

Francisco A. H. Fonseca

Livre-docente da Disciplina de Cardiologia da

Escola Paulista de Medicina – Universidade Federal de São Paulo

Existe vantagem na recanalização de artéria coronária na fase subaguda do infarto do miocárdio?

Recentemente foram publicados os resultados do estudo canadense Total Occlusion Study of Canada 2 (TOS-CA-2). A hipótese deste estudo foi a de que uma intervenção percutânea (PCI) para promover a reabertura de artéria coronária relacionada a um infarto recente (3 a 28 dias) pudesse promover melhor evolução no remodelamento ventricular tardio (tamanho e função), pela patência da artéria mantida a longo prazo.

Os autores examinaram 381 pacientes que foram randomizados para a PCI com *stent* ou terapia clínica isolada. A repetição da angiografia após um ano mostrou que 83% dos pacientes submetidos à PCI versus apenas 25% dos pacientes sob terapia clínica apresentavam a patência da artéria relacionada ao infarto. Entretanto, a fração de ejeção não diferiu entre os grupos. Concluiu-se que na fase subaguda do infarto do miocárdio a reabertura da artéria, a despeito de manter sua patência a longo prazo, não influencia o remodelamento ventricular. Assim, com base nesses achados, a PCI de rotina não deve ser indicada para pacientes estáveis, ainda que apresentem oclusão persistente da artéria relacionada ao infarto.

Dzavik, V., *et al. Circulation* 2006;114:2449-57

Qual a prevalência de resistência à aspirina nas síndromes coronarianas agudas e sua relação com a evolução clínica?

A resistência à aspirina, em pacientes com doença coronariana estável, pode triplicar a ocorrência de eventos cardiovasculares. Qual a sua importância em pacientes agudos?

Um recente estudo examinou em 105 pacientes com síndromes coronarianas agudas (SCA) provas funcionais de atividade antiplaquetária.

Os resultados mostraram que 19% dos pacientes foram considerados como resistentes à aspirina. Durante o seguimento de um ano foram avaliadas incidência de infarto do miocárdio, angina instável e morte cardíaca. Esses desfechos cardiovasculares ocorreram em 45% dos pacientes com resistência à aspirina e em apenas 11,7% dos pacientes com provas de sensibilidade à aspirina consideradas normais ($p=0,001$).

A análise multivariada mostrou que a resistência à aspirina foi um preditor independente dos principais desfechos cardiovasculares. O estudo sugere que até um quinto dos pacientes com SCA alocados para tratamento com aspirina possa necessitar de um suporte terapêutico antiplaquetário mais eficiente. Estudos mais amplos serão necessários para uma melhor caracterização dessa população e uma melhor atenção a seu risco trombótico, tendo sido sugerido pelos autores um possível benefício no uso do clopidogrel.

Pamukcu, B., *et al. J. Thromb Thrombolysis* 2006;22:103-10

Quais os possíveis mecanismos de indução de resistência a antiplaquetários por outros fármacos?

A aspirina e o clopidogrel constituem os antiplaquetários mais estudados e recomendados na prevenção primária e secundária das complicações da aterosclerose.

A aspirina inibe de forma irreversível a enzima ciclooxigenase 1 (COX-1), mas alguns antiinflamatórios, como ibuprofeno ou diclofenaco, podem reduzir a eficiência da aspirina na inibição dessa enzima, e mesmo uma inibição crônica da COX-2, também foi associada com aumento do risco trombótico.

O clopidogrel é um derivado tienopiridínico, uma pró-droga que de maneira dose-dependente reduz a ativação plaquetária por inibição do difosfato de adenosina (ADP). Como a atividade antiplaquetária máxima do clopidogrel na dose de 75 mg/dia só é atingida em 3-7 dias, tem sido preconizada uma dose inicial de 600 mg para promover rápida atividade antiplaquetária (1 hora). O clopidogrel é metabolizado em um metabólito ativo pelo citocromo P450, via enzimas CYP 3A4 do sistema microsomal hepático e, em menor extensão, CYP 3A5 e CYP 2B6.

Alguns autores descreveram interação entre o clopidogrel e as estatinas que sofrem metabolização por essa via de biotransformação, como a atorvastatina, de maneira dose-dependente. As estatinas metabolizadas preferencialmente pela via CYP 3A4 incluem sinvastatina, lovastatina e atorvastatina, enquanto rosuvastatina, fluvastatina e pravastatina não sofrem metabolismo significativo por essas enzimas.

Schroeder, W., *et al. J. Thromb Thrombolysis* 2006;22:139-50

Podem as células progenitoras endoteliais influenciar a evolução clínica de coronariopatas?

As células progenitoras endoteliais derivam da medula óssea e são consideradas muito importantes para o desenvolvimento de vasos colaterais, uma situação muito relevante para vasos gravemente obstruídos, além de permitir uma adequada renovação do endotélio vascular e uma mais rápida neo-endotelização após lesão vascular por intervenções percutâneas.

Recentemente, amostras de sangue obtidas de 519 indivíduos coronarianos foram examinadas em relação à quantidade de células progenitoras endoteliais circulantes (hoje existem marcadores que permitem por meio da citometria de fluxo essa quantificação). Foram incluídos 519 pacientes com doença coronariana confirmada por angiografia. Concluíram o estudo 507 pacientes, com idade média (\pm DP) de 67 ± 11 anos. As células progenitoras endoteliais foram quantificadas de forma a constituir três grupos de pacientes (baixa, intermediária ou elevada).

Os pesquisadores seguiram os pacientes por 12 meses. Nesse período, faleceram 43 indivíduos (8,5%), sendo 23 (4,5%) de causa cardiovascular e o restante por sepse, insuficiência renal crônica, pneumonia ou acidente hemorrágico cerebral. Trinta e quatro pacientes (6,7%) desenvolveram infarto do miocárdio e 163 tiveram de ser revascularizados (32,1%). Além disso, 186 (36,7%) tiveram admissões hospitalares por eventos cardiovasculares.

Na análise de regressão multivariada, a idade avançada, a baixa fração de ejeção ventricular e um baixo nível de células progenitoras endoteliais foram os únicos preditores independentes de morte cardiovascular.

Werner, N., *et al. N. Engl. J. Med.* 2005;353:999-1007

Poderiam as estatinas aumentar a mobilização das células progenitoras endoteliais em coronarianos?

Vários estudos demonstraram que a capacidade de mobilização dessas células é precoce e significativamente aumentada com o uso das estatinas.

Mais recentemente foi identificado que a dimetil-arginina assimétrica (ADMA) é um potente inibidor da mobilização dessas células, sugerindo que essa mobilização possa ser mediada em parte pelo óxido nítrico. A correlação inversa entre a concentração plasmática da ADMA e o número de células progenitoras endoteliais foi muito significativa ($r = -0.69$; $p < 0,0001$). De forma interessante a adição da rosuvastatina ao meio de cultura aboliu completamente os efeitos da ADMA. Os dados sugerem que a disfunção endotelial e o aumento dos níveis de ADMA em pacientes coronarianos estejam associados a menor quantidade de células progenitoras endoteliais, um processo que pode ser revertido com a administração de estatinas.

Thum, T., *et al. J. Am. Coll. Cardiol.* 2005;46:1702-4