REVISTA TÓPICOS
ISSN 2965-6672 | Qualis A2

INTERAÇÃO FARMACOLÓGICA ENTRE INIBIDORES DA BOMBA DE PRÓTONS E CLOPIDOGREL NA POPULAÇÃO IDOSA: UMA REVISÃO DA LITERATURA

PHARMACOLOGICAL INTERACTION BETWEEN PROTON PUMP INHIBITORS AND CLOPIDOGREL IN THE ELDERLY POPULATION: A LITERATURE REVIEW

Ciências da Saúde • 24/11/2026

REGISTRO DOI: 10.70773/revistatopicos/795438652

Gabriella Hadassah Nunes Galvão[1]

Isabella Ferreira Teixeira[2]

Márcio Ventura de Morais[3]

RESUMO

A utilização concomitante de inibidores da bomba de prótons e clopidogrel representa uma preocupação na farmacoterapia de pacientes idosos, especialmente devido à polifarmácia e à possibilidade de interações medicamentosas. Este trabalho teve como objetivo revisar a literatura científica sobre a interação farmacológica entre esses medicamentos, abordando os mecanismos envolvidos, as evidências clínicas disponíveis e a importância da atuação farmacêutica. Realizou-se uma revisão narrativa da literatura, com abordagem qualitativa, por meio de buscas nas bases PubMed/MEDLINE e SciELO, complementadas por documentos regulatórios, diretrizes e obras de farmacologia. Os resultados indicam que o omeprazol e o esomeprazol podem inibir a enzima CYP2C19, envolvida na formação do metabólito ativo do clopidogrel, reduzindo potencialmente sua atividade antiplaquetária. Entretanto, os estudos clínicos apresentam resultados divergentes quanto ao aumento de eventos cardiovasculares associado a essa interação. Evidências de ensaios clínicos também demonstram benefícios da gastroproteção na redução de complicações gastrintestinais. Dessa forma, a interpretação da interação deve considerar as diferenças farmacológicas entre os inibidores da bomba de prótons e as características individuais dos pacientes. Conclui-se que a associação terapêutica exige avaliação individualizada, sendo fundamental a atuação farmacêutica na identificação de interações, na orientação sobre automedicação e na promoção do uso racional de medicamentos.

Palavras-chave: Clopidogrel; Inibidores da Bomba de Prótons; Interações Medicamentosas; Idoso; Polimedicação.

ABSTRACT

The concomitant use of proton pump inhibitors and clopidogrel raises concerns in the pharmacotherapy of older adults, particularly because of polypharmacy and the potential for drug interactions. This study aimed to review the scientific literature on the pharmacological interaction between these medications, addressing the underlying mechanisms, available clinical evidence, and the importance of pharmaceutical care. A qualitative narrative literature review was conducted using PubMed/MEDLINE and SciELO databases, supplemented by regulatory documents, clinical guidelines, and pharmacology textbooks. The findings indicate that omeprazole and esomeprazole may inhibit CYP2C19, an enzyme involved in the formation of clopidogrel's active metabolite, potentially reducing its antiplatelet activity. However, clinical studies have reported conflicting results regarding an increased risk of cardiovascular events associated with this interaction. Evidence from clinical trials also demonstrates the benefits of gastroprotection in reducing gastrointestinal complications. Therefore, interpretation of this interaction should consider pharmacological differences among proton pump inhibitors and individual patient characteristics. It is concluded that concomitant therapy requires individualized assessment, with pharmacists playing an essential role in identifying potential interactions, providing guidance on self-medication, and promoting the rational use of medicines.

Keywords: Clopidogrel; Proton Pump Inhibitors; Drug Interactions; Aged; Polypharmacy.

1. INTRODUÇÃO

O envelhecimento populacional está associado ao aumento do consumo de medicamentos, especialmente em decorrência da

maior prevalência de doenças crônicas e da necessidade de tratamentos farmacológicos contínuos (Andrade et al., 2024). No Brasil, esse cenário também se relaciona à prática da automedicação, que representa uma preocupação para a saúde pública devido aos riscos associados à utilização de medicamentos sem orientação adequada (Arrais et al., 2016). Embora os medicamentos isentos de prescrição sejam disponibilizados sem a necessidade de receita médica, sua utilização não está livre de possíveis efeitos adversos e interações medicamentosas. Dessa forma, a facilidade de acesso aos medicamentos reforça a importância do uso racional, especialmente entre indivíduos submetidos à polifarmácia.

Nesse contexto, a ampliação do acesso a determinados medicamentos exige atenção quanto à sua utilização segura. O Conselho Federal de Farmácia (CFF) informou, em 2025, que a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) autorizou a comercialização do omeprazol 20mg sem a necessidade de prescrição médica, sob condições específicas de utilização, incluindo a restrição ao público adulto e ao tratamento de curta duração, de até 14 dias. Embora essa medida amplie o acesso ao tratamento de determinados sintomas gástricos, a condição de medicamento isento de prescrição não elimina a possibilidade de efeitos adversos ou interações medicamentosas, reforçando a importância da orientação farmacêutica para promover seu uso racional (Conselho Federal de Farmácia, 2025).

Os inibidores da bomba de prótons (IBPs) constituem uma classe de medicamentos amplamente utilizada no tratamento de condições relacionadas à secreção ácida gástrica, apresentando, de maneira geral, bom perfil de segurança e tolerabilidade (Brunton; Hilal-

Dandan; Knollmann, 2019, p. 1126). Entretanto, o uso prolongado desses medicamentos tem sido associado a possíveis complicações, incluindo maior risco de fraturas ósseas e determinadas infecções. A supressão prolongada da secreção ácida também pode favorecer alterações fisiológicas, como a hipergastrinemia, relacionada à hiperplasia de células enterocromafins e ao desenvolvimento de pólipos de glândulas fúndicas (Brunton; Hilal-Dandan; Knollmann, 2019, p. 1127). Embora essas associações não representem necessariamente relações causais em todos os pacientes, evidenciam a importância da avaliação periódica da necessidade terapêutica, especialmente entre indivíduos idosos submetidos ao uso concomitante de múltiplos medicamentos.

Entre os medicamentos utilizados na prevenção de eventos cardiovasculares, destaca-se o clopidogrel, um antiagregante plaquetário empregado em diferentes condições clínicas, incluindo síndromes coronarianas agudas e prevenção de eventos aterotrombóticos. Em determinadas situações, especialmente durante a terapia antiplaquetária dupla, sua utilização pode estar associada ao aumento do risco de sangramento gastrintestinal, justificando a prescrição concomitante de IBPs para gastroproteção. Entretanto, essa associação tem sido objeto de discussão na literatura científica devido à possibilidade de interação farmacológica, particularmente com omeprazol e esomeprazol. Esses medicamentos apresentam potencial de inibição da enzima CYP2C19, envolvida na bioativação do clopidogrel, podendo reduzir a formação de seu metabólito ativo e atenuar sua resposta antiplaquetária. Apesar da plausibilidade desse mecanismo, suas repercussões sobre os desfechos cardiovasculares permanecem discutidas na literatura (Axelsson et al., 2025).

Na população idosa, essa discussão assume especial relevância devido à maior frequência de comorbidades, à utilização simultânea de diferentes medicamentos e às particularidades fisiológicas relacionadas ao envelhecimento, fatores que podem influenciar a resposta farmacológica e aumentar o potencial de interações medicamentosas clinicamente relevantes. Nesse contexto, a avaliação da associação entre IBPs e clopidogrel deve considerar tanto os possíveis riscos relacionados à interferência na atividade antiplaquetária quanto os benefícios da proteção gastrintestinal, evitando interpretações generalizadas sobre sua segurança ou contraindicação. A atuação farmacêutica torna-se fundamental para identificar potenciais interações, orientar o uso racional dos medicamentos e contribuir para a segurança da farmacoterapia. Diante disso, o presente trabalho tem como objetivo revisar a literatura científica sobre a interação farmacológica entre inibidores da bomba de prótons e clopidogrel, com ênfase na população idosa, abordando os mecanismos farmacológicos envolvidos, as evidências clínicas disponíveis e a importância da atuação farmacêutica na avaliação dos riscos associados à utilização concomitante desses medicamentos.

2. METODOLOGIA

Trata-se de uma pesquisa de revisão bibliográfica do tipo narrativa, com abordagem qualitativa, cujo objetivo principal foi analisar e sintetizar as evidências científicas disponíveis acerca da interação farmacológica entre inibidores da bomba de prótons (IBPs) e clopidogrel, com ênfase na população idosa. A revisão contemplou os mecanismos farmacocinéticos e farmacodinâmicos envolvidos nessa interação, especialmente a participação da enzima CYP2C19, bem como suas possíveis repercussões clínicas sobre a eficácia

antiplaquetária e a segurança gastrointestinal. De forma complementar, foram considerados fatores relacionados ao envelhecimento, à polifarmácia, à variabilidade genética e à atuação farmacêutica, visando contextualizar os benefícios e riscos da utilização concomitante desses medicamentos.

A estratégia de busca foi conduzida no período de junho a novembro de 2026, utilizando as bases de dados eletrônicas PubMed/MEDLINE e SciELO (Scientific Electronic Library Online). De forma complementar, foram consultados documentos de agências reguladoras, como a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e a Food and Drug Administration (FDA), além de publicações do Conselho Federal de Farmácia (CFF) e diretrizes clínicas de sociedades de cardiologia e gastroenterologia.

A escolha do omeprazol como IBP de referência para esta revisão justifica-se por seu reconhecido potencial de inibição da isoenzima CYP2C19, uma das principais enzimas envolvidas na bioativação do clopidogrel, conforme descrito na literatura farmacológica (Brunton; Hilal-Dandan; Knollmann, 2019).

Para a realização das buscas, foram utilizadas palavras-chave relacionadas ao tema; incluindo os seguintes termos em português: "Inibidores da Bomba de Prótons"; "Clopidogrel"; "Interações Medicamentosas"; "Idoso"; "Polifarmácia"; "CYP2C19" e "Farmacovigilância"; Também foram empregados os correspondentes em inglês: "Proton Pump Inhibitors"; "Clopidogrel"; "Drug Interactions"; "Aged"; "Polypharmacy"; "CYP2C19" e "Pharmacovigilance"; Os termos foram combinados por meio dos operadores booleanos AND e OR; conforme a estratégia de pesquisa utilizada nas bases consultadas.

Foram considerados para inclusão artigos científicos publicados em português, inglês ou espanhol, com prioridade para estudos publicados nos últimos dez anos (2016–2026), que apresentassem relevância para a compreensão da interação farmacológica entre inibidores da bomba de prótons e clopidogrel. Foram contemplados estudos relacionados aos mecanismos farmacológicos, às possíveis repercussões clínicas da interação e às particularidades da farmacoterapia na população idosa. Publicações anteriores ao período estabelecido também foram consideradas quando apresentavam importância histórica ou científica para a compreensão do tema.

A seleção dos estudos foi realizada considerando sua pertinência temática, atualidade e contribuição científica para os objetivos da revisão. Foram desconsideradas publicações que não apresentavam relação direta ou complementar com o tema, que possuíam informações insuficientes para a análise proposta ou cuja contribuição havia sido superada por evidências científicas mais recentes. Resultados divergentes ou inconclusivos não constituíram, isoladamente, motivo de exclusão, uma vez que a identificação de controvérsias na literatura também integra os objetivos desta revisão narrativa.

A seleção das publicações foi realizada inicialmente por meio da leitura dos títulos e resumos, considerando sua pertinência ao tema e aos objetivos da revisão. Os estudos considerados relevantes nessa etapa foram posteriormente analisados mediante leitura integral, permitindo uma avaliação mais aprofundada de seus resultados, conclusões e contribuições científicas. As informações selecionadas foram organizadas e sintetizadas em categorias temáticas, contemplando os mecanismos farmacológicos da interação, as

evidências clínicas disponíveis e as particularidades da farmacoterapia na população idosa, incluindo aspectos relacionados ao manejo farmacêutico.

Ressalta-se que, embora a estratégia de busca tenha priorizado publicações dos últimos dez anos, optou-se por incluir o ensaio clínico randomizado COGENT (Bhatt et al., 2010), devido à sua relevância histórica e científica para a investigação da associação entre clopidogrel e omeprazol. O estudo, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, avaliou desfechos cardiovasculares e gastrointestinais em pacientes submetidos à terapia antiplaquetária, constituindo uma referência importante para a discussão dos benefícios e das possíveis repercussões clínicas da gastroproteção.

3. O PAPEL DO FÍGADO NO METABOLISMO DE FÁRMACOS E O SISTEMA CITOCROMO P450

3.1. Metabolismo de Primeira Passagem

O fígado desempenha papel fundamental no metabolismo de fármacos. Após a administração oral, os medicamentos absorvidos no trato gastrointestinal podem passar pela circulação porta-hepática antes de alcançar a circulação sistêmica. Durante esse percurso, parte do fármaco pode ser metabolizada na parede intestinal e no fígado, reduzindo a quantidade que alcança a circulação sistêmica em sua forma original. Esse processo é denominado metabolismo de primeira passagem ou metabolismo pré-sistêmico e pode influenciar diretamente a biodisponibilidade oral dos medicamentos (Brunton; Hilal-Dandan; Knollmann, 2019, p. 106; Rang et al., 2016, p. 305).

Além de participar da eliminação de substâncias, o metabolismo de fármacos também pode resultar na formação de metabólitos farmacologicamente ativos. Determinados medicamentos são administrados como pró-fármacos, necessitando de biotransformação para exercer sua atividade terapêutica. Entre eles, destaca-se o clopidogrel, cuja ação antiplaquetária depende de sua conversão metabólica em um composto ativo, com participação de enzimas do sistema citocromo P450, especialmente a CYP2C19 (Brunton; Hilal-Dandan; Knollmann, 2019, p. 105).

3.2. O Sistema Citocromo P450 (CYP)

A biotransformação dos fármacos é tradicionalmente descrita em duas fases principais. As reações de fase I compreendem processos de oxidação, redução e hidrólise, que podem modificar a estrutura química dos medicamentos e alterar suas propriedades farmacológicas. Entre as enzimas envolvidas nessas reações, destaca-se a superfamília do citocromo P450 (CYP), responsável pelo metabolismo oxidativo de diversos fármacos. Por sua vez, as reações de fase II envolvem principalmente processos de conjugação, frequentemente associados à formação de metabólitos mais hidrossolúveis, facilitando sua eliminação pelo organismo (Brunton; Hilal-Dandan; Knollmann, 2019, p. 105).

As enzimas do sistema CYP estão presentes principalmente no retículo endoplasmático dos hepatócitos e desempenham papel importante no metabolismo de substâncias endógenas e exógenas. Entre as diferentes isoenzimas, destaca-se a CYP3A4, envolvida na biotransformação de numerosos medicamentos. A CYP2C19, por sua vez, apresenta especial relevância para esta revisão, pois participa tanto do metabolismo do omeprazol quanto da bioativação do

clopidogrel, constituindo um dos principais elementos envolvidos na possível interação farmacológica entre esses medicamentos (Brunton; Hilal-Dandan; Knollmann, 2019, p. 109).

3.3. Variabilidade Genética (Polimorfismos)

A atividade das enzimas do sistema citocromo P450 pode variar entre os indivíduos em decorrência de fatores genéticos, incluindo a presença de polimorfismos nos genes responsáveis por sua expressão e função. Essas variações podem modificar a capacidade de metabolização dos medicamentos, contribuindo para diferenças individuais na resposta terapêutica. Entre as enzimas que apresentam variabilidade genética clinicamente relevante, destaca-se a CYP2C19, cuja atividade pode influenciar a formação do metabólito ativo do clopidogrel e, consequentemente, sua ação antiplaquetária (Brunton; Hilal-Dandan; Knollmann, 2019, p. 109).

3.4. Inibição Enzimática e Interações Medicamentosas

As interações medicamentosas podem ocorrer em diferentes etapas da farmacocinética, incluindo o metabolismo mediado pelas enzimas do sistema citocromo P450. Determinados medicamentos podem inibir a atividade dessas enzimas, interferindo na biotransformação de outros fármacos administrados concomitantemente. Os mecanismos de inibição variam conforme as características do medicamento e da isoenzima envolvida, podendo incluir processos competitivos e não competitivos (Rang et al., 2016, p. 303).

A inibição enzimática pode produzir diferentes consequências farmacológicas. Quando a enzima participa predominantemente da eliminação de um fármaco ativo, sua inibição pode reduzir a

depuração e aumentar a exposição ao medicamento, potencializando seus efeitos e o risco de reações adversas. Entretanto, quando a atividade farmacológica depende de bioativação metabólica, a inibição da enzima responsável por essa transformação pode diminuir a formação do metabólito ativo e comprometer a resposta terapêutica (Brunton; Hilal-Dandan; Knollmann, 2019, p. 105-109).

Nesse contexto, a CYP2C19 apresenta particular importância, uma vez que participa da ativação metabólica do clopidogrel e pode sofrer inibição por determinados medicamentos, incluindo o omeprazol. Assim, a administração concomitante dessas substâncias pode interferir na formação do metabólito ativo do clopidogrel, constituindo o fundamento farmacocinético da interação investigada nesta revisão. Entretanto, a identificação desse mecanismo não significa, isoladamente, que ocorrerão consequências cardiovasculares clinicamente relevantes em todos os pacientes.

4. FARMACOLOGIA DOS INIBIDORES DA BOMBA DE PRÓTONS (IBPs).

4.1. Fisiologia da Secreção Ácida Gástrica

A secreção de ácido clorídrico no estômago ocorre principalmente nas células parietais da mucosa gástrica, sendo regulada por diferentes estímulos fisiológicos, entre eles a acetilcolina, a gastrina e a histamina. Esses mediadores atuam por diferentes vias de sinalização, porém convergem para a ativação da enzima H^+/K^+-ATPase, também denominada bomba de prótons, localizada na membrana dos canalículos secretores das células parietais.

Essa enzima realiza a troca de íons hidrogênio (H^+) intracelulares por íons potássio (K^+), constituindo a etapa final da secreção de ácido gástrico. Dessa forma, a H^+/K^+-ATPase representa um importante alvo farmacológico para o controle da secreção ácida (Brunton; Hilal-Dandan; Knollmann, 2019).

4.2. Farmacodinâmica dos IBPs

Os IBPs são administrados na forma de pró-fármacos, necessitando de ativação em ambiente ácido para exercerem sua atividade farmacológica. Após a absorção e chegada à circulação sistêmica, esses medicamentos alcançam as células parietais e se concentram nos canalículos secretores, onde encontram um ambiente altamente ácido. Essa característica favorece sua ativação no próprio local de ação, permitindo que a forma ativa do fármaco atinja a H^+/K^+-ATPase presente na membrana da célula parietal (Brunton; Hilal-Dandan; Knollmann, 2019).

Após sua ativação em meio ácido, os IBPs formam uma espécie reativa (sulfenamida) capaz de estabelecer ligação covalente com resíduos de cisteína presentes na H^+/K^+-ATPase. Essa ligação promove a inibição irreversível da molécula da bomba de prótons, interrompendo sua atividade e, consequentemente, reduzindo a secreção de ácido clorídrico. Como a H^+/K^+-ATPase representa a etapa final da secreção de ácido, a inibição desta enzima permite suprimir a secreção ácida independentemente do estímulo fisiológico responsável por sua ativação, abrangendo tanto a secreção basal quanto aquela estimulada por diferentes mediadores (Brunton; Hilal-Dandan; Knollmann, 2019, p. 1124).

Em doses terapêuticas usuais, os IBPs podem reduzir a produção diária de ácido gástrico em aproximadamente 80 a 95%, sendo considerados os supressores mais potentes da secreção ácida (Brunton; Hilal-Dandan; Knollmann, 2019, p. 1124). Embora apresentem, de maneira geral, bom perfil de segurança, o uso prolongado desses medicamentos tem sido associado a possíveis efeitos adversos, incluindo alterações renais, fraturas ósseas e determinadas infecções. Entretanto, essas associações devem ser interpretadas com cautela, considerando as limitações das evidências disponíveis e a necessidade de avaliação individualizada da farmacoterapia (Brunton; Hilal-Dandan; Knollmann, 2019, p. 1127).

4.3. Farmacocinética dos IBPs

Os inibidores da bomba de prótons são administrados principalmente por via oral. Como esses medicamentos são suscetíveis à degradação em ambiente ácido, geralmente são utilizados em formulações com revestimento entérico, permitindo sua passagem pelo estômago e posterior absorção intestinal. Após a absorção, alcançam a circulação sistêmica e são distribuídos até as células parietais gástricas, onde exercem sua atividade farmacológica (Brunton; Hilal-Dandan; Knollmann, 2019, p. 1125).

Os IBPs são metabolizados predominantemente no fígado, com participação de enzimas do sistema citocromo P450, especialmente CYP2C19 e CYP3A4, embora existam diferenças entre os fármacos da classe quanto à contribuição dessas vias metabólicas. O omeprazol e o esomeprazol apresentam potencial de inibição da CYP2C19, característica relevante para a ocorrência de interações medicamentosas, particularmente com fármacos cuja ativação

depende dessa enzima, como o clopidogrel (Brunton; Hilal-Dandan; Knollmann, 2019, p. 1126).

Uma característica importante dos IBPs é sua meia-vida plasmática relativamente curta, geralmente entre 0,5 e 3 horas, contrastando com a duração prolongada de seu efeito farmacológico. Essa diferença ocorre porque a inibição da H^+/K^+-ATPase é irreversível, de modo que a recuperação da secreção ácida depende da síntese e inserção de novas moléculas da bomba de prótons na membrana das células parietais. Dessa forma, a supressão ácida pode persistir por aproximadamente 24 a 48 horas, mesmo após a redução das concentrações plasmáticas do medicamento (Brunton; Hilal-Dandan; Knollmann, 2019, p. 1124).

5. FARMACOLOGIA DO CLOPIDOGREL

5.1. Farmacodinâmica

O clopidogrel é um antiagregante plaquetário pertencente à classe das tienopiridinas. Seu mecanismo de ação baseia-se na inibição seletiva e irreversível do receptor P2Y12 de adenosina difosfato (ADP), localizado na superfície das plaquetas. Essa inibição é exercida pelo metabólito ativo do clopidogrel e reduz a ativação plaquetária mediada por ADP, comprometendo a ativação do complexo glicoproteico GPIIb/IIIa e, consequentemente, a agregação plaquetária. Como a ligação do metabólito ativo ao receptor é irreversível, o efeito antiplaquetário persiste durante o tempo de vida das plaquetas afetadas, aproximadamente 7 a 10 dias, mesmo após a eliminação do medicamento da circulação (Brunton; Hilal-Dandan; Knollmann, 2019, p. 738).

5.2. Farmacocinética e Bioativação

O clopidogrel é administrado por via oral na forma de pró-fármaco, necessitando de biotransformação metabólica para exercer sua atividade antiplaquetária. Após a absorção, a maior parte do medicamento é convertida em um metabólito inativo por hidrólise, enquanto uma fração menor é submetida a reações oxidativas mediadas por enzimas do sistema citocromo P450, resultando na formação de seu metabólito ativo. Entre as isoenzimas envolvidas nesse processo, destaca-se a CYP2C19, cuja atividade desempenha papel importante na bioativação do clopidogrel. O metabólito ativo formado liga-se seletiva e irreversivelmente aos receptores plaquetários P2Y12, promovendo a inibição da agregação plaquetária mediada por ADP (Brunton; Hilal-Dandan; Knollmann, 2019, p. 738).

5.3. Farmacogenética e a Variabilidade de Resposta

A resposta terapêutica ao clopidogrel apresenta variabilidade interindividual, podendo ser influenciada por fatores genéticos relacionados ao metabolismo do medicamento. Entre esses fatores, destacam-se os polimorfismos no gene CYP2C19, que podem modificar a atividade da enzima envolvida na formação do metabólito ativo. Determinadas variantes genéticas estão associadas à redução ou à ausência de atividade enzimática, resultando em menor bioativação do clopidogrel e possível diminuição de sua resposta antiplaquetária. Dessa forma, a variabilidade genética da CYP2C19 constitui um dos fatores relevantes para compreender as diferenças individuais na resposta ao tratamento (Brunton; Hilal-Dandan; Knollmann, 2019, p. 738).

6. INTERAÇÃO ENTRE INIBIDORES DA BOMBA DE PRÓTONS E CLOPIDOGREL

6.1. O Mecanismo da Interação

Conforme discutido nas seções anteriores, o clopidogrel é um pró-fármaco que necessita de bioativação metabólica para exercer sua atividade antiplaquetária, processo que envolve enzimas do sistema citocromo P450, especialmente a CYP2C19. Os inibidores da bomba de prótons (IBPs), por sua vez, também são metabolizados por enzimas desse sistema, embora apresentem diferenças quanto às vias metabólicas e ao potencial de inibição enzimática.

A interação farmacológica entre esses medicamentos está relacionada principalmente à capacidade de determinados IBPs, especialmente o omeprazol e o esomeprazol, de inibir a atividade da CYP2C19. Essa interferência pode reduzir a formação do metabólito ativo do clopidogrel e, consequentemente, atenuar sua resposta antiplaquetária. Entretanto, a intensidade dessa interação não é uniforme entre os diferentes IBPs, devendo ser consideradas as particularidades farmacocinéticas de cada medicamento (Rang et al., 2016, p. 311; Abrignani et al., 2021).

6.2. Implicações Clínicas e Alerta Regulatório

A redução da formação do metabólito ativo do clopidogrel pode comprometer sua capacidade de inibir a agregação plaquetária, levantando preocupações quanto à eficácia do tratamento, especialmente em pacientes com elevado risco cardiovascular. Entretanto, embora a interação farmacocinética apresente fundamento científico consistente, sua repercussão sobre a ocorrência de eventos cardiovasculares permanece objeto de investigação, não sendo possível estabelecer que a utilização concomitante desses medicamentos resulte necessariamente em

aumento de eventos trombóticos.

Diante dessa possibilidade de interação, a Food and Drug Administration (FDA), agência reguladora dos Estados Unidos, estabeleceu recomendações para evitar a administração concomitante de clopidogrel com omeprazol ou esomeprazol, considerando a redução observada da atividade antiplaquetária. Outros IBPs, como o pantoprazol, apresentam menor potencial de interferência nesse processo, podendo ser considerados quando houver necessidade de gastroproteção. Entretanto, a escolha do medicamento deve considerar as características individuais do paciente, os riscos cardiovasculares e gastrintestinais e as evidências clínicas disponíveis, evitando interpretações generalizadas sobre a segurança da associação (Abrignani et al., 2021; United States, 2022).

7. DISCUSSÃO

A ocorrência de polifarmácia entre idosos está relacionada a diversos fatores, incluindo a coexistência de múltiplas doenças crônicas, o acompanhamento simultâneo por diferentes médicos e a prática da automedicação. Vale ressaltar que as alterações farmacocinéticas e farmacodinâmicas associadas ao processo de envelhecimento aumentam a vulnerabilidade dessa população aos efeitos adversos dos medicamentos. Nesse contexto, a utilização concomitante de múltiplos fármacos pode elevar o risco de interações medicamentosas e de desfechos clínicos adversos (Romano-Lieber et al., 2018).

A interação entre clopidogrel e inibidores da bomba de prótons (IBP) constitui um tema relevante na farmacoterapia cardiovascular, especialmente em pacientes idosos, nos quais a presença de

múltiplas doenças e o uso concomitante de diversos medicamentos são frequentes. A associação entre essas classes pode ser clinicamente necessária, uma vez que o clopidogrel, principalmente quando utilizado em conjunto com ácido acetilsalicílico, pode aumentar o risco de sangramentos gastrintestinais, enquanto os IBP são empregados com a finalidade de reduzir complicações relacionadas à secreção ácida e promover gastroproteção. Entretanto, o benefício dessa proteção deve ser analisado juntamente com a possibilidade de interferência dos IBP na ativação metabólica do clopidogrel, tornando necessária uma avaliação individualizada da farmacoterapia (Cappelletti Galante; Garcia Santos; Bezerra da Cunha, 2012; Abrignani et al., 2021).

A relevância dessa possível interação está relacionada à dependência do clopidogrel de bioativação metabólica, com participação importante da CYP2C19. Como apenas uma parcela do medicamento absorvido é convertida em metabólito ativo, fatores capazes de modificar essa via metabólica podem influenciar sua resposta antiplaquetária. Dessa forma, a inibição da CYP2C19 constitui um mecanismo farmacológico plausível para a interação, embora sua repercussão sobre os desfechos cardiovasculares deva ser avaliada à luz das evidências clínicas disponíveis (Pereira et al., 2019).

Os IBP também apresentam importante participação nesse processo, pois vários medicamentos dessa classe são metabolizados por enzimas hepáticas, especialmente pela CYP2C19 e pela CYP3A4, com contribuições que variam entre os fármacos. Apesar de compartilharem a mesma classe terapêutica, os diferentes IBP não apresentam comportamento idêntico em relação à CYP2C19. O omeprazol e o esomeprazol destacam-se por apresentarem

potencial de inibição dessa enzima, o que fornece uma explicação farmacológica plausível para a redução da bioativação do clopidogrel quando esses medicamentos são utilizados concomitantemente. Assim, a interação não deve ser compreendida simplesmente como um efeito uniforme de classe dos IBP, mas considerando as particularidades farmacocinéticas de cada fármaco (Wołowiec et al., 2025; Abrignani et al., 2021).

Essa distinção entre os diferentes IBP apresenta relevância prática. Abrignani et al. (2021) destacam que omeprazol e esomeprazol apresentam maior potencial de interferência sobre a CYP2C19 e relatam que agências reguladoras, como FDA e EMA, emitiram alertas relacionados à associação desses medicamentos com clopidogrel. Os autores discutem o pantoprazol como uma alternativa possível em pacientes que necessitam de gastroproteção durante a utilização do antiplaquetário, considerando seu menor potencial de inibição da CYP2C19. Entretanto, essa preferência fundamentada em características farmacológicas não deve ser interpretada como comprovação definitiva de superioridade clínica, uma vez que os estudos disponíveis ainda apresentam limitações para estabelecer diferenças nos desfechos cardiovasculares entre esses medicamentos (Abrignani et al., 2021; Axelsson et al., 2025).

Além das interações medicamentosas, a variabilidade genética da CYP2C19 constitui outro elemento importante para compreender as diferenças observadas na resposta ao clopidogrel. Os alelos *2 e *3 estão relacionados à redução ou perda de função da enzima, enquanto o alelo *17 está associado ao aumento da atividade enzimática. Entretanto, a resposta de um indivíduo não pode ser prevista pela análise isolada de um único alelo, pois o fenótipo metabolizador resulta da combinação dos alelos que compõem o

genótipo. Dessa maneira, indivíduos podem ser classificados como metabolizadores pobres, intermediários, normais, rápidos ou ultra rápidos, apresentando diferentes capacidades de formação do metabólito ativo do clopidogrel (Lee et al., 2022).

A existência dessa variabilidade genética torna ainda mais complexa a avaliação da interação entre clopidogrel e IBP. Um indivíduo que geneticamente apresente atividade normal da CYP2C19 pode experimentar redução funcional dessa atividade após exposição a um medicamento inibidor da enzima. Nesse contexto, o fenótipo metabólico observado durante o tratamento pode não corresponder integralmente ao que seria esperado a partir do genótipo. Portanto, tanto características genéticas quanto fatores ambientais e farmacológicos precisam ser considerados na interpretação da resposta ao clopidogrel, especialmente quando medicamentos capazes de interferir na CYP2C19 são utilizados simultaneamente (Pereira et al., 2019; Lee et al., 2022).

Apesar da plausibilidade farmacológica dessa interação, sua repercussão clínica permanece mais complexa. Estudos observacionais descritos na literatura identificaram aumento de eventos cardiovasculares entre pacientes que utilizavam clopidogrel associado a IBP quando comparados àqueles em tratamento apenas com o antiplaquetário. Cappelletti Galante, Garcia Santos e Bezerra da Cunha (2012), por exemplo, discutem resultados que relacionaram a associação de clopidogrel e IBP ao aumento da recorrência de infarto do miocárdio. Entretanto, esse tipo de evidência deve ser interpretado com cautela, uma vez que pacientes que recebem IBP podem apresentar características clínicas diferentes daqueles que não recebem gastroproteção, incluindo maior idade, maior número de comorbidades e maior risco basal,

fatores que também podem contribuir para a ocorrência dos eventos observados (Cappelletti Galante; Garcia Santos; Bezerra da Cunha, 2012).

Juurlink et al. (2009), em um estudo observacional de base populacional envolvendo pacientes com 66 anos ou mais que utilizavam clopidogrel após infarto do miocárdio, identificaram associação entre o uso concomitante de inibidores da bomba de prótons e maior ocorrência de reinfarto (OR ajustada = 1,27; IC 95%: 1,03–1,57). Na análise por medicamento, essa associação não foi observada para o pantoprazol (OR ajustada = 1,02; IC 95%: 0,70–1,47). Entretanto, devido ao caráter observacional do estudo, os resultados não permitem estabelecer uma relação causal nem comprovar superioridade clínica definitiva entre os diferentes IBPs (Juurlink et al., 2009).

Essa necessidade de cautela é reforçada pela existência de resultados divergentes entre os estudos disponíveis. A literatura apresenta tanto evidências farmacocinéticas e farmacodinâmicas que sustentam a possibilidade de interação quanto estudos clínicos que não demonstram de maneira uniforme um aumento correspondente de eventos cardiovasculares. Portanto, a redução da formação do metabólito ativo ou da atividade antiplaquetária observada em determinadas situações não deve ser automaticamente interpretada como ocorrência inevitável de infarto, acidente vascular cerebral ou morte cardiovascular. A relevância clínica da interação deve ser avaliada considerando o tipo de IBP utilizado, as características do paciente, sua condição cardiovascular, os demais medicamentos em uso e os fatores capazes de alterar a atividade da CYP2C19 (Abrignani et al., 2021; Wołowiec et al., 2025).

Nesse contexto, o ensaio clínico COGENT, conduzido por Bhatt et al. (2010), representa uma contribuição importante para a avaliação das consequências clínicas dessa associação. O estudo randomizado, duplo-cego e controlado por placebo investigou o uso de omeprazol em pacientes com indicação de terapia antiplaquetária dupla, composta por clopidogrel e ácido acetilsalicílico. Entre os 3.761 participantes incluídos na análise, os autores observaram redução significativa dos eventos gastrintestinais definidos como desfecho primário, com taxas estimadas em 180 dias de 1,1% no grupo omeprazol e 2,9% no grupo placebo (HR = 0,34; IC 95%: 0,18–0,63). Em relação aos eventos cardiovasculares, as taxas estimadas foram de 4,9% e 5,7%, respectivamente, sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos (HR = 0,99; IC 95%: 0,68–1,44). Esses resultados demonstraram benefício gastrointestinal associado ao omeprazol, sem evidenciar aumento do risco cardiovascular no período avaliado (Bhatt et al., 2010).

Entretanto, os resultados do COGENT não devem ser interpretados como comprovação definitiva da ausência de repercussões cardiovasculares decorrentes da interação. O estudo foi interrompido prematuramente devido à perda de financiamento, apresentando número de eventos e tempo de acompanhamento limitados para uma avaliação mais precisa da segurança cardiovascular. Além disso, o intervalo de confiança observado para esse desfecho não permitiu excluir completamente a possibilidade de diferenças clinicamente relevantes. Dessa maneira, o ensaio contribuiu para demonstrar o benefício da gastroproteção, mas também evidenciou a necessidade de interpretar cuidadosamente a relação entre a interação farmacológica e seus possíveis efeitos clínicos (Bhatt et al., 2010).

Posteriormente, Axelsson et al. (2025) realizaram uma revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados com o objetivo de avaliar a influência do uso concomitante de IBP sobre a eficácia cardiovascular e a segurança gastrointestinal do clopidogrel. Na análise principal de eficácia, que reuniu quatro ensaios clínicos e 4.341 participantes, foi identificado risco relativo de 1,08 (IC 95%: 0,78–1,50) para eventos cardiovasculares, sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos avaliados. Os autores consideraram que o uso concomitante de IBP provavelmente não produz alterações expressivas no risco cardiovascular, embora a amplitude do intervalo de confiança ainda represente uma limitação para excluir completamente possíveis diferenças clínicas. Deve-se considerar também que a maior parte dos participantes dessa análise utilizava ácido acetilsalicílico associado ao clopidogrel, o que restringe a extrapolação dos resultados para outras condições de tratamento (Axelsson et al., 2025).

Quanto à segurança gastrointestinal, Axelsson et al. (2025) identificaram redução do risco de sangramento gastrointestinal evidente entre pacientes que receberam IBP concomitantemente ao clopidogrel (RR = 0,13; IC 95%: 0,03–0,59). Entretanto, esse resultado foi fundamentado em um único ensaio clínico, o COGENT, demonstrando que a evidência disponível para esse desfecho permanece fortemente dependente dos resultados de Bhatt et al. (2010). A revisão também não permitiu estabelecer conclusões definitivas sobre diferenças nos desfechos clínicos entre omeprazol e pantoprazol. Assim, embora existam diferenças farmacológicas entre os representantes dessa classe, a demonstração de diferenças correspondentes na eficácia e segurança clínica ainda apresenta limitações (Bhatt et al., 2010; Axelsson et al., 2025).

A análise conjunta dessas evidências permite compreender que a interação entre clopidogrel e determinados IBP apresenta fundamento farmacológico, mas sua repercussão sobre os desfechos cardiovasculares não está definitivamente estabelecida. Os resultados do COGENT e da revisão de Axelsson et al. (2025) não demonstraram aumento estatisticamente significativo de eventos cardiovasculares associado à gastroproteção, embora também não permitam descartar completamente a possibilidade de efeitos clinicamente relevantes em determinados pacientes. Dessa forma, a interpretação dos resultados deve considerar as diferenças entre os mecanismos farmacológicos, os desfechos clínicos investigados e as limitações metodológicas dos estudos.

Na população idosa, essa discussão assume importância ainda maior. O envelhecimento populacional está associado ao aumento do consumo de medicamentos, tornando mais frequente a exposição simultânea a diferentes classes farmacológicas e, consequentemente, ampliando o potencial para interações medicamentosas. Ao mesmo tempo, os idosos apresentam elevada prevalência de doenças cardiovasculares e condições gastrintestinais, tornando possível a coexistência de indicação para terapia antiplaquetária e gastroproteção. Nesse cenário, a decisão terapêutica deve buscar equilíbrio entre a prevenção de eventos isquêmicos e a redução do risco de sangramento, evitando tanto a retirada injustificada do IBP quanto sua utilização indiscriminada (Andrade et al., 2024; Szummer et al., 2020; Gimbel et al., 2020).

Os resultados do registro médico nacional da Suécia SWEDEHEART (Swedish Web-System for Enhancement and Development of Evidence-Based Care in Heart Disease Evaluated According to Recommended Therapies), focado em doenças cardiovasculares,

demonstram a presença expressiva do clopidogrel na terapia de pacientes muito idosos após infarto do miocárdio. Entre aproximadamente 14.000 indivíduos com 80 anos ou mais, 60,2% receberam clopidogrel associado à aspirina e 39,8% receberam ticagrelor associado à aspirina. Esses resultados evidenciam a relevância clínica do clopidogrel nessa população e reforçam a importância da avaliação de sua segurança farmacoterapêutica, especialmente diante da possibilidade de utilização concomitante de outros medicamentos. Nesse contexto, a necessidade de gastroproteção e o potencial de interações medicamentosas devem ser considerados na avaliação individualizada do tratamento de pacientes idosos (Szummer et al., 2020).

De forma complementar, o estudo POPular AGE demonstrou que pacientes com 70 anos ou mais, hospitalizados por síndrome coronariana aguda sem supradesnivelamento do segmento ST (SCASSST), apresentaram menor ocorrência de sangramentos quando tratados com clopidogrel em comparação ao grupo que recebeu principalmente ticagrelor e, em menor proporção, prasugrel, sem piora significativa do desfecho clínico combinado avaliado. Esses achados sustentam a utilização do clopidogrel como uma alternativa possível em determinados pacientes idosos, particularmente quando existe preocupação relacionada ao risco hemorrágico. Entretanto, os próprios critérios da população estudada impedem que esses resultados sejam generalizados para todos os idosos ou para todos os cenários de doença cardiovascular (Gimbel et al., 2020).

Embora os estudos COGENT e a revisão de Axelsson et al. (2025) contribuam para a compreensão dos benefícios e riscos da associação entre clopidogrel e IBP, seus resultados não permitem

estabelecer conclusões específicas para toda a população idosa. A presença de participantes com idade avançada nos ensaios não substitui uma análise direcionada às particularidades geriátricas, incluindo fragilidade, comorbidades, polifarmácia e diferenças no risco basal de eventos cardiovasculares e hemorrágicos. Dessa maneira, a aplicação dessas evidências aos idosos deve considerar tanto os resultados disponíveis quanto as características individuais que podem modificar o equilíbrio entre os benefícios e os riscos do tratamento.

Outro aspecto importante é que o aumento do acesso ao omeprazol pode favorecer sua utilização sem acompanhamento adequado. A automedicação já constitui prática frequente na população brasileira, especialmente com medicamentos utilizados para alívio de sintomas comuns. Embora determinados fármacos sejam disponibilizados sem necessidade de prescrição, essa condição regulatória não significa ausência de risco. A utilização de omeprazol sem avaliação da farmacoterapia concomitante pode assumir especial importância em indivíduos que utilizam clopidogrel, uma vez que o paciente pode não reconhecer a possibilidade de interação entre um medicamento destinado ao controle de sintomas gástricos e um antiplaquetário utilizado na prevenção de eventos cardiovasculares (Arrais et al., 2016; Conselho Federal de Farmácia, 2025).

Além das interações medicamentosas, o uso prolongado dos IBP também deve ser avaliado criticamente. Apesar de esses medicamentos apresentarem, de forma geral, bom perfil de segurança, seu emprego crônico tem sido associado na literatura a diferentes eventos adversos, incluindo alterações relacionadas ao metabolismo ósseo, infecções e alterações decorrentes da supressão

prolongada da secreção ácida. Maideen (2023) também discute possíveis associações do uso prolongado com nefrite, fraturas, desmineralização e outras complicações. Entretanto, a identificação de associações não estabelece necessariamente uma relação causal para todos esses desfechos. Tais observações reforçam que a permanência da terapia deve ser periodicamente reavaliada, sobretudo entre idosos submetidos à polifarmácia (Brunton; Hilal-Dandan; Knollmann, 2019; Maideen, 2023).

Nesse contexto, a atuação do farmacêutico torna-se particularmente relevante. A análise da farmacoterapia permite identificar a utilização concomitante de clopidogrel e medicamentos com potencial de interferência sobre a CYP2C19, verificar a presença de automedicação, avaliar o tempo de uso do IBP e reconhecer situações nas quais uma reavaliação terapêutica pode ser necessária. Essa atuação não pressupõe a suspensão independente de medicamentos prescritos, mas envolve a identificação de riscos, a orientação do paciente e a comunicação com os demais profissionais de saúde para favorecer decisões terapêuticas mais seguras. A orientação farmacêutica também é fundamental diante da ampliação do acesso ao omeprazol sem prescrição, uma vez que a facilidade de aquisição não elimina a necessidade de utilização racional do medicamento (Conselho Federal de Farmácia, 2025; Arrais et al., 2016).

Diante das evidências analisadas, observa-se que a interação entre clopidogrel e IBP apresenta fundamento farmacológico consistente, principalmente quando considerados omeprazol e esomeprazol e sua capacidade de interferir na atividade da CYP2C19. Contudo, a tradução dessa interação farmacocinética para desfechos cardiovasculares clínicos não se apresenta de forma uniforme na

literatura. Os resultados de Bhatt et al. (2010) e Axelsson et al. (2025) reforçam a importância de distinguir a possibilidade de interferência na bioativação do clopidogrel da demonstração de consequências cardiovasculares em pacientes tratados. Essa divergência indica que a associação não deve ser interpretada de maneira absoluta, mas analisada dentro do contexto clínico individual, considerando o IBP utilizado, o risco gastrintestinal, o risco cardiovascular, fatores genéticos e a presença de outros medicamentos capazes de modificar a atividade enzimática (Pereira et al., 2019; Abrignani et al., 2021; Wołowiec et al., 2025; Bhatt et al., 2010; Axelsson et al., 2025).

Assim, para a população idosa, o ponto central não parece ser simplesmente evitar todos os IBP durante o tratamento com clopidogrel, mas promover uma avaliação criteriosa da necessidade da gastroproteção e da escolha do agente utilizado. Quando a proteção gastrointestinal estiver indicada, as diferenças farmacológicas existentes entre os representantes da classe devem ser consideradas, sem pressupor que essas diferenças correspondam necessariamente a desfechos clínicos distintos. A revisão periódica da farmacoterapia e a participação do farmacêutico podem contribuir para a identificação de interações evitáveis, redução da automedicação e promoção do uso racional dos medicamentos, buscando preservar simultaneamente a segurança gastrintestinal e a eficácia do tratamento cardiovascular (Abrignani et al., 2021; Axelsson et al., 2025; Gimbel et al., 2020; Conselho Federal de Farmácia, 2025).

8. CONCLUSÃO

A presente revisão da literatura permitiu identificar que a interação farmacológica entre inibidores da bomba de prótons (IBPs) e

clopidogrel apresenta fundamento farmacocinético consistente, especialmente em relação ao omeprazol e ao esomeprazol, devido à capacidade desses medicamentos de inibir a enzima CYP2C19, envolvida na bioativação do clopidogrel. Essa interferência pode reduzir a formação de seu metabólito ativo e, consequentemente, atenuar a resposta antiplaquetária. Entretanto, a existência desse mecanismo não implica, necessariamente, aumento de eventos cardiovasculares em todos os pacientes submetidos à associação terapêutica.

As evidências clínicas analisadas demonstraram que a repercussão cardiovascular dessa interação permanece incerta. O ensaio clínico COGENT e a revisão sistemática com metanálise de Axelsson et al. (2025) não identificaram aumento estatisticamente significativo de eventos cardiovasculares associado ao uso concomitante de IBPs e clopidogrel, embora apresentem limitações que impedem excluir completamente possíveis riscos em determinadas condições clínicas. Por outro lado, os resultados disponíveis apontam benefícios da gastroproteção na redução de complicações gastrintestinais, evidenciando a necessidade de considerar tanto a segurança digestiva quanto a eficácia do tratamento antiplaquetário.

Na população idosa, essa avaliação assume particular importância devido à maior frequência de comorbidades, à polifarmácia e à variabilidade individual da resposta farmacológica. Nesse contexto, a escolha do IBP deve considerar suas características farmacocinéticas, a necessidade de gastroproteção e os riscos cardiovasculares e hemorrágicos de cada paciente, evitando tanto a utilização indiscriminada desses medicamentos quanto sua suspensão injustificada.

Conclui-se que a associação entre clopidogrel e IBPs não deve ser interpretada como uma contra indicação generalizada, mas como uma situação que exige avaliação individualizada da farmacoterapia. A atuação do farmacêutico é fundamental para identificar possíveis interações medicamentosas, orientar quanto aos riscos da automedicação e contribuir, em conjunto com a equipe multiprofissional, para decisões terapêuticas mais seguras. Ressalta-se, ainda, a necessidade de estudos clínicos direcionados à população idosa, capazes de esclarecer com maior precisão as repercussões cardiovasculares dessa interação e orientar a prática clínica baseada em evidências.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABRIGNANI, M. G. et al. Gastroprotection in patients on antiplatelet and/or anticoagulant therapy: a position paper of National Association of Hospital Cardiologists (ANMCO) and the Italian Association of Hospital Gastroenterologists and Endoscopists (AIGO). European Journal of Internal Medicine, v. 85, p. 1–13, 2021. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ejim.2020.11.014.

ANDRADE, Raquel Coelho de et al. Polifarmácia, medicamentos potencialmente inapropriados e a vulnerabilidade de pessoas idosas. Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia, v. 27, e230191, 2024. DOI: https://doi.org/10.1590/1981-22562024027.230191.pt.

ARRAIS, Paulo Sérgio Dourado et al. Prevalência da automedicação no Brasil e fatores associados. Revista de Saúde Pública, v. 50, supl. 2, artigo 13s, 2016. DOI: https://doi.org/10.1590/S1518-8787.2016050006117.

AXELSSON, Magnus A. B. et al. Efficacy and Safety of Clopidogrel With and Without a Proton Pump Inhibitor: A Systematic Review

and Meta-Analysis. Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology, v. 137, artigo e70087, 2025. DOI: https://doi.org/10.1111/bcpt.70087.

BHATT, Deepak L. et al. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. The New England Journal of Medicine, v. 363, n. 20, p. 1909–1917, 2010. DOI: https://doi.org/10.1056/NEJMoa1007964.

BRUNTON, Laurence L.; HILAL-DANDAN, Randa; KNOLLMANN, Björn C. (org.). As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman & Gilman. 13. ed. Porto Alegre: AMGH, 2019.

CAPPELLETTI GALANTE, M.; GARCIA SANTOS, V.; BEZERRA DA CUNHA, G. W. Assessment of the use of clopidogrel associated with gastroprotective medications in outpatients. Farmacia Hospitalaria, v. 36, n. 4, p. 216–219, 2012. DOI: https://doi.org/10.1016/j.farma.2011.06.011.

CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA. Omeprazol poderá ser vendido sem receita em farmácias de todo o país. Brasília, 11 nov. 2025. Disponível em: https://site.cff.org.br/noticia/Noticias-gerais/11/11/2025/omeprazol-podera-ser-vendido-sem-receita-em-farmacias-de-todo-o-pais. Acesso em: 14 nov. 2026.

GIMBEL, Marieke et al. Clopidogrel versus ticagrelor or prasugrel in patients aged 70 years or older with non-ST-elevation acute coronary syndrome (POPular AGE): the randomised, open-label, non-inferiority trial. The Lancet, v. 395, n. 10233, p. 1374–1381, 2020. DOI: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30325-1.

JUURLINK, David N. et al. A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel.

Canadian Medical Association Journal, v. 180, n. 7, p. 713–718, 2009. DOI: https://doi.org/10.1503/cmaj.082001.

LEE, Craig R. et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for CYP2C19 Genotype and Clopidogrel Therapy: 2022 Update. Clinical Pharmacology & Therapeutics, v. 112, n. 5, p. 959–967, 2022. DOI: https://doi.org/10.1002/cpt.2526.

MAIDEEN, Naina Mohamed Pakkir. Adverse effects associated with long-term use of proton pump inhibitors. Chonnam Medical Journal, v. 59, n. 2, p. 115–127, 2023. DOI: https://doi.org/10.4068/cmj.2023.59.2.115.

PEREIRA, Naveen L. et al. Clopidogrel Pharmacogenetics: State-of-the-Art Review and the TAILOR-PCI Study. Circulation: Cardiovascular Interventions, v. 12, n. 4, artigo e007811, 2019. DOI: https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.119.007811.

RANG, H. P.; RITTER, J. M.; FLOWER, R. J.; HENDERSON, G. Rang & Dale: farmacologia. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.

ROMANO-LIEBER, Nicolina Silvana et al. Survival of the elderly and exposition to polypharmacy in the city of São Paulo, Brazil: SABE Study. Revista Brasileira de Epidemiologia, v. 21, supl. 2, artigo e180006, 2018. DOI: https://doi.org/10.1590/1980-549720180006.supl.2.

SZUMMER, Karolina et al. Comparison Between Ticagrelor and Clopidogrel in Elderly Patients With an Acute Coronary Syndrome: Insights From the SWEDEHEART Registry. Circulation, v. 142, n. 18, p. 1700–1708, 2020. DOI: https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050645.

UNITED STATES. Food and Drug Administration. PLAVIX (clopidogrel bisulfate) tablets: prescribing information. Silver Spring: FDA, 2022. Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/020839s078lbl.pdf. Acesso em: 14 nov. 2026.

WOŁOWIEC, Ł. et al. Pharmacodynamics, pharmacokinetics, interactions with other drugs, toxicity and clinical effectiveness of proton pump inhibitors. Frontiers in Pharmacology, v. 16, artigo 1507812, 2025. DOI: https://doi.org/10.3389/fphar.2025.1507812.

---

[1] Acadêmico do curso de Farmácia do Centro Universitário Nossa Senhora do Patrocínio (CEUNSP).

[2] Acadêmico do curso de Farmácia do Centro Universitário Nossa Senhora do Patrocínio (CEUNSP).

[3] Professora orientadora do Centro Universitário Nossa Senhora do Patrocínio (CEUNSP).