

Receptores Plaquetários P2Y₁₂: Importância na Intervenção Coronariana Percutânea

P2Y₁₂ Platelet Receptors: Importance in Percutaneous Coronary Intervention

Felipe Jose de Andrade Falcão¹, Leonardo Carvalho², Mark Chan², Cláudia Maria Rodrigues Alves¹, Antônio Carlos Camargo Carvalho¹, Adriano Mendes Caixeta¹

Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina¹, São Paulo, SP- Brasil; National University of Singapore – Yong Loo Lin School of Medicina², Singapore

Resumo

As plaquetas estão envolvidas em vários processos biológicos, desde o combate a agentes infecciosos até a coordenação do controle da permeabilidade vascular e angiogênese. Entretanto, o seu principal foco de ação consiste na modulação da cascata de coagulação. A intervenção coronariana percutânea é um procedimento com alto risco trombogênico, que induz a ativação plaquetária e de monócitos, devido à lesão direta do endotélio e pelo contato de estruturas trombogênicas com o sangue, levando ao aumento da atividade inflamatória, tanto no local do dano vascular coronariano como de forma sistêmica. Os receptores plaquetários P2Y₁₂ desempenham papel central na amplificação da agregação induzida por todos os agonistas plaquetários, como a adenosina difosfato, o colágeno, tromboxano A₂, adrenalina e serotonina. Por esse motivo, têm sido o principal alvo das drogas antiplaquetárias. Apesar de atuarem no mesmo receptor, características farmacocinéticas e farmacodinâmicas distintas conferem peculiaridades a cada agente.

Introdução

A agregação plaquetária desempenha um importante papel nas complicações isquêmicas em pacientes submetidos à intervenção coronária percutânea (ICP). Tanto a instabilidade da placa aterosclerótica como fatores decorrentes do próprio procedimento (trauma endotelial e contato de estruturas trombogênicas com o sangue) são responsáveis pela exacerbação desse processo¹. Apesar do tromboxano A₂ e a adenosina difosfato (ADP) atuarem de maneira sinérgica na ativação plaquetária, a interação do ADP com os seus receptores, principalmente os receptores P₂, é capaz de amplificar e manter esta ativação. Por este motivo, esses receptores têm sido o principal alvo das drogas antiplaquetárias atuais².

Palavras-chave

Agregação de Receptores; Agregação Plaquetária; Intervenção Coronariana Percutânea.

Correspondência: Felipe Jose de Andrade Falcão •
Rua Isaac Salazar, 102/902, Tamarineira. CEP 52060-105, Recife, PE - Brasil
E-mail: felipejaf@gmail.com, caroline.oliveira@gmail.com
Artigo recebido em 14/05/12; revisado em 30/05/12; aceito em 25/03/13.

DOI: 10.5935/abc.20130162

Adesão, ativação e agregação plaquetária

As plaquetas são fragmentos anucleados de megacariócitos que circulam na corrente sanguínea com o formato de disco achatado quando não estão ativadas. Estão envolvidas em vários processos biológicos, desde o combate a agentes infecciosos até o início do reparo tecidual pela a ativação do processo de angiogênese. Observa-se, portanto, que a sua função vai além da participação da cascata da coagulação, sendo relevante em toda a modulação que envolve o processo de reparo tecidual³.

Em condições normais, as plaquetas não são ativadas pela superfície endotelial. A camada endotelial monocelular atua como uma superfície antitrombótica, na medida em que não permite a interação das plaquetas com as proteínas subendoteliais e pela produção de prostaciclina I₂ e óxido nítrico, ambos inibidores da ativação plaquetária. As células endoteliais também expressam a enzima CD39, que converte adenosina trifosfato (ATP) em ADP e esta em adenosina monofosfato (AMP), evitando a ativação plaquetária pelo ATP e ADP⁴.

Na presença de injúria ou trauma vascular, as proteínas subendoteliais, como o fator de Von Willebrand e o colágeno, são expostas e a adesão plaquetária ocorre com a finalidade de promover a cicatrização tecidual. A interação entre estas proteínas e as plaquetas acontece através de diversos receptores na superfície plaquetária (GPIb α , GPVI α 2 β 1) e, concomitante à adesão, ocorre a ativação plaquetária. Múltiplas vias metabólicas são estimuladas, causando um aumento na concentração intracelular de cálcio. Este aumento ativa a fosfolipase A₂ e a actina-miosina ATPase, levando a formação de tromboxano A₂ e a alteração na conformação das plaquetas, respectivamente. Quando ativadas, as plaquetas liberam o conteúdo de seus grânulos (ADP, ATP, serotonina, cálcio, fibrinogênio, fator de Von Willebrand, citocinas e fatores pró-trombóticos), o que proporciona seu aumento volumétrico e reatividade. A conexão entre as plaquetas para a formação desse agregado ocorre através da ligação entre o fibrinogênio e o receptor da glicoproteína IIb/IIIa⁵.

A deposição plaquetária na parede do vaso, o recrutamento de leucócitos e a migração de células musculares lisas promovem uma alteração na estrutura arterial denominada de remodelamento vascular. Este remodelamento juntamente com o estado inflamatório crônico mediado pelas plaquetas consiste em uma etapa importante na formação da placa aterosclerótica, hiperplasia intimal e reestenose de stents⁶.

ADP e receptores plaquetários P2

Secretado por eritrócitos, células endoteliais e pelos grânulos plaquetários, o ADP é um importante mediador da ativação e da amplificação da agregação plaquetária. O ADP interage com a superfície plaquetária através dos receptores da família P2, que possuem dois subtipos diferenciando-se pela via de ativação intracelular: P2X (ligados a canais iônicos) e P2Y (acoplados a proteína G). Atualmente, há uma nova classificação baseada no tipo de agonista: P2X₁, ativados pelo ATP; P2Y₁ e P2Y₁₂, ativados pelo ADP (Figura 1)⁷.

Os receptores P2X₁ são responsáveis por uma alteração conformacional transitória nas plaquetas associada ao rápido influxo de cálcio. Portanto, são incapazes de manter a agregação plaquetária, mas contribuem durante a ativação induzida pelo colágeno⁴.

Os receptores P2Y₁ estão presentes em diversos tecidos, incluindo o coração, vasos sanguíneos, células musculares lisas, tecido nervoso, testículo, próstata e ovário. Em resposta a ativação mediada pelo ADP, ocorre a mobilização de cálcio das reservas plaquetárias, o que acarreta uma alteração conformacional e uma transitória agregação. Este receptor tem papel chave no início da ativação induzida pelo ADP, porém, para a efetiva estabilização do trombo plaquetário, é necessária a ativação de outros receptores^{4,5}.

Os receptores P2Y₁₂, além de presentes nas plaquetas, também estão presentes na micróglia, células endoteliais e musculares lisas. Esse receptor desempenha papel central na amplificação da agregação induzida por todos os agonistas plaquetários, como o colágeno, trombina, tromboxano A₂, adrenalina e serotonina. Entretanto, o agonista com maior afinidade, assim como nos receptores P2Y₁, é o ADP. A resposta intracelular a sua ativação é a inibição da produção de AMPc (monofosfato de adenosina cíclico), desfosforilação da fosfoproteína vasodilatadora (VASP) e ativação da GTPase Rap1B e da 3-quinase fosfoinositol (PI 3-K). A ativação dos dois receptores P2 é importante para a agregação induzida pelo ADP, pois a inibição seletiva de um dos receptores resulta em uma acentuada redução da agregação plaquetária⁸.

Inibidores dos receptores P2Y₁₂

As drogas antiplaquetárias são essenciais no tratamento de pacientes submetidos a ICP. Há três grupos de antiagregantes com eficácia clínica comprovada: os inibidores da ciclo-oxigenase (AAS), os inibidores dos receptores P2Y₁₂ e os antagonistas da glicoproteína IIb/IIIa⁹.

O receptor P2Y₁₂ é o principal alvo dos agentes inibidores orais, pois está envolvido ativamente na amplificação da reatividade plaquetária necessária para a formação do trombo. Existem três classes de inibidores destes receptores: os tienopiridínicos, os análogos do ATP e os ciclopentil-triazolopirimidinas (Tabela 1).

Tienopiridínicos

Clopidogrel

A primeira e a segunda geração de tienopiridínicos são representadas pela ticlopidina e pelo clopidogrel, respectivamente. A ticlopidina possui seu uso limitado devido a maior incidência de efeitos adversos hematológicos, como neutropenia e agranulocitose. O clopidogrel é uma pró-droga que precisa ser metabolizada através de duas etapas pelo

citocromo P450 (CP450) hepático em um metabólito ativo, que irá se ligar de maneira irreversível aos receptores P2Y₁₂. A maior parte do clopidogrel absorvida (85-90%) é hidrolisada em ácido carboxílico inativo e o restante é rapidamente metabolizado pelo CP450¹⁵. A dose de 75mg de clopidogrel tem início de ação após duas horas, mas são necessários de três a sete dias para alcançar a inibição plaquetária máxima. O tempo para alcançar o seu pico de ação, entretanto, pode ser reduzido com a utilização de doses de ataque. Com a administração de 300mg ou 600mg a inibição máxima é atingida em doze e em três horas, respectivamente.

Vale ressaltar que esses valores são uma média populacional, o que não reflete inúmeras vezes o grau de antiagregação individualizada necessária, visto que vários estudos de farmacocinética foram realizados em indivíduos normais, sem doença arterial coronariana (DAC) e sem qualquer dano em órgãos de excreção ou metabolização dos fármacos. Doses maiores que 600mg não resultaram em uma acentuação na antiagregação, devido a incapacidade em aumentar a concentração do metabólito ativo⁴.

O clopidogrel, apesar de demonstrar eficácia, não pode ser considerado o antiagregante ideal. Apresenta como principais inconvenientes sua grande variabilidade individual, devido a diferenças no seu metabolismo, a inibição irreversível dos receptores, aumentando o risco de sangramentos, principalmente em pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos, e a sua latência para atingir o pico de ação, o que reduz o seu benefício nos pacientes com síndrome coronariana aguda (SCA) em que se necessita rápida inibição da atividade plaquetária¹⁶.

Cerca de 30% dos pacientes, após doses convencionais de clopidogrel, apresentam resistência ou são hiporresponsivos a esta droga, representando uma população clinicamente vulnerável e de alto risco para eventos cardiovasculares maiores, incluindo IAM, trombose de *stent* e morte¹⁷. Vários fatores influenciam esta variabilidade individual, podendo-se citar a presença de mutações nos genes que codificam as enzimas do citocromo P450, a idade, a presença de SCA, diabetes melito e a obesidade.

Os pacientes que possuem genotipagem homozigótica para os alelos mutantes da enzima CYP2C19 apresentam um risco elevado de eventos cardiovasculares, principalmente de trombose de *stent*². Diante desta evidência, o órgão americano de vigilância, *Food and Drug Administration (FDA)*, emitiu um alerta recomendando considerar o uso de outro agente antiagregante ou de doses não usuais de clopidogrel nestes pacientes, personalizando a antiagregação plaquetária¹⁸.

A terapia personalizada na cardiologia clínica é um fato comum. Inúmeras classes de drogas têm suas doses norteadas pela resposta clínica ou laboratorial do paciente, como anti-hipertensivos e anticoagulantes, respectivamente.

É necessário, portanto, a utilização de testes laboratoriais que permitam avaliar com maior precisão a variabilidade individual da resposta aos antiagregantes. Atualmente, há disponíveis dois grupos de testes para esta finalidade: os testes genéticos e os de reatividade plaquetária. Como o genótipo é algo constante, sua avaliação não é capaz de mensurar adequadamente a influência cumulativa e dinâmica dos vários fatores que interferem na reatividade plaquetária, sendo a avaliação do fenótipo final, apesar de ainda limitada por fatores técnicos, mais apropriada que a avaliação genotípica.

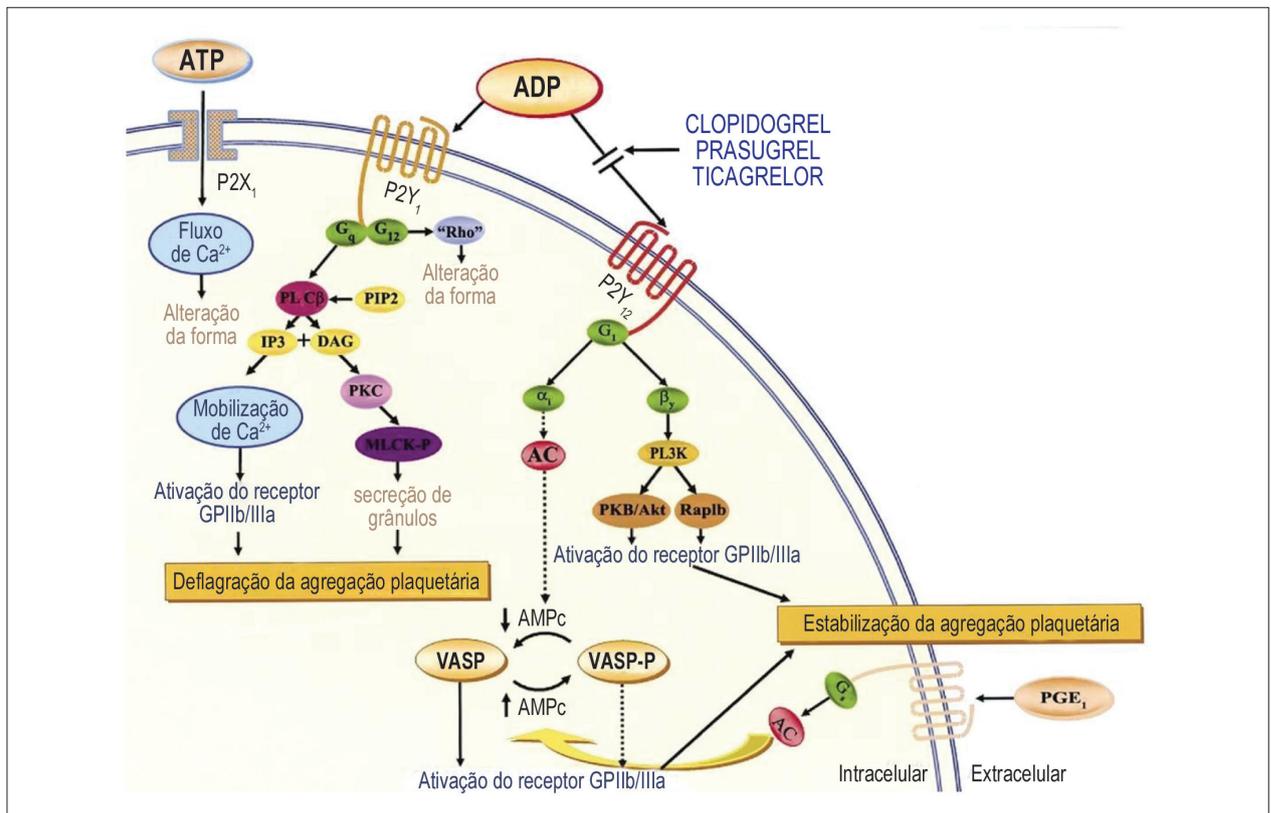


Figura 1 – Receptores plaquetários P2.

Reproduzido de Angiolillo DJ, Fernandez-Ortiz A, Bernardo E, Alfonso F, Macaya C, Bass TA et al. Variability in individual responsiveness to clopidogrel: clinical implications, management, and future perspectives. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49(14):1505-16, com permissão de Elsevier.

Tabela 1 - Inibidores dos receptores P2Y₁₂

Fármaco	Administração	Ação	Dose (bólus/manutenção)	Pico de ação	Principais Estudos
Clopidogrel	Oral	Irreversível Metabolização hepática	600mg 75mg/dia	3h	CURE-PCI CLARITY-PCI
Prasugrel	Oral	Irreversível Metabolização hepática	60mg 10mg/dia	30min	TRITON-TIMI 18
Cangrelor	Venoso	Reversível Inibição direta	30µ/Kg/min 4 µ/Kg/min	1 min	CHAMPION - PLATFORM
Ticagrelor	Oral	Reversível Inibição direta	180mg 90mg 12/12h	30min	PLATO

CURE-PCI (Efeitos do pré-tratamento com clopidogrel e aspirina seguido de tratamento a longo prazo em pacientes submetidos a intervenção coronária percutânea)¹⁰; CLARITY-PCI (Efeitos do pré-tratamento com clopidogrel antes da intervenção coronária percutânea em pacientes com infarto com elevação de ST tratados com fibrinolíticos)¹¹; TRITON-TIMI 18 (Prasugrel versus clopidogrel em pacientes com síndromes coronarianas agudas)¹²; PLATO (Ticagrelor versus clopidogrel em pacientes com síndromes coronarianas agudas)¹³; CHAMPION-PLATFORM (Bloqueio plaquetário intravenoso com cangrelor durante ICP)¹⁴.

Avaliação da agregação plaquetária

O padrão ouro para a avaliação da função plaquetária é a agregometria por transmissão de luz. No entanto, este é um método de difícil padronização, que demanda cerca de quatro horas para sua realização e requer treinamento específico. Testes realizados à beira do leito, como o VerifyNow®, têm se destacado pela facilidade do seu uso, rápido resultado e pela não necessidade de preparo da amostra¹⁹.

Vários estudos utilizaram a curva ROC para definição do valor ideal da reatividade plaquetária que melhor se relacionaria com o risco trombótico (mortalidade cardiovascular,

trombose de stent e IAM não fatal). A melhor combinação entre sensibilidade e especificidade foi obtida com o valor de 240 P2Y₁₂ reaction units (PRU)¹⁵. Mais recentemente, o estudo ADAPT-DES reportou que um PRU > 208 e um percentual de inibição plaquetária menor ou igual a 11% foram variáveis independentes associadas a trombose de stent²⁰.

A dose de clopidogrel guiada pelo VerifyNow® foi avaliada no estudo GRAVITAS. Os pacientes com DAC crônica submetidos à angioplastia com stent considerados resistentes ao clopidogrel (PRU > 240) eram randomizados para a dose dobrada (bólus e manutenção) ou dose padrão

de clopidogrel. Apesar dos pacientes que utilizaram a dose mais elevada apresentarem um nível mais reduzido de PRU, não foi observada diferença no desfecho primário (morte, IAM não fatal e acidente vascular cerebral não fatal)²¹. No estudo ARTIC, também não se obteve redução de eventos com a terapia guiada por monitorização da agregação plaquetária após implante de *stents* farmacológicos na população de pacientes com DAC crônica²².

Entretanto, o ADAPT-DES demonstrou que em pacientes com SCA o valor do PRU foi capaz de avaliar o risco de trombose de *stent*, ratificando a importância do tipo de apresentação clínica (aguda/crônica) na intensidade da antiagregação²⁰.

Outro método para avaliar a agregação plaquetária é a quantificação, por citometria de fluxo, da fosfoproteína estimulada por vasodilatação (VASP). A VASP é uma proteína intracelular ativada a partir da ligação de agonistas aos receptores P2Y₁₂. Em condições basais, esta proteína não se encontra fosforilada, sendo regulada pela via do AMPc, que é ativada pela ação da prostaglandina E1 e inibida pelo ADP, através dos receptores P2Y₁₂. A fosforilação da VASP se associa a inibição dos receptores P2Y₁₂, ao passo que a forma não fosforilada está associada à ativação desses receptores. No entanto, esse método demanda um intenso trabalho laboratorial e alto custo¹⁵.

A dificuldade em simular a hemostasia *in vitro* consiste na principal barreira para a utilização desses testes²³. A limitação em avaliar a interação plaqueta-endotélio, plaqueta-leucócito e a utilização de superfícies trombóticas nos métodos como potenciais ativadores da agregação não podem ser desprezadas, além disso, a utilização de agonistas de forma separada e em concentrações fixas não se assemelha ao processo fisiológico. Outro ponto relevante a ser salientado é que mensurar a agregação de uma determinada alíquota de sangue é diferente de quantificar a atividade no local específico onde está o dano tecidual. Logo, o agonista pode estar ligado ao receptor, mas podem existir diferenças nas vias intracelulares repercutindo em diferentes respostas na aferição da reatividade plaquetária.

Prasugrel

A terceira geração de tienopiridínicos é representada pelo prasugrel, que possui perfil farmacocinético semelhante ao clopidogrel por ser uma pró-droga, porém necessita de uma etapa a menos para ser convertido em seu metabólito ativo. Sua estrutura química distinta permite uma menor dependência do CP450 para sua ativação. Sua farmacocinética é mais estável em comparação ao clopidogrel, pois não é influenciada por mutações no CP450, resultando em um início de ação mais rápido, com seu pico de antiagregação ocorrendo em 30 minutos¹⁶.

No estudo randomizado TRITON-TIMI 38, o prasugrel, quando comparado ao clopidogrel, mostrou-se mais eficaz em reduzir significativamente as taxas de IAM (7,4% vs. 9,4%) e trombose de *stent* (2,4% vs. 1,1%) em pacientes com SCA; entretanto, os pacientes tratados com prasugrel apresentaram maiores taxas de sangramentos (2,4 vs. 1,8%) e sem diferença estatisticamente significativa em relação à mortalidade. Por ocasião de análise de

subgrupos, não é recomendado seu uso em pacientes com passado de acidente vascular cerebral / acidente isquêmico transitório (AVC / AIT), idosos com mais de 75 anos ou em pacientes com peso abaixo de 60 kg, por aumento no risco de sangramento. Naqueles com passado de AVC/ AIT, houve dano líquido quando o prasugrel foi utilizado¹². Nos pacientes com SCA sem supradesnívelamento ST mantidos em tratamento conservador e naqueles com DAC estável, esta droga foi incapaz de reproduzir o benefício em relação ao clopidogrel^{24,25}.

Apesar de o prasugrel ser considerado um agente mais potente que o clopidogrel, estudos *in vivo* e *in vitro* demonstraram que os seus metabólitos ativos apresentam potências equivalentes. Logo, o seu benefício clínico pode ser explicado por sua melhor farmacocinética em conversão da pró-droga em compostos ativos que o clopidogrel. Consequentemente, a maioria dos pacientes tratados com essa droga tende a ter uma inibição mais rápida da agregação plaquetária¹⁶.

Cangrelor

Os análogos do ATP são representados pelo cangrelor. Esta droga é um potente inibidor reversível dos receptores P2Y₁₂, não necessita ser metabolizada para atuar e possui como via de administração apenas a forma endovenosa. Por ser um metabólito ativo, o seu pico de ação é alcançado em dois ou 30 minutos quando utilizado em bólus ou não, respectivamente. Apresenta uma meia vida plasmática de seis minutos, o que proporciona um retorno à agregação plaquetária basal após uma a duas horas do término da sua infusão. Os estudos que avaliaram o cangrelor em relação ao clopidogrel, entretanto, não demonstraram diferença clínica entre estas drogas^{14,26}, com exceção do estudo CHAMPION PHOENIX

O estudo BRIDGE comparou o uso do cangrelor em relação ao placebo em pacientes que tinham o tienopiridínico suspenso, porque iriam ser submetidos à revascularização cirúrgica. O cangrelor foi capaz de manter a antiagregação até o momento da intervenção, sem, contudo, aumentar as taxas de sangramento cirúrgico. A utilização do cangrelor neste cenário, como ponte nos pacientes de alto risco de eventos trombóticos que necessitam ser submetidos a um procedimento, parece ser promissora²⁷.

Ticagrelor

A classe mais recente dos inibidores dos receptores P2Y₁₂ é a dos ciclopentil-triazolopirimidinas, que possui como representante o ticagrelor. Ao contrário dos tienopiridínicos, o ticagrelor não precisa ser metabolizado pelo fígado, interage com os receptores plaquetários de forma reversível e possui início e pico de ação mais rápidos²⁸. Nos pacientes não respondedores ao clopidogrel, apresenta início e pico de ação semelhantes²⁹.

A eficácia e a segurança do ticagrelor foram avaliadas no estudo PLATO, onde 18.624 pacientes com SCA foram randomizados para receberem clopidogrel (75 mg / dia, com dose de ataque de 300 a 600mg) ou ticagrelor (90 mg 2x / dia, com dose de ataque de 180mg). O desfecho combinado primário (mortalidade por causas vasculares, IAM ou AVC) em 12 meses foi significativamente menor no

grupo do ticagrelor (9,8% vs. 11,7%). Não houve diferença significativa quanto às taxas de sangramentos maiores, quando utilizado o critério de sangramento maior do estudo. Entretanto, quando utilizado o critério TIMI de sangramento maior, houve maior taxa de sangramento nos pacientes não submetidos a cirurgia de revascularização miocárdica no grupo do ticagrelor (2,8% vs. 2,2%; $p = 0,03$). A análise isolada das taxas de IAM, mortalidade vascular e mortalidade por todas as causas demonstrou redução significativamente estatística nos usuários do ticagrelor. Neste estudo, os principais efeitos adversos foram a dispneia e a bradicardia¹³.

Uma hipótese possível para explicar a redução de mortalidade obtida com o ticagrelor é que esta droga possui efeitos além da ação antiplaquetária. O ticagrelor inibe a recaptação de adenosina pelas hemácias e possui uma semelhança estrutural que sugere que a adenosina poderia ser um dos seus metabólitos. A adenosina apresenta propriedades citoprotetoras, anti-inflamatórias, antifibróticas e cardioprotetoras, o que poderia justificar a ação benéfica do ticagrelor. A adenosina também pode justificar os principais efeitos adversos desta droga como a dispneia e as pausas ventriculares. É necessário, no entanto, mais evidências para confirmar esta associação direta entre o ticagrelor e a adenosina^{30,31}.

Por apresentar uma meia vida reduzida, após a não administração de 3 a 4 doses, a reatividade plaquetária retorna ao basal. Isto é importante naqueles pacientes com necessidade de intervenção cirúrgica. Entretanto, a má adesão à medicação expõe rapidamente o paciente ao risco de eventos isquêmicos.

Prasugrel vs. Ticagrelor

Não há estudos comparando clinicamente estas duas drogas, logo cautela deve ser utilizada ao extrapolar dados de diferentes trabalhos. O TRITON randomizou grande parte (99%) de seus pacientes após o conhecimento da anatomia coronária, ao contrário do PLATO, onde a randomização ocorreu na sala de emergência. A dose de clopidogrel permitida nos dois estudos também foi diferente. Cerca de 50% dos pacientes do PLATO estavam em uso de inibidor de bomba de próton e 33% no TRITON. O diagnóstico final de SCA com supradesnivelamento ST foi de 37% no PLATO e de 26% no TRITON. No PLATO, com exceção dos pacientes submetidos à trombólise, todas as formas terapêuticas foram avaliadas (intervencionista, cirúrgica e clínica), enquanto que no TRITON, os pacientes eram randomizados após a intenção de tratamento intervencionista^{12,13}. Portanto, os dois estudos apresentam populações e desenhos diferentes, não sendo possível avaliar uma droga em detrimento da outra.

Biondi-Zoccai e cols.³² avaliaram esses dois fármacos em uma metanálise indireta e demonstraram que o prasugrel apresentou benefício em relação a trombose de *stent* e o ticagrelor em relação a sangramentos maiores relacionados à revascularização cirúrgica. Não houve diferença em relação à mortalidade, IAM ou AVC³².

Em uma análise de farmacodinâmica em 44 pacientes com SCA que apresentavam alta reatividade plaquetária após a utilização de clopidogrel, Alexopoulos e cols.³³ evidenciaram que o ticagrelor proporcionou uma maior inibição plaquetária que o prasugrel (32,9 PRU vs. 101,3 PRU; $p < 0,001$).

Conclusões

A antiagregação plaquetária é essencial no tratamento dos pacientes submetidos à ICP. O risco de sangramentos e de eventos trombóticos deve nortear a intensidade da terapia antiagregante. Quanto mais intensa a antiagregação, maior o risco de sangramentos peri e pós procedimento. Este risco deve sempre ser avaliado, visto que as complicações hemorrágicas por si só acarretam em um pior prognóstico³⁴. No grupo de pacientes com disfunção renal crônica, por exemplo, o uso da dupla antiagregação plaquetária aumenta de forma importante os eventos hemorrágicos, reduzindo ou até mesmo tornando nulo a médio prazo o benefício decorrente da ICP³⁵. O risco de sangramento pode ser avaliado por escores clínicos de predição, como o CRUSADE, porém estes escores não apresentam um bom valor preditivo, o que limita a avaliação adequada do risco hemorrágico³⁶.

Nos pacientes com SCA, o risco de complicações trombóticas é elevado, sendo o cenário ideal para uma antiagregação plaquetária precoce e intensa, o que não ocorre com os pacientes com DAC crônica e, por isso, não devem ser expostos a um elevado risco hemorrágico.

Outra opção, mais ainda não avaliada em estudos clínicos randomizados, seria a utilização de inibidores dos receptores P2Y₁₂ mais potentes (prasugrel ou ticagrelor) na fase aguda do evento coronariano, sendo realizada em seguida a troca (*bridge*) para o clopidogrel, com o intuito de reduzir o risco de sangramento a médio e longo prazo. Porém, quanto tempo, ou se isso seria realmente eficaz do ponto de vista clínico, ainda é uma incógnita e não deve ser recomendado na prática médica diária.

A seleção do antiplaquetário deve ser, portanto, avaliada de forma criteriosa, levando-se em consideração todos seus efeitos adversos, pois a suspensão dessa medicação impõe um risco aumentado de eventos isquêmicos aos pacientes submetidos à ICP. A avaliação da reatividade plaquetária pode permitir a individualização do tratamento antiagregante. Entretanto, os testes para avaliar a reposta a antiagregação plaquetária ainda apresentam baixa sensibilidade, custo elevado e necessitam de evidências robustas que demonstrem benefício clínico.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Chan M; Redação do manuscrito: Falcão FJA, Carvalho L; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual: Alves CMR, Carvalho ACC, Caixeta AM.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação Acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Referências

1. Chan MY, Weitz JI, Merhi Y, Harrington RA, Becker RC. Catheter thrombosis and percutaneous coronary intervention: fundamental perspectives on blood, artificial surfaces and antithrombotic drugs. *J Thromb Thrombolysis*. 2009;28(3):366-80.
2. Gurbel PA, Tantray US. Do platelet function testing and genotyping improve outcome in patients treated with antithrombotic agents?: platelet function testing and genotyping improve outcome in patients treated with antithrombotic agents. *Circulation*. 2012;125(10):1276-87.
3. Broos K, Feys HB, De Meyer SF, Vanhoorelbeke K, Deckmyn H. Platelets at work in primary hemostasis. *Blood Rev*. 2011;25(4):155-67.
4. Oqueli E, Hiscock M, Dick R. Clopidogrel resistance. *Heart Lung Circ*. 2007;16 Suppl 3:S17-28.
5. Abrams CS. Platelet biology. [Access in 2012 Jan 9]. Available from: http://www.uptodate.com/contents/platelet_biology
6. Nurden AT. Platelets, inflammation and tissue regeneration. *Thromb Haemost*. 2011;105 Suppl 1:S13-33.
7. Gachet C. Regulation of platelet functions by P2 receptors. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2006;46:277-300.
8. Gachet C. The platelet P2 receptors as molecular targets for old and new antiplatelet drugs. *Pharmacol Ther*. 2005;108(2):180-92.
9. Cattaneo M. The platelet P2Y receptors as targets for new antithrombotic drugs. *J Thromb Haemost*. 2003;1(6):1133-5.
10. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, Bertrand ME, Lewis BS, Natarajan MK, et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study (2001). *Lancet*. 2001;358(9281):527-33.
11. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, López-Sendón JL, Montalescot G, Theroux P, et al. Clopidogrel as Adjunctive Reperfusion Therapy (CLARITY)-Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 28 Investigators. Effect of clopidogrel pretreatment before percutaneous coronary intervention in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with fibrinolytics. The PCI-CLARITY study. *JAMA*. 2005;294(10):1224-32.
12. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, et al. TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2007;357(20):2001-15.
13. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, et al. PLATO Investigators. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009;361(11):1045-57.
14. Bhatt DL, Lincoff AM, Gibson CM, Stone GW, McNulty S, Montalescot G, et al. CHAMPION PLATFORM Investigators. Intravenous platelet blockade with cangrelor during PCI. *N Engl J Med*. 2009;361(24):2330-41.
15. Bonello L, Tantray US, Marcucci R, Blindt R, Angiolillo DJ, Becker R, et al. Working Group on High On-Treatment Platelet Reactivity. Consensus and future directions on the definition of high on-treatment platelet reactivity to adenosine diphosphate. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(12):919-33.
16. Cattaneo M. New P2Y₁₂ inhibitors. *Circulation*. 2010;121(1):171-9.
17. Snoep JD, Hovens MM, Eikenboom JC, van der Bom JC, Jukema JW, Huisman MV. Clopidogrel nonresponsiveness in patients undergoing percutaneous coronary intervention with stenting: a systematic review and meta-analysis. *Am Heart J*. 2007;154(2):221-31.
18. Food and Drug Administration (FDA). Reduced effectiveness of Plavix (clopidogrel) in patients who are poor metabolizers of the drug. Silver Spring; 2010. [Access in 2013 Jan 10]. Available from: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm203888.htm>
19. Harrison P. Platelet function testing. [Access in 2012 Jan 10]. Available from: <http://www.uptodate.com/contents/platelet-function-testing>.
20. Stone GW (org.). Late-breaking clinical trials and first report investigations at TCT 2010 will have significant impact on practice of interventional cardiovascular medicine. [Access in 2012 Jan 10]. Available from: http://www.crf.org/aboutus/news_and_events/214_late_breathingclinical_trials_and_first_report
21. Price MJ, Berger PB, Teirstein PS, Tanguay JF, Angiolillo DJ, Spriggs D, et al. GRAVITAS Investigators. Standard- vs. high-dose clopidogrel based on platelet function testing after percutaneous coronary intervention: the GRAVITAS randomized trial. *JAMA*. 2011;305(11):1097-105. Erratum in *JAMA*. 2011;305(21):2174.
22. Collet JP, Cuisset T, Rangé G, Cayla G, Elhadad S, Pouillot C, et al. ARCTIC Investigators. Bedside monitoring to adjust antiplatelet therapy for coronary stenting. *N Engl J Med*. 2012;367(22):2100-9.
23. Michelson AD. Platelet function testing in cardiovascular diseases. *Circulation*. 2004;110(19):e489-93.
24. Trenk D, Stone GW, Gawaz M, Kastrati A, Angiolillo DJ, Müller U, et al. A randomized trial of prasugrel versus clopidogrel in patients with high platelet reactivity on clopidogrel after elective percutaneous coronary intervention with implantation of drug-eluting stents: results of the TRIGGER-PCI (Testing Platelet Reactivity In Patients Undergoing Elective Stent Placement on Clopidogrel to Guide Alternative Therapy With Prasugrel) Study. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(24):2159-64.
25. Gurbel PA, Erlinge D, Ohman EM, Neely B, Neely M, Goodman SG, et al. Platelet function during extended prasugrel and clopidogrel therapy for patients with ACS treated without revascularization. The TRILOGY ACS platelet function substudy. *JAMA*. 2012;308(17):1785-94.
26. Harrington RA, Stone GW, McNulty S, White HD, Lincoff AM, Gibson CM, et al. Platelet inhibition with cangrelor in patients undergoing PCI. *N Engl J Med*. 2009;361(24):2318-29.
27. Angiolillo DJ, Firstenberg MS, Price MJ, Tummala PE, Hutryra M, Welsby J, et al. BRIDGE Investigators. Bridging antiplatelet therapy with cangrelor in patients undergoing cardiac surgery: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2012;307(3):265-74.
28. Gurbel PA, Bliden KP, Butler K, Tantray US, Gesheff T, Wei C, et al. Randomized double-blind assessment of the ONSET and OFFSET of the antiplatelet effects of ticagrelor versus clopidogrel in patients with stable coronary artery disease: the ONSET/OFFSET study. *Circulation*. 2009;120(25):2577-85.
29. Gurbel PA, Bliden KP, Butler K, Antonino MJ, Wei C, Teng R, et al. Response to Ticagrelor in clopidogrel nonresponders and responders and effect of switching therapies: the RESPOND study. *Circulation*. 2010;121(10):1188-99.
30. Serebruany VL. Adenosine release: a potential explanation for the benefits of ticagrelor in the PLATElet inhibition and clinical outcomes trial? *Am Heart J*. 2011;161(1):1-4.
31. Wittfeldt A, Emanuelsson H, Brandrup-Wognsen G, van Giezen JJ, Jonasson J, Nylander S, et al. Ticagrelor enhances adenosine-induced coronary vasodilatory responses in humans. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(7):723-7.
32. Biondi-Zoccai G, Lotrionte M, Agostoni P, Abbate A, Romagnoli E, Sangiorgi G, et al. Adjusted indirect comparison meta-analysis of prasugrel versus ticagrelor for patients with acute coronary syndromes. *Int J Cardiol*. 2011;150(3):325-31.
33. Alexopoulos D, Galati A, Xanthopoulou I, Mavronasiou E, Kassimis G, Theodoropoulos KC, et al. Ticagrelor versus prasugrel in acute coronary syndrome patients with high on-clopidogrel platelet reactivity following percutaneous coronary intervention: a pharmacodynamic study. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(3):193-9.
34. Mehran R, Pocock SJ, Nikolsky E, Clayton T, Dangas GD, Kirtane AJ, et al. A risk score to predict bleeding in patients with acute coronary syndromes. *Am Coll Cardiol*. 2010;55(6):2556-66.
35. Palmer SC, Di Micco L, Razavian M, Craig JC, Perkovic V, Pellegrini F, et al. Effects of antiplatelet therapy on mortality and cardiovascular and bleeding outcomes in persons with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2012;156(6):445-59.
36. Amador P, Santos JF, Gonçalves S, Seixo F, Soares L. Comparison of ischemic and bleeding risk scores in non-ST elevation acute coronary syndromes. *Acute Card Care*. 2011;13(2):68-75.