

Antiagregantes Plaquetários na Prevenção Primária e Secundária de Eventos Aterotrombóticos

Platelet Antiaggregants in Primary and Secondary Prevention of Atherothrombotic Events

Marcos Vinícius Ferreira Silva¹, Luci Maria SantAna Dusse¹, Lauro Mello Vieira, Maria das Graças Carvalho¹

Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais¹, Belo Horizonte, MG – Brasil

Resumo

A aterosclerose e suas complicações correspondem, hoje, à principal causa de mortalidade no mundo todo, e sua incidência encontra-se em franca expansão. As plaquetas desempenham um papel essencial na patogênese dos eventos aterotrombóticos, justificando a utilização dos antiagregantes plaquetários na prevenção dos mesmos. Desse modo, é essencial que se conheça o perfil de eficácia e segurança desses fármacos em prevenção primária e secundária de eventos aterotrombóticos. Dentro desse contexto, a presente revisão foi realizada com o objetivo de descrever e sintetizar os resultados dos principais ensaios, envolvendo a utilização de antiagregantes nos dois níveis de prevenção, e avaliando a eficácia e os principais eventos adversos relacionados à terapia.

Introdução

A aterosclerose associa-se a uma série de complicações, sendo as mais importantes a Doença Arterial Coronariana (DAC), cujas principais manifestações são a angina instável e o Infarto Agudo do Miocárdio (IAM), com ou sem elevação do segmento ST; o Acidente Vascular Encefálico Isquêmico (AVEI) e o ataque isquêmico transitório, além da Doença Arterial Obstrutiva Periférica (DAOP)¹. Tais complicações correspondem, hoje, à principal causa de mortalidade no mundo todo, estimando-se que tenham sido responsáveis por 17,3 milhões de óbitos em 2008, sendo 80% dessas mortes em países de baixa e média renda. Segundo projeções da Organização Mundial da Saúde, em 2030, cerca de 23,6 milhões de pessoas morrerão anualmente, somente devido a complicações cardiovasculares². Devido ao papel chave desempenhado pelas plaquetas na patogênese de eventos aterotrombóticos, a utilização de antiagregantes plaquetários é essencial na

prevenção primária e secundária de tais eventos. Os fatores de risco associados ao desenvolvimento desses eventos estão intimamente associados à exacerbação da ativação plaquetária que, por sua vez, favorece a formação de agregados plaquetários e geração de trombina, resultando em trombos ricos em plaquetas (trombos brancos). Dessa forma, o uso de antiagregantes plaquetários tem sido benéfico na prevenção primária e secundária de eventos mediados por trombos.

As características dos principais antiagregantes plaquetários utilizados na prática clínica e em fase de estudos estão descritos na Tabela 1³⁻⁹, e as proteínas de membrana com as quais eles interagem e as vias metabólicas nas quais atuam são ilustrados Figura 1¹⁰.

Antiagregantes plaquetários como prevenção primária

O Ácido Acetilsalicílico (AAS) é o antiplaquetário mais comumente utilizado na prevenção primária de eventos cardiovasculares decorrentes da aterosclerose, e seu uso em indivíduos com moderado risco de doença cardíaca coronariana e como prevenção primária em indivíduos idosos é recomendado por diversas diretrizes. No entanto, a eficácia e a segurança da terapia com AAS, para prevenção primária, ainda geram controvérsias, pois os dados da literatura não demonstram eficácia tão pronunciada quanto na prevenção secundária¹¹.

Seis ensaios clínicos randomizados avaliaram os benefícios e os riscos da utilização de AAS em doses baixas na prevenção de DCV. As descrições e os resultados desses ensaios estão resumidos na Tabela 2¹¹⁻¹³.

Meta-análise de seis ensaios clínicos realizada pela *Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration*¹² relatou que o uso de AAS em prevenção primária proporcionou uma redução de 12% na ocorrência de eventos cardiovasculares sérios (0,51% nos pacientes tratados com AAS contra 0,57% no grupo controle, por ano; $p = 0,0001$), principalmente devido à redução na incidência de infarto do miocárdio (0,18% contra 0,23% por ano; $p < 0,0001$). A redução na incidência de AVE (0,20% contra 0,21% por ano; $p = 0,4$) não foi significativa, nem o aumento na incidência de AVE hemorrágico (0,04% contra 0,03% por ano; $p = 0,05$). A mortalidade por DCV como um todo não foi alterada (0,19% contra 0,19% ao ano; $p = 0,7$)¹².

Segundo a meta-análise da *ATT Collaboration*¹², como resultado dos estudos, não há evidência sólida que justifique o uso de AAS em prevenção primária, principalmente devido ao risco dos efeitos adversos (principalmente a hemorragia

Palavras-chave

Doença da Artéria Coronariana / prevenção & controle, Inibidores da Agregação de Plaquetas, Infarto do Miocárdio, Angina Pectoris, Aspirina.

Correspondência: Marcos Vinícius Ferreira Silva •
Rua Ciro Vaz de Melo, 514, casa 4 – Dona Clara. CEP 31255-840, Belo Horizonte, MG – Brasil
E-mail: marcosvfv02@yahoo.com.br, marcosvfv02@gmail.com
Artigo recebido em 13/7/12, revisado em 18/01/13, aceito em 8/2/13.

DOI: 10.5935/abc.20130122

Tabela 1 - Principais antiagregantes plaquetários disponíveis para utilização e em fase de teste

Fármaco	Mecanismo de ação	Dose	Via de administração	Meia-vida	Eliminação	Principais reações adversas
AAS	Inibe a enzima COX-1 nas plaquetas, levando à redução na síntese de TXA ₂ , potente agonista da agregação plaquetária	50-100 mg/dia	Oral	15-20 minutos	Hepática, por desacetilação a ácido salicílico	Sangramentos, erosão gastrintestinal
Ticlopidina	Inibição dos receptores de ADP (receptores P2Y ₁₂) na superfície das plaquetas, resultando em inibição da agregação plaquetária	250 mg/dia	Oral	24-36 horas	Hepática, por metabolização por enzima do citocromo P450 (CYP2CD19), dando origem a um metabólito ativo	Sangramentos, neutropenia
Clopidogrel	Semelhante à ticlopidina	Dose de ataque de 300 mg; dose de manutenção diária de 75 mg	Oral	8 horas (metabólito ativo)	Hepática, por metabolização por enzimas do citocromo P450 (CYP3A5/2CD19), dando origem a um metabólito ativo	Sangramentos
Prasugrel	Semelhante à ticlopidina	Dose de ataque de 60 mg; dose de manutenção diária de 10 mg	Oral	7 horas (metabólito ativo)	Hepática, por metabolização por enzima do citocromo P450 (CYP3A4), dando origem a um metabólito ativo	Sangramentos
Dipiridamol	Inibe a enzima fosfodiesterase no interior das plaquetas, aumentando assim os níveis de AMPc intracelulares que impedem a agregação plaquetária por inibir a liberação do Ca ²⁺ intracelular	300-400 mg/dia	Oral	10 horas	Hepática, com recirculação entero-hepática	Sangramentos, cefaleia
Abciximab	Inibe a GPII _b III _a , proteína de membrana responsável pela agregação entre as plaquetas via fibrinogênio	Bólus de 0,25 mg/kg, seguida de infusão de 0,125 µg/kg/minuto, por 12 horas ou mais	Endovenosa	30 minutos	Catabolismo ou degradação proteolítica, com mínima excreção renal	Sangramentos
Ticagrelor	Semelhante à ticlopidina	Dose de ataque de 180 mg; dose de manutenção de 90 mg duas vezes ao dia	Oral	6-13 horas	Hepática, dando origem a um metabólito ativo	Sangramentos, aumento na incidência de dispneia
Elinogrel	Semelhante à ticlopidina	Os estudos envolvendo este fármaco demonstram que doses de até 60 mg são toleradas	Oral, endovenosa	12 horas	Hepática, renal e fecal	Podem haver reações alérgicas em pacientes sensíveis às sulfonilureias
Cangrelor	Semelhante à ticlopidina	4 µg/kg/minuto	Endovenosa	< 9 minutos	Desfosforilação (no plasma)	Sangramentos, aumento na incidência de dispneia
Atopaxar	Inibe a ligação da trombina a seu receptor na superfície das plaquetas (receptor PAR-1), impedindo a agregação plaquetária dependente de trombina	Os estudos envolvendo esse fármaco utilizaram doses de 50-200 mg / dia	Oral	23 horas	Principalmente fecal, com pouca eliminação renal e metabolização hepática	Sangramentos
Vorapaxar	Semelhante ao Atopaxar	Os estudos envolvendo este fármaco utilizaram doses de 5-40 mg/dia	Oral	311 horas	Principalmente fecal, com pouca eliminação renal e metabolização hepática	Sangramentos

AAS: ácido acetilsalicílico; COX-1: ciclooxigenase 1; TXA₂: tromboxano A₂; ADP: difosfato de adenosina; AMPc: monofosfato de adenosina cíclico; Ca²⁺: cálcio; GPII_bIII_a: glicoproteína II_bIII_a.

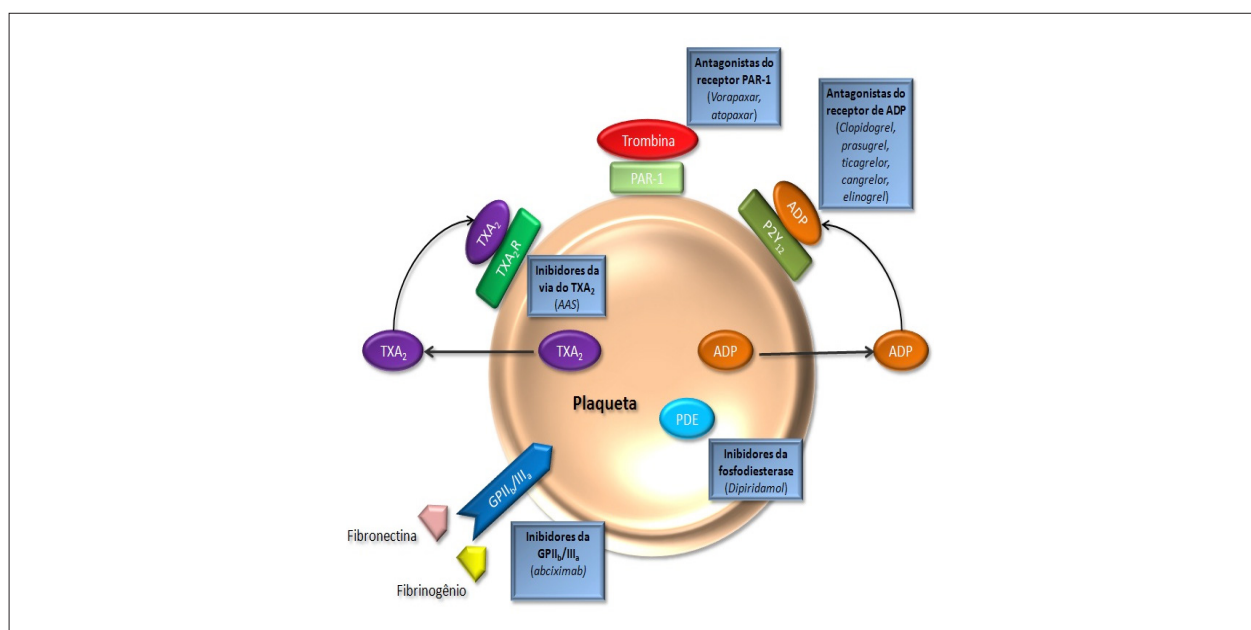


Figura 1 - Receptores dos principais antiagregantes plaquetários e vias metabólicas em que atuam. PAR1: receptor PAR-1 (receptor ativado por protease-1); ADP: adenosina difosfato; P2Y₁₂: receptor P2Y₁₂; PDE: fosfodiesterase; GPII_b/III_a: glicoproteína II_b/III_a; TXA₂: tromboxano A₂; TXA₂R: receptor de tromboxano A₂; AAS: ácido acetilsalicílico.

Tabela 2 - Ensaios clínicos envolvendo o ácido acetilsalicílico (AAS) em prevenção primária

Estudo	n	Descrição	Mulheres (%)	Dose	Resultados (AAS versus placebo)
Physician's Health Study (PHS)	22.071	Médicos aparentemente saudáveis do gênero masculino	0	325 mg em dias alternados	AAS promoveu 44% de redução no risco de IM
British Doctor's Trial (BDT)	5.139	Médicos aparentemente saudáveis do gênero masculino	0	500 mg/dia	Houve redução significativa na incidência de morte, IM ou AVE em indivíduos tratados com AAS
Thrombosis Prevention Trial (TPT)	5.085	Homens em alto risco de doença cardíaca isquêmica	0	75 mg/dia	AAS promoveu redução de 32% na incidência de eventos cardiovasculares não fatais
Hypertension Optimal Treatment Trial (HOT)	18.790	Indivíduos hipertensos	47	75 mg/dia	AAS promoveu redução na incidência de IM, AVE e morte por DCV em 15% (p = 0,03) e IM especificamente, em 32% (p = 0,002)
Primary Prevention Project (PPP)	4.495	Indivíduos com, no mínimo, um fator de risco cardiovascular	58	100 mg/dia	Observou-se redução na taxa de incidência de DCV de 8,2% para 6,3%, e a taxa de mortalidade por DCV de 1,4% para 0,8% em indivíduos tratados com AAS
Women's Health Study (WHS)	39.876	Profissionais da área da saúde aparentemente saudáveis	100	100 mg em dias alternados	Verificou-se eficácia significativa do AAS na prevenção de eventos cardiovasculares apenas em mulheres ≥ 65 anos

IM: infarto do miocárdio; AVE: acidente vascular encefálico; DCV: doenças cardiovasculares.

gastrointestinal) contrabalancear o benefício advindo da terapia com AAS. Assim, a escolha da terapia deve ser individualizada, sendo indicado ou não o uso de AAS segundo as características de cada paciente. Estudos adicionais devem ser realizados para se avaliarem quais fatores influenciam o sucesso da terapia com AAS e se definirem os limites de risco abaixo dos quais seu uso seja indicado.

Em uma meta-análise realizada por Berger e cols.¹³ envolvendo os seis ensaios clínicos, há indícios de que homens e mulheres respondam de maneira diferente à terapia com AAS. Em indivíduos do gênero feminino, foi observada uma redução de 12% (p = 0,03) na ocorrência de eventos cardiovasculares e de 17% na ocorrência de AVE (p = 0,02), devido principalmente à redução da ocorrência

de AVE isquêmico. Não houve efeito pronunciado na redução de IM ou na redução da mortalidade por DCV. Em indivíduos do gênero masculino, observou-se redução na incidência de 14% nos eventos cardiovasculares ($p = 0,01$) e de 32% na incidência de IM ($p = 0,001$), não sendo observadas diferenças significativas quanto à ocorrência de AVE ou mortalidade por DCV.

Antiagregantes plaquetários como prevenção secundária

A *Antithrombotic Trialists' Collaboration* elaborou uma meta-análise envolvendo 16 ensaios clínicos randomizados, que buscavam avaliar a eficácia do AAS na prevenção secundária. A ocorrência de eventos cardiovasculares foi reduzida significativamente (6,7% contra 8,2% ao ano; $p < 0,0001$), com redução de 20% no risco de AVE (2,08% contra 2,54% ao ano; $p = 0,002$) e em eventos coronários (4,3% contra 5,3% ao ano; $p < 0,0001$), sendo que o risco de AVE hemorrágico não aumentou significativamente (0,04% contra 0,03% ao ano; $p = 0,05$). Segundo essa meta-análise, os benefícios do AAS na prevenção secundária são mais pronunciados que na prevenção primária, encontrando, então, evidências mais sólidas que suportem seu uso¹⁴.

O estudo *Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Event (CAPRIE)* comparou a eficácia do AAS e do clopidogrel na prevenção secundária de eventos aterotrombóticos. Nos pacientes tratados com clopidogrel (75 mg ao dia), houve redução relativa de 8,7% ($p = 0,0043$) na ocorrência de eventos isquêmicos (AVE, IM ou morte por DCV) em relação aos pacientes tratados com AAS (325 mg ao dia), com menor ocorrência de sangramentos gastrintestinais nos usuários de clopidogrel¹⁵.

No ensaio *Ticlopidine Versus Aspirin After Myocardial Infarction (STAMI)*, não foram encontradas evidências de diferenças na eficácia da ticlopidina (325 mg ao dia) e do AAS (160 mg ao dia), enquanto o estudo *Ticlopidine Aspirin Stroke Study (TASS)* revelou que, em 1 ano, a incidência de AVE isquêmico em pacientes tratados com ticlopidina (500 mg ao dia) foi de 17%, contra 19% nos tratados com AAS (1.300 mg ao dia) ($p = 0,048$)¹⁴.

Como existem diferentes processos que levam à agregação plaquetária, imagina-se que a terapia com associação de antiplaquetários seja benéfica na prevenção de eventos cardiovasculares. Com o objetivo de se testar essa hipótese, diversos ensaios clínicos foram elaborados testando a eficácia de outros antiagregantes plaquetários junto ao AAS.

No estudo *Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management and Avoidance (CHARISMA)*, pacientes com DCV ou múltiplos fatores de risco foram alocados aleatoriamente nas terapias de AAS (75 a 162 mg ao dia) + clopidogrel (75 mg ao dia) ou AAS (7 a 162 mg ao dia) + placebo. Os eventos testados por esse estudo foram AVE, IM e morte por doenças cardiovasculares. Como resultado, eventos cardiovasculares ocorreram em 6,8% no grupo recebendo AAS + clopidogrel, contra 7,3% no grupo recebendo AAS + placebo ($p = 0,22$), o que é considerado não significativo estatisticamente. O ensaio *Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events (CURE)*

avaliou a terapia antiplaquetária dupla em pacientes com síndrome coronariana aguda sem elevação do segmento ST, obtendo como resultados que a terapia com AAS (75 a 325 mg ao dia) + clopidogrel (75 mg ao dia) levou a uma menor incidência de infarto do miocárdio e morte por DCV que o AAS em monoterapia (9,3% contra 11,4%; $p < 0,001$), sendo a maior parte do efeito benéfico relacionada à redução de infarto miocárdico não fatal (5,2% contra 6,7%; $p < 0,001$)^{14,16,17}.

Uma meta-análise realizada por Helton e cols.¹⁸ investigou a eficácia e a segurança da terapia combinada de AAS e clopidogrel utilizando os resultados de cinco ensaios clínicos randomizados, envolvendo um total de 79.624 pacientes. Os estudos utilizados foram: *CURE, Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation (CREDO), Clopidogrel as Adjunctive Reperfusion Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 28 (CLARITY-TIMI 28), Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial (COMMIT)* e *CHARISMA*. Em todos os estudos, comparou-se a terapia antiplaquetária dupla com a eficácia e segurança do AAS sozinho. Observou-se que, nos pacientes submetidos à terapia adjunta, a mortalidade foi de 6,3% contra 6,7% nos usuários de AAS em monoterapia (OR: 0,94; IC95%: 0,89-0,99; $p = 0,026$). A incidência de infarto do miocárdio e AVE foram de 2,7% contra 3,3% (OR: 0,82; IC95%: 0,75-0,89; $p < 0,0001$) e 1,2% contra 1,4% (OR: 0,82; IC95%: 0,73-0,93; $p = 0,002$), respectivamente. A incidência de sangramentos maiores foi significativamente mais elevada na terapia combinada, sendo de 1,6% contra 1,3% (OR: 1,26; IC95%: 1,11-1,41; $p < 0,0001$), assim como a de sangramentos fatais, que foi de 0,28% contra 0,27% (OR: 1,04; IC95%: 0,76-1,43; $p = 0,79$), não sendo esse último evento estatisticamente significativo.

Já a meta-análise realizada por Berger e cols.¹³, utilizando os mesmos ensaios, clínicos comparou a eficácia e a segurança da terapia combinada em homens e mulheres. Segundo essa meta-análise, a terapia conjunta proporcionou uma redução relativa no risco de eventos cardiovasculares de 14% (OR: 0,86 IC95%: 0,80-0,93), comparando-se com a monoterapia com o AAS. Aparentemente, embora o risco relativo total nas mulheres seja menor, não atinge significância estatística (11,0% contra 11,8%; OR: 0,93; IC95%: 0,86-1,1). Observa-se, nas mulheres, que o efeito é significativo em relação à prevenção do IM (OR: 0,81; IC95%: 0,70-0,93), sendo os efeitos em AVE (OR: 0,91; IC95%: 0,69-1,21) e mortalidade (OR: 0,99; IC95%: 0,90-1,08) não estatisticamente significativos. Em homens, verifica-se que a terapia combinada proporciona um menor risco de eventos cardiovasculares (7,8% contra 9,0%; OR: 0,84; IC95%: 0,78-0,91), sendo essa redução significativa para IM (OR: 0,83; IC95%: 0,76-0,92), AVE (OR: 0,83; IC95%: 0,71-0,96) e mortalidade total (OR: 0,91; IC95%: 0,84-0,97). A incidência de sangramentos maiores foi maior com a terapia combinada, tanto em mulheres (OR: 1,43 IC95%: 1,15-1,79) quanto em homens (OR: 1,22; IC95%: 0,1,05-1,42).

O ensaio *TRITON-TIMI 38*, um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, de fase III, revelou redução significativa no risco dos desfechos primários do estudo

(IM não fatal, AVE não fatal e morte cardiovascular) nos pacientes tratados com prasugrel (10 mg ao dia) em relação aos tratados com clopidogrel (75 mg ao dia) (9,9% contra 12,1%, $p < 0,001$). O prasugrel também foi associado a uma redução em trombozes ligadas à prótese expansível instalada no interior de vasos sanguíneos (*stent*), se comparado ao clopidogrel (1,1% contra 2,4%, $p < 0,001$). Observa-se que o prasugrel proporciona também um maior risco de ocorrência de sangramentos graves que o clopidogrel, o que leva a um maior risco em sua utilização em pacientes com maior suscetibilidade a hemorragias¹⁶.

A utilização do dipiridamol em prevenção secundária de eventos cardiovasculares ainda é controversa, visto que diversos ensaios clínicos não demonstram eficácia adequada do dipiridamol ou da associação entre ele e o AAS na prevenção de eventos cardiovasculares. Após o desenvolvimento de formulações de liberação controlada do dipiridamol, novos estudos, como o ESPS-2 e o *European Stroke Prevention Reversible Ischemia Trials* (ESPRIT) avaliaram a eficácia e a segurança do dipiridamol na prevenção secundária de eventos cardiovasculares. O ESPS-2 concluiu que a associação dipiridamol + AAS (50 mg ao dia + 400 mg ao dia) é associada a uma redução de 22% nos eventos cardiovasculares, em relação ao AAS em monoterapia. Concluiu-se, com esse estudo, que o dipiridamol resulta em redução de 16% ($p = 0,039$) no risco de AVE, quando comparado ao placebo, e em uma redução de 24% ($p < 0,001$) quando associado ao AAS. O dipiridamol isoladamente levou a uma redução de AVE em pacientes com histórico de doença cerebral isquêmica, quando comparado ao placebo (OR: 0,82; IC95%: 0,68-1,0), sendo esse benefício ainda maior quando adicionado AAS à terapia (OR: 0,61; IC95%: 0,51-0,71). Não há evidências que levem a crer que o dipiridamol possa ser útil no tratamento de DAC, sendo o mesmo indicado para prevenção de AVE e ataque isquêmico transitório¹⁹⁻²¹.

Os inibidores da GPII_b/III_a têm eficácia estabelecida em redução de eventos isquêmicos, tanto no manejo das síndromes coronarianas agudas quanto como terapia adjunta durante a angioplastia coronariana. O ensaio *Abciximab Before Direct Angioplasty and Stenting in Myocardial Infarction Regarding Acute and Long term Follow-Up* (ADMIRAL) concluiu que pacientes submetidos a angioplastia coronariana, juntamente de terapia com abciximab (bólus de 0,25 mg/kg, seguido de infusão de 0,125 µg/kg/min, por 12 horas), apresentaram uma redução de 59% na incidência de morte, infarto do miocárdio ou revascularização urgente, se comparados aos pacientes submetidos apenas à angioplastia (6% contra 14,6%; $p = 0,01$)²¹.

Os estudos a respeito da eficácia da utilização de inibidores da GPII_b/III_a ainda não são conclusivos, visto que, embora a maioria dos ensaios demonstre um efeito benéfico significativo da utilização desses fármacos na prevenção secundária, alguns ensaios, como o *Controlled Abciximab Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications* (CADILLAC) não demonstram tal benefício. Já o ensaio *Intracoronary Stenting and Atherothrombotic*

Regimen: Rapid early Action for Coronary Treatment (ISAR-REACT2) demonstrou que, em pacientes com síndrome coronariana aguda sem elevação do segmento ST, o uso de abciximab teve um benefício restrito a pacientes com altos níveis plasmáticos de troponina²².

Novos antiagregantes plaquetários

Vários fármacos antiplaquetários encontram-se atualmente em fases de teste, alguns com ensaios clínicos concluídos e outros com ensaios ainda em andamento.

Ticagrelor

A eficácia do ticagrelor foi avaliada pelo ensaio *Platelet Inhibition and Patient Outcomes* (PLATO), um estudo multicêntrico, randomizado e duplo-cego de fase III, que comparou a eficácia do ticagrelor (dose de ataque de 180 mg seguida por administração de 90 mg duas vezes ao dia) em relação ao clopidogrel (dose de ataque de 300 mg, seguida por administração diária de 75 mg). Como resultados do estudo, obteve-se que o desfecho primário (uma taxa composta por morte por doenças cardiovasculares, AVE e IM) ocorreu em 9,8% dos pacientes do grupo usuário de ticagrelor contra 11,7% do grupo usuário de clopidogrel (HR: 0,84; IC95% 0,77-0,92; $p < 0,001$), e os desfechos secundários (ataque isquêmico transitório, isquemia recorrente e outros eventos aterotrombóticos) também foram significativamente reduzidos no grupo que recebeu ticagrelor. A incidência de sangramentos graves foi maior nos usuários de ticagrelor, mas não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos (11,6% contra 11,2%; $p = 0,43$)²³.

Elinogrel

Estudos de fase I demonstram que o elinogrel inibe a agregação plaquetária dentro de 20 minutos após a administração, em uma relação dose-dependente, e que apresenta efeito sinérgico com o AAS. Segundo o ensaio *Early Rapid Reversal of Platelet Thrombosis with IV Elinogrel before PCI to Optimize Reperfusion in Acute Myocardial Infarction* (ERASE-MI), não foram obtidos resultados que comprometam significativamente a segurança do fármaco nas doses utilizadas (10 a 60 mg, em administração intravenosa), o que levou à continuidade dos estudos²⁴.

Cangrelor

Em um ensaio clínico randomizado envolvendo pacientes com infarto miocárdico, em que a terapia combinada de cangrelor e alteplase (um fármaco trombolítico) foi comparada à terapia com cada fármaco isoladamente, verificou-se que a terapia combinada foi melhor que com qualquer um dos fármacos isoladamente. Já os estudos CHAMPION PLATFORM e CHAMPION PCI, que buscaram verificar a eficácia da terapia combinada de cangrelor e clopidogrel comparando-a à terapia com apenas clopidogrel, foram cancelados por falta de eficácia da terapia combinada²⁴.

Atopaxar e vorapaxar

O atopaxar e o vorapaxar, inibidores do receptor PAR-1, encontram-se em fase de estudo clínico (o atopaxar em fase II e o vorapaxar em fase III), cujos resultados devem ser publicados em breve. No estudo *Thrombin Receptor Antagonist for Clinical Event Reduction in Coronary Syndrome* (TRA-CER), que envolve o vorapaxar, recomendou-se a exclusão de indivíduos com história prévia de AVE, devido ao risco excessivo de hemorragia intracranial. No estudo de fase II do atopaxar *Japanese-Lesson from Antagonizing the Cellular Effect of Thrombin* (J-LANCELOT), verificou-se que esse fármaco não leva a risco significativo de sangramentos²⁵.

Conclusão

As informações referentes à participação das plaquetas nas doenças aterotrombóticas permitem inferir que a terapia antiplaquetária desempenha um papel crucial na prevenção de eventos cardiovasculares. A utilização de antiplaquetários, principalmente na prevenção secundária, apoia-se em vários estudos que avaliaram a eficácia e a segurança dos mesmos. Na prevenção primária, deve-se avaliar criteriosamente e de maneira individualizada o potencial benefício proveniente da utilização preventiva de AAS.

O avanço na compreensão dos mecanismos que levam as plaquetas a participarem do processo aterotrombótico levou à busca pelo desenvolvimento de novos fármacos, com capacidade de inibir a atividade plaquetária consistentemente e com o máximo de segurança. Diversos estudos em andamento

levam a crer que, nos próximos anos, serão otimizadas as estratégias atualmente disponíveis para prevenção das doenças cardiovasculares e que novas opções farmacológicas estarão disponíveis para uso clínico.

Agradecimento:

CNPq e FAPEMIG. LMSD e MGC agradecem ao CNPq pela bolsa de produtividade em pesquisa.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Obtenção de dados, Análise e interpretação dos dados, Análise estatística, Redação do manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual: Silva MVF, Dusse LMS, Vieira LM, Carvalho MG.

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. Viles-Gonzalez JF, Fuster V, Badimon JJ. Atherothrombosis: a widespread disease with unpredictable and life-threatening consequences. *Eur Heart J*. 2004;25(14):1197-207.
2. Organização Mundial da Saúde (OMS). [citado 2012 abril 10]. Disponível em: url: <http://www.who.int>
3. Patrono C, Baigent C, Hirsh J, Roth G; American College of Chest Physicians. Antiplatelet drugs: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th edition). *Chest*. 2008;133(6 Suppl):199S-233S.
4. Wallentin L. P2Y(12) inhibitors: differences in properties and mechanisms of action and potential consequences for clinical use. *Eur Heart J*. 2009;30(16):1964-77.
5. Fuchs FD, Wannmacher L. Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional. 4^a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2010.
6. Born G, Patrono C. Antiplatelet drugs. *Br J Pharmacol*. 2006;147 Suppl 1:S241-51.
7. Michelson AD. Advances in antiplatelet therapy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2011;2011:62-9.
8. Mager DE, Mascelli MA, Kleiman NS, Fitzgerald DJ, Abernethy DR. Simultaneous modeling of abciximab plasma concentrations and ex vivo pharmacodynamics in patients undergoing coronary angioplasty. *J Pharmacol Exp Ther*. 2003;307(3):969-76.
9. Tello-Montoliu A, Tomasello SD, Ueno M, Angiolillo DJ. Antiplatelet therapy: thrombin receptor antagonists. *Br J Clin Pharmacol*. 2011;72(4):658-71.
10. Mackman N. Triggers, targets and treatment for thrombosis. *Nature*. 2008;451(7181):914-8.
11. Dai Y, Ge J. Clinical use of aspirin in treatment and prevention of cardiovascular disease. *Thrombosis*. 2012;2012:245037.
12. Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto R, et al; Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomized trials. *Lancet*. 2009;373(9678):1849-60.
13. Berger JS, Roncaglioni MC, Avanzini F, Pangrazzi I, Tognoni G, Brown DL. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events in women and men: a sex-specific meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA*. 2006;295(3):306-13.
14. Bollati M, Gaita F, Anselmino M. Antiplatelet combinations for prevention of atherothrombotic events. *Vasc Health Risk Manag*. 2011;7:23-30.
15. Faxon DP, Nesto RW. Antiplatelet therapy in populations with high risk of atherothrombosis. *J Natl Med Assoc*. 2006;98(5):711-21.
16. Eshaghian S, Shah PK, Kaul S. Advances in antiplatelet treatment for acute coronary syndromes. *Heart*. 2010;96(9):656-61.
17. Berger PB, Bhatt DL, Fuster V, Steg PG, Fox KA, Shao M, et al. Bleeding complications with dual antiplatelet therapy among patients with stable vascular disease or risk factors for vascular disease: results from the Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management and Avoidance (CHARISMA) trial. *Circulation*. 2010;121(23):2575-83.

Atualização Clínica

18. Helton TJ, Bavry AA, Kumbhani DJ, Duggal S, Roukoz H, Bhatt DL. Incremental effect of clopidogrel on important outcomes in patients with cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized trials. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2007;7(4):289-97.
19. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*. 2002;324(7329):71-86. Erratum in *BMJ*. 2002;324(7330):141.
20. Patrono C, Andreotti F, Arnesen H, Badimon L, Baigent C, Collet JP, et al. Antiplatelet agents for the treatment and prevention of atherothrombosis. *Eur Heart J*. 2011;32(23):2922-32.
21. Meadows TA, Bhatt DL. Clinical aspects of platelet inhibitors and thrombus formation. *Circ Res*. 2007;100(9):1261-75.
22. Steg PG, Dorman SH, Amarenco P. Atherothrombosis and the role of antiplatelet therapy. *J Thromb Haemost*. 2011;9 Suppl 1:325-32.
23. Marczewski MM, Postula M, Kosior D. Novel antiplatelets agents in the prevention of cardiovascular complications – focus on ticagrelor. *Vasc Health Risk Manag*. 2010;6:419-29.
24. Hall R, Mazer CD. Antiplatelet drugs: a review of their pharmacology and management in the perioperative period. *Anesth Analg*. 2011;112(2):292-318.
25. White HD. Oral antiplatelet therapy for atherothrombotic disease: current evidence and new directions. *Am Heart J*. 2011;161(3):450-461. Erratum in *Am Heart J*. 2011;162(3):569.