

Inibidores da glicoproteína IIb/IIIa nas síndromes coronárias agudas

No Domingo tivemos pelo menos três apresentações entre controvérsias, simpósio USCAS e atualização cardiovascular e várias apresentações de temas livres abordando os inibidores da glicoproteína IIb/IIIa nas síndromes coronárias agudas, em função do que dedicamos esta revisão, na Internet para que possamos sedimentar as informações do XVI Congresso Brasileiro de Cardiologia.

Plaquetas exercem uma função crítica na hemostasia normal, prevenindo perda contínua de sangue depois de uma injúria vascular. Entretanto, plaquetas também contribuem diretamente para trombose vascular, esta relação constitui o racional para o uso de agentes antiplaquetários no tratamento da doença arterial coronariana.

Ativação plaquetária pode ser feita via uma variedade de mediadores farmacológicos e mecânicos, levando a adesão plaquetária e finalmente a agregação. A habilidade das plaquetas para aderirem em superfícies anormais e agregar é mediado por um receptor glicoproteína na membrana de superfície da plaqueta. Este receptor pode ser expressado em vários números, e servem com alvos potenciais para terapia.

O receptor plaquetário glicoproteína IIb/IIIa é de particular interesse, visto que é fundamental para a agregação plaquetária, e sua inibição seria um ponto chave no tratamento da trombose, e assim sendo, da Síndrome Isquêmica Aguda.

ABCIXIMAB é um inibidor da glicoproteína IIb/IIIa de primeira geração. Vários trials duplo-cego, placebo controlado têm sido feitos com esta droga.. No estudo EPIC foram randomizados 2099 pacientes de alto risco (Angina instável severa, IAM não Q, ou pacientes com anatomia de alto risco), que estavam sendo tratados com aspirina e heparina e se submeteriam à angioplastia coronariana (ACTP) ou aterectomia, para receberem placebo ou abciximab (bolus + infusão contínua de 12 horas). Houve redução da ocorrência de morte, IAM, ou necessidade para uma urgente intervenção de 35%. Depois de seis meses os resultados mostravam benefícios também. O maior benefício era observado em pacientes com angina instável refratária e IAM não Q. O estudo EPILOG mostrou também benefício no uso do abciximab em pacientes que se submeteram eletivamente ou urgentemente para revascularização coronariana percutânea. O estudo CAPTURE verificou que o abciximab era superior ao tratamento convencional (nitrito+heparina+AAS) somente em pacientes com lesões complexas na coronariografia (tipo >B2). O RAPPORT foi feito em pacientes com IAM com elevação do segmento ST, com duração menor que 12 horas, que submeteram-se à intervenção coronariana à seguir, mostrou benefícios com o uso do abciximab em comparação ao placebo, evidenciando redução na incidência de morte, reinfartos, de revascularizações em caráter de urgência, e na necessidade de uso de stent, na fase inicial. Depois de 6 meses não houve diferença entre os dois grupos em desfechos compostos, porém havia significativa redução na incidência de morte, reinfarto e com redução muito pronunciada na

necessidade de revascularização. O estudo ADMIRAL mostrou basicamente os mesmos resultados que o estudo anterior.

Outro inibidor da glicoproteína IIb/IIIa intravenoso, intensamente avaliado com grandes estudos é o Tirofiban. No estudo RESTORE de 2139 pacientes com síndrome isquêmica aguda que se submeteram a intervenção coronariana dentro de 72 horas da chegada no hospital, foi comparado o uso de tirofiban versus placebo, o tirofiban era dado em bolus+infusão contínua por 36 horas. Todos os pacientes receberam heparina e aspirina. Os desfechos primários compostos (morte, IAM, necessidade de revascularização miocárdica cirúrgica e de stent por falha da ACTP, isquemia recorrente requerendo nova ACTP) depois de 30 dias eram reduzidos com tirofiban. Entretanto, em 30 dias e em 6 meses não houve uma diferença significativa nos desfechos primários com tirofiban. O estudo PRISM incluiu pacientes com angina instável ou com IAM não Q, todos os pacientes receberam aspirina e eram randomizados para tratamento com heparina ou tirofiban. Os desfechos primários compostos (morte, IAM, isquemia refratária) eram reduzidas com tirofiban nas primeiras 48 horas. Entretanto em 30 dias os desfechos eram similares nos dois grupos. O que chamou atenção neste estudo é que em pacientes com Troponina I ou T positivas (aumentada), o tirofiban mostrou melhores resultados do que a heparina, mesmo em 30 dias, porém no grupo com troponina I ou T negativa, o uso de tirofiban não mostrou superioridade em relação a heparina. O estudo PRISM PLUS mostrou que o uso de heparina + tirofiban teve melhores resultados em relação aos desfechos primários, quando comparados com tirofiban e heparina sozinhos em 30 dias. O grupo que recebia apenas tirofiban, inclusive apresentou excesso de mortalidade e foi prematuramente terminado. Não houve diferenças no risco de sangramento maior ou trombocitopenia nos estudos RESTORE, PRISM, e PRISM PLUS.

Outros inibidores da glicoproteína IIb/IIIa tem sido avaliados em grandes estudos, o Eptifibatide foi avaliado nos estudos PURSUIT, IMPACT II e no IMPACT-IAM. O Lamafiban uma nova classe de GP IIb/IIIa também foi avaliado em dois grandes estudos, o PARADIGM e o PARAGON. Os inibidores da GP IIb/IIIa de uso via oral, em geral não mostraram benefícios em relação ao controle. O impacto dos antagonistas da GP IIb/IIIa em eventos clínicos, pode ser vislumbrados na metanálise de 16 estudos randomizados placebo controlados; comparado ao placebo, estes agentes produzem uma significativa redução na mortalidade por 48 à 96 horas. Entretanto o absoluto benefício era somente uma morte para cada 1000 pacientes tratados. Não houve benefício na mortalidade em 30 dias ou em 6 meses. Os benefícios eram similares com as diferentes indicações terapêuticas, isto é, ACTP ou Síndrome Isquêmica Aguda. Para desfechos combinados de morte ou IAM, havia significativo benefício.

BIBLIOGRAFIA:

1-Topol, EJ, Califf, RM, Weisman, HF, et al for the EPIC Investigators. Randomized trial of coronary intervention with antibody against platelet IIb/IIIa integrin for reduction of clinical restenosis: Results at six months. Lancet 1994, 343:881.

- 2-The EPILOG Investigators. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade and low-dose heparin during percutaneous coronary revascularization. *N Engl J Med* 1997, 336:1689.
- 3- The CAPTURE Investigators. Randomized placebo-controlled trial of abciximab before and during coronary intervention in refractory unstable angina. The CAPTURE study. *Lancet* 1997; 349:1429.
- 4- The RESTORE Investigators. Effects of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade with tirofiban on adverse cardiac events in patients with unstable angina or acute myocardial infarction undergoing coronary angioplasty. *Circulation* 1997; 96:1445.
- 5-The Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management (PRISM) Study Investigators. A comparison of aspirin plus tirofiban with aspirin plus heparin for unstable angina. *N Engl J Med* 1998; 338:1498.
- 6- The Platelet Receptor Inhibition for Ischemic Syndrome Management in Patients Limited by Unstable Signs and Symptoms (PRISM-PLUS) Study Investigators. Inhibition of the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor with tirofiban in angina and non-Q wave myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 338:1488.
- 7-Kong, DF, Califf. RM, Miller, DP, et al. Clinical outcomes of therapeutic agents that block the platelet glycoprotein IIb/IIIa integrin in ischemic heart disease. *Circulation* 1998, 98;2829.