

## Ausência de Interação Clopidogrel-Estatina em Pacientes Submetidos a Implante de “Stent” Coronariano

*Lack of Clopidogrel-Statins Interaction in Patients Undergoing Coronary Stent Implantation*

Carlos Vicente Serrano Júnior<sup>1</sup>, Alexandre de Matos Soeiro<sup>1</sup>, Leila Fernandes Araújo<sup>1</sup>, Bruna Jabot<sup>1</sup>, Fabiana Rached<sup>1</sup>, Noemia Mie Orii<sup>2</sup>, José Carlos Nicolau<sup>1</sup>, Alberto J. Duarte<sup>2</sup>, José Antonio F. Ramires<sup>1</sup>

Instituto do Coração (InCor) - Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo<sup>1</sup>; Instituto de Medicina Tropical - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo<sup>2</sup>, São Paulo, SP - Brasil

### Resumo

**Fundamento:** Alguns estudos têm sugerido redução da atividade do clopidogrel sobre a ativação e adesão plaquetárias em pacientes em uso de estatinas.

**Objetivo:** Avaliar se a ativação e agregação plaquetárias diminuem com clopidogrel, e se ocorre redução da ação do clopidogrel quando associado à atorvastatina ou à simvastatina.

**Métodos:** Estudo prospectivo que incluiu 68 pacientes com angina estável em uso prévio de simvastatina, atorvastatina, ou nenhuma estatina (grupo controle), com indicação prévia eletiva de realização de intervenção coronariana percutânea. Foi analisada a ativação plaquetária através do número de plaquetas, níveis de P-selectina e glicoproteína IIb/IIIa (com e sem estímulo de ADP) através de citometria de fluxo. Os resultados foram analisados antes e após a intervenção coronariana percutânea e da administração de clopidogrel.

**Resultados:** Observamos redução da atividade plaquetária com uso de clopidogrel. Além disso, não houve diferenças entre as variáveis analisadas que comprovassem redução da atividade do clopidogrel quando associado à estatinas. Observou-se níveis de p-selectina (pré-angioplastia:  $14,23 \pm 7,52 \times 11,45 \pm 8,83 \times 7,65 \pm 7,09$ ; pós-angioplastia:  $21,49 \pm 23,82 \times 4,37 \pm 2,71 \times 4,82 \pm 4,47$ ,  $p < 0,01$ ) e glicoproteína IIb/IIIa (pré-angioplastia:  $98,97 \pm 0,43 \times 98,79 \pm 1,25 \times 99,21 \pm 0,40$ ; pós-angioplastia:  $99,37 \pm 0,29 \times 98,50 \pm 1,47 \times 98,92 \pm 0,88$ ,  $p = 0,52$ ), respectivamente nos grupos controle, atorvastatina e simvastatina.

**Conclusão:** Concluímos que a ativação plaquetária diminui com a administração de clopidogrel, e que o clopidogrel não tem seu efeito antiplaquetário reduzido na presença de simvastatina ou atorvastatina. (Arq Bras Cardiol 2010; 95(3) : 321-327)

**Palavras-chave:** Inibidores de hidroximetilglutaril-CoA redutases, stents/utilização, simvastatina, angioplastia transluminal percutânea coronária.

### Abstract

**Background:** Some studies have suggested reduced activity of clopidogrel on platelet activation and adherence in patients using statins.

**Objective:** To assess whether platelet activation and aggregation decrease with clopidogrel, and whether there is a reduction of the action of clopidogrel when associated with atorvastatin or simvastatin.

**Methods:** This prospective study included 68 patients with stable angina with previous use of simvastatin, atorvastatin, or no statin (control group), with previous elective indication of percutaneous coronary intervention (PCI). Platelet activation was analyzed by means of platelet count, levels of P-selectin and glycoprotein IIb/IIIa (with and without ADP stimulation) by flow cytometry. The findings were analyzed before and after percutaneous coronary intervention and the administration of clopidogrel.

**Results:** We observed reduction in platelet activity with use of clopidogrel. Furthermore, no differences were found between the variables analyzed to prove reduced activity of clopidogrel when combined with statins. We observed levels of p-selectin (pre-angioplasty:  $14.23 \pm 7.52 \times 11.45 \pm 8.83 \times 7.65 \pm 7.09$ ; after angioplasty:  $21.49 \pm 23.82 \times 4.37 \pm 2.71 \times 4.82 \pm 4.47$ ,  $p < 0.01$ ) and glycoprotein IIb/IIIa (pre-angioplasty:  $98.97 \pm 0.43 \pm 1.25 \times 98.79 \times 99.21 \pm 0.40$  after angioplasty:  $99.37 \pm 0.29 \pm 1.47 \times 98.50 \times 98.92 \pm 0.88$ ,  $p = 0.52$ ), respectively, in the control, atorvastatin and simvastatin groups.

**Conclusion:** We concluded that platelet activation decreases with administration of clopidogrel, and clopidogrel has no antiplatelet effect reduced in the presence of simvastatin or atorvastatin. (Arq Bras Cardiol 2010; 95(3) : 321-327)

**Key words:** Hydroxymethylglutaryl-CoA reductase inhibitors; stents/utilization; simvastatin; angioplasty transluminal percutaneous coronary.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Alexandre de Matos Soeiro •

Rua Maranhão, 680/81 - Bairro Santa Paula - 09530-440 - São Caetano do Sul, SP - Brasil

E-mail: alexandre.soeiro@bol.com.br

Artigo recebido em 28/07/09; revisado recebido em 20/02/10; aceito em 24/02/10.

## Introdução

Ambos, clopidogrel e estatinas, são medicamentos de extrema importância no manuseio da doença arterial coronariana, contribuindo com a redução de eventos cardiovasculares<sup>1-3</sup>.

A associação do clopidogrel com o AAS em pacientes com síndrome coronariana aguda (SCA) sem supradesnivelamento do segmento ST trouxe grande benefício, reduzindo a taxa de eventos cardiovasculares e a mortalidade em cerca de 20% comparado ao uso isolado do AAS<sup>4,6</sup>. Além disso, essa mesma combinação de medicamentos em pacientes que são submetidos à ICP também se mostrou capaz de reduzir de maneira mais significativa os índices de reinfarto, mortalidade e de cirurgia de revascularização miocárdica de urgência nos primeiros 30 dias após a ICP, quando comparado aos pacientes que receberam somente AAS<sup>4,7</sup>.

O clopidogrel possui uma ação tanto direta como indireta nos mecanismos de ativação, agregação e adesão plaquetária. Observa-se menor incidência de trombose em “stent” de artéria coronária e menor taxa de infarto agudo do miocárdio, choque e morte cardiovascular em pacientes com doença aterosclerótica em uso da medicação<sup>1-3</sup>. É um derivado tienopiridínico inativo, que necessita de metabolização hepática pelo sistema enzimático do citocromo P450 (CYP) 3A4<sup>3</sup> para exercer sua função antiplaquetária básica ao inibir de forma seletiva e irreversível a ligação da adenosina 5'-difosfato (ADP) ao receptor plaquetário purinérgico tipo 2 de baixa afinidade<sup>8-11</sup>. A inibição da agregação plaquetária pelo clopidogrel é irreversível e concentração-dependente<sup>12</sup>.

Por sua vez, as estatinas têm como função principal reduzir os níveis de colesterol plasmático (em especial, o LDL-colesterol), contribuindo para retardar a progressão e ruptura da placa aterosclerótica<sup>13</sup>. Possuem metabolismo hepático, cujo mecanismo básico de ação consiste na inibição da 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) redutase, sendo esta a principal enzima responsável pela biossíntese de colesterol<sup>14,15</sup>. Tanto a sinvastatina como a atorvastatina são extensivamente metabolizadas pelo citocromo p-450 3A4 (CYP3A4). A sinvastatina é uma inibidora competitiva específica da HMG-CoA redutase, enquanto que a atorvastatina destaca-se por causar inibição duradoura da enzima<sup>16</sup>.

Pacientes com doença arterial coronariana que são submetidos à intervenção coronariana percutânea (ICP), freqüentemente estão recebendo de maneira combinada ácido acetil-salicílico (AAS), clopidogrel e estatinas. Porém, tanto o clopidogrel quanto a maioria das estatinas necessitam de ativação hepática através do citocromo p-450, o que pode diminuir a atividade do clopidogrel, limitando sua eficácia e podendo apresentar um significativo impacto clínico<sup>17</sup>.

## Métodos

Neste estudo avaliamos a interação medicamentosa entre sinvastatina ou atorvastatina e o clopidogrel, e comparamos a um grupo controle, sem uso de estatinas. O objetivo principal do estudo era avaliar se: 1) a ativação e agregação plaquetárias diminuem com a administração do clopidogrel; 2) ocorre redução da ação do clopidogrel sobre a ativação

e agregação plaquetárias, quando associado à atorvastatina ou à sinvastatina.

Dessa forma, avaliamos a ativação e agregação plaquetária de três grupos de pacientes com angina estável submetidos à ICP com colocação de “stent” convencional.

Trata-se de um estudo prospectivo que incluiu pacientes com angina estável em uso prévio de sinvastatina ou atorvastatina, ou nenhuma estatina, e que tiveram indicação prévia, eletiva, de acordo com as rotinas do Serviço de Hemodinâmica, de realização de ICP. O protocolo de estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa e todos os pacientes assinaram o consentimento informado antes de serem incluídos no estudo.

Todos os pacientes já faziam uso crônico de AAS (100 a 200 mg/dia). Imediatamente antes da realização da ICP foi administrada uma dose de 300 mg de clopidogrel, seguida de 75 mg/dia. Os pacientes foram divididos da seguinte maneira: pacientes que utilizam atorvastatina (10 a 40 mg/dia); pacientes que utilizam sinvastatina (10 a 40 mg/dia); e, pacientes que não utilizam qualquer tipo de estatina (grupo controle).

## Cálculo do tamanho amostral

Foram incluídos 83 pacientes no total, sendo 8 pacientes do grupo controle, 37 pacientes do grupo atorvastatina e 38 do grupo sinvastatina. Baseado em um erro alpha de 0,01 e utilizando um poder de 0,9 para os desfechos primários, calculamos o número de indivíduos necessários para o estudo em aproximadamente 25 em cada um dos grupos utilizando estatinas, de acordo estudos prévios<sup>4,5,7,17</sup> que avaliaram a interação entre estatinas e clopidogrel.

## Critérios de inclusão

- Homens e mulheres adultos com idade entre 40 e 80 anos que serão submetidos à ICP com colocação de “stent” convencional.
- História de angina estável.
- Pacientes que não recebem qualquer tipo de estatina (grupo controle), ou que fazem uso de atorvastatina (grupo atorvastatina) ou sinvastatina (grupo sinvastatina) por mais de 30 dias.
- Termo de consentimento assinado.

## Critérios de exclusão

- Gravidez.
- Doença valvar significativa.
- História de angina instável ou infarto agudo do miocárdio na ocasião e nos últimos 3 meses.
- Anormalidade no eletrocardiograma que indique a possibilidade de SCA (supra ou infra-desnivelamento do segmento ST).
- História de doença inflamatória crônica ou aguda.
- História de cânceres.
- História de doença que curse com hipercoagulabilidade ou coagulopatia.
- Utilização de “stent” recobertos com drogas.

- i. Uso de inibidores da glicoproteína (GP) IIb/IIIa concomitante.

### Protocolo experimental

Após a seleção dos pacientes para o estudo, duas coletas de sangue venoso foram realizadas. Foram colhidos 10 ml de sangue no momento da internação, antes da administração do clopidogrel. Outros 10 ml de sangue, foram coletados 24 horas após a administração do medicamento e a realização da ICP. Todos os pacientes receberam clopidogrel na dose de 300 mg e heparina não-fractionada 5.000 UI via endovenosa, ambos no momento na ICP. As punções foram feitas com os cuidados específicos para não estimular a atividade plaquetária. Com essas coletas, foi analisado o estado de ativação plaquetária pelas medidas do número de plaquetas e níveis de P-selectina e GP IIb/IIIa (com e sem estímulo com ADP) através da citometria de fluxo. Os resultados foram analisados antes e após a ICP e a administração de clopidogrel.

### Citometria de fluxo

Medidas da expressão do CD41 (complexo  $\alpha_{IIb} \beta_3$ ) e do CD62P (GMP-140) em plaquetas foram realizadas por citometria de fluxo. O CD41 é o anticorpo monoclonal que reage com a glicoproteína IIb complexada à glicoproteína IIIa. Imediatamente após a coleta, amostras de sangue total foram diluídas e incubadas com concentrações saturantes de anticorpo monoclonal (mAb) CD41 anti-humano conjugado com isotiocinato de fluoresceína (FITC) e CD62P mAb anti-humano conjugado com ficoeritrina (PE). O CD41 mAb anti-humano é produzido a partir do clone P2, Immunotech (hibridoma SP2/0-Ag.14 de mieloma X Balb/C de células do baço) e reage com as subunidades  $\alpha_{IIb}$  e  $\beta_3$  em um complexo inibidor da agregação plaquetária induzida por ADP, trombina e colágeno. O CD62P mAb anti-humano é produzido a partir do clone CLB-thromb/6, Immunotech (hibridoma SP2/0 x Ag 1.4 x Balb/c x Aj de células de baço) e reconhece a GMP-140 expressa em plaquetas ativadas. Como controle foram utilizadas anti-immunoglobulinas  $G_1$  (Immunotech) conjugadas com FITC e com PE para ajuste da ligação não específica do anticorpo. Para avaliação da reatividade plaquetária, alíquotas de sangue total foram incubadas a temperatura ambiente por 15 min com 1 mmol/l de ADP. A incubação com os anticorpos foi realizada por 20 minutos a 4°C e as amostras foram analisadas pelo citômetro de fluxo Coulter Electronics. A fluorescência da fluoresceína foi detectada utilizando um filtro de 530/30 nm e a da ficoeritrina foi detectada com um filtro de 585/42 nm.

### Análise estatística

A análise descritiva da população em estudo inclui valores referentes à mediana e seus respectivos desvios padrões para cada variável clínica analisada. A comparação entre as variáveis basais categóricas foi realizada por teste  $\chi^2$ , e variáveis contínuas por teste *t* de Student.

Para avaliar o padrão das amostras comparadas foi utilizado o Teste de Kolmogorov-Smirnov. A análise estatística das variáveis que expressam número de plaquetas, P-selectina e GP IIb/IIIa foi calculada através de Teste dos sinais de Wilcoxon

quando realizadas comparações dentre o mesmo grupo selecionado em momentos pré e pós-ICP. Em comparações entre grupos distintos no momento pré ou pós-ICP, foi aplicado o Teste de Kruskal-Wallis, e quando observada diferença estatística, utilizou-se o Teste de Dunn para discriminar as diferenças. Para todos os cálculos, foram considerados valores estatisticamente significativos quando  $p < 0,05$ . A análise foi realizada usando-se o software SPSS V. 10.0.

### A) Variáveis específicas

- *Clínicas* - idade, sexo, fatores de risco para aterosclerose (história familiar, hipercolesterolemia, hipertensão, tabagismo), e uso de outros medicamentos que possam interferir com o metabolismo hepático do clopidogrel (diltiazem, dexametasona e fenitoína).
- *Laboratoriais* - número de plaquetas (plaquetas/mm<sup>3</sup> [normal entre 150.000 e 500.000 plaquetas/mm<sup>3</sup>], níveis de P-selectina e GP IIb/IIIa (sem e com ADP).

### B) Desfechos

Valores do número de plaquetas, níveis de P-selectina e GP IIb/IIIa (sem e com ADP).

### Limitações

Devido à pequena amostragem de pacientes, não foi possível analisar os desfechos clínicos, embora o objetivo inicial deste estudo seja mais mecanístico do que análise clínica. Além disso, analisamos a relação da associação de clopidogrel apenas com sinvastatina e atorvastatina, não devendo-se inferir que não haja efeito de inibição da ação do clopidogrel com outros tipos de estatinas.

## Resultados

As características clínicas da população estudada encontram-se na Tabela 1. Um paciente do grupo controle, 4 pacientes do grupo sinvastatina e três pacientes do grupo atorvastatina faziam uso de diltiazem, medicamento que pode produzir interação farmacológica com o clopidogrel. Diferenças foram observadas na incidência de infarto agudo do miocárdio prévio, dislipidemia e hipertensão arterial sistêmica, provavelmente devido ao número menor de indivíduos incluídos no grupo controle, e porque pacientes com outros fatores de risco ou história de doença aterosclerótica manifesta têm indicação de atingir metas mais rigorosas de controle lipídico, o que impõe maior indicação ao uso de estatinas nesses pacientes.

A Tabela 2 mostra a contagem do número absoluto de plaquetas antes e após a ICP, sendo analisadas diferenças dentro de cada um dos grupos estudados, observando-se de maneira geral redução significativa após a administração de clopidogrel.

A comparação dos resultados dos parâmetros P-selectina e GP IIb/IIIa antes e após ICP pode ser visualizada na Tabela 3, Figuras 1 e 2.

Com o intuito de avaliar o potencial de ativação das plaquetas tanto após as coletas de sangue e sua manipulação,

amostras de plaquetas foram estimuladas com ADP em experimentos adicionais. Utilizando-se como exemplo o grupo de pacientes em uso de atorvastatina, descrevemos na Tabela 4 o controle das amostras empregadas no estudo, mostrando que a manipulação na coleta não ativou as plaquetas, pois o ADP induziu alterações significativas para a variável P-selectina. Conseqüentemente, também observamos que após a administração do clopidogrel, na coleta realizada após a ICP, houve redução dos valores da P-selectina, antes e após o estímulo com ADP, se comparados aos resultados pré-ICP, sem clopidogrel, o que evidencia que o clopidogrel minimizou

os efeitos estimulatórios do ADP sobre a P-selectina.

## Discussão

Em nosso estudo, observamos que pacientes que fizeram uso tanto de sinvastatina como de atorvastatina, ao serem introduzidos clopidogrel não tiveram seu efeito antiplaquetário alterado pelo uso da medicação. Isto é, não houve interferências entre essas duas estatinas e a inibição plaquetária. Observou-se redução significativa no nível de P-selectina plaquetária nos grupos atorvastatina e sinvastatina após a realização de ICP e administração de clopidogrel, o que mostra a efetividade da droga mesmo em pacientes em uso de estatinas. O grupo controle apresentou aumento no nível de P-selectina após ICP, provavelmente devido ao pequeno número de pacientes e ao elevado desvio padrão observado na segunda coleta desse grupo. Diferente de outros estudos, o nosso avaliou a função plaquetária por meio de dois marcadores plaquetários concomitantemente (GP IIb/IIIa e P-selectina).

Outros estudos analisaram a real existência de interação farmacológica do clopidogrel com as estatinas, principalmente aquelas metabolizadas pelo citocromo P450 (CYP) 3A4, como a sinvastatina e atorvastatina<sup>4,7,18-22</sup>.

Lau e cols.<sup>4</sup> analisaram pacientes que foram submetidos à ICP e avaliaram a agregação plaquetária 24 horas e 6 a 8 dias após a administração do clopidogrel. Observaram diminuição da ação antiplaquetária do clopidogrel quando administrado com atorvastatina de uma maneira dose dependente, em comparação com a pravastatina, uma estatina hidrofílica, não metabolizada pelo CYP3A4. Uma das explicações para esses resultados pode ser pelo fato de os autores terem medido a agregação plaquetária por meio de análise à beira do leito, obtendo indiretamente a agregação plaquetária enquanto outros estudos utilizaram técnicas de agregação por transmissão ótica, citometria de fluxo ou combinações de ensaios que medem a agregação plaquetária<sup>4</sup>.

O estudo prospectivo INTERACTION ("The Interaction of Atorvastatin and Clopidogrel Study") estudou pacientes que faziam uso de atorvastatina, de nenhuma estatina ou de outras estatinas, submetidos à colocação de "stent" coronariano<sup>7</sup>. Esses pacientes receberam uma dose de ataque de 300 mg de clopidogrel imediatamente antes da ICP. Não foram observadas diferenças na inibição plaquetária 4 e 24 horas após a administração de clopidogrel, independente do uso de diferentes estatinas, por técnicas de agregação já bem definidas como a citometria de fluxo e agregação por transmissão ótica<sup>7</sup>.

**Tabela 1 - Características clínicas da população estudada**

	CT (n = 8)	Atorv (n = 37)	Sinv (n = 38)	p
Idade (anos)	58 ± 11	64 ± 10	62 ± 10	0,3
Homens (%)	78	56	65	0,4
Índice de massa corpórea (kg/m <sup>2</sup> )	29 ± 5	29 ± 5	28 ± 5	0,3
Tabagismo ativo (%)	13	14	13	0,8
História familiar positiva (%)	38	53	55	0,7
AVC prévio (%)	0	14	13	0,3
Diabete (%)	25	30	33	0,9
IM prévio (%)	13	62	51	0,03
Dislipidemia (%)	38	92	100	< 0,001
Hipertensão arterial (%)	63	92	97	0,02

AVC - acidente vascular cerebral; IM - infarto do miocárdio; CT - grupo controle; Atorv - grupo em uso de atorvastatina; Sinv - grupo em uso de sinvastatina.

**Tabela 2 - Concentração de plaquetas (plaquetas/mm<sup>3</sup> de sangue) antes e após intervenção coronariana percutânea**

	CT (n = 7)	Atorv (n = 31)	Sinv (n = 30)
Pré-ICP	209.000 ± 53.435	228.451 ± 46.457	241.363 ± 70.493
Pós-ICP	184.428 ± 29.211	209.774 ± 40.778	221.818 ± 68.673
p	0,04	0,006	0,001

CT - grupo controle; Atorv - grupo em uso de atorvastatina; Sinv - grupo em uso de sinvastatina.

**Tabela 3 - Resultados dos parâmetros P-selectina (CD62p) e glicoproteína IIb/IIIa (CD41) antes e após intervenção coronariana percutânea para os grupos controle, em uso de atorvastatina e em uso de sinvastatina**

	Pré-ICP			Pós-ICP		
	CT (n = 7)	Atorv (n = 31)	Sinv (n = 30)	CT (n = 7)	Atorv (n = 31)	Sinv (n = 30)
P-selectina	14,23 ± 7,52	11,45 ± 8,83	7,65 ± 7,09 <sub>i</sub>	21,49 ± 23,82	4,37 ± 2,71*	4,82 ± 4,47*
GP IIb/IIIa	98,97 ± 0,43	98,79 ± 1,25	99,21 ± 0,40	99,37 ± 0,29	98,50 ± 1,47	98,92 ± 0,88

ICP - intervenção coronária percutânea; CT - controle; Atorv - atorvastatina; Sinv - sinvastatina; GP - glicoproteína. \* = p < 0,01 vs Pré-ICP, intra-grupo; <sub>i</sub> = p < 0,05 vs CT, pré-ICP.

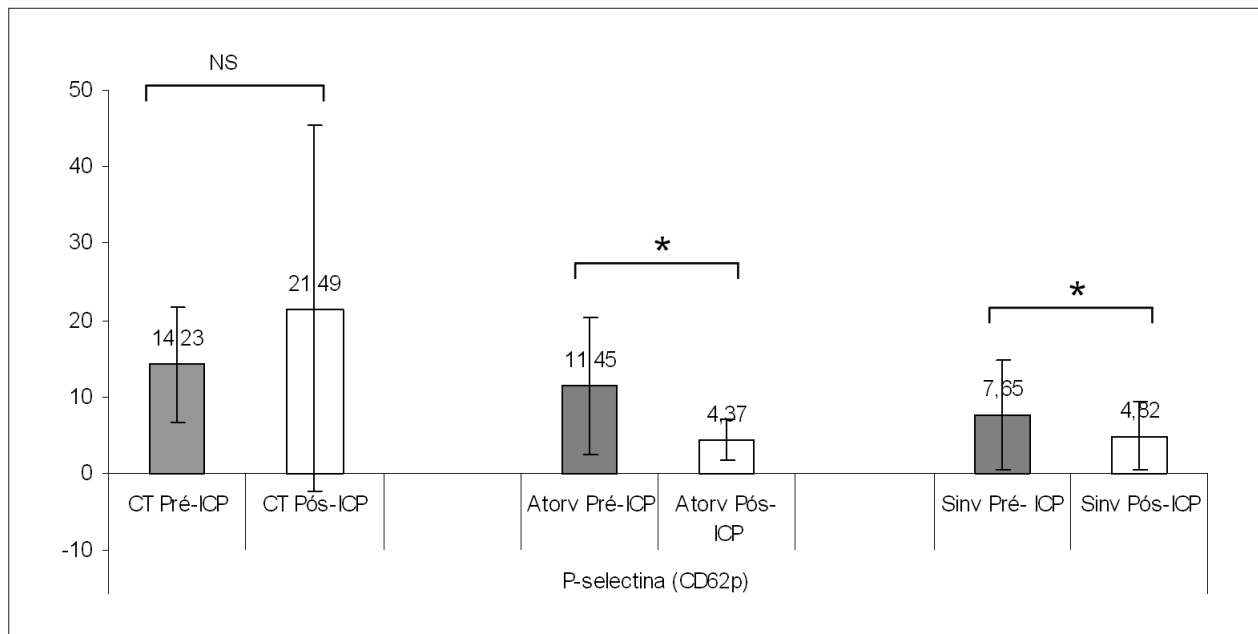


Fig. 1 - Comparação dos parâmetros P-selectina (CD62p) antes e após intervenção coronariana percutânea para os grupos controle, em uso de atorvastatina e em uso de simvastatina. ICP - intervenção coronariana percutânea; CT - controle; Atorv - atorvastatina; Sinv - simvastatina. \* =  $p < 0.01$  vs Pré-ICP, intra-grupo; NS - não significativo.

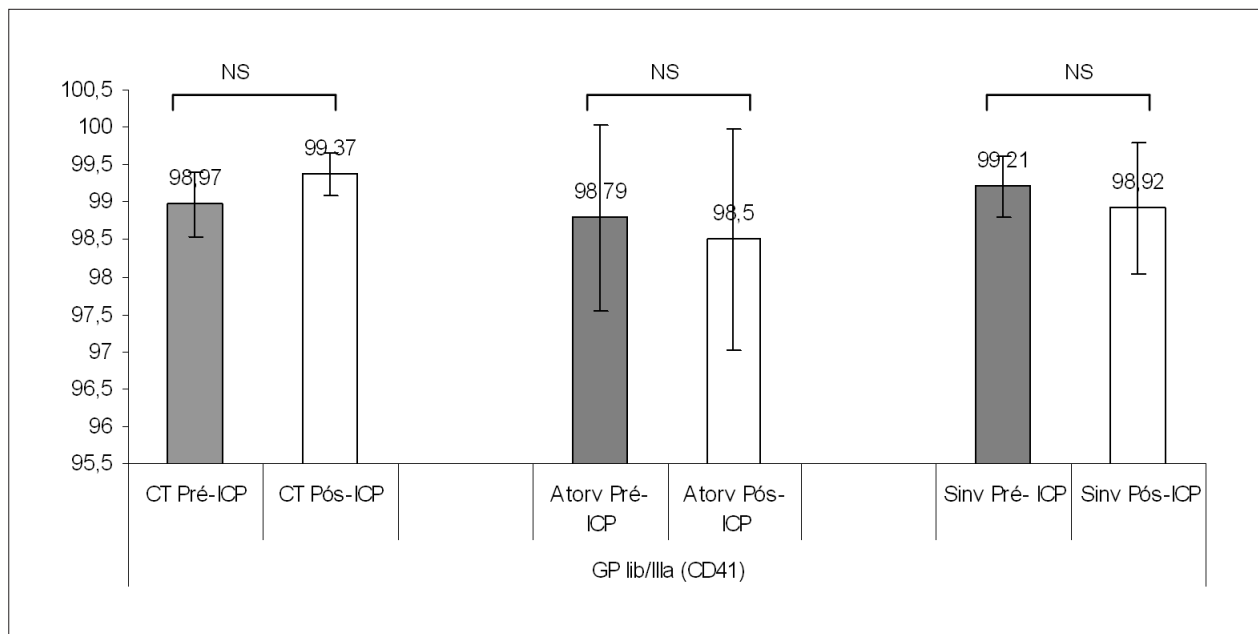


Fig. 2 - Comparação dos parâmetros glicoproteína IIb/IIIa (CD41) antes e após intervenção coronariana percutânea para os grupos controle, em uso de atorvastatina e em uso de simvastatina. ICP - intervenção coronariana percutânea; CT - controle; Atorv - atorvastatina; Sinv - simvastatina; GP - glicoproteína. NS - não significativo.

Trenk e cols.<sup>18</sup> realizaram análise retrospectiva envolvendo o estudo EXCELSIOR ("Impact of the degree of peri-interventional platelet inhibition after loading with clopidogrel on early clinical outcome of elective coronary stent placement"). Foram avaliados pacientes com doença coronariana sintomática submetidos à ICP eletiva e compararam estatinas metabolizadas pelo CYP3A4 com um grupo que não utilizava estatina. Foram analisados os

efeitos antiplaquetários da administração da dose de ataque de 600 mg de clopidogrel nesses pacientes. Não foram observadas reduções na ação antiplaquetária do clopidogrel quando associado com simvastatina ou atorvastatina, também não foram observadas diferenças nos desfechos clínicos dos pacientes após ICP<sup>18</sup>. Subanálises de outros estudos como PROVE-IT TIMI 22 e CHARISMA-Trial também não mostraram diferenças em eventos clínicos em pacientes

**Tabela 4 - Resultado das amostras de plaquetas antes e após estímulo com ADP e antes e após intervenção coronariana percutânea, para o grupo de pacientes em uso de atorvastatina**

	Pré-ICP		Pós-ICP	
	Sem ADP	Com ADP	Sem ADP	Com ADP
P-selectina (n = 31)	11,45 ± 8,83	73,10 ± 14,59	4,37 ± 2,71*	52,63 ± 19,50 <sub>i</sub>
GP IIb/IIIa (n = 31)	98,79 ± 1,25	98,93 ± 0,48	98,50 ± 1,47	98,90 ± 0,58

ICP - intervenção coronariana percutânea; GP - glicoproteína. \*= $p < 0,001$  vs Pré-ICP, intra-grupo (sem ADP); <sub>i</sub>= $p < 0,001$  vs Pré-ICP, intra grupo (com ADP).

que utilizaram diferentes tipos de estatinas (atorvastatina, pravastatina, lovastatina e sinvastatina)<sup>23,24</sup>.

Nós tivemos interesse em estudar a sinvastatina e atorvastatina por serem largamente utilizadas na prática médica no país e por ambas serem metabolizadas pelo CYP3A4, sendo a sinvastatina inibidora competitiva específica da HMG-CoA redutase, enquanto que a atorvastatina destaca-se por causar inibição duradoura da enzima<sup>16</sup>.

Especula-se que as estatinas possuam efeitos pleiotrópicos<sup>25-27</sup> interessantes no manuseio de pacientes coronariopatas além da redução dos níveis de colesterol. Dois desses supostos efeitos ainda em estudo incluem: 1) um papel anti-inflamatório, que resulta em estabilização da placa aterosclerótica e redução de mediadores inflamatórios (citocinas e moléculas de adesão solúveis); e 2) diminuição da atividade plaquetária<sup>25-27</sup>. Recentemente efeitos anti-trombóticos e anti-plaquetários referentes ao uso de estatinas têm sido relatados, mostrando inibição da ativação plaquetária em pacientes com hipercolesterolemia após uma a quatro semanas de tratamento. No entanto, isso ainda está em via inicial de estudos, e é provavelmente associado à ligação entre plaquetas e LDL-oxidado<sup>28</sup>.

Interessantemente os achados desse estudo definem claramente que estas estatinas não afetaram os marcadores de ativação e agregação plaquetários na administração de clopidogrel. Especificamente não foram observadas mudanças significativas na expressão da GP IIb/IIIa, após o estímulo com ADP, antes (sem clopidogrel) ou após a ICP (com clopidogrel), sugerindo que esses dois estímulos (químico com o ADP e mecânico com a ICP) não agem na expressão de GPIIb/IIIa plaquetária.

Nossos achados reforçam a importância do uso

concomitante de estatinas e clopidogrel em pacientes que serão submetidos à ICP eletiva pelas vantagens que cada um desses fármacos apresenta neste cenário. Recentemente, a importância do uso de estatinas nos pacientes que vão para a ICP ficou bem demonstrada no estudo ARMIDIA-ACS ("Atorvastatin pretreatment improves outcomes in patients with acute coronary syndromes undergoing early percutaneous coronary intervention") em que o pré-tratamento com altas doses de atorvastatina leva a desfechos clínicos favoráveis em pacientes com síndrome coronariana aguda de alto risco<sup>29</sup>.

## Conclusão

Baseado nos resultados deste estudo, podemos concluir que a ativação plaquetária de fato diminuiu com a administração do clopidogrel. Além disso, observamos que o clopidogrel não tem seu efeito antiplaquetário reduzido na presença de estatinas metabolizadas pelo citocromo P450 (CYP) 3A4, como a sinvastatina e a atorvastatina.

## Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

## Fontes de Financiamento

O presente estudo foi financiado pela FAPESP.

## Vinculação Acadêmica

Este artigo é parte de tese de iniciação científica de Leila Fernandes Araújo pelo Instituto do Coração (INCOR) - HCFMUSP.

## Referências

- CAPRIE Steering Committee. A randomized, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk for ischemic events (CAPRIE). *Lancet*. 1996; 348 (9038): 1329-39.
- Bertrand ME, Rupprecht HJ, Urban P, Gershlick AH, Classics Investigators. 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 (6): 624-9.
- Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK, Clopidogrel in Unstable Angina Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-elevation. *N Engl J Med*. 2001; 345 (7): 494-502.
- Lau WC, Waskell LA, Watkins PB, Neer CJ, Horowitz K, Hopp AS, et al. Atorvastatin reduces the ability of clopidogrel to inhibit platelet aggregation: a new drug-drug interaction. *Circulation*. 2003; 107 (1): 32-7.
- Neubauer H, Gunesdogan B, Hanefeld C, Spiecker M, Mügge A. Lipophilic statins interfere with the inhibitory effects of clopidogrel on platelet function - a flow cytometry study. *Eur Heart J*. 2003; 24 (19): 1744-9.
- Hochholzer W, Trenk D, Frundi D, Blanke P, Fischer B, Andris K, et al. No impact of statins metabolized by CYP3A4 on the antiplatelet effect and

- the clinical outcome after a 600 mg loading dose of clopidogrel in patients undergoing elective coronary angiography [abstract]. *Eur Heart J*. 2005; 26 (Suppl): 483.
7. Serebruanu VL, Midei MG, Malinin AI, Oshrine BR, Lowry DR, Sane DC, et al. Absence of interaction between atorvastatin or other statins and clopidogrel: results from the interaction study. *Arch Intern Med*. 2004; 164 (18): 2051-7.
  8. Savi P, Herbert JM, Pflieger AM, Dol F, Delebassee D, Combalbert J, et al. Importance of hepatic metabolism in the antiaggregating activity of the thienopyridine clopidogrel. *Biochem Pharmacol*. 1992; 44 (3): 527-32.
  9. Savi P, Combalbert J, Gaich C, Rouchom MC, Maffrand JP, Berger Y, et al. The antiaggregating activity of clopidogrel is due to a metabolic activation by the hepatic cytochrome P450-1A. *Thromb Haemost*. 1994; 72 (2): 313-7.
  10. Savi P, Pereillo JM, Uzabiaga MF, Combalbert J, Picard C, Maffrand JP, et al. Identification and biological activity of the active metabolite of clopidogrel. *Thromb Haemost*. 2000; 84 (5): 891-6.
  11. Geiger J, Brich J, Honig-Liedl P, Eigenthaler M, Schanzenbächer P, Herbert JM, et al. Specific impairment of human platelet P2Y<sub>1</sub>(ac) ADP receptor-mediated signaling by the antiplatelet drug clopidogrel. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999; 19 (8): 2007-11.
  12. Nicolau JC, Costa OC. Terapêutica antiplaquetária com ênfase nos bloqueadores no complexo glicoprotéico IIb/IIIa. In: Nicolau JC, Neto JAM. Síndromes isquêmicas miocárdicas instáveis. São Paulo: Editora Atheneu; 2001. p. 277-92.
  13. Tchong JE, Campbell ME. Platelet inhibition strategies in percutaneous coronary intervention: competition or cooperation? *J Am Coll Cardiol*. 2003; 42 (7): 1196-8.
  14. Osamah H, Mira R, Sorina S, Shlomo K, Michael A. Reduced platelet aggregation after fluvastatin therapy is associated with altered platelet lipid composition and drug binding to the platelets. *Br J Clin Pharmacol*. 1997; 44 (1): 77-83.
  15. Rosenson RS, Tangney CC. Antiatherothrombotic properties of statins: implications for cardiovascular event reduction. *JAMA*. 1998; 279 (20): 1643-50.
  16. Rang HP, Dale MM, Ritter JM. Aterosclerose e metabolismo de lipoproteínas. In: Rang HP, Dale MM, Ritter JM. *Farmacologia*. 4a ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan; 2001. p. 247-54.
  17. Muller I, Besta F, Schulz C, Li Z, Massberg S, Gawaz M. Effects of statins on platelet inhibition by a high loading dose of clopidogrel. *Circulation*. 2003; 108 (18): 2195-7.
  18. Trenk D, Hochholzer W, Frundi D, Stratz C, Valina CM, Bestehorn HP, et al. Impact cytochrome P450 3A4-metabolized statins on the antiplatelet effect of a 600 mg loading dose clopidogrel and on clinical outcome in patients undergoing elective coronary stent placement. *Thromb Haemost*. 2008; 99 (1): 174-81.
  19. Liao JK. Effects of statins on 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme-A reductase inhibition beyond low-density lipoprotein cholesterol. *Am J Cardiol*. 2005; 96 (5A): 24F-33F.
  20. Serrano CV Jr, Yoshida VM, Venturinelli ML, D'Amico E, Monterio HP, Ramires JA, et al. Effect of simvastatin on monocyte adhesion molecule expression in patients with hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2001; 157 (2): 505-12.
  21. Serrano CV Jr, Ascer E, Nicolau JC, Ramires JAF. The effect of atorvastatin on proinflammatory mediators and endothelial adhesion molecule expression. *Eur Heart J*. 2001; 22: 646.
  22. Jneid H, Bhatt DL, Corti R, Badimon JJ, Fuster V, Francis GS. Aspirin and clopidogrel in acute coronary syndromes: therapeutic insights from the CURE study. *Arch Intern Med*. 2003; 163 (10): 1145-53.
  23. Lotfi A, Schweiger MJ, Giugliano GR, Murphy SA, Cannon CP. High-dose atorvastatin does not negatively influence clinical outcomes among clopidogrel treated acute coronary syndrome patients. A Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 (PROVE IT-TIMI 22) analysis. *Am Heart J*. 2008; 155 (5): 954-8.
  24. Saw J, Brennan DM, Steinhubl SR, Bhatt DL, Mak KH, Fox K, et al. Lack of evidence of a clopidogrel-statin interaction in the CHARISMA Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 50 (4): 291-5.
  25. Mehta SR, Yusuf S. Clopidogrel in unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) Study Investigators. The Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) trial programme; rationale, design and baseline characteristics including a meta-analysis of the effects of thienopyridines in vascular disease. *Eur Heart J*. 2000; 21 (24): 2033-41.
  26. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, Califf RM, Cheitlin MD, Hochman JS, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2002; 40 (7): 1366-74.
  27. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJG, Bertrand ME, Lewis BC, Natarajan MK, et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet*. 2001; 358 (9281): 527-33.
  28. Patti G, Pasceri V, Colonna G, Miglionico M, Fischetti D, Sardella G, et al. Atorvastatin pretreatment improves outcomes in patients with acute coronary syndromes undergoing early percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 49 (12): 1272-8.
  29. Shaw SM, Fildes JE, Yonan N, Williams SG. Pleiotropic effects and cholesterol-lowering therapy. *Cardiology*. 2009; 112 (1): 4-12.