

Alta Reatividade Plaquetária Durante Tratamento é Preditora de Eventos Cardíacos em Pacientes com Stents Farmacológicos

High On-Treatment Platelet Reactivity Predicts Cardiac Events in Patients with Drug-Eluting Stents

Aline Sterque Villacorta¹, Humberto Villacorta Junior¹, Marcos J. S. Batista², Renato Villela Gomes², Luiz Augusto Macedo², Bruno Helmuth², Evandro Tinoco Mesquita¹

Universidade Federal Fluminense, Programa de Pós-Graduação em Ciências Cardiovasculares¹, Niterói, RJ; Casa de Saúde São José², Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Resumo

Fundamento: O papel dos testes de reatividade plaquetária (RP) na predição de eventos em longo prazo em pacientes latino-americanos tratados com stents farmacológicos (SF) não foi estabelecido.

Objetivos: Analisar o papel dos testes de RP na predição de eventos após a implantação de SF.

Métodos: De maio de 2006 a janeiro de 2008, foram incluídos 209 pacientes brasileiros que se submeteram a tratamento eletivo com SF. A RP foi avaliada 12 a 18 horas após o procedimento, por agregometria de transmitância de luz com 5 μ M de ADP. Os pacientes foram acompanhados prospectivamente por até 4,8 anos. Dezesete (8%) dos indivíduos foram perdidos durante o acompanhamento e a coorte final foi composta de 192 pacientes. A curva ROC foi utilizada para determinar o melhor ponto de corte de 5 μ M de ADP para prever eventos. O endpoint primário foi uma combinação de morte cardiovascular, infarto agudo do miocárdio, trombose definitiva de stent, e revascularização de artéria alvo. Modelos de risco proporcional de Cox foram utilizados para determinar as variáveis independentemente associadas com o tempo até o primeiro evento.

Resultados: O melhor ponto de corte de 5 μ M de ADP foi de 33%. Cento e sete (55,7%) pacientes apresentaram 5mM de ADP \geq 33%. A taxa de sobrevivência livre de eventos em 1.800 dias foi de 55% contra 70% para os indivíduos com ADP5 acima e abaixo desse ponto de corte, respectivamente ($p = 0,001$). Preditores de tempo independentes para o primeiro evento foram tabagismo atual (HR 3,49, IC95%: 1,76-6,9, $p = 0,0003$), ADP 5mM \geq 33% (HR 1,95, IC95%: 1,09-3,51, $p = 0,025$) e idade (HR 1,03 IC 95%: 1,0-1,06, $p = 0,041$).

Conclusões: Neste estudo, 55,7% dos pacientes apresentaram alta reatividade plaquetária durante tratamento. 5 μ M de ADP \geq 33% foi um preditor independente de eventos em longo prazo (Arq Bras Cardiol. 2013;100(3):221-228).

Palavras-chave: Agregação Plaquetária, Angioplastia Transluminal Percutânea Coronária, Trombose Coronária, Stents Farmacológicos.

Abstract

Background: The role of platelet reactivity (PR) tests in the prediction of long-term events in Latin-American patients treated with drug-eluting stents (DES) has not been established.

Objectives: To assess the role of PR tests in the prediction of events after DES implantation.

Methods: From May 2006 through January 2008, 209 Brazilian patients who underwent elective treatment with DES were included. PR was assessed 12 to 18h after the procedure by light transmittance aggregometry with 5 μ M of ADP. Patients were prospectively followed for up to 4.8 years. Seventeen (8%) individuals were lost to follow-up and the final cohort comprised 192 patients. Receiver operating curve (ROC) was used to determine the best 5 μ M of ADP cutoff to predict events. The primary endpoint was a combination of cardiovascular death, acute myocardial infarction, definite stent thrombosis, and target-artery revascularization. Cox proportional hazard models were used to determine the variables independently associated with the time to the first event.

Results: The best ADP 5 μ M cutoff was 33%. One hundred and seven (55.7%) patients had ADP 5 μ M \geq 33%. Event-free survival rate at 1,800 days was 55% vs. 70% for individuals with ADP5 above and below such cutoff, respectively ($p=0.001$). Independent predictors of time to first event were current smoking (HR 3.49; 95% CI 1.76-6.9; $p=0.0003$), ADP 5 μ M \geq 33% (HR 1.95; 95% CI 1.09-3.51; $p=0.025$) and age (HR 1.03; 95% CI 1.0-1.06; $p=0.041$).

Conclusions: In this study, 55.7% of the patients had high on-treatment platelet reactivity. ADP 5 μ M \geq 33% was an independent predictor of long-term events (Arq Bras Cardiol. 2013;100(3):221-228).

Keywords: Platelet Aggregation; Angioplasty, Balloon, Coronary; Coronary Thrombosis; Drug-Eluting Stents.

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

Correspondência: Humberto Villacorta Junior •

R. Visconde de Silva, 154/402, Humaitá, CEP 22271-090, Rio de Janeiro, RJ – Brasil

E-mail: hvillacorta@cardiol.br, huvillacorta@globo.com

Artigo recebido em 20/06/12, revisado em 26/08/12, aceito em 29/10/12.

DOI: 10.5935/abc.20130044

Abreviaturas

ADP = adenosina difosfato
AUC = área sob a curva
SF = stents farmacológicos
ARP = alta reatividade plaquetária no tratamento
ICP = intervenção coronária percutânea
TRP = testes de reatividade de plaquetas
ROC = receiver operating curve

Introdução

Em pacientes tratados com stents farmacológicos (SF), a dupla terapia antiplaquetária é obrigatória e tratamento com clopidogrel e aspirina tem sido o procedimento mais utilizado na prática clínica¹. No entanto, muitos indivíduos respondem mal ao clopidogrel quando avaliados por testes de reatividade plaquetária (TRP)²⁻⁴. Uma série de estudos tem demonstrado uma associação entre a reatividade plaquetária no tratamento em um único momento durante a terapia com clopidogrel e o risco de eventos cardíacos em pacientes caucasianos que foram submetidos à intervenção coronária percutânea (ICP)⁵⁻¹⁰. No entanto, o papel desses testes em pacientes latino-americanos tratados com SF não está claro. Essa é uma questão importante, pois a resposta ao clopidogrel pode ser influenciada por fatores genéticos, tais como polimorfismos P450¹¹⁻¹⁵ e a distribuição destes polimorfismos genéticos pode ser diferentes entre os grupos étnicos. Por exemplo, o CYP2C19*2 com perda de função é comum em diversas populações e ocorre em 24% dos indivíduos caucasianos. No entanto, a frequência desse alelo é um pouco menor em mexicanos-americanos (18%), maior em afro-americanos (33%), e significativamente maior em populações asiáticas (51%)¹⁶⁻¹⁸. Além disso, a força do efeito do CYP2C19*2 na resposta ao clopidogrel pode depender de outros fatores, tais como herança genética ou exposições ambientais, que podem diferir entre as etnias. Dessa forma, os TRP podem ter desempenhos diferentes de acordo com a origem étnica.

Neste estudo, buscou-se avaliar o papel da reatividade plaquetária durante o tratamento medida pela agregometria óptica na previsão de longo prazo de eventos cardiovasculares em pacientes brasileiros tratados com SF.

Métodos

População de pacientes e desenho do estudo

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética Médica do nosso hospital e segue a Declaração de Helsinki. Todos os pacientes forneceram consentimento informado por escrito. O estudo foi financiado pela nossa instituição.

Esse foi um estudo de coorte observacional, prospectivo. De maio de 2006 a janeiro de 2008, foram prospectivamente incluídos 209 pacientes brasileiros consecutivos que foram submetidos à ICP eletiva com implante de SF em um hospital cardiológico. A média de idade foi de $67 \pm 10,4$ anos e 142 (74%) eram do sexo masculino. Todos os pacientes apresentavam doença arterial coronária estável. A indicação de ICP foi deixada a critério do médico assistente. Dados

clínicos basais foram coletados imediatamente antes da intervenção. Antes da ICP, os pacientes foram tratados com clopidogrel de acordo com nosso protocolo institucional. Pacientes virgens de clopidogrel foram tratados com uma dose de ataque de 600 mg, duas horas antes do procedimento. Os pacientes que já estavam usando clopidogrel por pelo menos cinco dias não receberam a dose de ataque. O tipo do stent foi o Cypher em 117 (56%) pacientes, Taxus em 86 (41%), Endeavour em 10 (4,7%), e outros em seis (2,8%) indivíduos.

A reatividade plaquetária foi avaliada em um único ponto no tempo em todos os pacientes, de 12 a 18 horas após a ICP através de agregometria por transmissão de luz com $5\mu\text{M}$ de ADP. Na alta hospitalar, todos os pacientes estavam em tratamento com aspirina 100 mg e 75 mg de clopidogrel por dia, e foram mantidos com esse tratamento durante pelo menos um ano. Todas as decisões sobre questões terapêuticas foram deixadas a critério do médico assistente.

O acompanhamento foi feito através de entrevistas telefônicas e complementado com informações dos médicos responsáveis e registros hospitalares. Foram coletados dados do estado clínico e sobre o regime medicamentoso, incluindo o uso de clopidogrel. Os pacientes foram acompanhados por até 4,8 anos (média de $2,2 \pm 1,2$ anos). Dezesete (8%) pacientes foram perdidos no acompanhamento e a coorte final foi composta de 192 pacientes.

Análise da função plaquetária

As amostras de sangue (5 tubos com 4,5 mL) foram coletadas de todos os pacientes 12 a 18 horas após a ICP. A função plaquetária foi avaliada através de agregometria por transmissão de luz. Plasma rico em plaquetas foi preparado por centrifugação de amostras de sangue a $250 \times g$ por 10 min. Estudos de agregação foram realizados com um agregômetro Chrono-log óptico (Chrono-log Corporation, EUA) e o AGGRO / LINK software ® 810-CA para Windows. Foram utilizados como agonistas $5\mu\text{M}$ de ADP e ácido araquidônico ($1\mu\text{M}$).

Determinação de endpoints e análise estatística

O endpoint primário foi uma combinação de morte cardiovascular, infarto do miocárdio não-fatal, trombose definitiva de stent e revascularização percutânea da artéria alvo. A trombose definitiva foi considerada como síndrome coronariana aguda com uma angiografia mostrando trombose de stent. De acordo com o tempo de ICP, foi classificada em aguda (≤ 24 h), subaguda (1-30 dias), tardia (1-12 meses) e muito tardia (> 12 meses).

As variáveis categóricas são expressas como frequências e percentuais. As variáveis contínuas foram analisadas para uma distribuição normal com o teste de Kolmogorov-Smirnoff. Variáveis distribuídas normalmente são apresentadas como média \pm desvio padrão. A curva ROC foi utilizada para determinar o ponto de corte ótimo de $5\mu\text{M}$ de ADP para prever eventos. Curvas de sobrevida livre de eventos de Kaplan-Meier foram construídas e o teste log-rank foi utilizado para avaliar as diferenças entre as curvas. Modelos de risco proporcional de Cox foram

usados para determinar as variáveis independentemente associadas com tempo até o primeiro evento. As covariáveis incluídas nessa análise foram: idade, sexo, histórico de hipertensão, histórico de diabetes mellitus, histórico de dislipidemia, tabagismo atual, infarto do miocárdio prévio, revascularização coronária prévia, ICP prévio, aspirina, betabloqueadores, inibidores da enzima de conversão da angiotensina, bloqueadores dos receptores da angiotensina, estatinas, regime periprocedimento com clopidogrel, uso de clopidogrel por mais de um ano após a ICP, stent implantado na artéria descendente anterior (ADA), ICP multiarterial, número de stents implantados, diâmetro mínimo do stent, comprimento total do stent, ácido araquidônico, e $5\mu\text{M}$ de ADP. As variáveis foram selecionadas utilizando-se o método *stepwise forward*. Um valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo. A análise foi realizada utilizando o software estatístico SAS® System, versão 6.11 (SAS Institute, Inc., Cary, Carolina do Norte).

Resultados

O ponto de corte ótimo de $5\mu\text{M}$ ADP, conforme determinado pela análise da curva ROC, foi de 33%, com a área sob a curva (AUC) de 0,58 (intervalo de confiança de 95%, 0,49-0,67). A sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo foram, respectivamente, 66,7%, 48,2%, 31,8% e 80%. Usando esse ponto de corte, a alta reatividade plaquetária (ARP) durante o tratamento estava presente em 107 (55,7%) dos 192 pacientes incluídos na análise. As características basais dos pacientes com ARP em comparação com os pacientes com reatividade plaquetária baixa são mostradas na Tabela 1. Os pacientes com ARP eram mais propensos a ter infarto do miocárdio prévio e foram submetidos mais frequentemente a terapia com betabloqueadores no momento da ICP. A maioria dos pacientes utilizou clopidogrel por mais de um ano após a ICP.

Durante o acompanhamento, 51 (26,5%) pacientes atingiram o endpoint primário. A média de $5\mu\text{M}$ ADP foi superior nesses pacientes, em comparação com aqueles sem endpoints ($37 \pm 13,5$ versus $32,8 \pm 14,1$, $p = 0,06$). Os eventos cardiovasculares observados foram 34 (17,7%) revascularizações percutâneas de artérias alvo, 23 (12%) infartos agudos do miocárdio, 10 (5,2%) mortes por doenças cardiovasculares, e 5 (2,6%) trombozes definitivas de stent. A mediana do tempo até o primeiro evento foi de 371 dias (intervalo interquartil 180-732 dias). Digno de nota, 51% dos eventos ocorreram após um ano de acompanhamento. A trombose aguda do stent foi observada em dois pacientes, subaguda em 1, e muito tardia em dois pacientes (2 e 3,6 anos pós-implantação do stent). Entre estes 5 casos, 3 (60%) resultaram em morte. Todos os pacientes que sofreram trombose do stent estavam recebendo terapia antiplaquetária dupla no momento do evento. Em todos os pacientes, com exceção de um, o $5\mu\text{M}$ ADP estava acima do ponto de corte ideal, indicando ARP. O único paciente com $5\mu\text{M}$ ADP abaixo do ponto de corte sofreu trombose aguda de stent.

As taxas de sobrevida livre de eventos foram menores para fumantes atuais e pacientes com ARP (Figuras 1 e 2). Covariáveis independentemente associadas com o endpoint primário no modelo final de regressão multivariada de Cox foram tabagismo atual, $5\mu\text{M}$ ADP $\geq 33\%$, e idade (Tabela 2).

Discussão

A principal descoberta do presente estudo foi que a ARP medida pela agregometria por transmissão da luz estava independentemente associada com eventos cardiovasculares em pacientes brasileiros com doença arterial coronária estável submetidos a ICP com implante de SF. O ponto de corte ótimo para $5\mu\text{M}$ ADP nessa análise foi de 33%. Nosso estudo é o primeiro a incluir apenas pacientes latino-americanos do Brasil e confirmou que os TRP são úteis na previsão de resultados em longo prazo nesse cenário, como demonstrado com pacientes caucasianos.

A função plaquetária pode ser avaliada por diferentes métodos. A agregometria por transmissão da luz tem sido utilizada por outros autores para tratar o valor desse teste na predição de eventos cardiovasculares após implante de stent coronário⁵⁻⁷. Esses estudos demonstraram que a avaliação da função plaquetária foi capaz de identificar pacientes de alto risco. No entanto, eles forneceram informações apenas depois de 30 dias, 6 meses e 1 ano de acompanhamento. A esse respeito, nosso estudo adiciona informações aos estudos anteriores utilizando agregometria por transmissão de luz, uma vez que fornece dados em acompanhamento de longo prazo, demonstrando que os TRP podem identificar pacientes em risco além de um ano após o implante de SF. Mais recentemente, um novo método utilizado para avaliar a função plaquetária foi introduzido. O Multiplate Analyser é teste laboratorial remoto que tem mostrado ser superior à agregometria convencional por transmissão de luz¹⁹.

Uma comparação direta dos testes de função plaquetária foi relatada em apenas um estudo. O estudo POPULAR⁶ comparou a capacidade de seis TRPs diferentes em prevenir eventos aterotrombóticos em pacientes pré-tratados com clopidogrel submetidos a ICP com implante de stent. Apenas agregometria por transmissão de luz, VerifyNow, e Plateletworks foram significativamente associados com o endpoint primário. O IMPACT-R, Dade PFA colágeno / ADP, e Inovance PFA P2Y não foram capazes de discriminar entre pacientes com e sem eventos em 1 ano de acompanhamento. Digno de nota, embora os três testes anteriores tenham sido capazes de identificar pacientes em risco, a área sob a curva foi modesta (0,63, 0,62, e 0,61, respectivamente). No presente estudo, isso também foi verdade. A área sob a curva para o $5\mu\text{M}$ ADP $> 33\%$ foi de apenas 0,58. Da mesma forma, observou-se um bom valor preditivo negativo, mas baixo valor preditivo positivo, como também foi observado no estudo POPULAR. Uma possível explicação para esse achado é que em todos estes estudos, incluindo o nosso, a função plaquetária foi avaliada em um único momento. De fato, tem sido demonstrado que, em pacientes recebendo clopidogrel, a função plaquetária varia ao longo do tempo e, portanto, as medições seriadas melhoram a precisão desses testes²⁰. Usando o ensaio VerifyNow P2Y12, Campo et al. demonstraram que a reatividade das plaquetas diminuiu do valor basal para um mês em pacientes com clopidogrel, melhorando a área sob a curva

Tabela 1 - Características basais dos pacientes com e sem alta reatividade plaquetária durante o tratamento (5µM ADP ≥ 33%)

Variáveis	5µM ADP ≥ 33% n = 107	5µM ADP < 33% n = 85	Valor de p
Idade (anos)	67,5 ± 11,2	66,9 ± 9,8	0,69
Sexo Masculino	80 (74,7%)	62 (72,9%)	0,77
Hipertensão	81 (75,7%)	58 (68,2%)	0,25
Diabetes mellitus	34 (32,4%)	21 (24,7%)	0,24
Dislipidemia	78 (72,9%)	60 (70,6%)	0,72
Tabagismo atual	16 (15%)	8 (9,4%)	0,24
Infarto do miocárdio prévio	30 (28%)	13 (15,3%)	0,035
CRM prévia	29 (27,1%)	17 (20%)	0,25
ICP prévia	40 (37,4%)	30 (35,3%)	0,76
Aspirina	97 (90,7%)	70 (84,3%)	0,18
Betabloqueador	68 (63,5%)	38 (44,7%)	0,027
Inibidores de ECA/BRA	63 (58,8%)	51 (60%)	0,82
Estatinas	85 (79,4%)	64 (75,2%)	0,47
Dose de ataque de clopidogrel	59 (55,1%)	46 (54,1%)	0,88
Uso do clopidogrel >1 ano	101 (94,4%)	81 (95,3%)	0,96
Stent implantado em ADA	58 (54,2%)	40 (47%)	0,32
ICP multiarterial	44 (41%)	41 (48,2%)	0,51
Número de stents implantados	2,08 ± 0,99	2,16 ± 0,15	0,86
Diâmetro mínimo do stent (mm)	2,72 ± 0,44	2,61 ± 0,43	0,10
Comprimento total do stent (mm)	25,5 ± 6,7	25,7 ± 7,4	0,83
Ácido araquidônico (%)	5,63 ± 4,5	5,66 ± 7,98	0,11
5µM ADP (%)	43,6 ± 9	21,6 ± 8,6	-

ECA: enzima conversora de angiotensina; ADP: adenosina difosfato; BRA: bloqueador de receptor de angiotensina; CRM: cirurgia de revascularização do miocárdio; ADA: artéria descendente anterior; ICP: intervenção coronariana percutânea.

Tabela 2 - Influência de covariáveis no endpoint primário no modelo final de Cox de regressão multivariada

Variável	Razão de Risco Ajustada	IC95%	Valor de p
Tabagismo atual	3,49	1,76 – 6,9	0,0003
5µM ADP ≥33%	1,95	1,09 – 3,51	0,025
Idade	1,03*	1,00 a 1,06	0,041

ADP: adenosina difosfato, IC: intervalo de confiança. * Para cada incremento de 1 ano.

de 0,69 no valor basal a 0,87 em 30 dias. Com clopidogrel, a reatividade plaquetária em 1 mês foi o mais forte preditor de resultados adversos²⁰.

Outra preocupação em relação às medidas da função plaquetária nesse cenário refere-se ao ponto de corte ótimo para a previsão de eventos. Alguns estudos têm utilizado pontos de corte pré-especificados, enquanto outros usaram curvas ROC para determinar o ponto de corte ideal. Dois estudos que utilizaram 5µM ADP sugeriram pontos de corte de 42,9% e de 46% com base nas curvas ROC^{6,21}. Encontramos um ponto de corte inferior de 33%. Isto pode

ser explicado por um maior tempo de acompanhamento em nosso estudo e diferenças na gravidade da doença. Além disso, estudos recentes têm encontrado pontos de corte mais baixos do que os sugeridos por estudos anteriores. Por exemplo, no estudo GRAVITAS, o teste VerifyNow P2Y12 foi utilizado para identificar pacientes com ARP²². Um ponto de corte preestabelecido de 240 PRU foi utilizado com base em dados anteriores²³. Pacientes com ARP foram randomizados para um tratamento fixo com alta dose de clopidogrel (600 mg, seguido de 150 mg por dia durante 6 meses) ou a dose padrão de clopidogrel (75 mg por dia). Não houve diferenças entre os desfechos dos dois tratamentos.

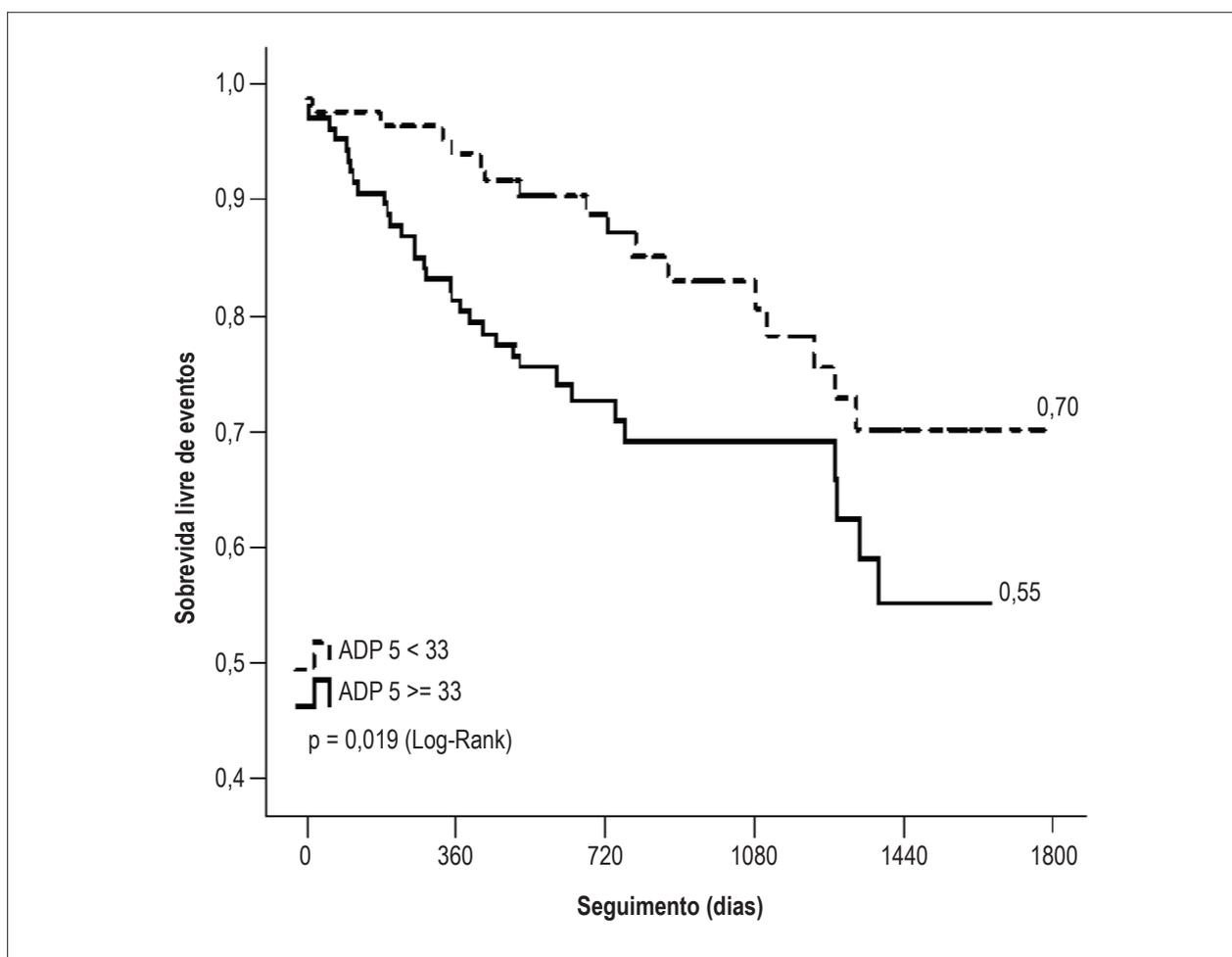


Figura 1 - Curva de sobrevivência livre de eventos de Kaplan-Meier em pacientes com e sem alta reatividade plaquetária durante o tratamento ($5\mu\text{M ADP} \geq 33\%$).

No entanto, em uma subanálise deste estudo, o ponto de corte pré-especificado de 240 PRU não foi associado com eventos isquêmicos no acompanhamento. Pelo contrário, um ponto de corte post-hoc de 208 PRU avaliado de 12 a 24 h após a PCI ou em 30 dias foi associado com o endpoint primário²⁴. Digno de nota, usando esse ponto de corte inferior, a proporção de pacientes com ARP era muito semelhante à observada no nosso estudo (49,6% e 55,7%, respectivamente).

Embora a maioria dos estudos tenha mostrado que os testes de reatividade plaquetária são úteis na predição de eventos em pacientes tratados com implante de stent, um estudo recente usando o ensaio VerifyNow P2Y12 não mostrou qualquer benefício²⁵. Uma possível explicação para esse achado é que as taxas de eventos foram menores do que o esperado. Taxas de eventos de dois anos em pacientes com e sem ARP foram de 2,8% e 2,4%, muito menor do que a observada em nosso estudo. Isso também poderia estar relacionado com as diferenças raciais ou étnicas, uma vez que esse estudo foi realizado em uma população asiática, em contraste com uma população predominantemente ocidental em outros estudos.

Metade dos endpoints em nosso estudo ocorreu após 1 ano de acompanhamento. Esta é uma descoberta importante, já que a terapia antiplaquetária dupla em pacientes com SF tem sido recomendada por até 1 ano. Demonstramos que muitos eventos ainda ocorrem depois desse ponto no tempo e os pacientes em risco, apesar da utilização de aspirina e clopidogrel, podem ser identificados através de TRP. Entre 5 trombooses definitivas de stent, duas ocorreram 2 e 3,6 anos pós-ICP, em pacientes recebendo terapia antiplaquetária dupla. Por outro lado, um aumento "rebote" transitório na reatividade plaquetária 3 meses após a interrupção do clopidogrel já foi observada²⁶ e pode explicar o aumento nos eventos isquêmicos que ocorrem imediatamente após a descontinuação do clopidogrel^{27,28}, embora alguns acreditem que esses eventos são apenas um resultado de epitelização tardia do stent²⁹. O tempo ideal da terapia antiplaquetária dupla pós-implantação de stent é uma questão de debate e merece mais estudos. No entanto, tivemos a oportunidade única de estudar pacientes que estavam em uso de clopidogrel por mais de um ano após a intervenção, a critério de seus médicos responsáveis. Nossos dados sugerem que pacientes com ARP têm risco aumentado de eventos, mesmo se persistirem com clopidogrel além de 1 ano pós-ICP.

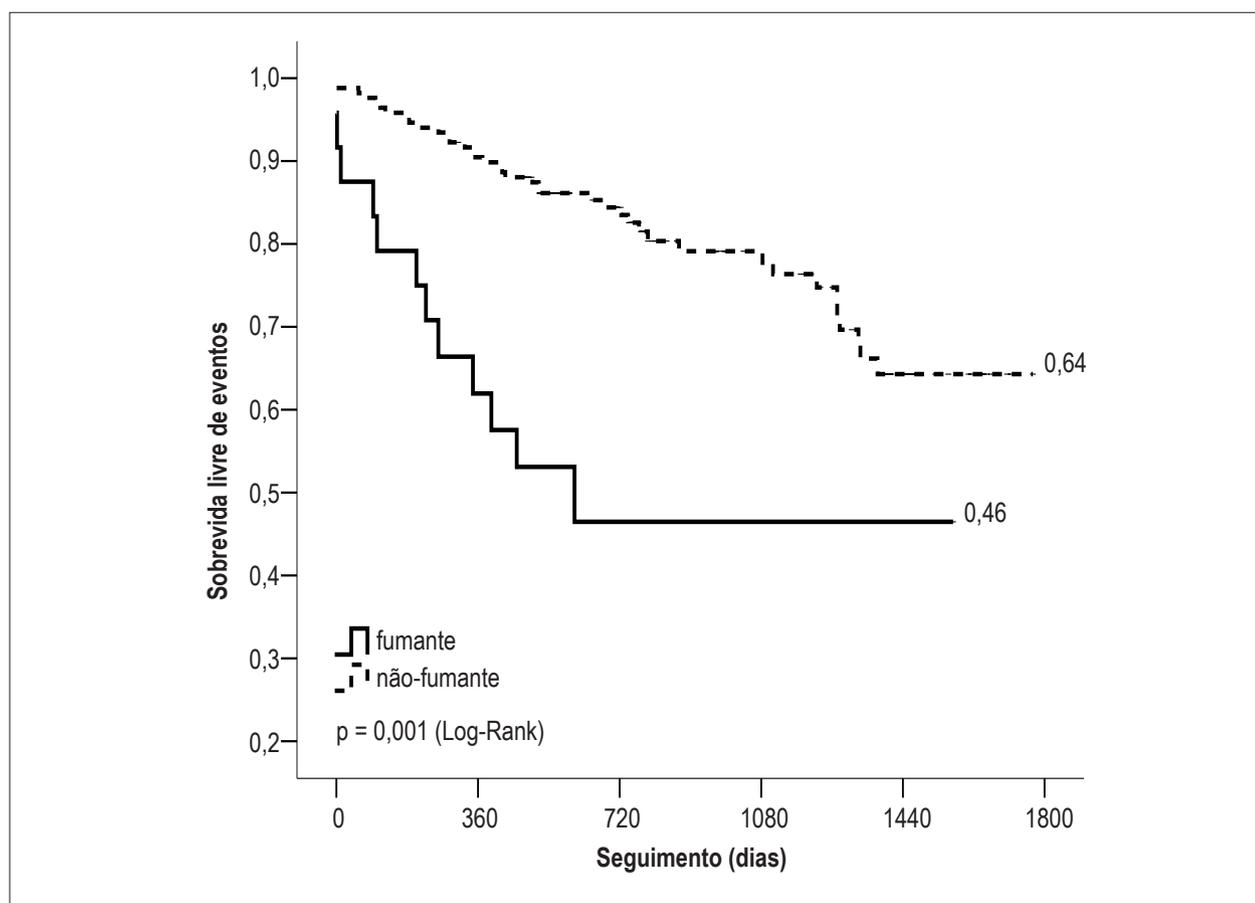


Figura 2 - Curva de sobrevivência livre de eventos de Kaplan-Meier em fumantes atuais versus não-fumantes.

O mais forte preditor de eventos cardiovasculares nesse estudo foi o tabagismo atual. Embora o tabagismo tenha sido relacionado à trombose tardia^{29,30}, poucos estudos têm abordado a associação entre o tabagismo, a análise da função plaquetária e prognóstico nesse cenário. Em alguns estudos, uma proporção maior de fumantes foi observada em pacientes com baixa reatividade plaquetária^{5,22}. Em outros, o oposto⁷ ou nenhuma diferença foi observada⁶. No entanto, o chamado paradoxo do fumante tem sido descrito. De acordo com esta hipótese, o fumo estimula o CYP1A2 no citocromo P450, resultando em maior produção do metabólito ativo do clopidogrel e em menor trombose do stent³¹. Nossos resultados não apoiam essa teoria. Mais importante, em no nosso estudo $5\mu\text{M ADP} > 33\%$ previu eventos cardíacos, independentemente do tabagismo atual.

A melhor estratégia para o manejo de pacientes com alta reatividade plaquetária em tratamento não está clara. A estratégia de tratamento fixo com alta dose de clopidogrel, testada no estudo GRAVITAS, não foi superior ao tratamento com dose padrão²². Alternativamente, pode-se escolher um dos novos fármacos antiplaquetários, prasugrel ou ticagrelor, que têm demonstrado serem superiores ao clopidogrel em ensaios clínicos, no contexto de síndromes coronárias agudas^{32,33}.

Embora a maioria dos autores concorde que as evidências disponíveis atualmente apoiam o conceito de um limite para a reatividade plaquetária durante o tratamento que pode

ser usado para estratificar o risco do paciente para eventos isquêmicos após ICP³⁴, as diretrizes não recomendam testes de função plaquetária de forma rotineira^{1,35-37}. Isto pode ser devido a alguns inconvenientes relacionados a esses testes. Até o momento não há ensaios clínicos em grande escala, demonstrando que o ajuste da terapia antiplaquetária com base em qualquer desses pontos de corte melhora os resultados clínicos. Questões adicionais são a falta de consenso sobre o melhor método para avaliar a ARP e o valor do ponto de corte associado com o risco clínico. No entanto, acreditamos que tais testes são de particular importância em pacientes que tenham sofrido síndrome coronária aguda. As diretrizes recomendam que esses pacientes sejam mantidos em terapia antiplaquetária dupla idealmente por um ano. Na verdade, a incidência de trombose muito tardia no estudo HORIZONS-AMI³⁰ foi elevada, independente do tipo de stent, justificando o monitoramento desses pacientes com TRP ao longo do tempo.

Limitações do estudo

Este estudo tem algumas limitações. Em primeiro lugar, esse é um estudo de centro único relativamente pequeno e nossos resultados devem ser generalizados com cautela. Apesar disso, o estudo apresentou poder suficiente para detectar diferenças entre os grupos, devido ao longo tempo de acompanhamento.

Não foram coletados dados sobre eventos hemorrágicos, que são endpoints importantes relacionados com a mortalidade. Não foram realizadas medições em série da função plaquetária, que têm demonstrado um aumento da precisão do teste. E, finalmente, os nossos dados referem-se principalmente à primeira geração de stents e não podem ser aplicados aos stents de nova geração.

Conclusões

Neste estudo, um valor de corte de 33% para 5 μ M ADP foi associado com eventos em longo prazo em pacientes brasileiros com doença arterial coronária estável tratados com SF. Usando esse ponto de corte, 55,7% dos pacientes apresentaram alta reatividade plaquetária durante o tratamento. O tabagismo atual foi o mais forte preditor de eventos cardiovasculares, seguido pela ARP e idade. A ARP previu eventos em longo prazo, independentemente da manutenção do clopidogrel por mais de 1 ano.

Agradecimento

Esse trabalho foi financiado por nossas instituições e nenhuma fonte financeira externa foi fornecida.

Referências

1. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, Bayley SR, Bittl JA, Cercek B, et al; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(24):e44-122.
2. Gurbel PA, Bliden KP, Hiatt BL, O'Connor CM. Clopidogrel for coronary stenting: response variability, drug resistance, and the effect of pretreatment platelet reactivity. *Circulation*. 2003;107(23):2908-13.
3. Serebruany VL, Steinhilber SR, Berger PB, Malinin AI, Bhatt DL, Topol EJ. Variability in platelet responsiveness to clopidogrel among 544 individuals. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(2):246-51.
4. Heptinstall S. Variable therapeutic effectiveness of clopidogrel in acute coronary syndromes. *J Thromb Haemost*. 2006;4(3):539-41.
5. Buonamici P, Marcucci R, Migliorini A, Gensini GF, Santini A, Panicia R, et al. Impact of platelet reactivity after clopidogrel administration on drug-eluting stent thrombosis. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(24):2312-7.
6. Breet NJ, van Werkum JW, Bouman HJ, Kelder JC, Ruven HJ, Bal ET, et al. Comparison of platelet function tests in predicting clinical outcome in patients undergoing coronary stent implantation. *JAMA*. 2010;303(8):754-62.
7. Hochholzer W, Trenk D, Bestehorn HP, Fischer B, Valina CM, Ferenc M, et al. Impact of the degree of peri-interventional platelet inhibition after loading with clopidogrel on early clinical outcome of elective coronary stent placement. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(9):1742-50.
8. Price MJ, Endemann S, Gollapudi RR, Valencia R, Stinis CT, Levisay JP, et al. Prognostic significance of post-clopidogrel platelet reactivity assessed by a point-of-care assay on thrombotic events after drug-eluting stent implantation. *Eur Heart J*. 2008;29(8):992-1000.
9. Gurbel PA, Bliden KP, Guyer K, Cho PW, Zaman KA, Kreutz RP, et al. Platelet reactivity in patients and recurrent events post-stenting: results of the PREPARE POST-STENTING Study. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(10):1820-6.
10. Geisler T, Langer H, Wydymus M, Gohring K, Zurn C, Bigalke B, et al. Low response to clopidogrel is associated with cardiovascular outcome after coronary stent implantation. *Eur Heart J*. 2006;27(20):2420-5.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Villacorta AS, Villacorta Junior H, Helmuth B; Obtenção de dados: Villacorta AS, Batista MJS, Gomes RV, Macedo LA; Análise e interpretação dos dados: Villacorta AS, Villacorta Junior H, Mesquita ET; Análise estatística: Villacorta Junior H; Redação do manuscrito: Villacorta AS; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual: Villacorta Junior H, Batista MJS, Gomes RV, Mesquita ET, Helmuth B.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação Acadêmica

Este artigo é parte de dissertação de Mestrado de Aline Sterque Villacorta pela Universidade Federal Fluminense.

11. Mega JL, Close SL, Wiviott SD, Shen L, Hockett RD, Brandt JT, et al. Cytochrome p-450 polymorphisms and response to clopidogrel. *N Engl J Med*. 2009;360(4):354-62.
12. Shuldiner AR, O'Connell JR, Bliden KP, Gandhi A, Ryan K, Horenstein RB, et al. Association of cytochrome P450 2C19 genotype with the antiplatelet effect and clinical efficacy of clopidogrel therapy. *JAMA*. 2009;302(8):849-57.
13. Hulot JS, Collet JP, Silvain J, Pena A, Bellemain-Appaix A, Barthélémy O, et al. Cardiovascular risk in clopidogrel-treated patients according to cytochrome P450 2C19*2 loss-of-function allele or proton pump inhibitor coadministration: a systematic meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(2):134-43.
14. Bouman HJ, Schömig E, van Werkum JW, Velder J, Hackeng CM, Hirschhäuser C, et al. Paraoxonase-1 is a major determinant of clopidogrel efficacy. *Nat Med*. 2011;17(1):110-6.
15. Kassimis G, Davlouros P, Xanthopoulou I, Stavrou EF, Athanassiadou A, Alexopoulos D. CYP2C19*2 and other genetic variants affecting platelet response to clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Thromb Res*. 2012;129(4):441-6.
16. Luo HR, Poland RE, Lin KM, Wan YJ. Genetic polymorphism of cytochrome P450 2C19 in Mexican Americans: a cross-ethnic comparative study. *Clin Pharmacol Ther*. 2006;80(1):33-40.
17. Xiao ZS, Goldstein JA, Xie HG, Blaisdell J, Wang W, Jiang CH, et al. Differences in the incidence of the CYP2C19 polymorphism affecting the S-mephenytoin phenotype in Chinese Han and Bai populations and identification of a new rare CYP2C19 mutant allele. *J Pharmacol Exp Ther*. 1997;281(1):604-9.
18. Takakubo F, Kuwano A, Kondo I. Evidence that poor metabolizers of (S)-mephenytoin could be identified by haplotypes of CYP2C19 in Japanese. *Pharmacogenetics*. 1996;6(3):265-7.
19. Johnston LR, Larsen PD, La Flamme AC, Harding SA. Methodological considerations for the assessment of ADP induced platelet aggregation using the Multiplate® analyser. *Platelets*. 2012 Jun 11. [Epub ahead of print].
20. Campo G, Parrinello G, Ferraresi P, Lunghi B, Tebaldi M, Miccoli M, et al. Prospective evaluation of on-clopidogrel platelet reactivity over time in patients treated with percutaneous coronary intervention relationship with gene polymorphisms and clinical outcome. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(25):2474-83.

21. Gurbel PA, Antonino MJ, Bliden KP, DiChiara J, Suarez TA, Sigla A, et al. Platelet reactivity to adenosine diphosphate and long-term ischemic event occurrence following percutaneous coronary intervention: a potential antiplatelet therapeutic target. *Platelets*. 2008;19(8):595-604.
22. Price MJ, Berger PB, Teirstein PS, Tanguay JF, Angiolillo DJ, Spriggs D, et al; GRAVITAS Investigators. Standard- vs high-dose clopidogrel based on platelet function testing after percutaneous coronary intervention: the GRAVITAS randomized trial. *JAMA*. 2011;305(11):1097-105.
23. Price MJ, Berger PB, Angiolillo DJ, Teirstein PS, Tanguay JF, Kandzari DE, et al. Evaluation of individualized clopidogrel therapy after drug-eluting stent implantation in patients with high residual platelet reactivity: design and rationale of the GRAVITAS trial. *Am Heart J*. 2009;157(5):818-24.
24. Price MJ, Angiolillo DJ, Teirstein PS, Lillie E, Manoukian SV, Berger PB, et al. Platelet reactivity and cardiovascular outcomes after percutaneous coronary intervention: a time-dependent analysis of the Gauging Responsiveness with a VerifyNow P2Y12 assay: Impact on Thrombosis and Safety (GRAVITAS) trial. *Circulation*. 2011;124(10):1132-7.
25. Park DW, Lee SW, Yun SC, Song HG, Ahn JM, Lee JY, et al. A point-of-care platelet function assay and C-reactive protein for prediction of major cardiovascular events after drug-eluting stent implantation. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(25):2630-9.
26. Mylotte D, Peace AJ, Tedesco AT, Mangiacapra F, Dicker P, Kenny D, et al. Clopidogrel discontinuation and platelet reactivity following coronary stenting. *J Thromb Haemost*. 2011;9(1):24-32.
27. Ho PM, Peterson ED, Wang L, Magid DJ, Fihn SD, Larsen GC, et al. Incidence of death and acute myocardial infarction associated with stopping clopidogrel after acute coronary syndrome. *JAMA*. 2008;299(5):532-9.
28. Schulz S, Schuster T, Mehilli J, Byrne RA, Ellert J, Massberg S, et al. Stent thrombosis after drug-eluting stent implantation: incidence, timing, and relation to discontinuation of clopidogrel therapy over a 4-year period. *Eur Heart J*. 2009;30(22):2714-21.
29. Ellis SG, Colombo A, Grube E, Popma J, Koglin J, Dawkins KD, et al. Incidence, timing, and correlates of stent thrombosis with the polymeric paclitaxel drug-eluting stent: a TAXUS II, IV, V, and VI meta-analysis of 3,445 patients followed for up to 3 years. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(10):1043-51.
30. Dangas GD, Caixeta A, Mehram R, Parise H, Lansky AJ, Cristea E, et al; Harmonizing Outcomes With Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction (HORIZONS-AMI) Trial Investigators. Frequency and predictors of stent thrombosis after percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction. *Circulation*. 2011;123(16):1745-56.
31. Park KW, Kang SH, Kang J, Jeon KH, Park JJ, Han JK, et al. Enhanced clopidogrel response in smokers is reversed after discontinuation as assessed by VerifyNow assay: additional evidence for the concept of 'smokers' paradox'. *Heart*. 2012;98(13):1000-6.
32. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot C, Ruzyllo W, Gottlieb S, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2007;357(20):2001-15.
33. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009;361(11):1045-67.
34. Bonello L, Tantry US, Marcucci R, Blindt R, Angiolillo DJ, Becker R, et al; Working Group on High On-Treatment Platelet Reactivity. Consensus and future directions on the definition of high on-treatment platelet reactivity to adenosine diphosphate. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(12):919-33.
35. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, et al; ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2011;32(23):2999-3054.
36. Wright RS, Anderson JL, Adams CD, Bridges CR, Casey Jr DE, Ettinger SM, et al. 2011 ACCF/AHA focused update of the Guidelines for the Management of Patients with Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction (updating the 2007 guideline): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(19):1920-59.
37. Mattos LA, Lemos Neto PA, Rassi A Jr, Marin-Neto JA, Sousa AG, Devito FS, et al. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia – Intervenção coronária percutânea e métodos adjuntos diagnósticos em cardiologia intervencionista (II Edição – 2008). *Arq Bras Cardiol*. 2008;91(6 supl.1):1-58.