

## RESISTÊNCIA PLAQUETÁRIA AO CLOPIDROGEL EM PACIENTES DIABÉTICOS SUBMETIDOS À INTERVENÇÃO CORONARIANA PERCUTÂNEA: REVISÃO DA LITERATURA

**Resumo:** A antiagregação plaquetária é peça chave no tratamento dos pacientes submetidos a intervenção coronária percutânea com implante de stent coronariano. Entretanto, uma parcela destes pacientes não se encontram devidamente antiagregados. O objetivo foi identificar mediante a revisão de literatura, artigos que mostram os mecanismo de resistência plaquetária ao clopidrogel em pacientes diabéticos submetidos à intervenção coronariana. Trata-se de uma pesquisa de revisão de literatura no qual os artigos estavam disponíveis nas bases de dados SCIELO, LILACS e PubMed, publicados entre os anos de 2006 a 2015 com os seguintes descritores: inibidores da agregação plaquetária, intervenção coronária percutânea e doença da artéria coronária. Foram encontradas seis publicações científicas entre os anos de 2006 a 2015 abordando o tema da pesquisa. Foi possível observar nas publicações um alto índice de resistência plaquetária ao clopidrogel nos pacientes diabéticos em relação com os pacientes não diabéticos.

Descritores: Inibidores da Agregação Plaquetária, Intervenção Coronária Percutânea, Doença da Artéria Coronária.

Platelet Resistance to Clopidogrel in Diabetic Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: literature review

**Abstract:** Platelet antiaggregation is a key element in the treatment of patients undergoing percutaneous coronary intervention with coronary stent implantation. However, a portion of these patients are not adequately antiaggregated. The objective was to identify through the literature review, articles that show the mechanisms of platelet resistance to clopidrogel in diabetic patients submitted to coronary intervention. This is a review of the literature in which the articles were available in the SCIELO, LILACS and PubMed databases, published between the years 2006 and 2015, with the following descriptors: platelet aggregation inhibitors, coronary intervention percutaneous coronary artery disease. Six scientific publications were found between the years 2006 and 2015, addressing the research theme. It was possible to observe a high index of platelet resistance to clopidrogel in diabetic patients in relation to non-diabetic patients.

Descriptors: Platelet Aggregation Inhibitor, Percutaneous Coronary Intervention, Coronary Artery Disease.

Resistencia plaquetaria con clopidogrel en pacientes diabéticos sometidos a intervención coronaria percutánea: revisión de la literatura

**Resumen:** Platelet antiagregación es un elemento clave en el tratamiento de los pacientes en curso percutáneo coronario con una coronaria stent implantación. Sin embargo, la parte de estos pacientes no está adecuadamente antiagregada. El objetivo era identificar a través de la revisión, los artículos que muestran los ajustes de la resistencia al azar en el clopidrogel en los pacientes diabéticos sometidos a una intervención coronaria. Esta es una revisión de los casos en los que se incluyeron los artículos en el SCIELO, LILACS y PubMed de las bases de datos, publicados entre los años 2006 y 2015, con los siguientes descriptores: los inhibidores de la intervención de la insulina, la interrupción de la intervención de los pacientes. Se han encontrado seis estadísticas científicas entre los años 2006 y 2015, el tema de la investigación. Es posible observar un alto índice de la resistencia al azar en los pacientes con diabetes en pacientes con diabetes.

Descriptores: Platelet Aggregation Inhibitor, Corrección de la Coronaria de Coronaria Arterial, Enfermedad de la Arteria Coronaria.

**Marco Antônio Gomes da Silva**  
Enfermeiro formado pela Universidade Católica de Santos (UNISANTOS).  
Especialista em cardiologia e hemodinâmica pelo Instituto Israelita de Ensino e Pesquisa Albert Einstein.  
Mestrando em Enfermagem pelo Instituto Israelita de Ensino e Pesquisa Albert Einstein.

E-mail: marco\_guaru@hotmail.com

Submissão: 16/03/2019  
Aprovação: 13/08/2019

## Introdução

A Doença Cardiovascular em especial a doença arterial coronariana, é a principal causa de morte na população mundial, principalmente nos pacientes diabéticos, quando comparados a população mundial. Os indivíduos diabéticos apresentam cerca de 3 a 4 vezes maior risco de complicações micro e macro vasculares, aumentando assim a incidência de novos eventos cardiovasculares<sup>1</sup>.

A síndrome coronariana aguda é caracterizada como uma condição clínica aguda, que inclui desde uma injúria vascular isquêmica silenciosa, até o infarto agudo do miocárdio<sup>2</sup>.

Apesar da evolução da terapia antiplaquetária em conjunto com a intervenção coronariana percutânea com implante de stents, os eventos trombóticos parecem estar cada vez mais associados a resistência antiplaquetária. Estudos de Fuchs, apontam que apesar de raro, sua mortalidade pode ocorrer em até 35% dos casos<sup>3</sup>.

As alterações no endotélio vascular nos pacientes diabéticos, promovem ativação vários mediadores inflamatórios e plaquetários, conseqüentemente outros fatores como hipertensão arterial sistêmica, tabagismo, etilismo e dislipidemias proporcionam a formação de placas ateroscleróticas podendo permanecer por anos de forma assintomática, não ocasionando nenhuma mudança no estado clínico nos diabéticos<sup>4</sup>.

A agregação plaquetária representa um papel importante nas complicações isquêmicas, sendo as principais responsáveis pelos fenômenos trombóticos em pacientes submetidos a intervenção coronariana<sup>5</sup>.

A dupla terapia com os antiagregantes plaquetários (ácido acetil salicílico e clopidrogel), é

amplamente utilizada, tornando-se assim peça fundamental no tratamento secundário da síndrome coronariana aguda com ou sem supra desnivelamento do segmento ST e após angioplastia transluminal coronariana para prevenir novos episódios trombóticos. Contudo, uma parcela dos pacientes em uso regular desta terapia ainda apresentam agregação plaquetária, apesar da evolução da terapia os fenômenos trombóticos como angina em repouso, trombose de intra- stent e infarto agudo do miocárdio, continuam a ocorrer<sup>6</sup>.

O clopidrogel é uma pro droga metabolizada pelo citocromo P450 (CP450) hepático em um metabólito ativo que se liga irreversivelmente aos receptores P2Y12. Apesar de demonstrar eficácia o clopidrogel não deve ser considerado um antiagregante ideal<sup>7</sup>. Estudos apontam que 30% dos pacientes, após doses convencionais do clopidrogel de 75 mg/dia apresentam resistência ou são hiporesponsivos a droga, tornando-os assim mais vulneráveis a eventos cardiovasculares.

O mecanismo responsável pela resistência ao clopidrogel ainda não se encontra bem definido sabese que nos pacientes diabéticos ocorre a diminuição do metabólito ativo do clopidrogel<sup>7</sup>. A resistência ao clopidrogel pode ser definida por vários métodos laboratoriais, os mais utilizados atualmente são a agregometria óptica e o VerifyNow<sup>®8</sup>.

A identificação do mecanismo de resistência plaquetária ao clopidrogel em pacientes diabéticos submetidos à intervenção coronariana e os métodos de avaliação da agregação plaquetária são inovações que o enfermeiro deve ter o conhecimento para que promova uma assistência com qualidade e segurança.

## Objetivo

O objetivo deste trabalho é identificar mediante a revisão de literatura, artigos que mostram os mecanismos de resistência plaquetária ao clopidrogel em pacientes diabéticos submetidos à intervenção coronariana.

## Material e Método

Tratou-se de uma pesquisa descritiva, retrospectiva e de abordagem quantitativa, realizada por meio de revisão de literatura.

O método de revisão de literatura visa a qualidade do projeto e da pesquisa a ser realizada, sendo imprescindível que o pesquisador acredite na importância e qualidade do projeto. Trata-se de uma reunião de textos abordando assuntos referentes a pergunta norteadora, tendo como foco a busca detalhada e métodos rigorosos de avaliação<sup>9</sup>.

Para coleta de dados foram incluídos artigos publicados no período compreendido entre os anos de 2006 a 2015 nos idiomas português, inglês e espanhol, nas bases de dados da Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Scientific Electronic Library Online (SciELO) e PubMed. Os descritores usados foram: inibidores da agregação plaquetária, platelet aggregation inhibitor, inibidores de agregación plaquetária, intervenção coronária percutânea, percutaneous coronary intervention, intervención coronaria percutánea e doença da artéria coronária, coronary artery disease, enfermedad de la arteria coronaria. Destaca-se que os descritores encontra-se identificados nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS).

## Resultados

A revisão bibliográfica realizada envolveu um total de 20 publicações científicas, com três descritores combinados no índice permutado no idioma português, nas bases de dados DeCS. Após leitura dos títulos e resumos, as publicações foram reduzidas a seis, considerando-se o recorte temporal de 2006 a 2015 e que abordavam a resistência plaquetária em diabéticos como tema central da pesquisa. Os dados na Tabela 1, nota-se que quatro (66,8%) artigos foram encontrados na base de dados SciELO.

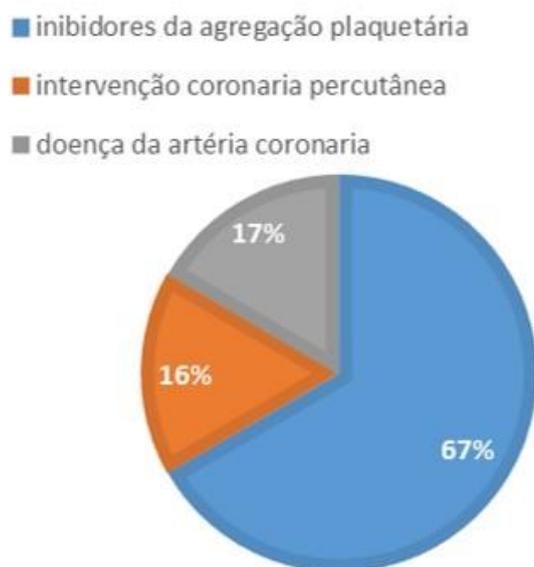
**Tabela 1.** Publicações selecionadas para fazer parte da amostra, segundo bases de dados.

Base de dados	Número absoluto (N)	%
SciELO	04	66,8%
LILACS	01	16,6%
PubMed	01	16,6%
Total	06	100%

**Tabela 2.** Publicações selecionadas para fazer parte da amostra, segundo ano de publicação.

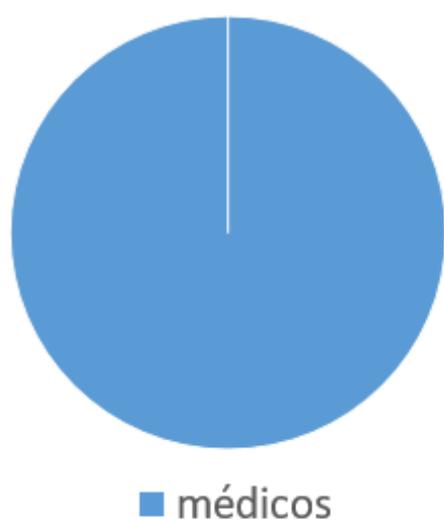
Ano de publicação	Número Absoluto (N)	Porcentagem (%)
2006	00	-
2007	00	-
2008	00	-
2009	01	16,6
2010	00	-
2011	00	-
2012	01	16,6
2013	01	16,6
2014	00	-
2015	03	50,0
<b>Total</b>	<b>06</b>	<b>100</b>

**Figura 1.** Descritores.



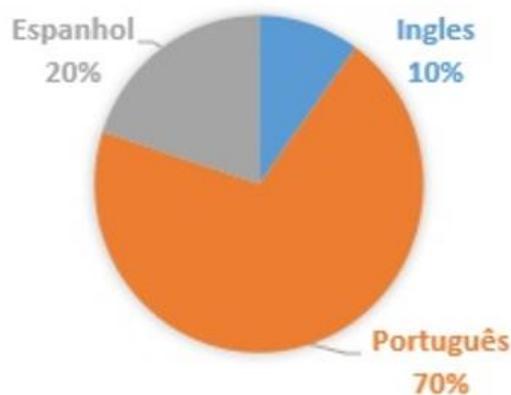
Nota-se 17% dos artigos encontrados com o descritor inibidores da agregação plaquetária, 16% dos artigos com o descritor intervenção coronariana percutânea e 67% dos artigos com o descritor doença da artéria coronária.

**Figura 2.** Estudos realizados.



Evidenciou-se que seis (100%) estudos foram realizados por médicos.

**Figura 3.** Idiomas.



Evidenciou-se que nos idiomas em inglês um (10%), português sete (70%) e espanhol dois (20%), com os temas inibidores da agregação plaquetaria, intervenção coronariana percutânea e doença da artéria coronária.

## Discussão

A resistência antiplaquetária ao clopidrogel pode ser definida como uma falha do medicamento em prevenir a ocorrência de efeitos adversos cardiovasculares. O clopidogrel é uma pró droga, cerca de 80% é catabolizada no sangue, os 20% restantes é convertido pela via hepática, predominante, da enzima CYP2C19 do citocromo P450 para tornarem-se compostos ativos<sup>9</sup>.

O mecanismo de resistência aos antiagregantes plaquetários, ainda não é bem definido na literatura porém estudos mostram que não adesão ao tratamento, dose inadequada, aumento no clearance, alto índice de massa corpórea (IMC), diabetes e resistência à insulina, tabagismo, reatividade basal e residual aumentada, polimorfismo do gene P450, interações medicamentosas com algumas drogas (inibidores da bomba de prótons, bloqueadores do canal de cálcio, estatinas), atuam na via hepática

diminuindo a metabolização do clopidrogel em seu produto final<sup>3,8</sup>.

Estudos apontam, que os antagonistas dos receptores P2Y12, (prasugrel e ticagrelor), surgiram para melhorar a resposta antiagregante em pacientes com baixa responsividade. O ticagrelor é um inibidor direto e reversível do receptor P2Y12, tendo uma ação mais rápida e efetiva na inibição plaquetária quando comparada ao clopidrogel.

Nos paciente diabéticos o ticagrelor demonstrou não só diminuir mortalidade, assim como a incidência de trombose de stent, promovendo a assim melhor qualidade e segurança no tratamento<sup>10</sup>. Atualmente não a uma diretriz norteadora, quanto ao método laboratorial mais eficaz para investigação do grau de agregação plaquetaria durante e após o tratamento de pacientes submetidos a intervenção coronária. A falta de um método simples, rápido e de baixo custo vem se tornando uma pratica pouco utilizada pelas instituições de saúde.

Atualmente os métodos mais utilizado para verificação do grau de agregação plaquetaria é a agregometria óptica e o teste de VerifyNow®. O teste de agregometria óptica é feita com uma amostra de sangue colhido através de uma punção venosa, em um tubo contendo citrato, onde todo processo feito na temperatura de 37°C<sup>11</sup>.

O sistema VerifyNow®, é um método novo que permite avaliar a inibição dos receptores P2Y12, através da coleta do sangue total, utilizando um agonista apropriado mediados pelas plaquetas, dentro de cartuchos apropriados, tornando seu uso fácil e rápido<sup>11</sup>. Vários estudos mostram a comparação entre os dois testes de agregação plaquetária utilizado os dois métodos, a agregometria óptica e VerifyNow®.

Os testes utilizando o VerifyNow®, vem demonstrando bons resultados, visto que trata-se de um método novo, rápido e simples que permiti melhor acurácia, nos pacientes com síndrome coronariana aguda submetidos a intervenção coronária.

## Conclusão

A revisão de literatura realizada envolveu seis publicações científicas, com os descritores inibidores de agregação plaquetária, doença da artéria coronaria e intervenção coronariana percutânea, todos no idioma português, inglês e espanhol, publicados entre os anos de 2006 a 2015. Foi possível observar nas publicações um alto índice de resistência plaquetária ao clopidrogel nos pacientes diabéticos, estudos apontam que nos pacientes diabéticos o ticagrelor demonstrou não só diminuir mortalidade, assim como a incidência de trombose de stent, promovendo a assim melhor qualidade e segurança no tratamento.

O teste de agregação plaquetaria com o VerifyNow® em comparação com a agregometria óptica, se mostrou um método mais rápido, simples e eficaz para identificar pacientes resistentes a terapia antiagregantes plaquetária, promovendo assim melhor qualidade e segurança no tratamento dos pacientes com síndrome coronariana submetidos a intervenção coronária.

## Referências

1. Siqueira FAA, Pittito AB, Ferreira GRS. Doenças cardiovasculares no diabetes mellitus: Análise dos fatores de risco clássicos e não clássicos. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2007;51(2):257-267.
2. Soares JS, Brito FCF, Pena FM, Mesquita ET, Medina-Acosta E. Aspectos fármacogenéticos associados à resistência terapêutica

antiplaquetária em pacientes com síndrome coronariana aguda. Rev Bras Cardiol. 2010; 23(2):131-142.

3. Fuchs A, Castro MM, Almeida DD, Fialho FP, Perim GC, MD Rustum. Trombose intrastent e resistência ao clopidrogel em pacientes diabéticos. Rev Bras Cardiol. 2013; 26(1)58-61.

4. Soares AL, Sousa MO, Fernandes APSM; Carvalho MG. Alterações no sistema hemostático nos pacientes com diabetes melito Tipo 2. Rev Brasil Hematol Hemoter. 2010; 32(6):482-488.

5. Falcão FJA, Carvalho L, Chan M, Alves CMR, Carvalho ACC, Caixeta AM. Receptores plaquetários P2Y12: importância na intervenção coronariana percutânea. Arq Bras Cardiol. 2013; 101(3):277-282.

6. Silva FB, Junior GLGA, Neno A, Kezen J, Spelta M, Godomiczer M, Villela R, Hellmuth B, Xavier SS, Lins RHC, et al. Resistencia ao clopidrogel: prevalência e variáveis associadas. Arq Bras Cardiol. 2012; 99(6):1135-1141.

7. Munoz CY. Tienopiridinas y su rol em el tratamiento del sidrome coronário agudo. Rev Finlay. 2011; 1(2):6.

8. Santos VF. Injúria do miocárdio após angioplastia eletiva e suas relações com a resistência aos antiagregantes, características clinicas, laboratoriais e angiográficas. 2015. 60 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Medicina, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro. 2015.

9. Brevidei MM, Sertório SCM. TCC trabalho de conclusão de curso: guia prático para docentes e alunos da área da saúde. 4.ed. São Paulo: látria. 2010.

10. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelson H, Held C, et al. Ticagrelor versus clopidrogel in patients with acute coronary syndromes. NEngl J Med. 2009; 361(11):1045-57.

11. Escarain AC, Bozovich GE, SALVATORI C, Favalarot RR. Tratamiento antiagregante guiado por pruebas de función plaquetaria en pacientes sometidos a angioplastia coronaria. Rev Argent Cardiol. 2012; 80(5):354-359.