

ESTRATÉGIAS ANTIPLAQUETÁRIAS ORAIS NAS FASES AGUDA E CRÔNICA DAS SÍNDROMES CORONARIANAS AGUDAS

ORAL ANTIPLATELET STRATEGIES IN THE ACUTE AND CHRONIC OF ACUTE CORONARY SYNDROMES.

RESUMO

José Carlos Nicolau¹
Remo Holanda de
Mendonça Furtado¹

1. Unidade de Coronariopatia Aguda do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Correspondência:
Rua Dr. Eneas Carvalho de Aguiar 44,
2º andar, Bloco II, conjunto 12;
São Paulo, SP; CEP 05403-000
josecarlosnicolau@gmail.com

Desde os primeiros estudos com ácido acetilsalicílico (AAS), até publicações mais recentes com novos bloqueadores de ADP e bloqueadores do receptor de trombina, pode-se afirmar que o conhecimento sobre o tratamento antiplaquetário nas síndromes coronarianas agudas (SCA) evoluiu de forma exponencial. Atualmente, a dupla antiagregação (DAP) é parte essencial do tratamento das SCA em todas as suas formas de apresentação, sendo recomendada por no mínimo um ano em todos os pacientes, independentemente da estratégia de revascularização utilizada, desde que não haja contraindicações ao seu uso.

Ao mesmo tempo que se demonstrava eficácia crescente com o uso de antitrombóticos de forma geral (incluindo-se os antiplaquetários), cada vez mais a comunidade científica se conscientizava da importância do sangramento que ocorria com o uso desses medicamentos e negava, ao menos parcialmente, os benefícios obtidos.

Assim sendo, os maiores desafios nos tempos atuais em termos de terapêutica antitrombótica nas SCA voltam-se para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas personalizadas individualmente, que possam ter o máximo possível de benefício em termos de eventos isquêmicos, com o mínimo possível de sangramento. Isso inclui não apenas uma análise cuidadosa dos medicamentos a serem associados, mas também do tempo de sua utilização. Tais estratégias constituem o foco principal da presente revisão.

Descritores: Terapia antiplaquetária; Síndromes coronárias agudas; Estratégia.

ABSTRACT

Since the first studies with acetylsalicylic acid (ASA) up to more recent publications with new blockers of ADP and anti-thrombin receptor blockers, it is fair to say that knowledge about antiplatelet therapy in acute coronary syndromes (ACS) has grown exponentially. Currently, dual antiplatelet (DAP) therapy is an essential part of the treatment in all presentation forms of ACS, and it is recommended for at least one year for all patients, regardless of the revascularization strategy used, provided there are no contraindications to its use.

Alongside the demonstration of increased efficacy of antithrombotics in general (including antiplatelet drugs), the scientific community became increasingly aware of the impact of bleeding that occurred with the use of these drugs, and that were undermining, at least partially, the benefits obtained.

Thus, the main challenge today regarding anti-thrombotic treatment in ACS is the development of tailored therapeutic strategies that can produce the greatest possible benefit in terms of ischemic events, with minimal bleeding. This includes not only a careful analysis of the drugs to be associated, but also the duration of their use. Such strategies are the focus of the present review.

Descriptors: Antiplatelet therapy; Acute coronary syndromes; Strategies.

INTRODUÇÃO

O estímulo à agregação plaquetária segue diversas vias metabólicas, como pode ser visto na Figura 1. Para fins didáticos, a presente revisão focará nos medicamentos que

bloqueiam a ciclooxigenase (ácido acetil salicílico), o receptor do ADP P2Y₁₂ (clopidogrel, prasugrel e ticagrelor) e o receptor da trombina PAR-1 (vorapaxar).

EVOLUÇÃO DO TRATAMENTO ANTIPLAQUETÁRIO NAS SCA

Ácido acetilsalicílico (AAS)

Data de mais de um século o uso do ácido acetilsalicílico (AAS) como medicamento com efeitos analgésicos, antitérmicos e antiinflamatórios.¹ A primeira descrição científica do AAS ocorreu em 1763, quando foram descritas as propriedades analgésicas da salicilina, substância obtida a partir da casca do salgueiro.¹ Posteriormente, os laboratórios Bayer passaram a comercializar a substância com o nome comercial de Aspirina®, sendo uma das medicações mais utilizadas no mundo até os dias atuais. O mecanismo de ação do AAS é bem estabelecido e conhecido: o medicamento leva à acetilação irreversível com consequente inativação da enzima ciclo-oxigenase (COX), bloqueando deste modo a geração do tromboxano A₂, potente indutor da agregabilidade plaquetária. (Tabela 1) Sua ação antiplaquetária ocorre mesmo com sua utilização em doses baixas, como 81 a 150 mg/dia, sendo essas doses as recomendadas no tratamento das síndromes coronarianas agudas (SCA) por manterem excelente potência antiagregante com menor incidência de sangramento, em relação a doses maiores.^{2,3,4} O efeito antitrombótico do AAS foi testado clinicamente de forma adequada, somente nos últimos 30 anos. Em pacientes com angina instável, desde a década de 1980 existem evidências de que sua utilização, em relação a placebo, leva à diminuição de aproximadamente 50% na incidência do desfecho composto de infarto, óbito cardiovascular e acidente vascular cerebral (AVC).^{3,5}

Já no infarto agudo do miocárdio com supradesnível do segmento ST (IAMCSST), o AAS foi testado no estudo ISIS-2, que incluiu >17000 pacientes e demonstrou que o medicamento, em relação ao placebo, levou à redução de 23% na mortalidade em 35 dias, percentual bastante próximo do obtido quando da comparação (no mesmo estudo) de estreptoquinase

contra placebo (25%). Ainda mais importante, o uso do AAS em conjunto com a estreptoquinase, em relação a placebo, levou a impressionantes 42% de diminuição na mortalidade precoce.⁶

Clopidogrel

A partir dos anos 1990, foi desenvolvida a hipótese de que a adição de um bloqueador do receptor ao AAS poderia acrescentar benefício no tratamento de pacientes com SCA, já que estaria bloqueando um "caminho" diferente da agregação plaquetária. Essa hipótese foi testada inicialmente no estudo CURE, que demonstrou redução significativa na incidência do desfecho composto de reinfarcto, óbito e AVC a favor do clopidogrel em comparação ao placebo, em população de pacientes com SCA sem supradesnível de segmento ST. O benefício do medicamento foi consistente tanto nos indivíduos tratados com intervenção coronária percutânea (ICP), como naqueles tratados com terapia médica apenas ou com cirurgia de revascularização do miocárdio. Vale ressaltar que a redução de eventos se manteve durante todo o seguimento do estudo, de 12 meses, e apesar do aparente maior benefício nos primeiros três meses de seguimento, houve significativo benefício adicional após o primeiro mês a partir do evento agudo. Em direção oposta ao benefício obtido, observou-se significativo aumento na incidência de sangramentos maiores.^{7,8}

Após o benefício demonstrado na SCA sem supradesnível do segmento ST, o clopidogrel foi testado também no IAMCSST. No estudo CLARITY, que incluiu >3.500 pacientes tratados com fibrinolítico e AAS, o clopidogrel, em relação ao placebo, levou a diminuições significativas nas incidências dos desfechos compostos de artéria ocluída, reinfarcto e morte cardiovascular (principal), e de óbito cardiovascular, reinfarcto ou isquemia refratária levando à necessidade de revascularização urgente (secundário).⁹ Já o estudo COMMIT, em que aproximadamente 45.000 pacientes com ou sem uso de fibrinolítico foram analisados, demonstrou redução significativa no desfecho

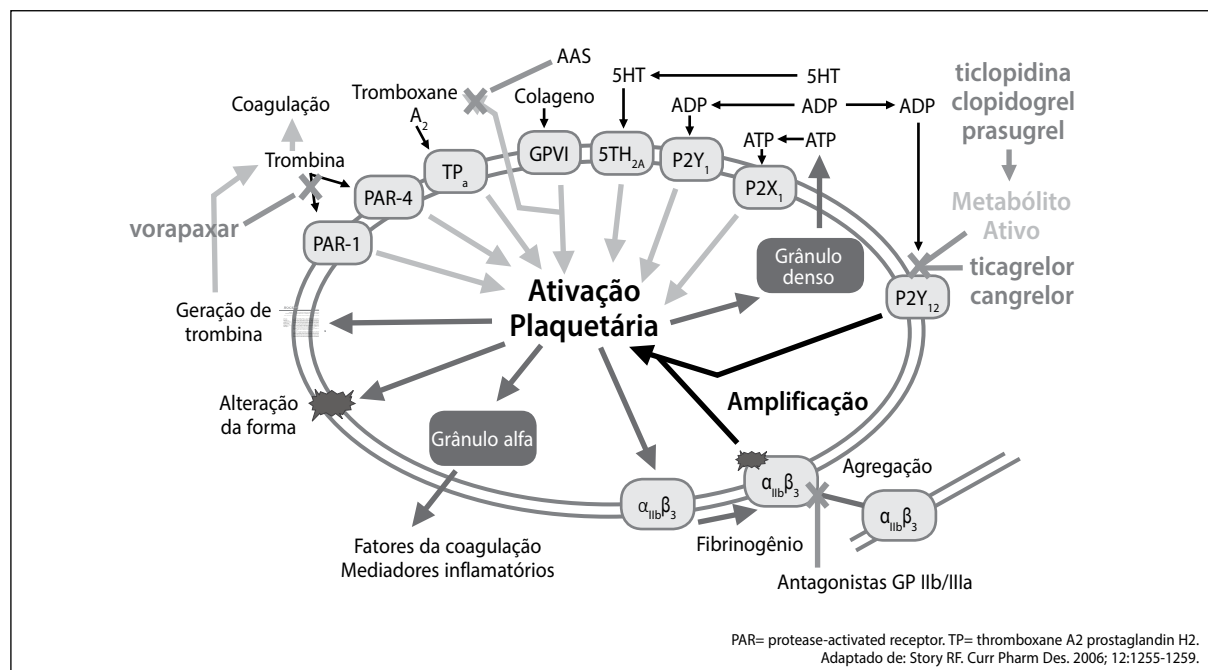


Figura1. Mecanismos de ativação plaquetária.

composto de óbito, reinfarto e AVC em relação ao placebo, quando clopidogrel foi associado ao AAS. O mesmo estudo demonstrou ainda diminuição significativa na mortalidade global (redução de risco relativo de 7%, $p=0,03$).¹⁰ Em ambos os estudos, o clopidogrel foi utilizado somente durante a fase de hospitalização, o que talvez explique o fato de que não se detectou aumento significativo na incidência de sangramento maior com o uso do medicamento, em relação a placebo.

Em relação à dose, o estudo CURRENT-OASIS 7 testou a hipótese de que dose dobrada do clopidogrel (600 mg dose de ataque seguida de 150 mg/dia por 1 semana) poderia ser superior à dose convencional de 300 mg dose de ataque seguida por 75 mg/dia. No total dos aproximadamente 25000 pacientes com SCA (com e sem supradesnível do segmento ST) incluídos, não foi demonstrada diferença significativa em relação ao desfecho primário de óbito cardiovascular, IAM e AVC entre as duas doses testadas. Entretanto, no subgrupo de pacientes submetido à ICP, demonstrou-se benefício significativo da dose maior em relação ao desfecho principal ($p=0,036$; NNT=167), porém, as custas de significativo aumento na incidência de sangramento maior ($p=0,01$; NNH=200).¹¹

Finalmente, no longo prazo pós-IAM, com todas as limitações que se deve ter em análises de subgrupo, o estudo CHARISMA (que no geral foi neutro) sugeriu benefício do uso do clopidogrel contra placebo na subpopulação de pacientes com IAM prévio.¹²

Apesar das evidências a favor de sua eficácia em diversos cenários das SCA, o clopidogrel apresenta diversas limitações. Primeiramente, por ser uma pró-droga, necessita de ativação no citocromo P450, o que implica efeito lento e incompleto na inibição da agregação plaquetária. Na realidade, cerca de 30% dos pacientes apresentam má resposta ao medicamento inclusive durante a fase crônica de tratamento, colocando-os em risco aumentado de eventos trombóticos recorrentes.¹³ Por último, o clopidogrel é sujeito a diversas interações genéticas e medicamentosas por conta do seu complexo metabolismo via citocromo P450, o que contribui na diminuição da sua potência antiagregante plaquetária.¹⁴ Em resumo, sabe-se que o clopidogrel tem um lento início de ação, uma inibição média da agregabilidade aquém do ideal, e uma grande variação de resposta individual, principalmente relacionada a interações medicamentosas e presença de polimorfismos, o que levou ao desenvolvimento de novos bloqueadores do P2Y₁₂, descritos na sequência.¹⁵

“Novos” bloqueadores de ADP

Os “novos” bloqueadores do receptor P2Y₁₂ do ADP têm em comum o fato de que, em relação ao clopidogrel, apresentam início de ação mais rápido, bloqueiam a agregação plaquetária de modo mais intenso e apresentam menor variabilidade de resposta.

Prasugrel

É um tienopiridínico de 3ª geração (ticlopidina->clopidogrel->prasugrel) que, à semelhança dos seus antecessores, age bloqueando de maneira irreversível o receptor P2Y₁₂. No estudo TRITON, o prasugrel foi significativamente superior ao clopidogrel no que se refere à redução do desfecho composto de morte cardiovascular, reinfarto e AVC (às custas de diminuição na incidência de reinfarto), em pacientes apresentando SCA com e sem supradesnível de ST tratados por ICP. Apesar do

aumento significativo encontrado na incidência de sangramento maior no grupo prasugrel, o benefício líquido (13%) foi favorável ao composto mais recente. Importante salientar que não houve benefício nos pacientes idosos (>75 anos de idade) ou com baixo peso (<60 kg) – nessas situações o medicamento deve ser utilizado com dose pela metade. Ainda, o benefício líquido foi desfavorável ao prasugrel nos indivíduos com AVC ou ataque isquêmico transitório (AIT) prévios, sendo o medicamento contraindicado nessas duas situações.¹⁶

Já o estudo TRILOGY incluiu pacientes com SCA sem supradesnível de ST tratados de forma clínica, portanto sem revascularização, durante a hospitalização inicial. Nesse estudo, ao contrário do anterior, o prasugrel não foi superior ao clopidogrel na redução de eventos trombóticos, e tampouco foi observado aumento significativo de sangramento.¹⁷

Devido ao início de ação mais rápido, seria possível que o prasugrel tivesse alguma vantagem adicional se utilizado ainda na sala de emergência, em relação ao uso somente no laboratório de hemodinâmica após a visualização da anatomia coronária, conforme testado no TRITON. Essa hipótese foi testada no estudo ACCOAST, que não demonstrou qualquer vantagem dessa estratégia em relação àquela do TRITON, demonstrando, ao contrário, desvantagem ao aumentar sangramento maior.¹⁸

Ticagrelor

Ao contrário dos tienopiridínicos, esse composto é um bloqueador reversível do receptor P2Y₁₂. No estudo PLATO, o ticagrelor foi superior ao clopidogrel na redução do desfecho composto de morte cardiovascular, reinfarto e AVC em pacientes apresentando SCA com ou sem supradesnível de ST, independente do tratamento de revascularização utilizado (ICP, cirurgia de revascularização do miocárdio ou tratamento clínico). Não houve aumento de sangramento global, embora tenha havido maior incidência de sangramento não relacionado a procedimento cirúrgico no grupo ticagrelor. Além da redução do desfecho composto, demonstrou-se também redução de reinfarto, óbito cardiovascular e óbito global individualmente. Os efeitos colaterais que tiveram incidências significativamente maiores no grupo ticagrelor incluíram: bradicardia e pausas sinuais, entretanto sem que houvesse aumento na necessidade de marcapasso, e dispneia, que levou à interrupção do tratamento em aproximadamente 1% dos casos.¹⁹ O achado de dispneia tem levado a grandes discussões na literatura, já que não se relaciona à piora da função ventricular. Admite-se atualmente que a dispneia observada com o ticagrelor esteja relacionada ao aumento dos níveis circulantes da adenosina, já que o medicamento inibe a recaptção celular da adenosina, principalmente pelos glóbulos vermelhos.²⁰ Levando-se em conta demonstrações prévias do efeito benéfico da adenosina no infarto do miocárdio²¹ e sub-análise do próprio estudo PLATO, admite-se que esse “efeito colateral” do ticagrelor poderia explicar parte dos benefícios encontrados com o medicamento, inclusive, ao menos a diminuição de mortalidade observada.²² Importante salientar que o estudo PLATO incluiu pacientes com todas as formas de apresentação da SCA, com exceção de pacientes com IAM com supradesnível de ST tratados com fibrinolíticos, que no momento estão sendo estudados em estudo multicêntrico internacional de iniciativa brasileira (NCT 02298088).

No IAM com supradesnível de ST submetido à ICP primária, o estudo ATLANTIC testou a hipótese de que o uso

do ticagrelor em ambulância, portanto antes da chegada ao hospital, poderia acrescentar benefício, em relação à sua utilização hospitalar na sala de hemodinâmica. O estudo não mostrou redução significativa nos seus dois desfechos primários, fluxo TIMI 3 na coronariografia pré-ICP e melhora >70% no supradesnível do segmento ST antes da ICP. Por outro lado, a incidência de sangramento foi baixa e igual nos dois grupos. Considera-se que a principal limitação do estudo foi o fato de que houve apenas 31 minutos de diferença em relação à utilização dos medicamentos nos dois grupos.²³

Finalmente, no longo prazo pós-IAM, o estudo PEGASUS testou ticagrelor em duas doses diferentes (90 e 60 mg de 12 em 12 horas) versus placebo, associado ao AAS, em pacientes com história de IAM entre um e três anos antes da randomização. O estudo demonstrou, ao longo de dois anos e meio de seguimento médio, redução significativa no desfecho composto de morte cardiovascular, reinfarto e AVC. Ao mesmo tempo, houve aumento significativo na incidência de sangramento maior (principalmente com a dose de 90 mg) mas não de sangramento fatal (tanto na população global quanto com as diferentes doses testadas).²⁴ Por conta desse estudo, a dose de 60 mg do ticagrelor foi aprovada para uso no longo prazo pós-IAM em diversos países, inclusive EUA.

Vorapaxar

Além dos bloqueios das ações do tromboxano A2 e do ADP, o bloqueio da ação da trombina também poderia desempenhar importante papel no tratamento das SCA. O vorapaxar é um medicamento que age bloqueando o receptor PAR-1 (*protease activated receptor* – receptor ativado por protease), responsável pela agregação plaquetária mediada pela trombina. Estudos de fase dois mostraram que essa via

seria especialmente atrativa, pois aparentemente quando inibida levava a importante bloqueio da agregação plaquetária, sem aumento significativo de sangramento, sobretudo sangramento periprocedimento.²⁵ O estudo TRACER testou a associação de vorapaxar versus placebo em cerca de 12 mil pacientes com SCA sem supradesnível de ST tratados invasivamente, adicionado ao uso de AAS e anti-ADP. O estudo não mostrou diferença significativa entre os grupos em relação ao desfecho primário composto de morte, reinfarto, AVC, isquemia recorrente ou necessidade de revascularização de urgência e, ao contrário do esperado, demonstrou aumento de sangramento maior, incluindo um incremento de quase quatro vezes no risco de hemorragia intracraniana.²⁶

Já o uso do produto contra placebo, no longo prazo após IAM, foi testado no estudo TRA-2P. No total foram incluídos >26.000 pacientes, todos estáveis com IAM ou AVC isquêmico entre 14 dias e 12 meses antes da randomização, ou doença arterial periférica (DAP). No global, demonstrou-se redução significativa no desfecho composto de morte cardiovascular, reinfarto e AVC no grupo vorapaxar, às custas de significativo aumento na incidência de sangramento maior e de hemorragia intracraniana.²⁷ Análise secundária demonstrou ausência de interação do sangramento com o fato de o paciente utilizar AAS isoladamente ou em conjunto com um anti-ADP.²⁸ Como os sangramentos ocorreram de forma muito mais marcante no grupo com AVC prévio, foi realizada nova análise excluindo-se pacientes com AVC prévio. Nesta análise, que incluiu 20170 pacientes com IAM prévio e/ou doença arterial periférica, o benefício líquido foi significativamente favorável ao vorapaxar (principalmente no grupo com IAM prévio), levando o produto a ser aprovado para essa indicação em diferentes países, inclusive EUA.²⁹

Tabela 1. Medicamentos antiplaquetários nas síndromes coronárias agudas.

Medicamento	Mecanismo de ação	Indicação clínica	Dose
Ácido acetilsalicílico (AAS)	Inibição da síntese de tromboxano A2 por bloqueio irreversível da enzima COX-1	Todos os pacientes com doença aterotrombótica, independente se agudos ou crônicos	Ataque: 165 a 325 mg Manutenção: 75 a 165 mg/dia
Clopidogrel	Bloqueio irreversível do receptor P2Y12, evitando a ação agonista plaquetária do ADP	Todas as formas de apresentação das SCA Coronariopatia crônica tratada com ICP com stents	Ataque: 300 a 600 mg Manutenção: 75 mg/dia
Prasugrel	Bloqueio irreversível do receptor P2Y12, evitando a ação agonista plaquetária do ADP	SCA tratada com ICP OBS: contraindicado se AVC ou AIT prévios	Ataque: 60 mg Manutenção: 10 mg/dia OBS: utilizar metade da dose se peso < 60 kg ou idade >75 anos
Ticagrelor	Bloqueio reversível do receptor P2Y12, evitando a ação agonista plaquetária do ADP	Todas as formas de apresentação das SCA, exceto IAM com supradesnível do segmento ST tratado com fibrinolítico. Pacientes crônicos com infarto prévio entre 1 e 3 anos (indicação pendente no Brasil) OBS: contraindicado se alto risco para bradicardia	Ataque: 180 mg Manutenção: 90 mg 2 vezes ao dia no paciente agudo; 60 mg 2x ao dia no paciente crônico
Vorapaxar	Bloqueio do receptor PAR-1, impedindo a ativação plaquetária induzida pela trombina	Pós IAM (pelo menos 14 dias) ou doença vascular periférica de extremidades, em associação ao AAS com ou sem anti-ADP (indicação pendente no Brasil)	Manutenção: 2,5 mg/dia

RECOMENDAÇÕES DAS DIRETRIZES

Em diferentes formas de apresentação das SCA (angina instável, IAM com ou sem supradesnível do segmento ST), a DAP é indicada desde o início do tratamento, devendo ser mantida por pelo menos um ano, ressalvando-se aspectos de contra-indicações, tolerabilidade, disponibilidade e custo. Nas SCA com ou sem supradesnível de ST em que o início do tratamento ocorre na sala de hemodinâmica após o conhecimento da anatomia coronária, o AAS pode ser associado a qualquer dos três anti-ADP anteriormente citados. Nas situações em que o tratamento se inicia antes do conhecimento da anatomia coronária, apenas o clopidogrel e o ticagrelor são indicados. No IAM com supradesnível de ST tratado com fibrinolítico, o clopidogrel é o anti-ADP de escolha.³⁰⁻³⁵ Em relação ao AAS, este deve ser mantido por tempo indeterminado. Doses baixas (81 a 100 mg por dia) são indicadas, pois como referido previamente doses maiores não reduzem eventos isquêmicos e aumentam as taxas de sangramento.¹¹

DURAÇÃO IDEAL DA DUPLA ANTIAGREGAÇÃO PLAQUETÁRIA

Por conta basicamente do alto risco residual de eventos isquêmicos no longo prazo pós-SCA,³⁶⁻³⁸ tem havido grandes discussões na literatura sobre o tempo ideal de utilização da DAP após a fase inicial da doença.

Por conta da relevância do tema, diversas metanálises foram publicadas, mas de forma isolada não conseguiram apontar caminhos seguros, até porque os enfoques eram

bastante diferentes (pacientes com *stents* recobertos de primeira ou segunda geração, análise independente do uso de *stent*, etc).³⁹⁻⁴¹

No sentido de tentar equacionar o problema, as sociedades Norte-Americanas de Cardiologia publicaram, neste ano de 2016, uma revisão sistemática juntamente com uma diretriz sobre o assunto. Como pode ser visto na Figura 2, tal diretriz recomenda idealmente a utilização de DAP por 12 meses após um episódio de coronariopatia aguda (classe I), e tempos maiores do que 12 meses em pacientes com ausência de alto risco de sangramento e sem sangramento durante a utilização de DAP (IIb). Outras recomendações incluem a preferência de ticagrelor ou prasugrel sobre o clopidogrel em pacientes com SCA tratados com ICP (classe IIa), e a suspensão da DAP após seis meses em pacientes submetidos à ICP com alto risco de sangramento ou sangramento significativo (classe IIb).⁴²

Em resumo, o tempo de utilização da DAP pós-SCA vai depender de uma análise cuidadosa do risco de eventos isquêmicos vs. risco de sangramento apresentado pelo paciente. No sentido de facilitar tal avaliação, no momento apenas o escore DAPT colocou numa mesma equação as duas variáveis, analisando assim o benefício líquido de se manter ou não a DAP por tempo maior do que um ano.⁴³ Entretanto, apesar de útil, a aplicação desse escore precisa ser feita com cautela, pois foram incluídos no estudo apenas pacientes aderentes ao tratamento que não tinham apresentado nenhum sangramento nos 12 meses iniciais de tratamento com DAP, apenas 1/3 da população apresentava SCA, e a totalidade dos pacientes foi submetido a tratamento com *stent* (a grande maioria farmacológico).⁴⁴

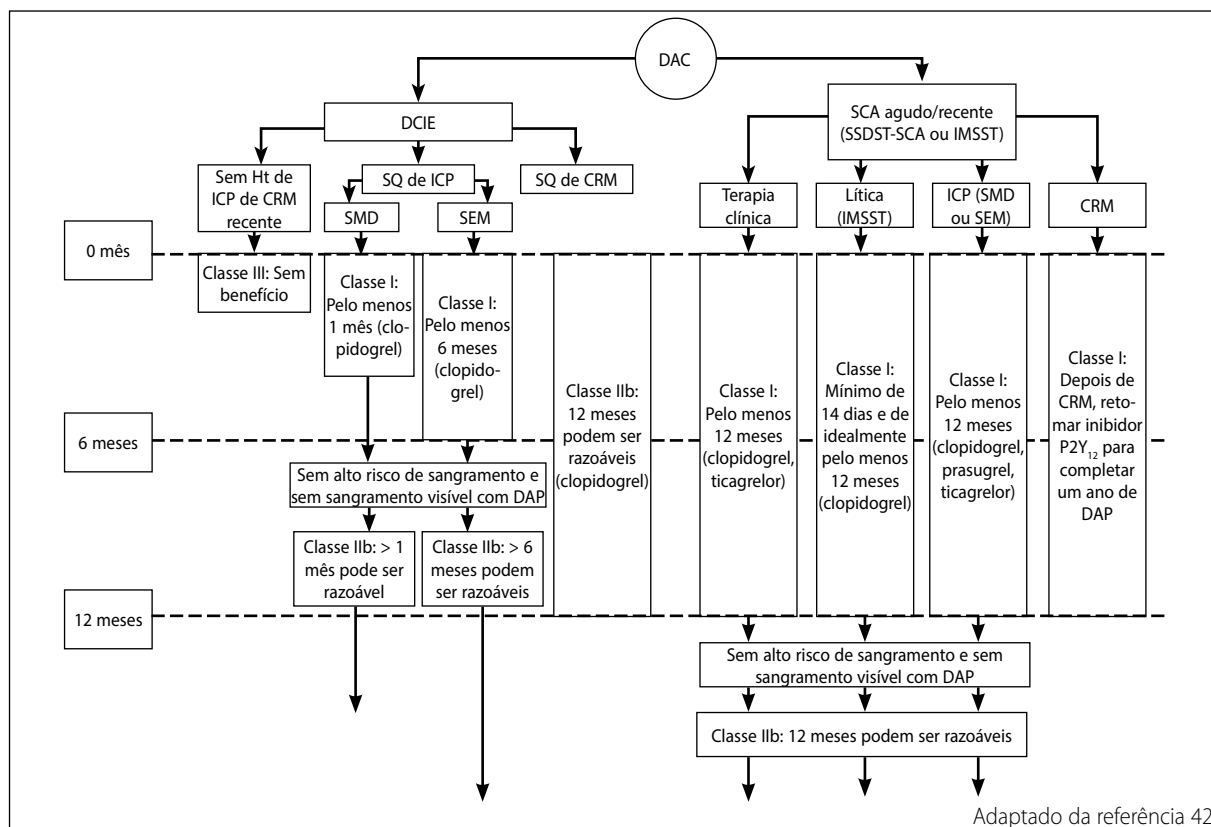


Figura 2. Algoritmo para duração do tratamento como inibidor do P2Y₁₂ em pacientes com doença arterial coronária tratados com dupla antiagregação plaquetária.

CONTROVÉRSIAS ATUAIS E QUESTÕES NÃO RESOLVIDAS

Apesar do enorme conhecimento adquirido em tempos recentes sobre os antiplaquetários, várias questões permanecem não esclarecidas. Na sequência são mencionados alguns exemplos:

Qual o melhor anti-ADP a ser utilizado com o AAS?

Nenhum grande estudo com poder estatístico suficiente para avaliar desfechos clínicos comparou os novos anti-ADP entre si. Em estudo com desfecho farmacodinâmico, o ticagrelor foi superior ao prasugrel na inibição da agregabilidade plaquetária, porém o significado clínico de tal achado é incerto⁴⁵.

O AAS é necessário quando utilizado em conjunto com novos antitrombóticos?

Apesar da eficácia inquestionável do AAS e de seu papel estabelecido como medicamento padrão no tratamento das SCA existe, atualmente, espaço para se questionar se seu uso em conjunto com novos antitrombóticos mais potentes acrescentaria benefício, ou somente aumentaria sangramento. Estudo mecanístico recente testando ticagrelor em voluntários saudáveis, sugere que a segunda hipótese poderia ser a verdadeira.⁴⁶ Nesta linha, o estudo TWILIGHT (NCT02270242) está testando ticagrelor + AAS *versus* ticagrelor isolado em 9000 pacientes submetidos à ICP de alto risco, e o estudo GEMINI-ACS 1, de fase 2, está testando em pacientes com SCA com ou sem supradesnível de ST se a rivaroxabana na dose de 2,5 mg duas vezes ao dia em associação ao ticagrelor ou clopidogrel seria mais segura, ou até mesmo mais eficaz, do que o AAS.⁴⁷

Qual a importância clínica da interação medicamentosa entre inibidores de bomba de próton (IBP) e clopidogrel?

Metanálise publicada por Hulot et al., demonstrou aumento significativo de mortalidade em pacientes utilizando IBP + clopidogrel, em relação a pacientes utilizando clopidogrel isolado, principalmente às custas daqueles com alto risco para eventos isquêmicos.⁴⁸ A publicação mais recente sobre o assunto, sub-análise pré-especificada do estudo TRILOGY, demonstrou diminuição significativa na incidência de IAM a favor do prasugrel, em relação ao clopidogrel, no grupo de pacientes que utilizava IBP, ao contrário daqueles que não utilizavam IBPs, nos quais não se encontrou diferença significativa entre os grupos em relação à incidência de eventos isquêmicos aos três anos de seguimento. Os resultados obtidos foram consistentes, independentemente do IBP utilizado.³⁸ Saliente-se que os dados mais recentes corroboram achados prévios, que já haviam levado as autoridades norte-americanas a recomendarem evitar-se a utilização de clopidogrel com omeprazol, o que coloca os bloqueadores de receptor H₂, como a ranitidina, como alternativa atraente nessa situação. Os poucos estudos que avaliaram possíveis interações entre esse medicamento e clopidogrel sugerem que não exista qualquer interação entre os dois compostos, sendo, portanto, os bloqueadores do receptor H₂ uma boa alternativa aos IBPs, nessa situação.^{49,50}

Qual a importância clínica da interação entre morfina e anti-ADP?

Publicação do registro CRUSADE em pacientes com SCA sem supradesnível do segmento ST encontrou aumento de mortalidade nos indivíduos que haviam feito uso de morfina endovenosa.⁵¹ Mais recentemente o estudo ATLANTIC, citado anteriormente, que testou o uso do ticagrelor já na ambulância ou apenas no hospital, e que foi neutro no global, encontrou benefício significativo do uso precoce do ticagrelor, em relação ao uso mais tardio nos indivíduos que receberam morfina IV.²³ A causa de tal interação pode estar na alteração da absorção dos medicamentos, já que os antiplaquetários são utilizados por via oral e os opióides causam retardo no trânsito gastrointestinal, havendo evidência laboratorial desta hipótese com clopidogrel, prasugrel e ticagrelor.^{52,53}

Ainda no campo das controvérsias, existe espaço para a possibilidade de terapia antiplaquetária personalizada, por meio de testes genéticos ou mesmo testes que avaliam a agregabilidade plaquetária. Evidências robustas ligam maior incidência de eventos clínicos em indivíduos portadores de polimorfismos genéticos que levam à perda de função do citocromo 2C19, a principal enzima envolvida no metabolismo do clopidogrel de pró-droga para forma ativa. O aumento de risco existe tanto para heterozigotos como para homozigotos, sendo mais contundente com os últimos, já que apresentam redução total da atividade da enzima.⁵⁴ Metanálise de estudos que avaliaram a influência genética no desenvolvimento de eventos clínicos, mostraram aumento de eventos isquêmicos e mortalidade, semelhante ao que foi descrito para os IBPs.⁴⁸ No entanto, existem também evidências de que os polimorfismos explicam somente 12% da variabilidade na resposta ao clopidogrel.⁵⁵

Em relação aos testes de agregabilidade plaquetária, um campo em grande desenvolvimento, existem evidências de correlação entre a agregabilidade avaliada em laboratório com eventos isquêmicos e hemorrágicos;⁵⁶ entretanto, não se conseguiu provar até o momento que uma terapêutica guiada por esses testes possa modificar prognóstico.⁵⁷ Estudo randomizado em desenvolvimento no nosso centro, com pacientes apresentando SCA e indicação de cirurgia de revascularização do miocárdio, está testando se uma estratégia de suspensão do anti-ADP guiada por exame de agregação plaquetária poderia encurtar o tempo de encaminhamento do paciente à cirurgia, em comparação aos cinco dias recomendados (NCT 02516267).

Outra dúvida, é o que fazer em caso de pacientes que necessitem de DAP e de anticoagulação oral, sobretudo em portadores de fibrilação atrial não valvar. O único estudo randomizado sobre o tema mostrou que a estratégia de terapia dupla (um anti-ADP mais o anticoagulante oral), foi mais segura do que a terapia tripla (aspirina, anti-ADP e anticoagulante), com redução significativa de sangramento maior e menor incidência de eventos trombóticos. Vale ressaltar que esse estudo não teve tamanho amostral suficiente para avaliar de forma definitiva desfechos isquêmicos, e que o número de pacientes com SCA foi muito baixo; além disso, foram estudados somente o clopidogrel como anti-ADP e a varfarina como anticoagulante oral.⁵⁸ No momento, não existe resposta em relação aos novos anti-ADPs nem em relação aos novos anticoagulantes orais, rivaroxabana, dabigatrana, apixabana e edoxabana. Pelo menos três estudos randomizados em andamento, PIONEER, com rivaroxabana (NCT 01830543), REDUAL-PCI com dabigatrana

(NCT 02164864) e AUGUSTUS com apixabana (NCT 02415400), se propõem a responder essa importante questão.

CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS FUTURAS

O tratamento antiplaquetário nas SCA, nas suas fases inicial e tardia, sem dúvida alguma evoluiu de maneira importante nas últimas décadas. Entretanto, esse é um campo que continua apresentando enormes desafios, principalmente por conta do relativamente pouco que se sabe sobre as plaquetas, e por conta da chegada de diversos novos antitrombóticos ao mercado, fazendo com que a utilização adequada dos mesmos, principalmente em associação, seja um problema que se renova a cada dia. Se, por um lado, a DAP talvez tenha atingido o ápice de sua eficácia, é bem verdade que se deve aperfeiçoar a sua segurança, sobretudo em alguns subgrupos de pacientes, como aqueles em uso de anticoagulantes, com AVC prévio e em idosos. Num futuro de médio prazo, pode-se esperar que respostas para importantes questionamentos estarão sendo obtidas; por outro lado, é possível que o clopidogrel seja um antiplaquetário cada vez menos utilizado, embora isso depen-

da do equacionamento de diversas questões relacionadas principalmente a custo, disponibilidade, aceitação, experiência clínica com os novos anti-ADP e, principalmente, balanço entre o benefício antitrombótico e o risco isquêmico. Finalmente, é possível que se desenvolvam novas tecnologias, que nos permitam implementar estratégias terapêuticas personalizadas de forma mais segura em relação ao que temos atualmente.

CONFLITOS DE INTERESSE

Prof. Nicolau refere os seguintes potenciais conflitos de interesse, relacionados à presente publicação: Coordenador Nacional e Membro do "Steering Committee" dos estudos TRITON, PLATO, TRACER e TRA-2P, citados no manuscrito; "Grant" de pesquisa e/ou educacional e/ou honorários de consultoria/palestra: Astrazeneca, Daiichi-Sankyo, MSD, Sanofi. Dr. Remo é Investigador de estudos patrocinados pela indústria (AstraZeneca, Jansen, Boehringer, Amgen, Sanofi, Pfizer, Novartis).

REFERÊNCIAS

1. Stone E. An Account of the Success of the Bark of the Willow in the Cure of Agues. In a Letter to the Right Honourable George Earl of Macclesfield, President of R. S. from the Rev. Mr. Edmund Stone, of Chipping-Norton in Oxfordshire Phil Trans. 1763;(53):195-200.
2. Roth GJ, Calverley DC. Aspirin, platelets, and thrombosis: theory and practice. Blood. 1994;83(4):885-98.
3. Lewis HD Jr, Davis JW, Archibald DG, Steinke WE, Smitherman TC, Doherty JE 3rd, et al. Protective effects of aspirin against acute myocardial infarction and death in men with unstable angina. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. N Engl J Med. 1983;309(7):396-403.
4. 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.
5. Theroux P, Ouimet H, McCans J, Latour JG, Joly P, Levy G, et al. Aspirin, heparin, or both to treat acute unstable angina. N Engl J Med. 1988;319(17):1105-11.
6. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Lancet. 1988;2(8607):349-60.
7. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK; Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. N Engl J Med. 2001;345(7):494-502.
8. Yusuf S, Mehta SR, Zhao F, Gersh BJ, Commerford PJ, Blumenthal M, et al. Early and late effects of clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. Circulation 2003;107(7):966-72.
9. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, López-Sendón JL, Montalescot G, Theroux P, et al. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. N Engl J Med. 2005;352(12):1179-89.
10. Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, Xie JX, Pan HC, Peto R, et al. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. Lancet. 2005;366(9497):1607-21.
11. Mehta SR, Tanguay JF, Eikelboom JW, Jolly SS, Joyner CD, Granger CB, et al. Double-dose versus standard-dose clopidogrel and high-dose versus low-dose aspirin in individuals undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes (CURRENT-OASIS 7): a randomised factorial trial. Lancet. 2010;376(9748):1233-43.
12. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. N Engl J Med. 2006;354(16):1706-17.
13. 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.
14. Siller-Matula JM, Trenk D, Krähenbühl S, Michelson AD, Delle-Karth G. Clinical implications of drug-drug interactions with P2Y12 receptor inhibitors. J Thromb Haemost. 2014;12(1):2-13.
15. James S, Akerblom A, Cannon CP, Emanuelsson H, Husted S, Katus H, et al. Comparison of ticagrelor, the first reversible oral P2Y12 receptor antagonist, with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: Rationale, design, and baseline characteristics of the PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial Am Heart J. 2009;157(4):599-605.
16. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med. 2007;357(20):2001-15.
17. Roe MT, Armstrong PW, Fox KA, White HD, Prabhakaran D, Goodman SG, et al. Prasugrel versus clopidogrel for acute coronary syndromes without revascularization. N Engl J Med. 2012;367(14):1297-1309.
18. Montalescot G, Bolognese L, Dudek D, Goldstein P, Hamm C, Tanguay JF, et al. Pretreatment with prasugrel in non-ST segment elevation acute coronary syndromes. N Engl J Med. 2013;369(11):999-1010.
19. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med. 2009;361(11):1045-57.
20. Cattaneo M, Schulz S, Nylander S. Adenosine-mediated effects of ticagrelor: evidence and potential clinical relevance. J Am Coll Cardiol. 2014;63(23):2503-9.
21. Ross AM, Gibbons RJ, Stone GW, Kloner RA, Alexander RW; AMISTAD-II Investigators. A randomized, double-blinded, placebo-controlled multicenter trial of adenosine as an adjunct to reperfusion in the treatment of acute myocardial infarction (AMISTAD-II). J Am Coll Cardiol. 2005;45(11):1775-80.
22. Storey RF, Becker RC, Harrington RA, Husted S, James SK, Cools F, et al. Characterization of dyspnea in PLATO study patients treated with ticagrelor or clopidogrel and its association with clinical outcomes. Eur Heart J. 2011;32(23):2945-53.
23. Montalescot G, van't Hof AW, Lapostolle F, Silvain J, Lassen JF, Bolognese L, et al. Prehospital Ticagrelor in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. N Engl J Med. 2014;371(11):1016-27.
24. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, Steg PG, Storey RF, Jensen EC, et al. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. N Engl J Med 2015;372(19):1791-800.
25. Becker RC, Moliterno DJ, Jennings LK, Pieper KS, Pei J, Niederman A, et al. Safety and tolerability of SCH 530348 in patients undergoing non-urgent percutaneous coronary intervention: a

- randomised, double-blind, placebo-controlled phase II study. *Lancet*. 2009;373(9667):919-28.
26. Tricoci P, Huang Z, Held C, Moliterno DJ, Armstrong PW, Van de Werf F, et al. Thrombin-receptor antagonist vorapaxar in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2012;366(1):20-33.
27. Morrow DA, Braunwald E, Bonaca MP, Ameriso SF, Dalby AJ, Fish MP, et al. Vorapaxar in the secondary prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med*. 2012;366(15):1404-13.
28. Bohula EA, Aylward PE, Bonaca MP, Corbalan RL, Kiss RG, Murphy SA, et al. Efficacy and Safety of Vorapaxar With and Without a Thienopyridine for Secondary Prevention in Patients With Previous Myocardial Infarction and No History of Stroke or Transient Ischemic Attack: Results from TRA 2°P-TIMI 50. *Circulation*. 2015;132(20):1871-9.
29. Magnani G, Bonaca MP, Braunwald E, Dalby AJ, Fox KA, Murphy SA, et al. Efficacy and safety of vorapaxar as approved for clinical use in the United States. *J Am Heart Assoc*. 2015;19(4(3)):e001505.
30. Nicolau JC, Timerman A, Marin-Neto JA, Piegas LS, Barbosa CJ, Franci A. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre angina instável e infarto agudo do miocárdio sem supradesnível do segmento ST (II edição, 2007) – atualização 2013/2014. *Arq Bras Cardiol*. 2014;102(3Supl 1):1-61.
31. Piegas LS, Timerman A, Feitosa GS, Nicolau JC, Mattos LAP, Andrade MD, et al. V Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Tratamento do Infarto Agudo do Miocárdio com Supradesnível do Segmento ST. *Arq Bras Cardiol*. 2015; 105:1-105.
32. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, Casey DE Jr, Ganiats TG, Holmes DR Jr, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the Management of Patients with Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(24):e139-228.
33. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE Jr, Chung MK, de Lemos JA et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(4):e78-140.
34. Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016;37(3):267-315.
35. Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blömmström-Lundqvist C, Borger MA, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2012;33(20):2569-619.
36. Fox KA, Carruthers KF, Dunbar DR, Graham C, Manning JR, De Raedt H, et al. Underestimated and under-recognized: the late consequences of acute coronary syndrome (GRACE UK-Belgian Study). *Eur Heart J*. 2010;31(22):2755-64.
37. Stone GW, Maehara A, Lansky AJ, de Bruyne B, Cristea E, Mintz GS, et al. A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med*. 2011;364(3):226-35.
38. Nicolau JC, Bhatt DL, Roe MT, Likhnygina Y, Neely B, Corbalan R, et al. Concomitant proton-pump inhibitor use, platelet activity, and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes treated with prasugrel versus clopidogrel and managed without revascularization: Insights from the Targeted Platelet Inhibition to Clarify the Optimal Strategy to Medically Manage Acute Coronary Syndrome trial. *Am Heart J*. 2015;170(4):683-94.
39. Giustino G, Baber U, Sartori S, Mehran R, Mastoris I, Kini AS et al. Duration of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(13):1298-310.
40. Elmariah S, Mauri L, Doros G, Galper BZ, O'Neill KE, Steg PG, et al. Extended duration dual antiplatelet therapy and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2014;385(9970):792-98.
41. Palmerini T, Benedetto U, Bacchi-Reggiani L, Della Riva D, Biondi-Zoccai G, Feres F, et al. Mortality in patients treated with extended duration dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation: a pairwise and Bayesian network meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2015;385(9985):2371-82.
42. Levine GN, Bates ER, Bittl JA, Brindis RG, Fihn SD, Fleisher LA, et al. 2016 ACC/AHA Guideline Focused Update on Duration of Dual Antiplatelet Therapy in Patients With Coronary Artery Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2016;109(16):01699-5.
43. Kereiakes DJ, Yeh RW, Massaro JM, Cutlip DE, Steg PG, Wiviott SD, et al. DAPT Score Utility for Risk Prediction in Patients With or Without Previous Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2016;109(16):01599-0.
44. Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, Driscoll-Shempp P, Cutlip DE, Steg PG, et al. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *N Engl J Med*. 2014;371(23):2155-66.
45. Alexopoulos D, Galati A, Xanthopoulos I, Mavronasiou E, Kasimis 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.
46. Traby L, Kollars M, Kaider A, Eichinger S, Wolzt M, Kyrle PA. Effects of P2Y12 receptor inhibition with or without aspirin on hemostatic system activation: a randomized trial in healthy subjects. *J Thromb Haemost*. 2016; 14(2):273-81.
47. Povsic TJ, Roe MT, Ohman EM, Steg PG, James S, Plotnikov A, et al. A randomized trial to compare the safety of rivaroxaban vs aspirin in addition to either clopidogrel or ticagrelor in acute coronary syndrome: The design of the GEMINI-ACS-1 phase II study. *Am Heart J*. 2016;174:120-8.
48. Hulot JS, Collet JP, Silvain J, Pena A, Bellemain-Appaix A, Barthélémy O, et al. Cardiovascular risk in clopidogrel-treated patients according to cytochrome P450 2C19*2 loss-of-function allele or proton pump inhibitor coadministration: a systematic meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(2):134-43.
49. Pham JP, Ueno M, Tello-Montoliu A, Ferreira JL, Tomasello SD, Dharmashankar K, et al. Impact of gastric acid-suppressing therapies on platelet reactivity in patients with coronary artery disease treated with clopidogrel: results of a pharmacodynamic study. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(13):1396-8.
50. Furtado RHM, Franci A, Barbosa CJDG, Arantes FBB, Menezes FR, Filho CC, D'Amico EA, Strunz CMC, Freire BT, Nicolau JC. Drug Interaction Between Clopidogrel and Ranitidine or Omeprazole in Patients With Coronary Heart Disease: a Double-Blind, Double-Dummy, Randomized Comparative Study. Poster comentado (moderated poster) apresentado no 63rd American College of Cardiology Scientific Session, 29 a 31 de março de 2014, Washington, EUA. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 63(12_S): A1521.
51. Meine TJ, Roe MT, Chen AY, Patel MR, Washam JB, Ohman EM, et al. Association of intravenous morphine use and outcomes in acute coronary syndromes: results from the CRUSADE Quality Improvement Initiative. *Am Heart J*. 2005;149(6):1043-9.
52. Hohl EL, Stimpfl T, Ebner J, Schoergenhofer C, Derhaschnig U, Sunder-Plassmann R, et al. Morphine decreases clopidogrel concentrations and effects: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(7):630-5.
53. Parodi G, Bellandi B, Xanthopoulos I, Capranzano P, Capodanno D, Valenti R, et al. Morphine is associated with a delayed activity of oral antiplatelet agents in patients with ST-elevation acute myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Circ Cardiovasc Interv*. 2014;8(1). pii: e001593.
54. Mega JL, Close SL, Wiviott SD, Shen L, Hockett RD, Brandt JT, et al. Cytochrome p-450 polymorphisms and response to clopidogrel. *N Engl J Med*. 2009;360(4):354-62.
55. Shuldiner AR, O'Connell JR, Bliden KP, Gandhi A, Ryan K, Horenstein RB, et al. Association of cytochrome P450 2C19 genotype with the antiplatelet effect and clinical efficacy of clopidogrel therapy. *JAMA*. 2009;302(8):849-57.
56. Stone GW, Witzenschnitzer B, Weisz G, Rinaldi MJ, Neumann FJ, Metzger DC, et al. Platelet reactivity and clinical outcomes after coronary artery implantation of drug-eluting stents (ADAPT-DES): a prospective multicentre registry study. *Lancet*. 2013;382(9892):614-23.
57. Collet JP, Cuisset T, Rangé 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.
58. Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, Kelder JC, De Smet BJ, Herrman JP, et al.; WOEST study investigators. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2013; 381(9872):1107-15.