

---

# ANTIPLAQUETÁRIOS NA SÍNDROME CORONÁRIA AGUDA

TAVARES JR e col.  
Antiplaquetários  
na síndrome  
coronária aguda

JOSÉ ROBERTO TAVARES  
ANTONIO CARLOS CARVALHO

Universidade Federal de São Paulo

Endereço para correspondência:  
Av. Jandira, 731 – ap. 23 – Moema – CEP 04080-004 – São Paulo – SP

As plaquetas executam três funções altamente especializadas: adesão primária e secundária, e secreção de substâncias mediadoras estocadas e que, quando ativadas, formam longos pseudópodos nas plaquetas, facilitando sua aderência. A serotonina e a adrenalina estão entre as substâncias que são armazenadas na plaqueta e liberadas durante a ativação. Ocorrendo algum distúrbio na função plaquetária, em especial se coincidente com significativa redução de seu número, rompe-se o processo hemostático microscópico ou macroscópico.

Os antiplaquetários, agentes diversos que têm em comum a propriedade de inibir a formação de trombo sem interferir de forma significativa nos demais segmentos da cascata de coagulação, são classificados de acordo com seu sítio de ação.

O uso da terapia antiplaquetária está baseado no conceito fisiopatológico atual das síndromes coronárias. Antiagregantes plaquetários atuam sobre aspectos parciais do processo de formação do trombo e nos últimos anos surgiu um novo grupo que atua inibindo de forma específica o processo de agregação plaquetária, independentemente do estímulo que o provoque. Esse mecanismo de ação se associa a um potente efeito antiagregante. Esses medicamentos trouxeram grande avanço principalmente para as intervenções vasculares coronárias, como tratamento coadjuvante ao ácido acetilsalicílico e à heparina. Novos compostos estão em teste tentando melhorar ainda mais os resultados já obtidos.

**Palavras-chave:** plaquetas, antiadesividade plaquetária, síndrome coronária aguda, intervenção coronária percutânea.

(Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo. 2007;3:271-88)  
RSCESP (72594)-1667

---

## FUNÇÕES DAS PLAQUETAS

As plaquetas executam três funções altamente especializadas:

- 1) aderem às estruturas que ficam expostas quando a parede do vaso sanguíneo é ferida ou lesionada, chamada de adesão primária;
- 2) agregam-se a outras plaquetas previamente depositadas para formar grandes tampões hemostáticos, chamada de adesão secundária;

3) secretam substâncias mediadoras estocadas, as quais agem sobre outras plaquetas e também sobre o endotélio e o sistema de coagulação.

Em fluxo rápido as plaquetas não ativadas normais assumem sua forma aerodinâmica característica, estando em geral orientadas no fluxo e ocasionalmente giram em torno do seu próprio eixo (Fig. 1). Encontram outras células do sangue ou plaquetas apenas muito raramente e no momento da colisão há breve contato, mas nenhuma intera-

ção duradoura. O grande número de glóbulos vermelhos no sangue normal evita colisões freqüentes das plaquetas.

Há uma mudança dramática quando as plaquetas se tornam ativadas, processo há muito denominado “metamorfose viscosa” (pegajosa), e a expressão visível da ativação é a formação de longos pseudópodos. As plaquetas anteriormente não adesivas, quando em repouso, transformam-se em estruturas como que fundidas, as quais aderem a qualquer superfície que se apresente e também a outras plaquetas, células tumorais, bactérias e corpos estranhos de todos os tipos.

O termo metamorfose viscosa usado pelos descobridores dessa alteração da forma não é mais compatível com a prática moderna; entretanto, viscosa (originada de palavra grega que significa “cola”) denota substâncias que são tanto pegajosas como de consistência espessa. A metamorfose viscosa, que decorre da ativação dos aparelhos contrátil e secretório da plaqueta, é desencadeada por vários estímulos ativos na membrana.

Mudanças não específicas, como frio e alcalose, além de estímulos específicos, que incluem trombina, difosfato de adenosina, adrenalina e noradrenalina, assim como outras aminas biogênicas, e serotonina, são mediadores capazes de transmitir informação de uma plaqueta já estimulada para outras plaquetas ainda inativadas. Por meio desse mecanismo, elas contribuem para a ativação geral de todas as plaquetas em um determinado segmento vascular. A serotonina e a adrenalina, por sua vez, estão entre as substâncias que são armazenadas na plaqueta e liberadas durante a ativação. É provável que a tendência das plaquetas para se agregar esteja ligada também a seu conteúdo de adenosina monofosfato (AMP) cíclico.

As plaquetas devem colidir passivamente com outras plaquetas ou com a parede vascular após a ativação. A difusão, por si só, é totalmente inadequada para provocar a agregação, e o movimento passivo das plaquetas no fluxo é um pré-requisito absoluto para a acentuada agregação observada na resposta hemostática.

As plaquetas passam nas correntes umas pelas outras em diferentes velocidades durante o fluxo pelo vaso sanguíneo, porque estão “viajando” em diferentes camadas de líquido, e só se agregam quando são ativadas, tornando as colisões inevitáveis. A colisão é absolutamente essencial para a



**Figura 1.** Plaquetas não ativadas.

agregação plaquetária; por outro lado, a agregação é impossível no sangue estático, devendo haver velocidade crítica mínima no sangue para que agregados suficientemente grandes se formem rapidamente. Entretanto, as plaquetas, uma vez ativadas, entram mutuamente em contato, e se aderem firmemente por seus pseudópodos longos e adesivos (Fig. 2). Similarmente, a adesão à parede vascular só é possível se já tiver ocorrido um movimento passivo em direção à mesma, novamente em resposta às forças de fluxo. Assim, as plaquetas reparam defeitos endoteliais pequenos e freqüentes na circulação, processo conhecido como “função pseudo-endotelial” das plaquetas.

Na presença de grande ferimento vascular, as exigências à função hemostática das plaquetas são muito maiores, isto é, quando a integridade do tecido é rompida, ocorrendo assim fluxo extremamente rápido, as plaquetas têm que passar, por adesão primária, aos elementos da parede do vaso ferido e, por agregação secundária, às plaquetas já ali depositadas, exercendo essas funções mesmo em velocidades de fluxo extremamente altas.

É a ativação plaquetária, também, que sempre inicia o sistema de coagulação do sangue. Esta ocorre em seguida à liberação de um polipeptídeo básico neutralizador da heparina (fator 4 da plaqueta) e à exposição de fosfolípidios tromboblásticos da plaqueta (fator 3 da plaqueta), os quais são essenciais para a ativação seqüencial das pró-enzimas da coagulação. Desse modo, alguns se-



**Figura 2.** Plaquetas ativadas.

gundos após a ativação da plaqueta forma-se o primeiro fio da rede de fibrina próximo a uma plaqueta, sendo esse fenômeno essencial para o funcionamento apropriado do mecanismo hemostático (Fig. 3).

Finalmente, as plaquetas incorporadas na rede de fibrina se retraem, puxando e aproximando, desse modo, a fibrina de forma mais apertada, reforçando o tamponamento plaquetário.

Antes da ativação, o grande número de pequenas plaquetas não diminui a fluidez normal do sangue; após a metamorfose viscosa e a formação de pequenos agregados circulantes, as plaquetas são capazes de interromper completamente o fluxo sanguíneo na microcirculação por um processo de microembolia, mesmo em condições de fluxo rápido.

A ocorrência de algum distúrbio na função plaquetária, em especial se coincidente com significativa redução de seu número, resulta no rompimento do processo hemostático microscópico ou macroscópico. Reciprocamente, a intensificação da função plaquetária parece ser responsável, em parte, por doenças vasculares degenerativas e trombose arterial. A formação aumentada ou espontânea de pseudópodos é frequentemente uma expressão de ativação plaquetária intensificada. Nessas circunstâncias, a agregação pode ser induzida “in vitro”, sem a adição de substâncias agregadoras das plaquetas. Essa agregação espontânea ocorre assim que forças de fluxo adequado são aplicadas

na suspensão de plaquetas<sup>1</sup>.

## ANTIPLAQUETÁRIOS

Os antiplaquetários são agentes diversos, que têm em comum a propriedade de inibir a formação do trombo sem interferir de forma significativa nos demais segmentos da cascata de coagulação.

De forma geral, promovem a inibição das funções plaquetárias, tais como a adesividade e a agregação plaquetária, inibem a liberação ou secreção das plaquetas, reduzem os agregados plaquetários circulantes, e inibem a formação do trombo, induzido predominantemente por plaquetas.

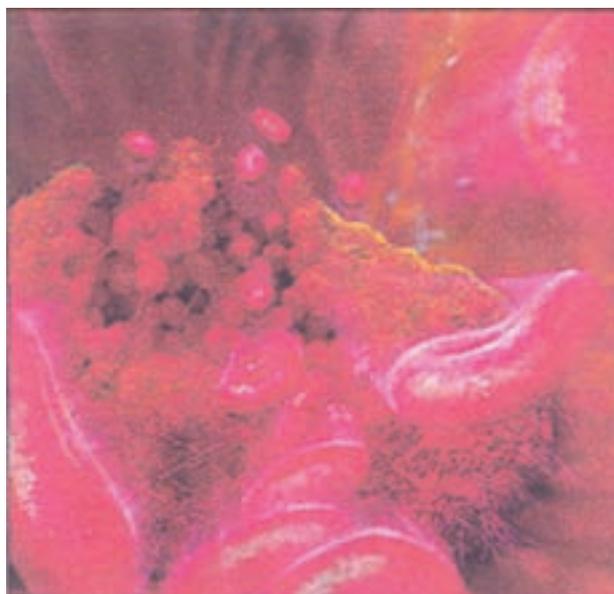
Os antiplaquetários podem ser classificados de acordo com seu sítio de ação:

- 1) Via do ácido araquidônico:
  - por alteração dos fosfolipídios da membrana plaquetária – ácidos graxos ômega 3;
  - inibição da fosfolipase  $A_2$  – quinacrina;
  - inibição da cicloxigenase – aspirina e trifusal;
  - inibição da tromboxano sintetase – dazoxibem;
  - antagonistas dos receptores de tromboxano  $A_2$  e prostaglandina  $H_2$  – ridogrel e sulotroban.
- 2) Aumento do AMPc plaquetário:
  - estimulação da adenilato ciclase –  $PGI_2$ ,  $PGD_2$ ,  $PGE_1$ , iloprost e dipiridamol;
  - inibição da fosfodiesterase – dipiridamol e trifusal;
  - inibição do ADP e da ligação do fibrinogênio com receptores das glicoproteínas IIb/IIIa – ticlopidina e clopidogrel.
- 3) Antagonistas dos receptores das glicoproteínas IIb/IIIa:
  - por inibição não competitiva irreversível – abciximab;
  - por inibição competitiva reversível – eptifibatide, lamifiban e tirofiban.
- 4) Inibidores de agonistas específicos:
  - inibição da trombina – heparina, hirudina, argatroban.
- 5) Antagonistas da serotonina:
  - ketanserina.
- 6) Antagonistas da adrenalina:
  - bloqueadores dos receptores alfa<sub>2</sub> adrenérgicos.
- 7) Inibição do fator de ativação plaquetária – ginkgo biloba.

Para uma hemostasia normal, é necessária a ativação das plaquetas no sítio de injúria vascular seguida por controlada formação de agregação, porém causa trombose em artérias patologicamente alteradas, levando a infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral<sup>2</sup>. Atualmente existe um arsenal terapêutico, que será descrito neste artigo isoladamente, salientando os agentes de maior importância clínica em benefício da prática médica diária.

### ANTIPLAQUETÁRIOS NA DOENÇA ARTERIAL CORONÁRIA

O uso da terapia antiplaquetária está baseado em um novo conceito fisiopatológico das síndromes coronárias agudas. A ruptura da placa arteriosclerótica está associada com a agregação plaquetária no lugar de exposição do colágeno, o qual leva à formação de trombo intracoronário. Distintas substâncias com propriedades antiplaquetárias e farmacodinâmicas muito diferentes têm sido usadas no tratamento a curto e longo prazos nas síndromes coronárias agudas, sendo a aspirina a mais utilizada nos últimos quinze anos. Uma meta-análise de 145 estudos randomizados publicados até 1990<sup>3</sup>, com antiagregantes em administração prolongada (> 1 mês), a maioria com aspirina em doses médias comparativamente a placebo, incluiu um total de 70 mil pacientes com alto risco de doença vascular oclusiva e outros 30 mil pacientes com baixo risco. A administração de aspirina resultou em redução da mortalidade vascular, do infarto agudo de miocárdio e do acidente vascular cerebral não-fatal no grupo de alto risco de 18%, 35% e 31%, respectivamente. A repercussão desses estudos na prática diária dos últimos anos é evidente, pelo substancial aumento da utilização desse fármaco nas síndromes coronárias agudas. Isso pode ser observado no estudo "Minnesota Heart Survey"<sup>4</sup>, em que houve troca mais relevante no tratamento de pacientes com infarto agudo do miocárdio e angina instável para o uso da aspirina: 27% dos casos em 1985-87 e 81% em 1990-92. Ademais, na estimativa da modificação dos fatores de risco, a mudança mais importante é o uso de aspirina como prevenção de doença cardiovascular na população masculina com idade entre 25 e 74 anos, sendo de 11,4% no período de 1985-87 e de 17,4% em 1990-92, muito maior que as vari-



**Figura 3.** Rede de fibrina.

ações na prevalência e na intensidade de fumar, cifras de tensão arterial sistólica e de colesterol total.

### ANTIPLAQUETÁRIOS QUE AGEM POR INIBIÇÃO DA CICLOXIGENASE

#### Inibidor irreversível da cicloxigenase

O ácido acetilsalicílico, isolado em 1828 por Leroux, teve seus efeitos na função plaquetária descobertos no fim da década de 1960. Sem dúvida, entre os antiagregantes plaquetários é o mais empregado na prática clínica e, conseqüentemente, o mais conhecido de sua classe.

#### Mecanismo da ação

A aspirina, prostaglandina acetilada H-sintase, tem como principal mecanismo de ação a inibição irreversível da atividade da cicloxigenase-1 (COX-<sub>1</sub>) presente nas plaquetas, rim e estômago, e COX-<sub>2</sub>, presente na traquéia e nos rins. Nas células endoteliais, nos testículos e nos ovários, que propiciam a transformação do ácido araquidônico em prostaglandina (PGH<sub>2</sub>), precursor imediato de PGD<sub>2</sub>, PGE<sub>2</sub>, PGF<sub>2</sub>, PGI<sub>2</sub> e TXA<sub>2</sub>, ocorre bloqueio da produção de TXA<sub>2</sub><sup>5</sup>. Essa inibição decorre da acetilação da molécula da serina (posição 529 na COX-<sub>1</sub> e 516 na COX-<sub>2</sub>).

As plaquetas são responsáveis pela produção de PGH<sub>2</sub>, que, por sua vez, são responsáveis pela liberação do TXA<sub>2</sub>, um potente agregante plaquetário e vasoconstritor. A liberação de prostaciclina (PGI<sub>2</sub>) das células endoteliais vasculares con-

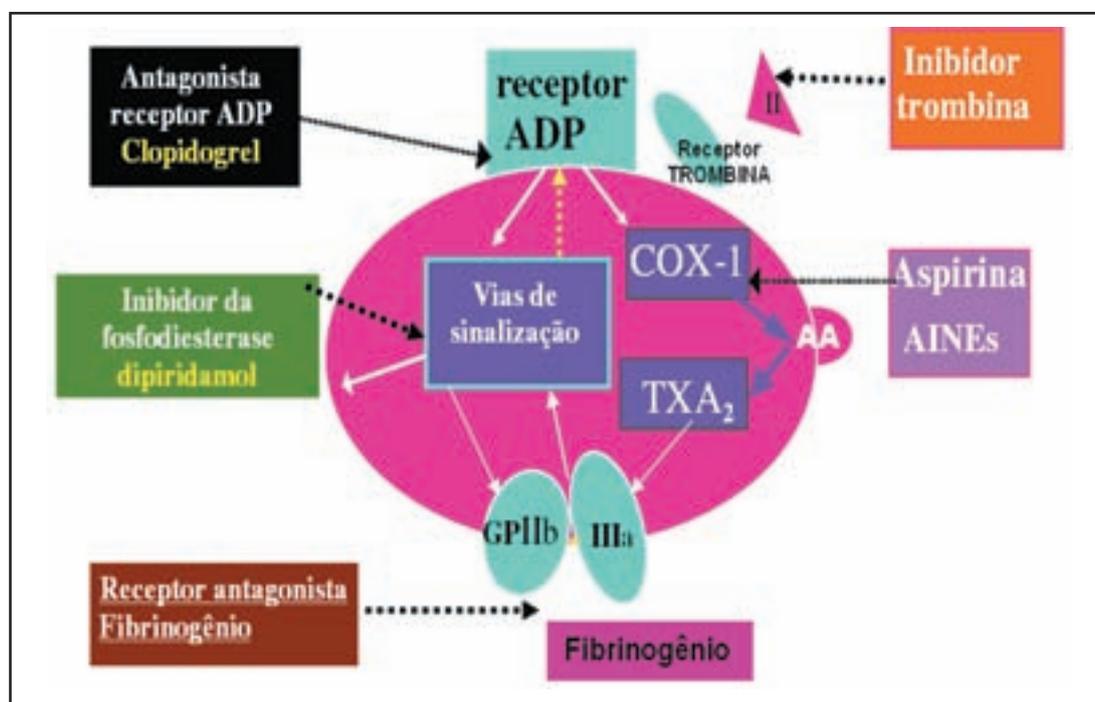


Figura 4. Alvos para a terapia antiplaquetária.

trabalha a ação vasoconstritora do  $\text{TXA}_2$ , produzindo vasodilatação e inibindo a agregação plaquetária. Por ser um derivado da  $\text{COX}_1$  (plaqueta), o  $\text{TXA}_2$  é altamente sensível à ação do ácido acetilsalicílico; no entanto, a prostaciclina advém tanto da  $\text{COX}_1$  como da  $\text{COX}_2$ . A  $\text{COX}_1$  apresenta resposta de curta duração à estimulação de agonistas como a bradicinina, e a  $\text{COX}_2$  tem resposta de longa duração ao estresse laminar da bainha, que é insensível às doses convencionais do ácido acetilsalicílico. A indução do efeito pró-trombótico em altas doses, “in vivo”, não foi demonstrada em doses acima de 1.300 mg/dia. Clinicamente importante inibição plaquetária foi bem demonstrada com doses abaixo de 39 mg/dia, com mínimos efeitos colaterais<sup>6</sup>.

Sua ação permanece por aproximadamente 10 dias, que é o tempo de meia-vida das plaquetas, podendo por esse simples fato ser ingerido uma vez por dia, não afetando a adesão plaquetária ao endotélio e à placa aterosclerótica por inibir parcialmente a agregação induzida pela trombina, pelo colágeno ou pelo ácido araquidônico, bloqueando a produção plaquetária de diacilglicerol, ações menos duradouras que a inibição da cicloxigenase.

Assim permanece o papel trombogênico das plaquetas pela ativação de outras vias, o que explica a manutenção de hemostasia e a falha na pro-

filaxia antitrombótica em alguns casos. Em doses maiores, poderá ter efeitos não-prostaglandínicos, com efeito antivitaminas K e inibição da geração de trombina.

O ácido acetilsalicílico bloqueia a síntese de  $\text{PG}_2$  nas células endoteliais, promovendo a quebra de seu efeito inibidor de agregação e de adesão plaquetárias e do efeito vasodilatador. Parece que o efeito vascular tem menor duração que o plaquetário, sendo de importância reduzida. Isso decorre da capacidade dessas células, por serem nucleadas, de re-sintetizarem a enzima, além da diminuição de sensibilidade da  $\text{COX}_2$  ao ácido acetilsalicílico, necessitando doses maiores e mais frequentes para o bloqueio efetivo.

#### Farmacocinética

Seu início de ação ocorre entre 20 e 30 minutos, com pico de ação em uma a duas horas na preparação habitual, e em três a quatro horas com a de revestimento entérico, sendo completamente absorvido no estômago e na porção superior do intestino delgado. Sua meia-vida plasmática é de 15 a 20 minutos e seu efeito persiste pelo tempo de vida das plaquetas, de cerca de 10 dias, em decorrência da inativação irreversível da  $\text{COX}_1$ . Como aproximadamente 10% das plaquetas são renovadas diariamente, no final de dez dias todas funcionarão normalmente. É encontrado, após sua

absorção, em sangue, bile, saliva, líquido sinovial e cefalorraquiano, e seus metabólitos são excretados pelos rins. A posologia varia de 50 mg/dia a 1.500 mg/dia, não havendo benefícios com altas doses em relação à redução de risco de infarto agudo do miocárdio e morte cardiovascular, porém com maiores efeitos colaterais, em especial os gastrintestinais.

Baixas doses, como 75 mg, são efetivas para a redução do risco de infarto agudo do miocárdio ou morte em paciente com síndromes coronárias agudas sem supradesnível de segmento ST e angina crônica, conforme demonstrado em estudos randomizados. São também efetivas ao diminuir a mortalidade e a ocorrência de acidente vascular cerebral em pacientes com ictus cerebral transitório, e de acidente vascular cerebral, após endarterectomia de carótida. Assim, não parece haver dependência de doses crescentes para maior eficácia antitrombótica.

As doses entre 75 mg e 325 mg são as mais empregadas, e a manutenção com baixas doses deve ser precedida de uma dose inicial de 160 mg a 325 mg, para que obtenhamos os efeitos antiplaquetários desejados.

Pode ocorrer perda de resposta ao tratamento com ácido acetilsalicílico ao longo do tempo, chamada de resistência ao ácido acetilsalicílico, que parece ocorrer tanto na doença cerebrovascular como na doença isquêmica cardíaca e periférica, mecanismo de relevância que deve ainda ser estabelecido<sup>7</sup>.

#### *Aplicações clínicas*

São indicações para o uso do ácido acetilsalicílico:

- Síndrome coronária aguda sem supradesnível de segmento de ST: morte e infarto agudo do miocárdio foram reduzidos de forma similar em quatro grandes estudos com as doses de 75 mg/dia, 325 mg/dia, 650 mg/dia e 1.300 mg/dia.
- Angina estável: redução de morte súbita e infarto agudo do miocárdio com dose de 75 mg.
- Revascularização miocárdica cirúrgica: redução da oclusão precoce com doses diárias de 100 mg, 500 mg e 1.500 mg.
- Profilaxia de trombos em pacientes com próteses valvares cardíacas recebendo warfarin concomitante nas doses de 100 mg, 500 mg e 1.500 mg.
- Infarto agudo do miocárdio: redução da mortalidade precoce (35 dias), do reinfarcto não-fatal e do acidente vascular cerebral na dose de

162,5 mg/dia.

- Isquemia cerebral transitória: em doses que variam de 50 mg/dia a 1.200 mg/dia.
- Acidente vascular cerebral isquêmico: para diminuição da mortalidade e de sua recorrência nas doses de 160 mg/dia a 300 mg/dia.

Seu papel foi bem estabelecido na doença cardiovascular por meio de estudos controlados e pode ser empregado na prevenção tanto primária como secundária de infarto agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral isquêmico agudos, como também na revascularização percutânea ou cirúrgica.

Com respeito aos eventos cardíacos, no estudo “Antiplatelets Trialists Collaboration” (ATC)<sup>3</sup>, uma meta-análise de 145 estudos randomizados, verificou-se que 160 mg foi a dose efetiva para tratar infarto agudo do miocárdio e que 75 mg foi a dose efetiva para prevenções primária e secundária, sem diferença quanto à eficácia entre doses baixas (< 160 mg/dia), médias (150-325 mg/dia) e alta (> 325 mg/dia).

O “Second International Study of Infarct Survival” (estudo ISIS-2)<sup>8</sup> demonstrou redução significativa de mortalidade cardiovascular (23%), reinfarcto não-fatal (43%) e acidente vascular cerebral não-fatal (46%), com redução da probabilidade de ocorrência de eventos de 30%. Não houve incremento na incidência de acidente vascular cerebral hemorrágico ou sangramento gastrointestinal.

As doses recomendadas diariamente para a prevenção de infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral ou morte cardiovascular em pacientes com diversas manifestações da doença isquêmica cardíaca é de 75 mg a 160 mg, indefinidamente. Já na doença cerebrovascular, essas doses variam de 30 mg/dia a 1.300 mg/dia, havendo uma sugestão de que deveriam ser empregadas doses maiores de 650 mg/dia a 1.300 mg/dia, que ainda não receberam comprovação em estudos randomizados de tamanho adequado que comparem baixas com altas doses do ácido acetilsalicílico.

Na prevenção primária, esse benefício é tanto maior quanto maior o risco de desenvolver eventos cardiovasculares/ano, e a dose diária não deverá ser maior que 75 mg/dia. Essa afirmação é bem fundamentada nos diversos estudos com diferentes riscos que foram realizados, incluindo 22.071 médicos americanos e 5.139 médicos ingleses do sexo masculino (“US Physicians Heal-

thy Study”<sup>9</sup> – administração de 325 mg em dias alternados e no “British Doctors Trial”<sup>10</sup> – administração de 500 mg/dia), com risco menor que 1% de eventos/ano, em que foi obtida redução significativa da incidência de infarto agudo do miocárdio, mas não da mortalidade cardiovascular ou da incidência de acidente vascular cerebral. Parece que o controle adequado dos fatores de risco é capaz, por si só, de suplantar a relação de risco/benefício do uso alargado do ácido acetilsalicílico na prevenção primária da mortalidade cardiovascular, até que haja manifestação sintomática da doença.

#### *Efeitos adversos*

O risco e o benefício da prevenção de oclusão vascular e o sangramento causado pelo uso de ácido acetilsalicílico estão diretamente relacionados com o risco individual de trombose/hemorragia do paciente. As alterações causadas pelo ácido acetilsalicílico na hemostasia primária não podem ser separadas dos efeitos antitrombóticos da mesma, e não têm relação direta com a dose para os diversos tipos de sangramento, exceto os gastrintestinais.

Os efeitos deletérios gastrintestinais relacionam-se tanto com a inibição da COX-<sub>1</sub> plaquetária como com a da mucosa gastrintestinal, e o risco relativo de sangramento cresce na medida em que as doses aumentam (risco relativo [RR] = 2,3 para 75 mg; RR = 3,2 para 150 mg; RR = 3,9 para 300 mg), efeito comparável ao da utilização de outros antiplaquetários e anticoagulantes. Formulações entéricas e tamponadas de ácido acetilsalicílico não diminuem o risco de sangramento gastrintestinal, o que pôde ser comprovado por um estudo multicêntrico controlado, em que o risco relativo foi semelhante nas diversas preparações (RR = 22,6 para padrão, RR = 2,7 para revestida e RR = 3,1 para tamponada). Quando já se estabeleceu a lesão ulcerosa do trato gastrintestinal, o omeprazol mostrou-se mais eficaz que a ranitidina no tratamento e na prevenção dessas lesões<sup>11</sup>.

Não se comprovou redução de benefício dos antiplaquetários, incluindo o ácido acetilsalicílico, causado pela ação do enalapril na disfunção ventricular esquerda em meta-análise dos estudos do uso dessa droga no infarto agudo do miocárdio.

#### **Inibidores reversíveis da cicloxigenase**

##### *Sulfinpirazona*

Promove inibição competitiva e reversível da

COX-<sub>1</sub> com diminuição do TXA, e mínimo efeito sobre a prostaciclina. A dose diária de 800 mg deve ser dividida em quatro tomadas. Os grandes estudos realizados, utilizando essa droga no infarto agudo do miocárdio e na angina instável, não foram positivos, provavelmente pelo fraco efeito inibitório da COX-<sub>1</sub>. Na realidade, tem indicação na artrite gotosa, podendo aumentar a sensibilidade ao anticoagulante warfarin, por deslocá-lo de sua ligação com as proteínas plasmáticas.

##### *Indobufen*

Tem a capacidade de inibir 95% da atividade da COX-<sub>1</sub> com a dose diária de 400 mg divididos em duas tomadas. Dois estudos realizados em pacientes submetidos a revascularização cirúrgica demonstraram ser essa droga tão eficaz quanto o ácido acetilsalicílico na prevenção da oclusão dos enxertos. Em um pequeno estudo em portadores de angina instável, apresentou maior capacidade de inibir o TXA<sub>2</sub> que baixas doses de ácido acetilsalicílico, provavelmente por causa da inibição da COX-<sub>2</sub> dos monócitos. Seu uso clínico não está recomendado até o momento.

##### *Flurbiprofen*

Foi avaliado em um pequeno grupo de portadores de infarto agudo do miocárdio com baixas taxas de reinfarto em seis meses. Assim como o indobufen, não está recomendado para uso clínico.

##### *Triflusal*

É um derivado do ácido acetilsalicílico, de meia-vida curta (cerca de 30 minutos), e é rapidamente transformado em 2-hidroxi-4-trifluorometilbenzóico, que tem meia-vida de dois dias. Sua atividade como antiagregante plaquetário consiste na inibição reversível da cicloxigenase, reduzindo as concentrações plasmáticas de tromboxano A<sub>2</sub> e da atividade da AMP-cíclico fosfodiesterase. Parece ter pequeno efeito na produção de prostaciclina<sup>12-14</sup>. Estudo publicado recentemente demonstrou certa vantagem do triflusal relativamente ao ácido acetilsalicílico para prevenção de acidente vascular cerebral em pacientes com antecedentes de infarto do miocárdio (nove eventos cerebrovasculares a menos por mil pacientes tratados), embora não tenham sido observadas diferenças significativas no que se refere à redução de eventos cardiovasculares. Neste estudo é proposto o uso de triflusal como alternativa ao ácido acetilsalicílico em pacientes na fase aguda pós-infarto do miocárdio, particularmente naqueles com maior risco de hemorragia cerebral e/ou intole-

rância ou ineficácia ao ácido acetilsalicílico<sup>15,16</sup>.

#### *Dipiridamol*

Trata-se de um derivado pirimido-pirimidínico com propriedades vasodilatadoras e antiagregantes, que eleva o AMPc plaquetário (um inibidor plaquetário) tanto inibindo o nucleotídeo fosfodiesterase cíclico como bloqueando a captação de adenosina pelo endotélio vascular e hemácias. Finalmente, tem estimulação direta da síntese de prostaciclina<sup>17-20</sup>. Seu efeito na adesão plaquetária é muito mais acentuado que na agregação. Sua utilização tem sido limitada nos últimos anos, fundamentalmente porque sua eficácia antiagregante parece incerta quando se utiliza como monoterapia, sendo ainda necessária a administração de doses repetidas por ser seu efeito antiagregante reversível. O dipiridamol apresenta baixa disponibilidade oral, sua eliminação é principalmente hepática (pela via biliar) e tem meia-vida de 10 horas, sendo administrado duas vezes ao dia.<sup>12,17</sup> Os principais efeitos colaterais são cefaléia, náuseas, epigastralgia e diarreia, porém não há associação com doença ulcerosa péptica ou aumento de sangramento.

No “European Stroke Prevention Study Group II” (ESPS-2)<sup>21</sup>, foram estudados 6.062 pacientes portadores de ictus cerebral transitório ou acidente vascular cerebral prévio, submetidos ao uso de placebo ou 25 mg de ácido acetilsalicílico ou dipiridamol 200 mg, ou ainda ácido acetilsalicílico e dipiridamol, todos ingeridos duas vezes por dia. A redução do risco relativo para acidente vascular cerebral ou morte foi de 13%, 15% e 24%, respectivamente, sem aumentar aparentemente o risco de hemorragia. Essa associação pode ser considerada como uma possível alternativa na prevenção secundária. Embora críticas possam ser feitas ao estudo, o “Food and Drug Administration (FDA) aprovou recentemente seu uso em tais situações.

#### **Tienopiridínicos**

A ticlopidina e o clopidogrel são inibidores seletivos da adenosina difosfato (ADP), um indutor de agregação plaquetária sem efeito direto no metabolismo do ácido araquidônico. Seus efeitos na inibição da agregação plaquetária induzida pelo colágeno e trombina têm papel secundário em seu mecanismo de ação. Sua ação está intimamente relacionada à transformação propiciada pelo fígado em um metabólito ativo, que possivelmente induz alterações irreversíveis em um receptor es-

pecífico, além de inibir a estimulação da atividade da adenilato ciclase. Possivelmente essas drogas promovem uma modificação permanente da agregação plaquetária induzida pelo ADP em doses diárias cumulativas, que é justificada pela recuperação gradual da função plaquetária.

#### *Ticlopidina*

É um derivado tienopiridínico, cujo mecanismo de ação consiste na inibição específica e irreversível da agregação plaquetária induzida pelo ADP, bloqueando sua fixação a seus receptores correspondentes. Tem efeito antiagregante aditivo com o ácido acetilsalicílico e prolonga o tempo de hemorragia 1,5 a 2 vezes em três a sete dias de tratamento<sup>22</sup>.

Sua administração oral confere boa absorção, ainda que para exercer sua ação antiagregante deva ser previamente metabolizado no fígado (citocromo P450), onde se transforma rapidamente, aparecendo seus metabólitos no plasma em duas a três horas após sua administração.<sup>12,23-25</sup> Seu efeito dura de dois a três dias, porém são necessários de cinco a oito dias para conseguir efeito antiagregante máximo (50% a 70% de inibição)<sup>18,20</sup>, não sendo portanto útil quando se necessita de uma ação mais rápida. Sua ação antiagregante depende da concentração alcançada, persistindo por quatro a dez dias<sup>3,10,24, 25</sup>. Apresenta vida média de eliminação de aproximadamente 12 horas e cerca de 50% a 60% são excretados de forma inalterada pela urina e o restante pelas fezes<sup>12,17,26</sup>.

Tem efeito cumulativo, aumentando aproximadamente três vezes o nível sérico de uma dose isolada de 250 mg, após seu uso contínuo por duas a três semanas. O pico da concentração plasmática ocorre entre uma e três horas, e a meia-vida varia de 24 a 36 horas (após dose única) até entre 4 e 14 dias, após a dose recomendada de 500 mg/dia dividida em duas tomadas. Esse fato torna-se relevante, já que não é possível se obter rápido efeito antiagregante.

Seu emprego tem sido recomendado para pacientes com acidente vascular cerebral, ictus cerebral transitório, síndromes coronárias agudas sem supradesnível de segmento ST e claudicação intermitente, e também para pacientes submetidos a revascularização cirúrgica do miocárdio. Seu uso isolado mostrou-se significativamente mais eficaz que o ácido acetilsalicílico para reduzir a incidência de acidente vascular cerebral em pacientes com ictus cerebral transitório ou pequenos acidentes vasculares cerebrais, embora se o acidente vascu-

lar cerebral for considerado em associação com morte ou infarto agudo do miocárdio não há essa diferença. Pode ser empregado também na angina instável e no acidente vascular cerebral tromboembólico, reduzindo a incidência combinada de morte vascular, acidente vascular cerebral e infarto agudo do miocárdio. Auxilia também na manutenção da patência das pontes aortocoronárias, no aumento da distância percorrida a caminhar e na diminuição das complicações vasculares na doença arterial periférica. Vários estudos demonstraram superioridade na associação ácido acetilsalicílico/ticlopidina sobre o uso de ácido acetilsalicílico isolado ou associado a warfarin para a prevenção de oclusão de stent coronário.

Apresenta significativos efeitos colaterais, como trombocitopenia, anemia aplástica, púrpura trombocitopênica trombótica (incidência de 0,02% com o uso da droga contra 0,0004% da população em geral, com mortalidade de 20%), neutropenia e hipercolesterolemia, além de custo elevado, o que limita seu uso em maior escala. Tem sido também postulada a troca dos esquemas com ticlopidina por clopidogrel, em função da maior segurança deste último.

Em um estudo com 652 pacientes com angina instável, o tratamento com ticlopidina durante seis meses mostrou-se mais eficaz que outros antianginosos convencionais (antagonista do cálcio, betabloqueadores, nitratos em monoterapia ou em associação), reduzindo significativamente (46%) a mortalidade de origem vascular ou a incidência de infarto do miocárdio. Sua utilização como antiagregante plaquetário em intervenções coronárias com implante de stents foi amplamente avaliada, pelo fato de seu mecanismo de ação ser eventualmente útil nesse tipo de procedimento em que a ativação plaquetária se produz principalmente por mediação da ADP<sup>22,26</sup>.

Dois estudos clínicos (com 517 e 1.653 pacientes, respectivamente) demonstraram que a associação de ticlopidina e ácido acetilsalicílico e/ou outros anticoagulantes (em tratamento de um mês, com seguimento de 6 a 12 meses) reduzia significativamente o aparecimento de eventos trombóticos vasculares (infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral e alterações vasculares periféricas), a necessidade de intervenção de urgência e de revascularização, o risco de hemorragia e a mortalidade decorrentes dos tratamentos anticoagulantes convencionais sem ticlopidina (ácido acetilsalicílico ou ácido acetilsalicílico +

anticoagulante); no entanto, não diminuiu a porcentagem de reestenose a longo prazo<sup>12,22,27</sup>. Entretanto, a heterogenicidade dos estudos realizados dificulta a valorização de sua utilidade nesses casos. Em princípio, parece que poderia ser de especial utilidade nos casos de maior risco, com lesões vasculares complexas.

A ticlopidina tem sido associada a efeitos adversos hematológicos graves (toxicidade sobre a medula óssea), em alguns casos mortais, que podem aparecer nas duas a três primeiras semanas de tratamento. Destacam-se neutropenia (em 2,4% dos pacientes tratados) e, com menos frequência, agranulocitose, púrpura trombocitopênica, anemia aplástica e trombocitopenia. Durante as duas a três primeiras semanas de tratamento, são frequentes alterações gastrointestinais (30% a 50%), como diarreia, náuseas, dispepsia e anorexia, assim como erupções cutâneas, todas, no entanto, de pouca gravidade (2% a 4% dos pacientes). Também têm sido descritos casos de hipercolesterolemia, alterações hepáticas (icterícia e hepatites) e nefrite intersticial<sup>12,14,18</sup>. Diarreia e erupções cutâneas parecem ser mais frequentes com ticlopidina que com ácido acetilsalicílico<sup>22</sup>.

A dose recomendada é de 250 mg duas vezes por dia, iniciada geralmente durante a internação. No caso de implante de stent, alguns autores recomendam que sua administração comece dois a três dias antes da intervenção, sendo administrada dose de ataque de 500 mg duas vezes por dia. Parece que a redução da duração do tratamento com ticlopidina para 12 a 15 dias poderá reduzir sua toxicidade hematológica. Sua administração requer controle hematológico desde o início do tratamento a cada duas semanas pelo menos nos três primeiros meses (para detecção de leucopenia), especialmente em associação com antiinflamatórios não-esteróides (AINEs), em particular o ácido acetilsalicílico, os anticoagulantes orais e a heparina<sup>20,22</sup>. Esse controle deverá ser mantido, uma vez que os efeitos adversos podem se apresentar de forma tardia. No caso de aparecimento de efeitos adversos, o fármaco deverá ser suspenso e os controles hematológicos devem ser mantidos até a normalização dos valores hematológicos.

A ticlopidina está contra-indicada em pacientes com antecedentes de leucopenia, trombocitopenia ou agranulocitose e naqueles com enfermidades hematológicas que prolongam o tempo de hemorragia, úlcera gastroduodenal ativa ou acidente vascular cerebral hemorrágico agudo. Deve-

se usar com cautela em pacientes com insuficiência renal, podendo precisar de reajuste da dose ou suspensão do tratamento se aparecerem alterações hematológicas ou hemorrágicas<sup>20</sup>.

Pode ocorrer interação com drogas de metabolismo hepático, como teofilina, carbamazepina, fenitoína, digoxina e ciclosporina, aumentando os níveis plasmáticos dessa droga. Os antiácidos, porém, podem reduzir seus níveis plasmáticos. Deveria ser evitado seu uso em associação com ácido acetilsalicílico pelo seu efeito aditivo, exceto em casos de risco muito elevado.

Apesar de estudos com resultados prometedores, a elevada toxicidade associada à ticlopidina (em comparação com outros antiagregantes plaquetários e, em particular, com ácido acetilsalicílico), além de seu custo elevado, diminuíram o entusiasmo de seu uso. E por não demonstrar benefício absoluto relativamente ao ácido acetilsalicílico em termos de eficácia, e pela sua maior toxicidade, desencoraja seu uso rotineiramente em qualquer prevenção primária<sup>17</sup> e somente como alternativa ao ácido acetilsalicílico em pacientes com algum episódio de infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral ou ictus cerebral transitório, em caso de ineficácia, intolerância ou contraindicação deste, assim como em intervenções de implante de stents em associação com ácido acetilsalicílico, para minimizar o risco de complicações tromboembólicas (limitando o tratamento a um mês).<sup>26,27</sup>

#### *Clopidogrel*

Essa droga é um derivado tienopiridínico estruturalmente relacionado com a ticlopidina, rapidamente absorvido e extremamente metabolizado em um derivado do ácido carboxílico, que tem meia-vida de aproximadamente oito horas. Seu mecanismo de ação é baseado na inibição da agregação plaquetária induzida pelo ADP (bloqueio seletivo e irreversível da união do ADP a seus receptores). Adicionalmente, pode reduzir a resposta das plaquetas a outros agonistas plaquetários, aumentando o AMPc plaquetário. Pode prolongar o tempo de sangramento 1,5 a duas vezes em sete dias de tratamento, e apresenta efeito sinérgico com o ácido acetilsalicílico. Essa inibição é dose-dependente e pode ser detectada duas horas após a ingestão de 400 mg, mantendo-se estável por 48 horas e tornando-se mais efetiva com doses diárias de 50 mg, atingindo 50% a 60% de inibição após a primeira semana do uso da droga. Apresenta boa absorção oral, seus metabólitos alcan-

çam níveis plasmáticos em aproximadamente uma hora após sua administração, e sua vida média é de aproximadamente oito horas, sendo eliminado proporcionalmente pela urina e pelas fezes<sup>28</sup>. Atinge efeito significativo em dois a três dias, porém seu efeito máximo é alcançado em quatro a sete dias, sendo, portanto, seu uso inadequado para os tratamentos agudos. Seu efeito antiagregante é concentração-dependente e persiste por sete a dez dias no caso de suspensão do tratamento<sup>17,22,29</sup>. Por causa de seu mecanismo de ação, poderia ser considerado útil em processos de agregação plaquetária mediados pelo ADP e não dependentes da ação do TXA<sub>2</sub> e não da trombina<sup>4,7</sup>. Parece causar, assim como o ácido acetilsalicílico, um defeito permanente em uma proteína plaquetária, que desaparece após sete dias da retirada da droga.

O estudo "Clopidogrel vs Aspirin in Patients at Risk of Ischaemic Events" (CAPRIE)<sup>30</sup>, realizado com 19.185 pacientes com vasculopatia aterosclerótica recente, arteriopatia periférica sintomática, acidente vascular cerebral ou infarto do miocárdio, testou a eficácia e a segurança da dose diária de 75 mg de clopidogrel contra 325 mg de ácido acetilsalicílico, em um período de seguimento de um a três anos. Houve modesta diferença entre os dois grupos, com redução do RR de 8,7% (IC = 0,3% a 16,5%; p = 0,43); porém, quando os grupos são analisados separadamente, há nítida vantagem nos portadores de doença arterial periférica sintomática, com redução do RR de 23,8% (IC = 8,9%-36,2%; p = 0,0028), revelando a heterogenicidade dos resultados obtidos na maior comparação direta entre o ácido acetilsalicílico e outro antiagregante plaquetário. A maior importância do ADP na gênese da doença periférica talvez seja uma explicação para esses resultados.

O estudo "Clopidogrel Aspirin Stent International Co-operative Study" (CLASSICS)<sup>23</sup>, que envolveu 1.020 pacientes submetidos com sucesso a implante de stent, demonstrou que o clopidogrel associado ao ácido acetilsalicílico é superior e mais bem tolerado que o uso combinado de ticlopidina e ácido acetilsalicílico (p < 0,005). A dose de 300 mg utilizada antes do procedimento, como dose de ataque, não aumentou o risco de sangramento.

No estudo "Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events" (CURE)<sup>24</sup>, duplo-cego, randomizado e multicêntrico, com 12.500 pacientes durante 3 a 12 meses de tratamento e com seguimento médio de nove meses, foi testado o benefício da adição de baixas doses de ácido acetyl-

salicílico e clopidogrel na prevenção de eventos isquêmicos em pacientes de alto risco (síndromes coronárias agudas sem supradesnível do segmento ST). Na análise dos eventos combinados, foram observados: diminuição da incidência de morte cardiovascular, infarto agudo do miocárdio e acidente vascular encefálico em um quinto dos pacientes, diminuição da incidência de morte cardiovascular associada a infarto agudo do miocárdio, acidente vascular encefálico e angina refratária em um sexto dos pacientes. Houve também diminuição de revascularização recente, isquemia severa e IC em um quarto a um quinto dos casos. Observou-se pequeno aumento do número de sangramentos. Assim, a associação dessas duas substâncias, em baixas doses, nos pacientes com síndromes coronárias agudas sem supradesnível do segmento ST, é recomendada pelo menos nos três primeiros meses após o evento agudo.

Os efeitos colaterais têm sido em geral moderados e transitórios, desaparecendo com a interrupção do tratamento. Os mais descritos são diarreia grave e "rash" cutâneo<sup>28</sup>. Mais recentemente, têm sido descritos casos de púrpura trombocitopênica associados a seu uso nas primeiras semanas de tratamento (ao contrário da ticlopidina, que aparece após uma semana). Também têm sido descritos casos de artrite e tendinite. Foi relatada a ocorrência de púrpura trombocitopênica trombótica nas primeiras duas semanas de uso do medicamento<sup>25</sup>.

A dose recomendada de clopidogrel é de 75 mg/dia em dose única; em caso de implante de stent, alguns autores recomendam uma dose de choque inicial de 300 mg antes da intervenção. Não é necessário controle hematológico, exceto quando em associação com ácido acetilsalicílico, heparina, antiinflamatórios não-esteróides, anticoagulantes orais e outros antiagregantes plaquetários, por maior risco de hemorragia.

Seu uso está contra-indicado em pacientes com insuficiência hepática grave, hemorragia ativa (gastrointestinal ou intracraniana), úlcera péptica, insuficiência renal ou hepática (não grave), e sua administração deve ser suspensa sete dias antes de uma intervenção cirúrgica. Também deve-se administrá-lo com precauções em associação com medicamentos que são metabolizados no fígado, tais como fenitoína, tamoxifeno, tolbutamida e fluvastatina, pela possibilidade de interação medicamentosa<sup>20,28</sup>.

Não parece justificada sua utilização rotineira em prevenção primária, pois não há estudos com-

parativos com outros antiagregantes plaquetários que forneçam evidências suficientes para justificar seu uso, especialmente no que se refere à toxicidade e à conveniência de sua associação com ácido acetilsalicílico, o que permitirá estabelecer sua utilidade real<sup>31</sup>.

### **Antagonistas do receptor de glicoproteína IIb/IIIa**

Diferentemente dos restantes dos antiagregantes plaquetários que atuam sobre aspectos parciais do processo de formação do trombo, nos últimos anos surgiu um novo grupo que atua inibindo de forma específica o receptor de glicoproteína IIb/IIIa e que se une às cadeias de fibrinogênio no último passo do processo de agregação plaquetária, independentemente do estímulo que o provoca. Esse mecanismo de ação se associa a um potente efeito antiagregante, que, ao produzir o passo final, não pode sofrer interferência em outros níveis do processo de agregação<sup>32, 33</sup>. Todos os agentes disponíveis desse grupo são de administração endovenosa, que proporciona ação praticamente imediata, dificultando, portanto, sua utilização em prevenção primária.

Os antiagregantes desse grupo podem inibir os receptores de glicoproteína IIb/IIIa por meio de dois mecanismos: bloqueio direto não-competitivo e permanente ou por inibição irreversível e competitivo com o fibrinogênio pelo receptor, o que determina dois grupos de medicamentos com características diferentes<sup>32</sup>.

#### *Abciximab*

O abciximab tem ação antiagregante parcialmente inespecífica (pode bloquear outros receptores), enquanto o eptifibatida e o tirofiban apresentam efeito antiagregante específico, ao não atuar sobre outros receptores. É um anticorpo monoclonal, sendo o primeiro antiagregante plaquetário descoberto desse grupo, constituindo, portanto, referência para os outros. Sua administração é endovenosa e sua concentração plasmática decai rapidamente, unindo-se às plaquetas em poucos minutos e bloqueando 80% dos receptores, sendo necessário, para manter seu efeito, a administração em infusão endovenosa contínua.<sup>12</sup> Tem efeito dose-dependente, que é no máximo de duas horas do começo da administração, produzindo bloqueio dos receptores e inibição da agregação plaquetária e prolonga o tempo de sangramento. Esse efeito persiste durante algum tempo até terminar o tratamento (cerca de metade dos recepto-

res permanece bloqueada por 24 a 48 horas) e desaparece praticamente em 14 dias. Os valores normais do tempo de sangramento são normalizados em aproximadamente 12 horas após o término da infusão.

#### *Tirofiban e eptifibatida*

O tirofiban é um derivado peptídico da tirosina, semelhante ao eptifibatida, que é uma seqüência de aminoácidos incluídos no fibrinogênio. Ambos apresentam efeito antiagregante mais rápido e curto que o abciximab, que se produz também de forma dose-dependente<sup>12,18</sup>. A administração endovenosa de ambos inibe a agregação plaquetária em cerca de 95% dos receptores em 5 a 15 minutos e prolonga o tempo de sangramento em duas a quatro vezes em uma a duas horas, efeito esse que se mantém durante a infusão. Uma vez finalizado o tratamento (12 a 24 horas), as concentrações plasmáticas de ambos decaem rapidamente e o efeito antiagregante começa a reverter a partir de duas horas, reduzindo-se aproximadamente à metade do percentual de inibição e recuperando valores normais do tempo de sangramento em quatro a oito horas. O tirofiban tem mostrado certo efeito aditivo com ácido acetilsalicílico, e, no caso do eptifibatida, o efeito antiagregante demonstra certas variações interindividuais, sendo difícil estabelecer qual a dose mais adequada ao ocorrer um efeito “paradoxo” ao aumentar a dose<sup>12,31</sup>.

Vários ensaios clínicos controlados com placebo e abciximab (associado a heparina e ácido acetilsalicílico) têm demonstrado sua eficácia como tratamento antiagregante, para prevenir complicações tromboembólicas associadas à angioplastia transluminal coronária realizada em pacientes que apresentam algum evento coronário isquêmico agudo, infarto agudo do miocárdio ou angina instável. Os pacientes tratados com abciximab (bolo + infusão endovenosa contínua durante 12 horas) demonstraram redução significativa das complicações vasculares (mortalidade total, eventos isquêmicos, necessidade de revascularização ou intervenção de urgência) até um mês após o procedimento. Em alguns estudos, observou-se sua eficácia quanto à redução da mortalidade e à necessidade de revascularização em pacientes de alto risco, como, por exemplo, os diabéticos<sup>12,32</sup>.

O tirofiban e o eptifibatida (associados a ácido acetilsalicílico e heparina) apresentaram resultados satisfatórios em alguns estudos clínicos relativamente ao placebo como tratamento empírico na angioplastia transluminal coronária em pacientes com episódios de angina instável ou infarto

agudo do miocárdio sem onda Q, com redução significativa da mortalidade e da incidência de infarto Q nas primeiras 24 horas até os sete dias seguintes ao tratamento. Sua eficácia antiagregante se reduz progressivamente a partir de dois dias do término do tratamento, não se encontrando diferenças significativas frente ao placebo a partir de sete dias, daí a sua menor utilização para prevenção de eventos vasculares a longo prazo, ainda que poderia representar uma vantagem em pacientes com maior risco de hemorragia quando necessitam de cirurgia de urgência, diferentemente do abciximab cujos efeitos podem durar até 30 dias<sup>14,31,32</sup>.

Quanto aos efeitos adversos, não há diferenças substanciais entre todos eles, podendo ocorrer hemorragias quando associados a heparina. Esse efeito pode ser minimizado com a redução da dose (70 UI/kg). O risco parece ser mais elevado com abciximab, pois com os outros esse risco desaparece com a suspensão da infusão. Assim, tem sido descrita trombocitopenia (1% a 2%) ocasionalmente grave, que é espontaneamente revertida alguns dias após a suspensão da infusão, sendo maior o risco durante as primeiras horas do tratamento<sup>14,32,33</sup>.

A diferença entre abciximab e tirofiban e eptifibatida é o estímulo no desenvolvimento de anticorpos por mecanismos não conhecidos, e que poderia reduzir seu efeito e facilitar a possibilidade de reações anafiláticas. Também podem ocorrer alguns casos de fibrilação atrial, hipotensão arterial, náuseas, vômitos e bradicardia. Estão contra-indicados em pacientes com hemorragia ativa ou com risco de apresentar hemorragia em pacientes com antecedentes de acidente vascular cerebral, hemofilia, tratamento com anticoagulantes, cirurgia, traumatismo, aneurisma, neoplasia intracranial e reações de hipersensibilidade prévias. Em pacientes em uso de antiinflamatórios não-esteróides, de antitrombóticos ou em uso de outros antiagregantes, devem ser realizados diariamente controles hematológicos.

Esses medicamentos trouxeram um avanço principalmente para as intervenções vasculares coronárias, como tratamento coadjuvante ao ácido acetilsalicílico e heparina na prevenção de complicações em casos mais graves de infarto agudo do miocárdio sem Q ou angina instável resistentes aos tratamentos trombolíticos convencionais e antianginosos, que serão submetidos a angioplastia em um prazo de 18 a 24 horas. O abciximab é considerado o agente de eleição nesse grupo, tendo sido o mais estudado. O tirofiban e o eptifibatida

da não têm demonstrado vantagem quanto à eficácia e à segurança em relação ao abciximab<sup>32-34</sup>.

### RECOMENDAÇÕES PARA O USO DE ASPIRINA DURANTE A REALIZAÇÃO DE INTERVENÇÕES CORONÁRIAS PERCUTÂNEAS

#### Classe I

- Previamente (pelo menos um dia antes) à realização de qualquer modalidade de intervenção coronária percutânea, visando à redução da ocorrência de complicações isquêmicas agudas pós-procedimento (nível de evidência: A).

### RECOMENDAÇÕES PARA O USO DE TICLOPIDINA OU CLOPIDOGREL DURANTE A REALIZAÇÃO DE INTERVENÇÕES CORONÁRIAS PERCUTÂNEAS

#### Classe I

- Em associação com a aspirina, em pacientes que serão submetidos a implante de stents coronários (nível de evidência: A).
- Em pacientes que serão submetidos a intervenções coronárias percutâneas (stents, angioplastia, aterectomias, “laser”) e que apresentem hipersensibilidade ou contra-indicação ao uso de aspirina (nível de evidência: B).

#### Classe IIa

- No caso do clopidogrel, recomenda-se uma dose de ataque de 300 mg, administrada pelo menos seis horas antes da realização da intervenção coronária percutânea. Se o clopidogrel for iniciado menos de seis horas antes do procedimento, deve ser utilizada dose de ataque de 600 mg (nível de evidência: C).
- Em pacientes submetidos a implante de stents farmacológicos, recomenda-se o uso do clopidogrel por um período de 6 a 12 meses após a intervenção (nível de evidência: C).

### RECOMENDAÇÕES PARA O USO DE ANTAGONISTAS DA GLICOPROTEÍNA IIb/IIIa DURANTE A REALIZAÇÃO DE INTERVENÇÕES CORONÁRIAS PERCUTÂNEAS

#### Classe I

- Em pacientes submetidos a angioplastia de

alto risco (infarto agudo do miocárdio com menos de 12 horas de evolução, angina instável e com lesões morfológicamente complexas) (nível de evidência: A).

#### Classe IIa

- Pacientes diabéticos submetidos a intervenções coronárias percutâneas para tratamento de doença multiarterial (nível de evidência: B).
- Pacientes submetidos a intervenções coronárias percutâneas para tratamento de doença multiarterial (nível de evidência: C).

#### Classe IIb

- Intervenção coronária percutânea em pontes de safena (nível de evidência: C).

#### Classe III

- Para prevenção de reestenose pós-intervenções coronárias percutâneas (nível de evidência: A).

### USO DE ANTIPLAQUETÁRIOS NA SÍNDROME CORONÁRIA AGUDA SEM SUPRADESNÍVEL DE SEGMENTO ST

A fisiopatologia da síndrome coronária aguda sem supradesnível de segmento ST é iniciada na maioria das vezes por rotura de placa aterosclerótica. A placa se rompe e é seguida por agregação plaquetária, ativação plaquetária, deposição de fibrina e conseqüente isquemia miocárdica e necrose. Inibidores plaquetários, incluindo aspirina, clopidogrel e inibidores da glicoproteína por via endovenosa, têm sido bem investigados nesse grupo de pacientes, com resultados favoráveis marcantes<sup>35, 36</sup>. Em pacientes de alto risco, as diretrizes do ACC/AHA recomendam o uso precoce de aspirina (60 mg a 325 mg por via oral), clopidogrel (300 mg por via oral), heparina intravenosa ou heparina de baixo peso molecular, e inibidores da glicoproteína intravenosa, iniciada previamente à angioplastia coronária. Pacientes de alto risco são definidos tipicamente como idosos, dor precordial em andamento, instabilidade hemodinâmica ou arritmica, elevados biomarcadores ou novos episódios de isquemia no eletrocardiograma.

A dose de clopidogrel recomendada em pacientes de alto risco de síndrome coronária aguda sem supradesnível de segmento ST, segundo as Diretrizes do ACC/AHA, é de 300 mg por via oral e de 75 mg por via oral por dia, em adição à aspiri-

na, iniciada na apresentação do paciente e continuada por um mês, podendo se estender por até um ano após a alta hospitalar. No recente estudo “Anti-platelet therapy for Reduction of Myocardial Damage during Angioplasty” (ARMYDA-2), a dose de 600 mg de clopidogrel por via oral administrada previamente à angioplastia coronária foi associada a redução de 67% de morte, infarto do miocárdio e revascularização de urgência, comparativamente à dose de 300 mg por via oral ( $p = 0,041$ )<sup>37</sup>.

No estudo “Intracoronary Stenting and Anti-thrombotic Regimen-Rapid Early Action for Coronary Treatment” (ISAR-REACT-1), a dose de 600 mg de clopidogrel mostrou ser equivalente a clopidogrel mais inibidor da glicoproteína em pacientes de baixo risco eletivos para angioplastia coronária<sup>38</sup>. O uso de 600 mg de clopidogrel na urgência ou na Unidade de Tratamento Intensivo (UTI) não é bem definido; entretanto, achados clínicos e farmacocinéticos são promissores. A adaptação da dose máxima de clopidogrel em vigência parece ser limitada mais por complicações de sangramento relatado na cirurgia de revascularização do miocárdio que por efeitos de dose-resposta. A utilização de inibidor da glicoproteína em adição ao clopidogrel nas síndromes coronárias agudas de alto risco foi bem demonstrada no recente estudo ISAR-REACT-2, que investigou se a dose de 600 mg por via oral de clopidogrel foi tão efetiva quanto a de 600 mg de clopidogrel mais inibidor da glicoproteína (abciximab) em pacientes de alto risco submetidos a angioplastia coronária<sup>39</sup>. Cerca de 2.022 pacientes de alto risco com síndrome coronária aguda sem supradesnível de segmento ST no estudo ISAR-REACT-2 tinham níveis elevados de troponina ou isquemia evidente no eletrocardiograma antes da angioplastia. A utilização de bloqueador de receptor da glicoproteína IIb/IIIa em adição ao clopidogrel resultou em significativa redução de morte, infarto do miocárdio e revascularização de urgência em pacientes de alto risco quando comparada ao uso isolado de clopidogrel ( $p = 0,03$ ). Esse benefício foi mais observado em pacientes com troponina positiva ( $p = 0,02$ ) e ausente em pacientes com troponina negativa ( $p = 0,98$ ).

Quanto ao uso de inibidor da glicoproteína em síndromes coronárias agudas sem supradesnível de segmento ST de alto risco, pequeno mas significativo benefício com utilização de inibidor da glicoproteína IIb/IIIa foi evidenciado por um período

após o início do tratamento, porém para seu uso antes de angioplastia há controvérsias. O estudo “The Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy Timing” (ACUITY Timing) demonstrou a efetividade do uso precoce (na urgência ou UTI) comparativamente ao uso tardio, em laboratório de cateterismo, de inibidor da glicoproteína em pacientes com síndrome coronária aguda sem supradesnível de segmento ST de risco moderado e de alto risco<sup>40</sup>. De 9.207 pacientes no estudo ACUITY Timing, 4.605 pacientes foram tratados com inibidor da glicoproteína vs. 4.602 no laboratório de cateterismo. O quádruplo desfecho final de morte, infarto agudo do miocárdio, intervenções não planejadas e sangramentos não foi diferente entre os grupos. O grupo que recebeu inibidor da glicoproteína teve tendência a ter menos eventos isquêmicos, porém naqueles pacientes submetidos a angioplastia essa diferença foi significativa ( $p = 0,05$ ). O resultado desse estudo favorece a estratégia de tratamento precoce com inibidor da glicoproteína, porém existem algumas limitações para essas conclusões: nem todos os pacientes eram de alto risco, somente 57% tinham troponina positiva e alguns não eram elegíveis para receber a dose máxima de inibidor da glicoproteína, como indicado nas Diretrizes do ACC/AHA. O tempo de admissão até o cateterismo foi, em média, de 19,7 horas, enquanto a média para inibidor da glicoproteína foi de 6,2 horas, limitando a aplicabilidade desses resultados na emergência ou na UTI. Finalmente, houve aumento de sangramento no laboratório de cateterismo, resultando em não benefício na soma total de todos os pontos analisados.

## NOVOS ANTIPLAQUETÁRIOS EM ESTUDO

### Prasugrel (CS-747, LY640315)<sup>41</sup>

É uma pró-droga tienopiridínica bloqueadora de receptor, irreversível, que, “in vivo”, é metabolizada especificamente no receptor P2Y<sub>12</sub>. Administrada de forma oral, causa inibição da agregação plaquetária, e é dose-dependente. É 10 vezes mais potente que o clopidogrel. Dados preliminares sugerem que o prasugrel apresenta baixa variabilidade de resposta quando comparado ao clopidogrel.

O uso dessa droga encontra-se em estudo (TRITON-TIMI 38) (estudo fase 3) em pacientes com síndrome coronária aguda submetidos a angioplastia<sup>42</sup>.

**Inibidores diretos de P2Y<sub>12</sub>***Cangrelor*<sup>43</sup>

Conhecido previamente como ARC69931, pertence a uma família de análogos do ATP, resistentes a iectonucleotidases e que demonstram alta afinidade por P2Y<sub>12</sub>. A infusão intravenosa (4 µg/kg/min) produz inibição da agregação plaquetária em voluntários. Tem vida média muito curta (2,6 minutos), resultando em rápida recuperação das plaquetas.

Em um estudo aberto, multicêntrico, de escalonamento de doses, demonstrou boa tolerância e inibição completa da agregação plaquetária em todos os pacientes com 3 µM de ADP<sup>39, 42</sup>. Os estudos CHAMPION-PCI e CHAMPION-PLATFORM, com início previsto para 2007, têm como objetivo estabelecer o papel definitivo do uso do cangrelor nas situações de síndrome coronária aguda em geral e na intervenção coronária percutânea.

*AZD6140*<sup>44</sup>

Pertence à mesma família do cangrelor de análogos de ATP. Não necessita ativação metabólica. Em estudos em animais, demonstrou boa separação entre o efeito antitrombótico e a prolongação do tempo de sangria.

Em estudo randomizado, duplo cego, 200 pacientes com enfermidade aterosclerótica tratados com aspirina receberão AZD6140 ou clopidogrel. AZD6140 tem sido mais efetivo e menos variável na inibição da agregação induzida por ADP. A inibição é rápida (duas horas após a administração) e a recuperação da função plaquetária ocorre em 24 horas.

É o primeiro antagonista do receptor ADP reversível administrado por via oral. É um não-tienopiridínico, na classe química CPTP (“cyclopentyl triazolopyrimidine”). Tem ação direta via receptor P2Y<sub>12</sub>. O estudo DISPERSE-2 (estudo de fase 2), apresentado em recente congresso da “American Heart Association”, selecionou 990 pacientes portadores de síndromes coronárias agudas sem supradesnível de segmento ST com até 48 horas de evolução. O objetivo desse estudo é comparar duas doses de AZD6140 com clopidogrel, com baixa dose de aspirina em todos os grupos. O objetivo primário é maior ou menor sangramento<sup>42</sup>. O “Study of Platelet Inhibition and Patient Outcomes” (PLATO), estudo em grande escala que procurará definir a real utilidade dessa substância, tem seu início previsto para 2007.

**Inibidor de P2Y<sub>1</sub>***MRS2179*<sup>45</sup>

Demonstrou-se que ratos “knockout” para P2Y<sub>1</sub> apresentam aumento do tempo de sangramento. A troca de forma e o fluxo de cálcio dependem da ativação de P2Y nos estudos com animais. MRS2179 é um análogo mais potente e estável que o MRS2500, e tem demonstrado boa atividade antitrombótica. A proposição é usar esse agente em combinação com algum inibidor de P2Y<sub>12</sub>.

**Inibidores da interação FvW-GPIIb***GPG-290*

Proteína química que contém os 290 aminoácidos aminoterminais da glicoproteína Iba unidos via prolina ao fragmento Fc da IgG1 humana<sup>46</sup>. A substituição da valina por arginina (233) e da valina por metionina (239) aumenta em 14 vezes a afinidade por FvW. Disponível na forma pura, estável, é bem tolerada em animais. Sua vida média é de 1,5 dia<sup>41</sup>.

*Anticorpos monoclonais (AJW200*<sup>47</sup>, *IB-23)*

Venenos de serpentes tipo Crotalina, obtidos da *Crotalus atrox*, têm 30 KD e inibem a aglutinação plaquetária induzida por ristocetina. Prolongam o tempo de sangramento e protegem de trombose induzida em ratos.

**Inibidores de glicoproteína VI***9012.2*<sup>48</sup>

Anticorpo monoclonal anti-GPVI, possui fragmentos Fab que bloqueiam completamente a agregação plaquetária induzida por colágeno e a ativação induzida por CRP. Baixas condições de fluxo previnem a adesão das plaquetas e a formação de trombos.

**CONCLUSÃO**

Em resumo, a terapia antiplaquetária tem base bem estabelecida para prevenir eventos cardiovasculares em pacientes de alto risco. A eficácia desse tratamento varia consideravelmente entre os pacientes e o risco cardiovascular aumenta entre os pacientes que apresentam resistência a essas drogas. A função das plaquetas não se avalia habitualmente na prática clínica. Assim:

- são necessárias provas de laboratório simples e confiáveis;
- uma prova diagnóstica só terá valor se associada a resultados clínicos; e

– são necessários ensaios clínicos para validar as provas de laboratório de função plaquetária.

Para pacientes que não respondem à aspirina ou às tienopiridinas, há grande necessidade de eficácia dessas novas drogas.

---

## ANTIPLATELET THERAPY AND ACUTE CORONARY SYNDROME

JOSÉ ROBERTO TAVARES  
ANTONIO CARLOS CARVALHO

Platelets are responsible for three highly specialized functions: primary and secondary adhesion and secretion of substances that when activated will provoke formation of a platelet with pseudopodia that will help in platelet adhesion. Serotonin and adrenaline are among such substances that are in the body of the platelet and are liberated with platelet activation. Any disturbance in platelet function, specially if associated with a significant reduction in its number, will break the physiological hemostasis occurring at microscopic or macroscopic levels.

Antiplatelet agents have different characteristics and are classified according to their site of action; they have in common the property of blocking thrombus formation without interfering too much in the other areas of the coagulation cascade.

Antiplatelet agents were utilized more effectively and with higher intensity in acute coronary syndrome after the physiopathological mechanisms of its occurrence and maintenance were better understood. More potent inhibitors were utilized and more recently proved to be highly effective with high levels of maintenance of platelet inhibition helping to improve results of aspirin and heparin associated with clinical and percutaneous results. Newer compounds are being tested to try to improve even more the results of ACS therapy.

**Key words:** platelets, antiplatelet adhesion, acute coronary syndrome, percutaneous coronary intervention.

(Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo. 2007;3:271-88)  
RSCESP (72594)-1667

---

### REFERÊNCIAS

1. Packham MA, Mustard JF. Platelet adhesion. *Prog Hemost Tromb.* 1984;7:211-88.
2. Ruggeri ZM. Platelet in atherothrombosis. *Nat Med.* 2002;8:1227-34.
3. Antiplatelet Trialists Collaboration. Collaborative overview of randomized trials of antiplatelet various categories of patients. *Br Med J.* 1994;308:81-106.
4. McGovern PG, Pankow JS, Shahar E, et al. The Minnesota Heart Survey Investigators. Recent trends in acute coronary heart disease. *N Engl J Med.* 1996;334:884-90.
5. Collins R, Peto R, Baigent C, Sleight P. Aspirin, heparin and fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1997;336:847-60.
6. The Dutch TIA Study Group. A comparison of two doses of aspirin (30 mg vs. 283 mg a day) in patients after a transient ischemic attack or minor stroke. *N Engl J Med.* 1991;325:1261-6.
7. Kelly JP, Kaufman DW, Jurgelon JM, et al. Risk

- of aspirin-associated major upper gastrointestinal bleeding with enteric-coated or buffered product. *Lancet*. 1996;348:1413-6.
8. ISIS-2 Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither amongst 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet*. 1988;2:349-60.
  9. Steering Committee of the Physician's Health Study Research Group. Final report on the aspirin component of the ongoing Physician's Health Study. *N Engl J Med*. 1989;321:129-35.
  10. Peto R, Gray R, Collins R, et al. Randomised trial of prophylactic daily aspirin in British male doctors. *Br Med J*. 1988;296:313-6.
  11. Patrono C, Collier B, Dalen JE, et al. Platelet-active drugs: the relationships among doses, effectiveness, and side effects. *Chest*. 2001;119(Suppl):39S-63S.
  12. Patrono C, Collier B, Dalen JE, et al. Platelet-active drugs: the relationships among dose, effectiveness, and side effects. *Chest*. 1998;114(5S):470S-88S.
  13. Álvarez Sabin J. Acido acetilsalicílico y triflusal en la prevención del infarto cerebral aterotrombótico. *Rev Neurol*. 1995;23(123):1091-5.
  14. López Bescos L, Jiménez Nacher JJ. Platelet activation and inhibition. Old and new platelet antiaggregants. *Rev Esp Cardiol*. 1999;52(Suppl 1):67-75.
  15. Bayés de Luna A. May aspirin be replaced in the treatment of myocardial infarction? *Eur Heart J*. 2000;21(6):430-2.
  16. Cruz-Fernández JM, López-Bescós L, García-Dorado D, et al. Randomized comparative trial of triflusal and aspirin following acute myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2000;21(6):457-65.
  17. Guilmot JL, Diot E, Gruel Y. Apport des anti-agrégants plaquettaires dans la prévention des complications de l'athérombose. *Presse Méd*. 2000;29(13):709-16.
  18. Baker RI, Hankey GJ. Antiplatelet drugs. *Med J Aust*. 1999;170(8):379-82.
  19. Tisdale JE. Antiplatelet therapy in coronary artery disease: review and update of efficacy studies. *Am J Health-Syst Pharm*. 1998;55(S1):S8-S16.
  20. Gonzalez ER. Antiplatelet therapy in atherosclerotic cardiovascular disease. *Clin Ther*. 1998;20(supplB):B18-B41.
  21. Aronow WS. Antiplatelet agents in the prevention of cardiovascular morbidity and mortality in older patients with vascular disease. *Drugs Aging*. 1999;15(2):91-101.
  22. Quinn MJ, Fitzgerald DJ. Ticlopidine and clopidogrel. *Circulation*. 1999;100(15):1667-72.
  23. Bertrand ME, Rupprecht HJ, Urban P, et al. Double-blind study of the safety of Clopidogrel with and without a loading dose in combination with aspirin compared with ticlopidine in combination with aspirin after coronary stenting – The Clopidogrel Aspirin Stent International Cooperative Study (CLASSICS). *Circulation*. 2000;102:624-9.
  24. CURE Trial Investigators. Effects of Clopidogrel in addition to aspirin followed by long term therapy in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med*. 2001;345:494-502.
  25. Bennet CL, Connors JM, Carwile JM, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with clopidogrel. *N Engl J Med*. 2000;342(24):1773-7.
  26. Sharis PJ, Cannon CP, Loscalzo J. The antiplatelet effects of ticlopidine and clopidogrel. *Ann Intern Med*. 1998;129(5):394-405.
  27. Brookes CIO, Sigwart. Taming platelets in coronary stenting: ticlopidine out, clopidogrel in? [editorial]. *Heart*. 1999;82(6):651-2.
  28. Hussar DA. New drugs of 1998. *J Am Pharm Assoc*. 1999;39(2):151-206.
  29. Clopidogrel and ticlopidine – Improvements on aspirin? *Drug Ther Bull*. 1999;37(8):59-61.
  30. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet*. 1996;348(9038):1329-39.
  31. Clopidogrel for reduction of atherosclerotic events. *Med Lett Drugs Ther*. 1998;40(1028):59-60.
  32. Intravenous GP IIb/IIIa receptor antagonists: a new direction as adjunct antiplatelet therapy. *Drug Ther Perspect*. 1999;14(11):1-7.
  33. Topol EJ et al. Platelet GPIIb-IIIa blockers. *Lancet* 1999; 353(9148): 227-31.
  34. Management of unstable angina. *Drug Ther Bull*. 1998;36(5):36-9.
  35. PURSUIT Trial Investigators. Inhibition of platelet glycoprotein IIb/IIIa with eptifibatid in patients with acute coronary syndromes. Platelet glycoprotein iib/iiiia in unstable angina: receptor suppression using integrilin therapy. *N Engl J Med*. 1998;339:436-43.
  36. Metha S, Yusuf S, Peter R, et al. Effects of pretreatment with Clopidogrel and aspirin followed by long term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: The PCI CURE Trial. *Lancet*. 2001;358:527-33.
  37. Patti G, Colonna G, Pasceri V, et al. Randomi-

- zed trial of high loading dose of Clopidogrel for reduction of periprocedural myocardial infarction in patients undergoing coronary intervention: results from the ARMYDA-2 (Antiplatelet therapy for Reduction of Myocardial Damage during Angioplasty) study. *Circulation*. 2005;111:2099-106.
38. Kastrati A, Mihilli J, Schuhen H, et al. The Isar REACT trial. A clinical trial of abciximab in elective PCI after pretreatment with Clopidogrel. *N Engl J Med*. 2004;350:232-8.
  39. Kastrati A, Mehilli J, Neumann FJ, et al. Abciximab in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention after Clopidogrel pretreatment: the ISAR-REACT 2 randomized trial. *JAMA*. 2006;2(95):1531-8.
  40. Stone GW, et al. The ACUITY Timing trial. Presented at the American College of Cardiology Scientific Session, Atlanta, GA, March, 2003.
  41. Jakubowski JA, et al. A comparison of Prasugrel (CS-747, LY 640315) with Clopidogrel on Platelet Function in Healthy Male Volunteers. Presented at the American College of Cardiology Scientific Session, March 9, 2005.
  42. Cannon CP. Update on the 2005 AHA Scientific Sessions Highlights From TCT 2005.
  43. Di Napoli P, et al. Beneficial effects of trimezidine treatment on exercise tolerance and B-type natriuretic peptide and troponin T plasma levels in patients with stable ischemic cardiomyopathy. *Am Heart J* 2006; 151:689.e1-689.e10.
  44. Stein J. AZD6140 Shows Promise in Acute Coronary Syndrome – The DISPERSE 2 trial: Safety, Tolerability, and Preliminary Efficacy of AZD6140, the First Oral, Reversible ADP Receptor Antagonist, Compared with Clopidogrel in Patients with Non-ST Segment Elevation Acute Coronary Syndrome. Abstract 2906. Presented at the American College of Cardiology Scientific Session, 2006.
  45. Fuchs I, Frossard M, Spiel A, et al. Platelet function in patients with acute coronary syndrome (ACS) predicts recurrent ACS. *J Thromb Haemost*. 2006;4(12):2547-52.
  46. Huang Q, Sako D, Schaub RG, Shaw GD. The activity of GPG-290, an antagonist of vWF-mediated platelet capture, can be rapidly monitored using the PFA-100™ assay. *J Thromb Haemost*. 2005;3(Suppl 1).
  47. DeMeyer SF, et al. Development of monoclonal antibodies that inhibit platelet adhesion or aggregation as potential anti-thrombotic drugs. *Haematological Disorders – Drug Targets (Formerly Current D)*. 2006;6(3):191-207.
  48. Stephens G, Yan Y, Jandrot-Perrus M, Villeval JC, Clemetson KJ, Phillips DR. Platelet activation induces metalloproteinase-dependent GP VI cleavage to down-regulate platelet reactivity to collagen. *Blood*. 2005;105(1):186-91.