da Assistência Farmacêutica do Sistema Único de Saúde (SUS) na Relação Nacional de

Medicamentos Essenciais (RENAME) de 2017, que o considera como agente de primeira escolha para prevenir as DCV isquêmicas (BRASIL, 2017).

Após ser administrado por via oral, o AAS é rápida e completamente absorvido pelo trato gastrointestinal. Durante e após a absorção, o AAS é convertido em ácido salicílico, seu principal metabólito ativo. Os níveis plasmáticos máximos de AAS são atingidos após 10 a 20 minutos e os de ácido salicílico após 30 minutos a 2 horas. Tanto o AAS, como o ácido salicílico se ligam amplamente às proteínas plasmáticas e são rapidamente distribuídos a todas as partes do organismo. O ácido salicílico é eliminado principalmente por metabolismo hepático. Os metabólitos formados incluem o ácido salicilúrico, o glicuronídeo salicilfenólico, o glicuronídeo salicilacílico, o ácido gentísico e o ácido gentisúrico. A cinética da eliminação do ácido salicílico depende da dose, uma vez que o metabolismo é limitado pela capacidade das enzimas hepáticas. Desse modo, a meia-vida de eliminação varia de 2 a 3 horas após doses baixas, até cerca de 15 horas com doses altas. O ácido salicílico e seus metabólitos são excretados principalmente por via renal (BRUNTON, 2012; RANG; DALE et al., 2012).

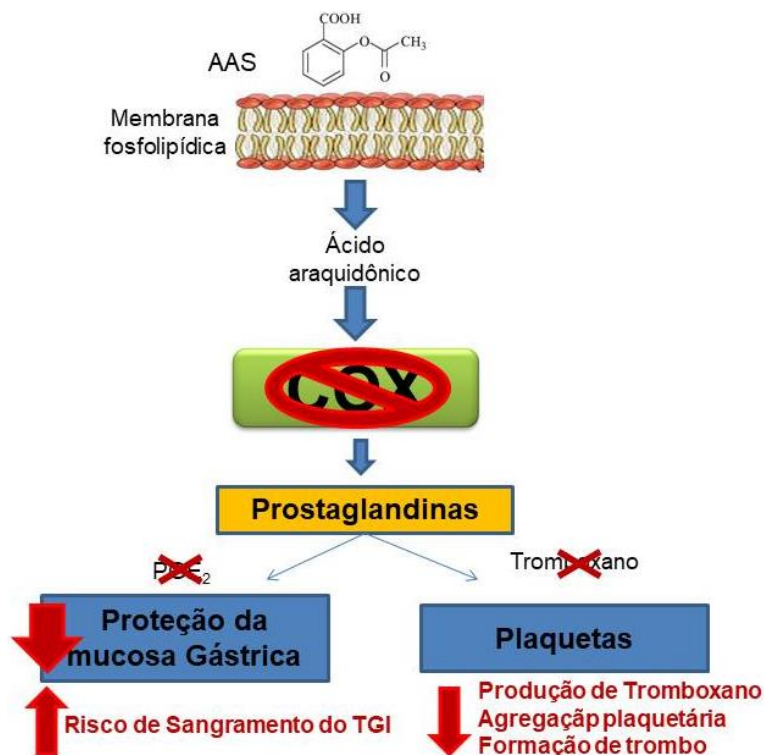
O AAS é do grupo dos AINES e sua ação primária é a inativação da ciclooxigenase-1 (COX-1), por acetilação irreversível, enzima que catalisa a primeira fase da biossíntese da prostaglandina a partir do ácido araquidônico. Com isso, há inibição da síntese de prostaglandinas, as quais estão especialmente associadas com o desenvolvimento da dor que acompanha a lesão ou a inflamação. Baixam, também, a febre por dilatação dos vasos sanguíneos periféricos, aumentando a dissipação do calor por transpiração (BRUNTON, 2012).

E sua atividade antiplaquetária, se deve a capacidade de inibir a ação da COX-1, diminuindo a produção de tromboxano A₂, indutor de agregação plaquetária e vasoconstritor (Figura 1). A inibição da agregação plaquetária é irreversível e como as plaquetas não sintetizam novas proteínas, este efeito tem a duração de 7 a 10 dias (BRUNTON, 2012).

O AAS tem maior afinidade pela COX-1 do que pela COX-2, inibindo COX-1 de 50 a 100 vezes mais que a COX-2, a qual necessita de uma dose muito maior para ser inibida (WÜRTZ; GROVE, 2015).

Dentre os efeitos adversos destacamos as lesões gastrointestinais, pois ao inibir COX, inibe também a via de proteção gástrica com a inibição da prostaglandina E₂ (PGE₂), a qual diminui secreção de ácido gástrico e aumenta a secreção de muco nas células parietais do estômago (BRUNTON, 2012; RANG; DALE et al., 2012).

Figura 1 – Mecanismo de Ação do AAS



Fonte: Adaptado de SAKAMOTO, 2016.

4.1.2 Clopidogrel

O clopidogrel é um pró-fármaco, que é bem absorvido pelo intestino, mas permanece farmacologicamente inerte até ser ativado no fígado através do sistema do citocromo P450 (CYP). É uma alternativa no tratamento antitrombótico, associado ao AAS como na TAD para prevenir a formação de trombos na obstrução de artérias e consequente IAM, sendo um derivado da

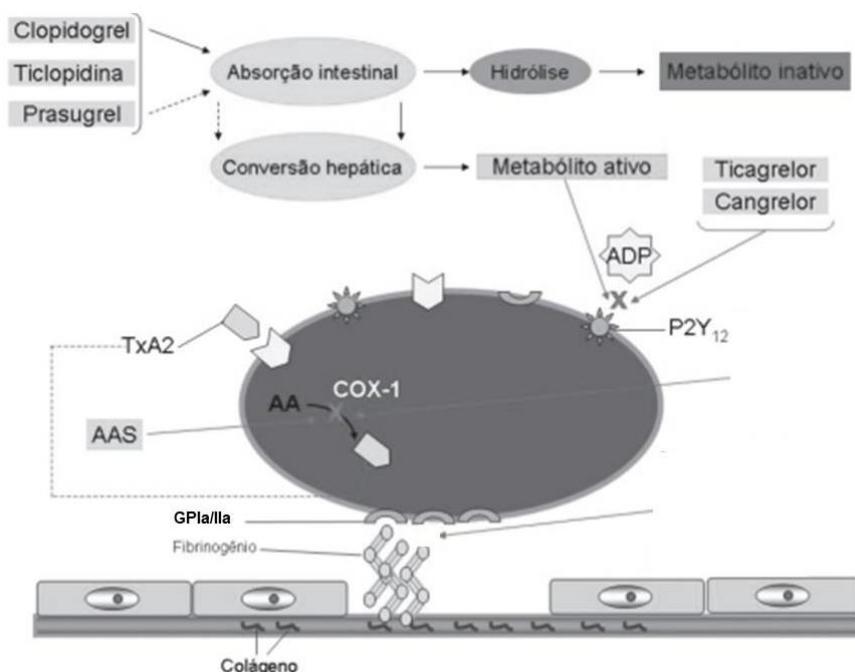
tienopiridina, que atua como antagonista específico de P2Y₁₂ na membrana das plaquetas, inibindo assim a ativação plaquetária (WÜRTZ; GROVE, 2015).

Assim como o AAS, o clopidogrel possui perfil de segurança bem definido, mas considerado um tratamento de alto custo ao usuário, por ser um tratamento longo no caso da TAD, se encontrando presente no componente especializado da Assistência Farmacêutica do SUS e no ambiente hospitalar, durante 40 dias, para pacientes após IAM ou pós-revascularização do miocárdio, de acordo com a RENAME de 2017, a qual o considera como agente de segunda escolha para prevenir as DCV isquêmicas (BRASIL, 2017).

Após sua administração oral (75 mg/dia), o clopidogrel é rapidamente absorvido. O seu pico médio plasmático ocorre aproximadamente 45 minutos após a ingestão. A absorção é de pelo menos 50%, baseada com a excreção urinária de metabólitos de clopidogrel. Ele e o seu principal metabólito circulante (inativo) ligam-se reversivelmente *in vitro* às proteínas do plasma humano (98% e 94%, respectivamente). Sendo extensivamente metabolizado pelo fígado, o clopidogrel possui duas vias metabólicas principais: uma mediada pelas esterases conduzindo à hidrólise em seus derivados de ácido carboxílico inativo (85% do metabólito circulante), e outra mediada pelos múltiplos citocromos P450. O clopidogrel é primeiramente metabolizado a um metabólito intermediário: 2-oxo-clopidogrel, onde seu metabolismo subsequente resulta na formação de metabólito ativo, um tiol derivado de clopidogrel. Esse metabólito ativo é formado principalmente pelo CYP2C19 com contribuições de várias outras enzimas CYP, incluindo CYP1A2, CYP2B6 e CYP3A4. O metabólito ativo tiol liga-se rápida e irreversivelmente ao receptor plaquetário, consequentemente inibindo a agregação plaquetária. A C_{máx} do metabólito ativo é duas vezes maior após uma única dose de ataque de 300 mg/dia de clopidogrel do que após 4 dias na dose de manutenção de 75 mg/dia. A C_{máx} ocorre aproximadamente 30 a 60 minutos após a dose. Após dose oral única de 75 mg, o clopidogrel apresenta meia-vida de aproximadamente 6 horas. A meia-vida de eliminação do principal metabólito circulante (inativo) é de 8 horas, após administração única e em dose repetida (ANVISA, 2015; WÜRTZ; GROVE, 2015).

Por ser um pró-fármaco, o clopidogrel, deve ser metabolizado pelas enzimas do CYP450 para produzir o metabólito ativo que inibe a agregação plaquetária. O metabólito ativo de clopidogrel inibe, seletivamente, a ligação da adenosina difosfato (ADP) ao seu receptor plaquetário P2Y₁₂ e, subsequente bloqueia a ativação do complexo glicoproteico GPIIb/IIIa mediado por ADP, inibindo a agregação plaquetária (Figura 2). Devido à ligação irreversível, as plaquetas expostas estão com suas vidas úteis afetadas (aproximadamente 7-10 dias) e a recuperação da função plaquetária normal ocorre a uma taxa consistente ao resto do seu período de vida (GRASSI; ARAÚJO, 2012).

Figura 2 – Mecanismo de Ação do Clopidogrel



Fonte: Adaptado de SOARES et al, 2010.

4.1.3 Indicações do IBP

Os IBPs representam um dos grupos farmacológicos mais prescritos, tanto nas consultas de atenção primária, como em algumas de atenção especializada. Estando presente na RENAME no componente básico do SUS. Segundo vários estudos a utilização destes fármacos vem aumentando consideravelmente nos últimos anos em todo mundo, sobretudo, nos países ocidentais e nos Estados Unidos; com isso, diversas consequências sucedem como: a utilização incorreta

do fármaco e potentes interações medicamentosas dentre outras (CUNHA; MACHADO, 2018).

Os IBPs são pró-fármacos que exigem a ativação em ambiente ácido, porém são fármacos que só realizam sua ação quando absorvidos pelo sangue e transportados para o interior das células parietais. São cápsulas com grânulos de revestimento entérico e são fortemente degradados em ambientes cujo pH é baixo. Para impedir a degradação do fármaco pelo ácido no lúmen gástrico, as formas posológicas orais são preparadas em diferentes formulações: fármacos de revestimento entérico contidos em cápsulas de revestimento entérico, comprimidos de revestimento entérico e fármaco em pó combinado com bicarbonato de sódio. O revestimento entérico é removido em meio alcalino do duodeno e o pró-fármaco que é uma base fraca, é absorvido e transportado (BRUNTON, 2012; WÜRTZ; GROVE, 2015).

O omeprazol é um dos principais representantes desta classe, fármacos muito utilizados na terapia de distúrbios relacionados à acidez gástrica, como as úlceras peptídicas, dispepsias e doenças do refluxo gastroesofágico (DRGE), onde o mecanismo de ação dos IBPs se baseiam na redução da acidez gástrica por bloqueio da bomba de prótons (H^+/K^+ ATPase) na superfície das células parietais gástricas, inibindo a secreção de ácido para o lúmen estomacal (ARAÚJO, 2017). Aqui no Brasil, ele é um dos IBPs mais prescritos e utilizados devido ao menor custo e estar presente na RENAME, sendo o IBP disponibilizado ao tratamento da população. Já outros IBPs como o pantoprazol, o lansoprazol, o esomeprazol e o rabeprazol não são tão acessíveis à população brasileira por não estarem inseridos na RENAME. É por isso que o omeprazol é indicado em associação a TAD, pois há um risco iminente de sangramento gastrointestinal ao usuário dessa terapia, devido à agressão gástrica causada pelo AAS. Mas ainda existem muitas controvérsias em relação a esta associação, através de vários estudos (CUNHA; MACHADO, 2018).

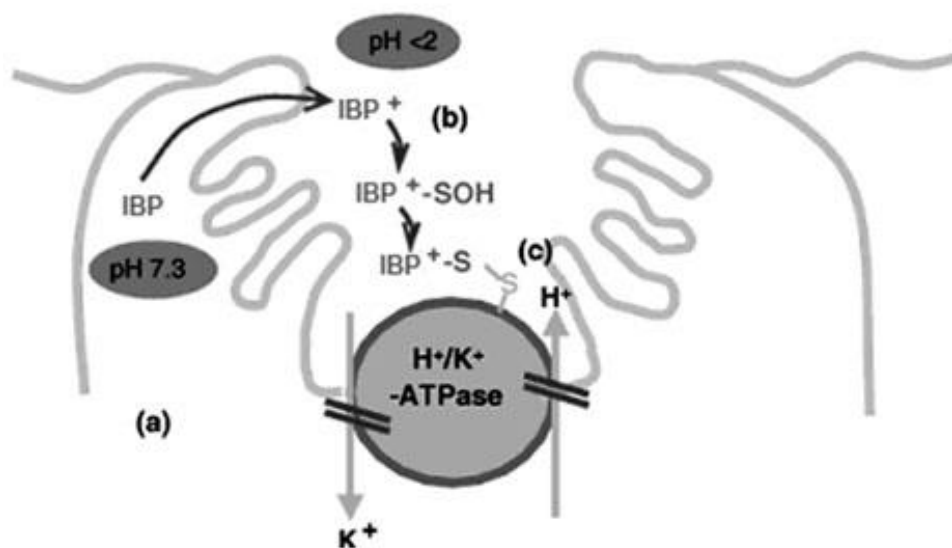
Chegando ao intestino delgado o omeprazol sofre rápida absorção, liga-se altamente às proteínas e são extensamente metabolizadas por CYP hepáticas, particularmente CYP2C19 e pelo CYP3A4 (LIMA; NETO FILHO, 2014).

De acordo, ainda, com esses autores, em regimes de dose única diária, uma quantidade significativa da enzima H^+/K^+ -ATPase (70%) só é irreversivelmente inibida entre dois a cinco dias. Porém, como nem todas as enzimas H^+/K^+ -ATPase ou nem todas as células parietais estão simultaneamente ativas, a supressão máxima da secreção ácida requer várias doses dos IBPs. Por exemplo, podem ser necessários 2 a 5 dias de terapia com uma dose única ao dia para obter a inibição de 70% das bombas observadas no estado de equilíbrio dinâmico.

Segundo Brunton (2012), como a inibição da bomba de prótons é irreversível, a secreção ácida permanece suprimida por 24 a 48 horas ou mais, até que ocorra síntese de novas enzimas H^+/K^+ -ATPase e sua incorporação na membrana luminal das células parietais.

Os IBPs são pró-fármacos que exigem a ativação em ambiente ácido. Após a sua absorção na circulação sistêmica, o pró-fármaco difunde-se nas células parietais do estômago e acumulam-se nos canalículos secretores de ácidos, onde é ativado pela formação de uma sulfenamida tetracíclica catalisado por prótons. A sulfenamida interage de modo covalente com os grupos sulfidrila da bomba de prótons, inibindo irreversivelmente sua atividade (Figura 3). A secreção de ácido só retorna após a síntese de novas moléculas da bomba e sua inserção na membrana luminal. Apesar de ter uma meia-vida de 0,5 a 1 hora, a administração diária de dose única de omeprazol afeta a secreção ácida durante 2-3 dias, devido seu acúmulo nos canalículos (BRUNTON, 2012; RANG; DALE et al., 2012).

Figura 3 – Mecanismo de Ação do Omeprazol



Fonte: ARAÚJO, 2017.

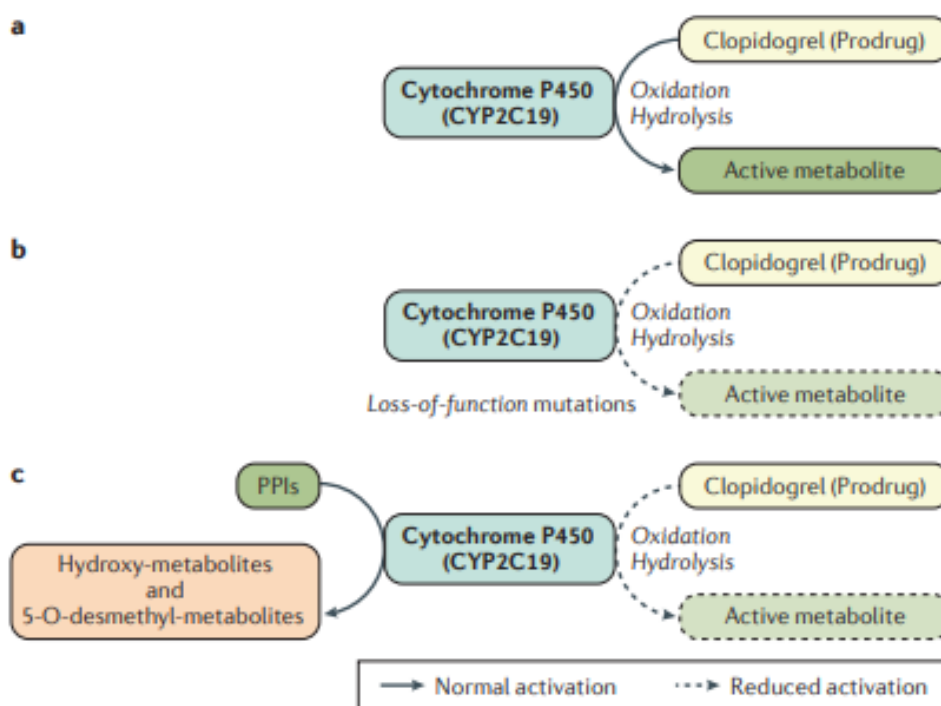
4.2 Interação Farmacológica e os Riscos Associados

A inibição da cascata de proteção e regulação ácida estomacal, pelo AAS, pode promover uma série de danos à mucosa gástrica, levando à formação de feridas e úlceras, quando o uso de AINES for prolongado. Para pacientes que necessitam da utilização de AAS, que é o nosso objeto de estudo, o omeprazol torna-se uma excelente escolha para cicatrização e prevenção de lesões gastrointestinais, sendo superior aos antagonistas H₂, (BRUNTON, 2012; RANG; DALE et al., 2012).

A interação do omeprazol e do clopidogrel se dá em nível metabólico, onde ambos os fármacos se utilizam das enzimas do CYP450 para seu metabolismo. Os inibidores de bomba de prótons são metabolizados pela enzima CYP2C19 e co-substratos pela a CYP3A4, as quais são também, as principais enzimas necessárias ao metabolismo e ativação do clopidogrel (Figura 4). Sendo assim, essa associação reduz a capacidade do clopidogrel em inibir a agregação plaquetária, podendo gerar sérios problemas cardiovasculares (FORD, 2016; PRZESPOLEWSKI et al., 2018).

E esta competição pela mesma via de metabolização, a qual é responsável pela ativação reduzida do clopidogrel, se dá pela variabilidade genética interindividual do CYP2C19 através de mutações de perda de função do seu gene (Figura 4). As frequências destes alelos polimórficos apresentam variação interétnica acentuada em cerca de 35% na população chinesa, japonesa e indiana e de até 15% na população europeia branca. Onde esses pacientes que apresentam o risco cardiovascular elevado, principalmente, quando utilizam desta associação, tem a incidência maior em pessoas brancas que possuem como variante o alelo CYP2C19*17 (MALFERTHEINER; KANDULSKI; VENERITO, 2017).

Figura 4 – Mecanismo de Ativação de clopidogrel via citocromo P450.



Fonte: MALFERTHEINER; KANDULSKI; VENERITO, 2017.

Os estudos retratados na Tabela 1 avaliaram e alguns confirmaram que há o risco entre a associação do clopidogrel com os IBPs, os quais destacaram o risco de eventos cardíacos adversos, a reatividade plaquetária, a trombose de *stent*, o IAM após o suporte a ICP e o que ocasionou as reinternações devido a esta associação.

Tabela 1 – Artigos que avaliavam a associação do clopidogrel e IBP

Artigo	Título	Confirmou a Associação	Negou a Associação
BUNDHUN et al. (2017)	<i>Is the concomitant use of clopidogrel and Proton Pump Inhibitors still associated with increased adverse cardiovascular outcomes following coronary angioplasty?: a systematic review and meta-analysis of recently published studies (2012 – 2016)</i>	Sim	-
DEPTA et al. (2015)	<i>Clinical outcomes associated with proton pump inhibitor use among clopidogrel-treated patients within CYP2C19 genotype groups following acute myocardial infarction</i>	Sim	-
FURUTA et al. (2017)	<i>Influence of low-dose proton pump inhibitors administered concomitantly or separately on the anti-platelet function of clopidogrel</i>	Sim	-
GARGIULO et al. (2016)	<i>Impact of proton pump inhibitors on clinical outcomes in patients treated with a 6-month or 24-month DAPT duration: insights from the PRODIGY trial.</i>	-	Sim
GU et al. (2016)	<i>Effects of omeprazole or pantoprazole on platelet function in non-ST-segment elevation acute coronary syndrome patients receiving clopidogrel</i>	-	Sim
HOKIMOTO et al. (2014)	<i>Impact of CYP2C19 Polymorphism and Proton Pump Inhibitors on Platelet Reactivity to Clopidogrel and Clinical Outcomes Following Stent Implantation</i>	Sim	-
HSIEH et al. (2015)	<i>Effects of Clopidogrel and Proton Pump Inhibitors on Cardiovascular Events in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus after Drug-Eluting Stent Implantation: A Nationwide Cohort Study</i>	Sim	-
NIU et al. (2017)	<i>Combination Use of Clopidogrel and Proton Pump Inhibitors Increases Major Adverse Cardiovascular Events in Patients With Coronary Artery Disease: A Meta-Analysis</i>	Sim	-
WEISZ et al. (2015)	<i>Proton Pump Inhibitors, Platelet Reactivity, and Cardiovascular Outcomes After Drug-Eluting Stents in Clopidogrel-Treated Patients The ADAPT-DES Study</i>	Sim	-
ZOU et al. (2014)	<i>Increased Risk for Developing Major Adverse Cardiovascular Events in Stented Chinese Patients Treated with Dual Antiplatelet Therapy after Concomitant Use of the Proton Pump Inhibitor</i>	Sim	-

Segundo Hokimoto e cols. (2014), o genótipo CYP2C19 está associado a um risco aumentado de eventos cardiovasculares após o implante de *stent* em pacientes japoneses, pois foram determinados os genótipos do CYP2C19 de 174 pacientes, os quais mediram a agregação plaquetária e avaliaram a relação entre o genótipo CYP2C19 e a reatividade plaquetária 24 horas após a administração do clopidogrel, e avaliaram ainda o risco de eventos cardiovasculares ao longo de 18 meses de seguimento terapêutico. O genótipo CYP2C19 foi metabolizador extenso (ME) em 36%, metabolizador intermediário (MI) em 45% e metabolizador fraco (MF) em 19%. A reatividade plaquetária foi significativamente menor no grupo ME do que nos grupos MI e MF. A taxa de eventos cardiovasculares foi maior nos grupos MI e MF do que no grupo ME (12,7% e 12,5% vs 1,6%). Concluindo que essa interação reduz a eficácia do clopidogrel, devido ao genótipo do CYP2C19.

Já Depta e cols. (2015), demonstrou em seu estudo que não há diferença na incidência de eventos cardiovasculares adversos entre portadores do alelo CYP2C19*2 e genótipo normal CYP2C19, mas os portadores do CYP2C19*17 usando IBPs tiveram, significativamente, uma redução da inibição plaquetária relacionada ao clopidogrel e piores desfechos clínicos, acarretando em novas reinternações. Comprovando que pessoas que portem o alelo CYP2C19*17 apresentam maiores riscos cardiovasculares adversos.

Furuta e cols. (2017), mostraram 41 voluntários saudáveis japoneses com diferentes genótipos de CYP2C19 que tomaram 75 mg de clopidogrel ou associado a um IBP, onde foi avaliado a inibição da agregação plaquetária (IAP%). Mostrando que ao administrar um IBP diminuiu a IAP (47,2%) do clopidogrel, comparado quando administrado sozinho (56,0%). No entanto, a IAP por clopidogrel (51,6%) com o rabeprazol administrado foi semelhante ao do clopidogrel isolado. Mostrando que todos os IBPs, com exceção do rabeprazol (mostrando ser um IBP não influenciado pelo CYP2C19), reduzem a eficácia do clopidogrel.

Uma meta-análise realizada com um total de 11 artigos os quais totalizaram 84.729 pacientes (29.235 pacientes tratados com clopidogrel mais

IBPs e 55.494 pacientes tratados apenas com clopidogrel), Utilizando estudos que foram randomizados e observacionais demonstraram que o uso combinado de clopidogrel com IBP ainda está associado a maior incidência de eventos cardíacos adversos, trombose de *stent* e IAM após o suporte a ICP, em relação a resultados de meta-análise realizada anteriormente. Contudo, a mortalidade à longo prazo não foi estatisticamente significativa (BUNDHUN et al., 2017).

Hsieh e cols. (2015) realizaram um estudo com 9.805 pacientes diabéticos, os quais receberam clopidogrel com ou sem IBP no período de 90 dias após terem sido submetidos a implante de SF. Os pacientes que receberam clopidogrel e IBP apresentaram maior risco de SCA do que os que receberam apenas o clopidogrel. Permanecendo, o uso concomitante de IBP como um preditor independente de eventos cardíacos, o qual enfatizou a importância clínica da interação.

No estudo de Weisz e cols. (2015) dos 8.582 pacientes inscritos, 2.697 (31,4%) estavam tomando um IBP no momento da intervenção coronária, sendo o uso deles associado com alta reatividade plaquetária e uma maior taxa de resultados adversos durante o seguimento a longo prazo.

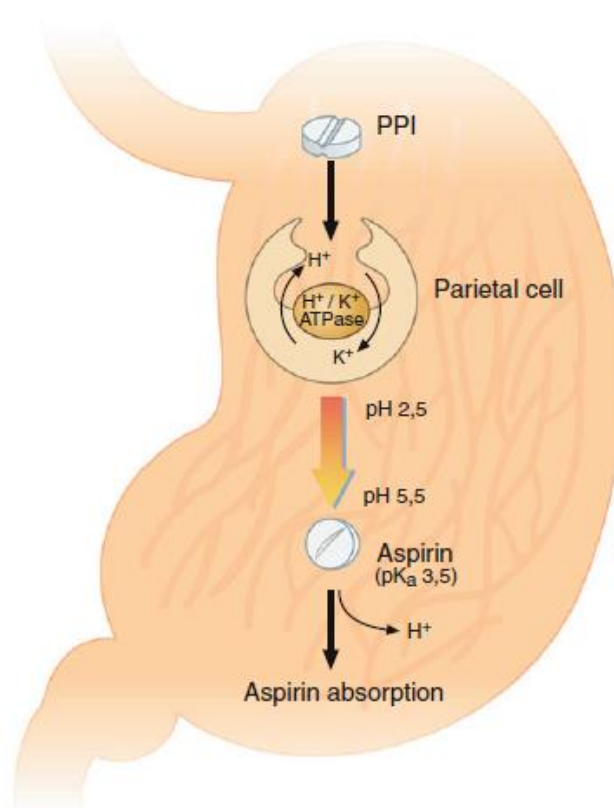
Cerca de 6.188 pacientes que faziam uso de TAD mais IBP, antes da alta hospitalar e/ou após 12 meses de seguimento terapêutico, foram comparados com aqueles pacientes que apenas receberam a TAD (1.465 pacientes). Os que fizeram uso de IBPs tiveram uma incidência maior de eventos cardíacos adversos e foram associados a um aumento significativo no desenvolvimento de trombose de *stent* (ZOU et al., 2014).

Outra meta-análise demonstrou nos estudos avaliados que os pacientes os quais receberam terapia combinada com IBP e clopidogrel estavam com maior risco na incidência de eventos cardíacos adversos em pacientes com SCA, sendo esse risco semelhante nos quatro fármacos da classe (omeprazol, lansoprazol, esomeprazol e pantoprazol), mas o rabeprazol não foi, pois é um IBP menos afetado pelo CYP2C19 (NIU et al., 2017).

Gargiulo e cols. (2016) demonstrou que não houve diferença significativa de eficácia (composto por morte por todas as causas, infarto do miocárdio e acidente vascular encefálico) entre os grupos que receberam o IBP e os que não o receberam (11,5% vs 9,2%). Sugerindo que o uso concomitante de IBPs, quando clinicamente indicado, em pacientes que recebem clopidogrel não está associado a desfechos clínicos adversos.

Gu e cols. (2016) avaliou o efeito da adição de omeprazol ou pantoprazol ao clopidogrel na reatividade plaquetária de pacientes com IAMSSST, o qual mostrou que não restringiu o efeito de agregação plaquetária causado pela possível redução da conversão de clopidogrel. Comparado com o clopidogrel isolado, as associações do pantoprazol-clopidogrel e de omeprazol-clopidogrel não aumentaram a incidência de eventos clínicos adversos durante 30 dias e 180 dias de seguimento terapêutico após ICP.

Mas Würtz e Grove (2015) sugerem ainda uma interação entre o AAS e IBP, pois em condições fisiológicas o AAS é absorvido na forma não ionizada em toda a mucosa gástrica. Como os IBPs reduzem a produção de ácido gástrico inibindo a enzima responsável pela secreção do mesmo pelas células parietais do estômago: a H^+/K^+ ATPase (Figura 5). De acordo com a hipótese da partição do pH, ao modificar o meio intragástrico, a elevação do pH reduz a biodisponibilidade de drogas, em particular aqueles que estão sendo absorvidos através da mucosa gástrica, como o AAS. Durante o tratamento com IBP, o pH intragástrico, de fato, sobe acima do pKa (3,5) do ASS, reduzindo potencialmente sua lipofilia e absorção gástrica.

Figura 5 – Mecanismo sugestivo da interação entre IBP e AAS

Fonte: WÜRTZ e GROVE, 2015.

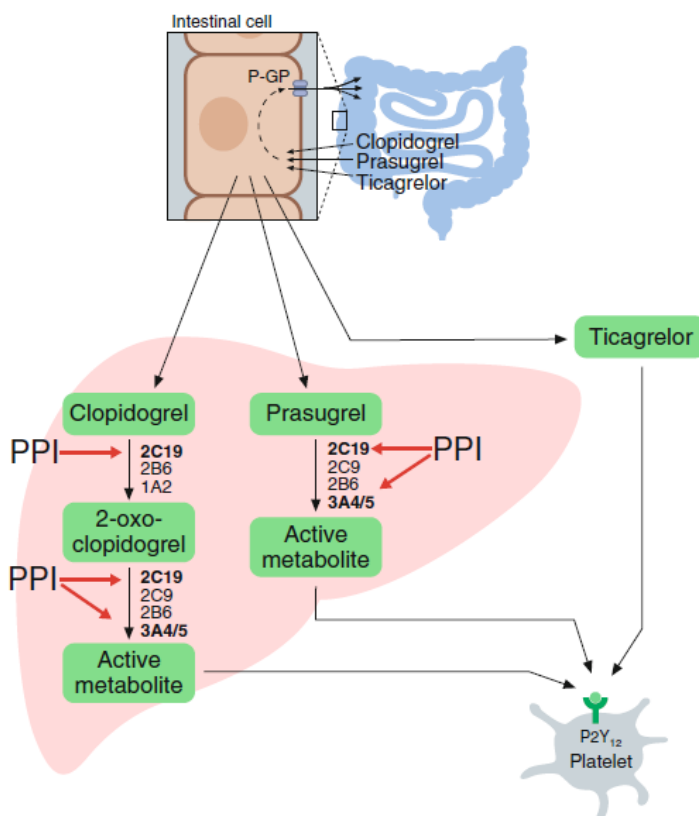
E diversos grupos internacionais têm sugerido que o risco cardiovascular devido à associação dos IBPs, deve-se, ainda, à diminuição da produção endotelial de óxido nítrico (NO), o antiagregante plaquetário e vasodilatador endógenos que tem ainda atividade antiaterogênica do endotélio, sendo um regulador da homeostase vascular. Ou seja, há o agravamento da disfunção endotelial causada pelos IBPs. Essa diminuição de NO se dá porque os IBPs, ao serem administrados, aumentam os níveis de um inibidor da enzima endotelial NO sintase (ADMA), e conseqüentemente diminuindo assim os níveis de NO, acentuando a disfunção endotelial e favorecendo a progressão da aterosclerose e a ocorrência de eventos aterotrombóticos. Necessitando de estudos mais profundos sobre esse possível mecanismo associado aos IBPs (CUNHA; MACHADO, 2018).

4.3 Alternativas Terapêuticas

A partir do exposto sobre o risco da associação do clopidogrel com IBPs, há uma busca por alternativas que impeçam a concretização desses efeitos causados pela associação.

Alguns estudos demonstraram que pode se substituir o clopidogrel pelo prasugrel (também um antagonista de $P2Y_{12}$), pois é ativado em apenas uma via oxidativa e é menos dependente do CYP2C19 (Figura 6), diferente do clopidogrel; ou pelo ticagrelor, o qual não pertence à classe das tienopiridinas e não requer bioativação, mas necessitando ser administrado duas vezes ao dia por inibir de forma reversível o receptor $P2Y_{12}$. Os dois possuem, ainda, função plaquetária mais potente do que o clopidogrel, o qual pode ser substituído por eles em combinação com o AAS na SCA (WÜRTZ; GROVE, 2015).

Figura 6 – Comparação esquemática da absorção e do metabolismo do Clopidogrel, Prasugrel e Ticagrelor



Fonte: WÜRTZ e GROVE, 2015.

O prasugrel reduziu de forma mais eficaz os trombos após ICP em pacientes com IAMCSST, indicando um efeito de inibição plaquetária mais rápida e potente do que o clopidogrel (YOKOTA et al., 2018).

Outra alternativa terapêutica seria a substituição do IBP, omeprazol, por outro que o seu metabolismo não dependa do CYP2C19. O omeprazol, esomeprazol e lansoprazol têm relativamente alta dependência de metabolismo pelo CYP2C19, enquanto o rabeprazol e o pantoprazol apresentam menos dependência (WÜRTZ; GROVE, 2015). Outros estudos comprovaram que o rabeprazol é o IBP menos afetado pelo CYP2C19, podendo ser o substituto nessa interação sem afetar o metabolismo do clopidogrel e conseqüentemente sem causar efeitos cardíacos adversos (FURUTA et al., 2017; NIU et al., 2017).

Contudo o limitante dessas alternativas terapêuticas, no Brasil, é que as prescrições de prasugrel, ticagrelor e rabeprazol se tornam mais difíceis por seus altos custos, pois estes medicamentos não se encontram na RENAME, tornando-se indisponíveis para a população que depende do SUS.

5 CONCLUSÃO

Concluimos que a associação do clopidogrel com IBPs traz riscos cardíacos aos pacientes que necessitam do uso da TAD pós ICP. A maioria dos estudos revisados aqui confirmou a existência do risco dessa associação, onde os pacientes avaliados nos estudos randomizados apresentavam eventos cardíacos adversos, uma reatividade plaquetária com a formação de trombos de *stent* e o IAM pós ICP ocasionando, assim, reinternações e alguns casos a morte.

Também observamos estudos que negaram a existência do risco nessa associação, gerando controvérsias, as quais podem ser sanadas realizando estudos mais robustos com metodologias mais complexas para reafirmar o risco dessa associação que se torna tão perigosa para esses pacientes, pois a utilizam em longo prazo.

Destacamos que existem alternativas terapêuticas, como a troca do clopidogrel ou do IBP, respectivamente, pelo prasugrel ou rabeprazol, medicamentos que não trariam riscos ao paciente. Essa revisão deverá favorecer uma reflexão alargada sobre o uso e abuso da utilização dessa associação e contribuir para a racionalização da sua prescrição.

6 REFERÊNCIAS

ANVISA. Bissulfato de clopidogrel. **Brasil:** Actavis Farmacêutica Ltda. Bula de remédio, 2015.

ARAÚJO, E. G. M. Riscos e benefícios do uso prolongado de Omeprazol. **Revista Especialize On-line IPOG** - Goiânia - Ano 8, Edição nº 14 Vol. 01 dezembro/2017.

AUDI, C. A. F. et al. Fatores de risco para doenças cardiovasculares em servidores de instituição prisional: estudo transversal. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, Brasília, 25(2):301-310, abr-jun 2016.

BRANDL, D. L. Infarto Agudo do Miocárdio. **Revista Uniplac**, v. 5, n. 1, 2017.

BRASIL. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: RENAME 2017 / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. – Brasília : **Ministério da Saúde**, 2017.

BRUNORI et al. Associação de fatores de risco cardiovasculares com as diferentes apresentações da síndrome coronariana aguda. **Rev. Latino-Am. Enfermagem**, 22(4):538-46, 2014.

BRUNTON, L.L. Goodman & Gilman: As Bases Farmacológicas da Terapêutica. 12ª ed. Cap. 27 e 45. Rio de Janeiro: **McGraw-Hill**, 2012.

BUNDHUN P. K. et. al. Is the concomitant use of clopidogrel and Proton Pump Inhibitors still associated with increased adverse cardiovascular outcomes following coronary angioplasty?: a systematic review and meta-analysis of recently published studies (2012 – 2016). **BMC Cardiovascular Disorders**, 17:3, 2017.

COVATTI F. et al. Fatores de risco para doenças cardiovasculares em adultos e idosos de um hospital universitário. **Nutrición Clínica y Dietética Hospitalaria**; 36 (1):24-30, 2016.

CUNHA, N. MACHADO, A. P. Inibidores da bomba de prótons e o risco de eventos adversos graves --- uma bomba cardiovascular? **Rev Port Cardiol**. 2018.

DATASUS. Infarto agudo do miocárdio é primeira causa de mortes no País, revela dados do DATASUS. **Departamento de informática do SUS**, 10/11/2014.

DEPTA J, LENZINI P, LANFEAR D, et al. Clinical outcomes associated with proton pump inhibitor use among clopidogrel-treated patients within CYP2C19 genotype groups following acute myocardial infarction. **Pharmacogenomics J**. 15(1):20-25; 2015.

FDA. FDA reminder to avoid concomitant use of Plavix (clopidogrel) and omeprazole. FDA <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm231161.htm> (2016).

FONSECA A. M. et al. Infarto agudo do miocárdio: Levantamento de sua ocorrência em homens atendidos de 2008-2012 em um serviço de urgência e emergência de Passos (MG). **Ciência et Praxis**, v. 6, n. 12, 2013.

FORD, N. F. The Metabolism of Clopidogrel: CYP2C19 Is a Minor Pathway. **The Journal of Clinical Pharmacology**, 0(0) 1–10, 2016.

FURUTA, T. et. al. Influence of low-dose proton pump inhibitors administered concomitantly or separately on the anti-platelet function of clopidogrel. **J Thromb Thrombolysis**, 43:333–342, 2017.

GARGIULO G, COSTA F, ARIOTTI S, et al. Impact of proton pump inhibitors on clinical outcomes in patients treated with a 6- or 24-month dual-antiplatelet therapy duration: Insights from the PROlonging Dual-antiplatelet treatment after Gradingstent-induced Intimal hyperplasia studY trial. **Am Heart J**. 174:95–102, 2016.

GRASSI, E. A. ARAÚJO, M. C. ANTIAGREGANTES PLAQUETÁRIOS: AMPLIANDO CONHECIMENTO. **Disc. Scientia**. Série: Ciências da Saúde, Santa Maria, v. 13, n. 1, p. 131-143, 2012.

HOKIMOTO S, MIZOBE M, AKASAKA T, et al. Impact of CYP2C19 polymorphism and proton pump inhibitors on platelet reactivity to clopidogrel and clinical outcomes following stent implantation. **Thromb Res**. 133(4):599-605, 2014.

HSIEH CF, HUANG WF, CHIANG YT, CHEN CY. Effects of Clopidogrel and Proton Pump Inhibitors on Cardiovascular Events in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus after Drug-Eluting Stent Implantation: A Nationwide Cohort Study. **PLoS One**.10(8):e0135915. 2015.

KRUIK-KOLLÖFFEL, W. J. et. al. Decrease in Switches to 'Unsafe' Proton Pump Inhibitors After Communications About Interactions with Clopidogrel. **Clin Drug Investig**, 2017.

LIMA, A. P. V.; NETO FILHO, M. A. Efeitos em longo prazo de inibidores da bomba de prótons. **Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research – BJSCR**, Vol.5, n.3, pp.45-49 Dez 2013 - Fev 2014.

MALFERTHEINER P., KANDULSKI A., VENERITO M. Proton-pump inhibitors: understanding the complications and risks. **Nature reviews gastroenterology & hepatology**. 14(12):697-710, 2017.

MANSUR, A. P. e FAVARATO, D. Tendências da Taxa de Mortalidade por Doenças Cardiovasculares no Brasil, 1980-2012. **Arquivos Brasileiros Cardiologia** [online].ahead print, PP.0-0, 2016.

NIU Q, WANG Z, ZHANG Y, WANG J, ZHANG P, WANG C, YIN X, HOU Y. Combination Use of Clopidogrel and Proton Pump Inhibitors Increases Major Adverse Cardiovascular Events in Patients With Coronary Artery Disease: A Meta-Analysis. **Journal of cardiovascular pharmacology and therapeutics**, 22(2):142-152, Mar 2017.

PESARO, A. E. P. et al. INFARTO AGUDO DO MIOCÁRDIO - SÍNDROME CORONARIANA AGUDA COM SUPRADESNÍVEL DO SEGMENTO ST. **Rev Assoc Med Bras**; 50(2): 214-20, 2004.

PESARO, A. E. P. et al. Síndromes Coronarianas Agudas: Tratamento e Estratificação de Risco. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, Vol. 20 Nº 2, Abril/Junho, 2008.

PRZESPOLEWSKI, E. R. et al. Evaluating the Effect of Six Proton Pump Inhibitors on the Antiplatelet Effects of Clopidogrel. **Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases**, vol. 27, nº 6, p. 1582 – 1589, 2018.

RANG, H.P., DALE, M.M., RITTER, J.M., FLOWER, R.J., HENDERSON, G. Farmacologia. 7ª ed. Rio de Janeiro: **Elsevier**, 2012.

SILVA, F. M. F. et al. Tratamento atual da síndrome coronária aguda sem supradesnivelamento do segmento ST. **Einstein**, 13(3):454-61, 2015.

SIQUEIRA, A. S. E. et al. Análise do Impacto Econômico das Doenças Cardiovasculares nos Últimos Cinco Anos no Brasil. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**; 109(1):39-46, 2017.

SOARES et al. Aspectos Farmacogenéticos Associados à Resistência Terapêutica Antiplaquetária em Pacientes com Síndrome Coronariana Aguda. **Rev Bras Cardiol**. 23(2):131-142, 2010.

Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC). Diretriz da sociedade brasileira de cardiologia e da sociedade brasileira de hemodinâmica e cardiologia intervencionista sobre intervenção coronária percutânea. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**. Volume 109, Nº 1, Suplemento 1, Julho 2017.

WEISZ G. et al. Proton Pump Inhibitors, Platelet Reactivity, and Cardiovascular Outcomes After Drug-Eluting Stents in Clopidogrel-Treated Patients: The ADAPT-DES Study. **Circ Cardiovasc Interv**. 8(10):e001952, 2015.

WÜRTZ, M. e GROVE, E. L. Proton Pump Inhibitors in Cardiovascular Disease: Drug Interactions with Antiplatelet Drugs. **Adv Exp Med Biol - Advances in Internal Medicine**, 2015.

YOKOTA T. et al. Prasugrel versus clopidogrel for residual thrombus burden in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: an optical coherence tomography study. **Coron Artery Dis**. Oct 10, 2018.

ZOU J.J. et al. Increased risk for developing major adverse cardiovascular events in stented Chinese patients treated with dual antiplatelet therapy after concomitant use of the proton pump inhibitor. **PLoS One**. 9(1):e84985, 2014.