

Hiporresponsividade à Terapia Antiplaquetária

Renato D. Lopes^{1,2}, E. Marc Jolicoeur³, Mark Y. Chan⁴

O infarto do miocárdio continua sendo importante causa de mortalidade e morbidade, enquanto a intervenção coronária percutânea tornou-se o procedimento terapêutico invasivo mais frequente nos pacientes com doença cardiovascular¹. A aspirina, um inibidor não-seletivo da ciclooxigenase, e o clopidogrel, um inibidor do receptor P2Y₁₂ da plaqueta, são administrados universalmente para pacientes submetidos a revascularização coronária percutânea, pela eficácia comprovada na redução de eventos cardiovasculares maiores, colocando-os entre os medicamentos mais prescritos em todo o mundo. Apesar de melhoras evidentes na terapia antiplaquetária, os eventos trombóticos continuam a ocorrer após a intervenção coronária percutânea, com ou sem implante de stent^{2,3}. Dentre as complicações da intervenção coronária percutânea, a mais temida é a trombose do stent, que ocorre em 0,5% a 2% dos pacientes ao ano. Apesar de ser um evento relativamente raro, o impacto clínico geral, decorrente do alto risco de infarto do miocárdio e de morte associado ao evento, é substancial. A mortalidade após a trombose do stent pode chegar a 45%⁴.

Quando ocorre trombose do stent, o médico deve suspeitar de não-aderência à medicação, suspensão precoce da terapia medicamentosa ou resposta inadequada à terapia antiplaquetária. Outros fatores associados ao maior risco de trombose do stent incluem: uso de múltiplos stents, pequeno diâmetro dos vasos, dissecação coronária, cobertura inadequada da lesão, fluxo lento, lesões longas, má aposição do stent, subexpansão do stent, desenho do stent (espessura da haste e tipo de polímero), fratura das hastas e lesões em bifurcação. Características clínicas, como diabetes, síndromes coronárias agudas (especialmente infarto do miocárdio com supradesnívelamento do segmento ST), disfunção ventricular esquerda, insuficiência renal e

idade avançada, também estão associadas a maior taxa de trombose precoce e tardia do stent⁵.

Se houver suspeita de resistência à terapia antiplaquetária, a função plaquetária pode ser avaliada pela agregometria por transmissão de luz, fosforilação da fosfoproteína estimulada por vasodilatador ou um dos vários testes rápidos (*point-of-care tests*). A agregometria por transmissão de luz, baseada na estimulação de agregação plaqueta-plaqueta em plasma rico em plaquetas após a estimulação com vários agonistas, continua sendo o teste padrão de referência histórico. É um teste quantitativo que requer atenção cuidadosa à técnica e à reprodutibilidade⁶. Embora tenha demonstrado ter excelente reprodutibilidade, com a vantagem adicional de ser específica para a via ativada pelo receptor P2Y₁₂, a fosforilação da fosfoproteína estimulada por vasodilatador também é uma técnica especializada e trabalhosa, que requer o domínio do uso da citometria de fluxo.

A variabilidade da resposta e a resistência à terapia com clopidogrel foram descritas pela primeira vez em 2003⁷. Estudos recentes sugerem haver relação entre alta reatividade plaquetária pós-tratamento, não-responsividade ao clopidogrel e trombose do stent em pacientes que realizaram intervenção coronária percutânea. A detecção de não-responsividade ao clopidogrel tem sido baseada predominantemente em estudos de agregometria por transmissão de luz, utilizando ADP como agonista⁶. Embora haja várias definições para resistência ao clopidogrel, uma definição amplamente utilizada é de alteração absoluta na agregação de $\leq 10\%$ ⁶.

A variabilidade da resposta à administração de aspirina e sua relação com eventos clínicos adversos também é uma questão interessante, embora controversa pela ausência de estudos bem desenhados de

¹ Duke Clinical Research Institute – Duke University Medical Center – Durham, NC, Estados Unidos.

² Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina – São Paulo, SP, Brasil.

³ Université de Montréal – Montreal Heart Institute – Montreal, Canadá.

⁴ National University Heart Centre – Singapura, Singapura.

Correspondência: Renato D. Lopes. Duke University Medical Center – Duke Clinical Research Institute – Box 3850 – 2400 Pratt Street – Room 0311 – Terrace Level – Durham, NC, USA – 27705

E-mail: renato.lopes@duke.edu

Recebido em: 30/11/2009 • Aceito em: 3/12/2009

grande escala. A resistência à aspirina, determinada pela agregometria por transmissão de luz e utilizando medidas específicas da COX-1, é rara em pacientes submetidos a intervenção coronária percutânea eletiva tratados com 325 mg por dia⁸. Há pouca consistência na medida de responsividade à aspirina, entre os ensaios clínicos, em pacientes recebendo diferentes doses de aspirina. Assim, a incidência de resistência à aspirina parece ser dependente do estudo, é rara quando determinada por métodos que indicam diretamente a atividade de COX-1, e pode ser difícil de avaliar em casos de não-aderência ao tratamento^{6,9}. Adicionalmente, a resistência à aspirina pode estar associada à resistência concomitante ao clopidogrel^{6,10}.

No momento, não há um único teste laboratorial ou teste rápido que possa ser utilizado isoladamente para determinar a resposta relacionada ao medicamento com sensibilidade e alta previsibilidade. Mais importante ainda, as plataformas de testes disponíveis ainda não documentaram a relação entre função plaquetária, resistência medicamentosa e resultados clínicos de forma clara e clinicamente relevante^{11,12}. A complexidade da biologia plaquetária nas síndromes coronárias agudas é observada nos vários processos que a integram, que incluem ruptura da placa ou desnudação endotelial, aderência da plaqueta ao fator de Von Willebrand e colágeno, exposição de fator tissular, geração de trombina, aumento da interação entre receptores (*outside-in signaling*) após ativação, e, finalmente, agregação plaquetária por meio da ligação do fibrinogênio e outros ligantes ao receptor ativado da glicoproteína IIb/IIIa. Portanto, é difícil que qualquer medida de função plaquetária individual capture e defina, de forma quantitativa, a complexidade global da trombose coronária mediada por plaquetas⁶.

Recentemente, o procedimento de dobrar a dose de clopidogrel (dose de ataque de 300 mg, seguida de 150 mg/dia na primeira semana após o evento inicial) em pacientes com síndrome coronária aguda submetidos a intervenção coronária percutânea demonstrou estar associado à redução significativa de trombose do stent e de eventos cardiovasculares no estudo CURRENT-OASIS 7, apresentado em 2009 no Congresso da Sociedade Europeia de Cardiologia, em Barcelona, na Espanha. Como o estudo ainda não foi publicado, é preciso muita cautela ao interpretar esses resultados.

Estudos em andamento e avanços tecnológicos desenhados para caracterizar a resposta plaquetária no ambiente específico da doença, em vigência do tratamento farmacológico, provavelmente farão avançar a qualidade do tratamento. Além disso, dados de estudos clínicos concluídos recentemente corroboram a eficácia clínica do prasugrel e do ticagrelor, inibidores do P2Y12 com maior potência farmacodinâmica que o clopidogrel, na redução de complicações trombóticas da intervenção coronária percutânea^{13,14}. Entretanto, o risco elevado de hemorragia desses agentes traz no-

vos desafios para definir os limites de segurança e eficácia da terapia antiplaquetária.

CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declararam inexistência de conflito de interesses relacionado a este manuscrito.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lloyd-Jones D, Adams R, Carnethon M, De Simone G, Ferguson TB, Flegal K, Ford E, Furie K, Go A, Greenlund K, Haase N, Hailpern S, Ho M, Howard V, Kissela B, Kittner S, Lackland D, Lisabeth L, Marelli A, McDermott M, Meigs J, Mozaffarian D, Nichol G, O'Donnell C, Roger V, Rosamond W, Sacco R, Sorlie P, Stafford R, Steinberger J, Thom T, Wasserthiel-Smoller S, Wong N, Wylie-Rosett J, Hong Y; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics – 2009 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*. 2009;119(3):e21-181. Erratum in: *Circulation*. 2009;119(3):e182.
2. Schömig A, Neumann FJ, Kastrati A, Schühlen H, Blasini R, Hadamitzky M, et al. A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary-artery stents. *N Engl J Med*. 1996;334(17):1084-9. Comment in: *ACP J Club*. 1996;125(2):31. *N Engl J Med*. 1996;334(17):1126-7. *N Engl J Med*. 1996;335(15):1160-1. *N Engl J Med*. 1996;335(15):1160; author reply 1161. *N Engl J Med*. 1997;337(17):1245.
3. Moussa I, Di Mario C, Reimers B, Akiyama T, Tobis J, Colombo A. Subacute stent thrombosis in the era of intravascular ultrasound-guided coronary stenting without anticoagulation: frequency, predictors and clinical outcome. *J Am Coll Cardiol*. 1997;29(1):6-12.
4. Iakovou I, Schmidt T, Bonizzi E, Ge L, Sangiorgi GM, Stankovic G, et al. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA*. 2005;293(17):2126-30. Comment in: *JAMA*. 2005;293(17):2154-6. *JAMA*. 2006;295(1):36; author reply 36.
5. Lüscher TF, Steffel J, Eberli FR, Joner M, Nakazawa G, Tanner FC, et al. Drug-eluting stent and coronary thrombosis: biological mechanisms and clinical implications. *Circulation*. 2007;115(8):1051-8. Review.
6. Gurbel PA, Becker RC, Mann KG, Steinhilb SR, Michelson AD. Platelet function monitoring in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(19):1822-34. Review.
7. Gurbel PA, Bliden KP, Hiatt BL, O'Connor CM. Clopidogrel for coronary stenting: response variability, drug resistance, and the effect of pretreatment platelet reactivity. *Circulation*. 2003;107(23):2908-13.
8. Schwartz KA, Schwartz DE, Ghosheh K, Reeves MJ, Barber K, DeFranco A. Compliance as a critical consideration in patients who appear to be resistant to aspirin after healing of myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2005;95(8):973-5.
9. Pulcinelli FM, Riondino S, Celestini A, Pignatelli P, Trifirò E, Di Renzo L, et al. Persistent production of platelet thromboxane A2 in patients chronically treated with aspirin. *J Thromb Haemost*. 2005;3(12):2784-9.
10. Templin C, Schaefer A, Stumme B, Drexler H, von Depka M. Combined aspirin and clopidogrel resistance associated with recurrent coronary stent thrombosis. *Clin Res Cardiol*. 2006;95(2):122-6.
11. Michelson AD. Platelet function testing in cardiovascular diseases. *Circulation*. 2004;110(19):e489-93. Review.

12. Gurbel PA, Bliden KP, Etherington A, Tantry US. Assessment of clopidogrel responsiveness: measurements of maximum platelet aggregation, final platelet aggregation and their correlation with vasodilator-stimulated phosphoprotein in resistant patients. *Thromb Res.* 2007;121(1):107-15.
13. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, Neumann FJ, Ardissino D, De Servi S, Murphy SA, Riesmeyer J, Weerakkody G, Gibson CM, Antman EM; the TRITON-TIMI 38 Investigators: Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2007;357(20):2001-15. Comment in: *Curr Cardiol Rep.* 2008;10(4):301-2. *Kardiol Pol.* 2008;66(2):222-5; discussion 225-6. *N Engl J Med.* 2007;357(20):2078-81. *N Engl J Med.* 2008 ;358(12):1298-9; author reply 1299-301. *N Engl J Med.* 2008;358(12):1298; author reply 1299-301. *N Engl J Med.* 2008;358(12):1299; author reply 1299-301. *Perspect Vasc Surg Endovasc Ther.* 2008;20(2):223-4.
14. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, Horrow J, Husted S, James S, Katus H, Mahaffey KW, Scirica BM, Skene A, Steg PG, Storey RF, Harrington RA; PLATO Investigators, Freij A, Thorsén M. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2009;361(11):1045-57. Comment in: *N Engl J Med.* 2009;361(11):1108-11.