

Glicoproteínas IIb/ IIIa

RICARDO MOURILHE ROCHA

Médico da rotina da Unidade Coronária do Hospital Pró-Cardíaco. Professor substituto do Serviço/Disciplina de Cardiologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto- UERJ.

1 - INTRODUÇÃO

Os antagonistas da glicoproteína IIb/IIIa bloqueiam a via final comum da agregação e adesão plaquetária¹; vários trabalhos têm sido realizados com diversos agentes terapêuticos, sendo 3 mais amplamente estudados: abciximab, tirofiban e eptifibatide. Estes estudos são marcados pela heterogeneidade dos pacientes, vias de administração, diagnósticos, associados a tratamento de reperfusão química ou mecânica e estratégias invasivas ou conservadoras, já tendo reunido mais de 75.000 pacientes em estudos clínicos². Esta revisão tem como objetivo atualizar o cardiologista e o clínico na utilização desses agentes nas síndromes coronarianas agudas (SCA) com supra-desnível de ST (CSST) e sem supra-desnível de ST (SSST), ressaltando que a cada estudo que termina, novos conceitos emergem e, portanto, este assunto deve ser continuamente revisto.

2 - FARMACOLOGIA.

A integrina α IIbb3 é um receptor de glicoproteína IIb/IIIa (GPIIb/IIIa) encontrado exclusivamente nas plaquetas e nos megacariócitos, com cerca de 70.000 - 90.000 receptores expressos em cada plaqueta³.

Os receptores podem ser bloqueados ou antagonizados por vários agentes:

1. Anticorpo monoclonal: abciximab
2. Heptapeptídeo sintético: eptifibatide
3. Mimético não-peptídico
 - Uso venoso: tirofiban, lamifiban
 - Uso oral: sibrafiban, orbofiban, fradafiban, xemilofiban, roxifiban, etc.

O abciximab (c7E3) é um fragmento Fab do anticorpo monoclonal murino humano 7E3 quimérico, capaz de inibir a interação do fibrinogênio com a plaqueta, pois

estes anticorpos reagem com os receptores GPIIb e/ou IIIa^{1,4}. Ele tem grande afinidade pelos receptores GPIIb/IIIa tanto na forma ativa quanto inativa e possuem atividade adicional contra a integrina (vitronectina) e possivelmente ao MAC-1 (aMnb2), que são receptores de membrana⁵. Ele praticamente não tem excreção renal com declínio gradual do efeito anti-trombótico, pelo bloqueio dos receptores, para cerca de 50% dos níveis iniciais em 24-48h².

A seqüência RGD (arginina-glicina-ácido aspártico) na cadeia a do fibrinogênio é o sítio de interação inicial com os receptores GPIIb/IIIa plaquetários⁶. Agentes intravenosos subseqüentes foram desenvolvidos como o tirofiban e lamifiban (não-peptídico mimético dos sítios RGD) e o eptifibatide (heptapeptídeo cíclico sintético específico para o sítio KGD - substitui a arginina por lisina) e possivelmente para os canais g do fibrinogênio². Esses agentes são "moléculas menores" que têm especificidade exclusiva para os receptores allb3, menor afinidade de ligação e efeito biológico mais curto (2-4h), com excreção renal predominante².

medicamentos, sendo o clearance de creatinina de especial importância nas "moléculas menores", já que a excreção delas é predominantemente renal⁹.

Um aspecto importante é a possibilidade desses agentes (tanto o abciximab quanto as moléculas menores) promoverem eventos trombóticos, deixando as plaquetas mais ativadas do que antes da terapia, após o uso continuado ou descontinuado dos fármacos. Outros mecanismos são a indução de apoptose dos cardiomiócitos induzidos pelos agentes orais e a agregação plaquetas-leucócitos vista com as moléculas menores¹⁰. Estes fatos podem explicar em parte os resultados desfavoráveis com os agentes inibidores da GPIIb/IIIa orais como o sibrafiban, xemilofiban e orbofiban¹¹.

Dentre os principais eventos adversos desses medicamentos, destacam-se os sangramentos em quaisquer locais, a imunogenicidade e a trombocitopenia. Esta última pode ocorrer com todos os agentes entre 1,1% - 5,6%, surgindo em geral nas primeiras 24h. A plaquetopenia grave, aguda (<50.000 plaquetas), é mais comum com o abciximab.² Os fármacos disponíveis e suas posologias são descritos no quadro 1.

QUADRO 1 ANTAGONISTAS GPIIb/IIIa: INDICAÇÕES E DOSES

Droga	Indicação	Dose preconizada
Abciximab	Intervenção coronariana percutânea (ICP)	0,25mg/Kg em bolus seguido de 0,25µ/Kg/min por 12h ou 10µ/min por 12h
Tirofiban	Síndromes coronarianas agudas (SCA)	0,6µ/Kg/min em 30min. seguido de 0,15µ/Kg/min. por 47h30min.
Eptifibatide	ICP e SCA	180µg/Kg em bolus seguido de 2,0µg/Kg/min por 72h

A segurança e eficácia da inibição das GPIIb/IIIa se correlacionam com o percentual de receptores ocupados e o grau de inibição da agregação plaquetária, sendo que os estudos iniciais utilizaram percentuais >80%. Estudos de farmacocinética demonstraram efeitos subterapêuticos (<80% de inibição da agregação plaquetária), em 10-15% de pacientes submetidos à intervenção coronariana percutânea (ICP) e mais ainda em pacientes com SCA^{7,8}.

As diferenças farmacológicas e populações estudadas podem explicar os resultados destas drogas.² A idade, massa corporal e função renal também contribuem para heterogeneidade farmacológica, determinando o impacto na segurança e eficácia desses

3 - USO CLÍNICO DOS INIBIDORES DA GLICOPROTEÍNA IIB/IIIa.

Duas estratégias de utilização para estes agentes foram amplamente estudadas. Na primeira, o emprego dos antagonistas da GPIIb/IIIa esteve relacionado à realização de angioplastia coronariana (estudos de intervenção), enquanto na chamada estratégia de passivação estes agentes objetivavam o controle clínico do quadro agudo, com posterior reestratificação de risco e eventual coronariografia e intervenção percutânea ou cirúrgica.

1. Intervenção Coronariana. Foram avaliados diversos inibidores da GPIIb/IIIa, sendo que o estudo EPIC^{12,13} foi o primeiro grande trabalho, com

2099 pacientes apresentando infarto agudo do miocárdio (IAM), com menos de 12 h, com alto risco de oclusão aguda do vaso, com indicação de ICP primária ou de resgate, angina pós-infarto ou angina instável. Foram 3 braços (placebo em bólus + infusão de 12h, abciximab em bólus de 0,25mg/Kg + infusão de 12h de 10mcg/min, abciximab em bólus de 0,25mg/Kg + infusão de 12h de placebo). O objetivo primário em 30 dias foi a incidência de morte, IAM não fatal, revascularização miocárdica ou nova ICP por isquemia aguda e implante de stent por falha do procedimento ou necessidade de balão intra-aórtico por isquemia refratária. Houve redução de 35% de eventos combinados nos que receberam a droga, principalmente às custas de redução de IAM não fatal e ICP de urgência. Em 6 meses, observou-se redução de 23% de eventos combinados de morte/IAM/revascularização de lesão alvo e, em 3 anos, redução de 13% neste mesmo grupo. Como conclusão deste estudo, o uso de abciximab diminuiu as complicações isquêmicas nos pacientes submetidos a angioplastia ou aterectomia, embora tenha havido aumento dos sangramentos^{12,13}. Após isso, diversos trabalhos foram realizados para avaliarem os efeitos benéficos e complicações dessas drogas, conforme descrito nas tabelas 1 e 2¹²⁻²⁴.

TABELA 1
ENSAIOS COM INIBIDORES DE GPIIb/IIIa COM INTERVENÇÃO CORONARIANA

Ano	Ensaio	Agente	Critérios de Inclusão
1994	EPIC	Abciximab	ICP alto risco
1997	EPILOG	Abciximab	Todas as ICP
1997	CAPTURE	Abciximab	Angina instável
1997	IMPACT II	Eptifibatide	Todas ICP
1997	RESTORE	Tirofiban	Angina instável
1998	EPISTENT	Abciximab	Stent eletivo
1998	RAPPORT	Abciximab	ICP primária

TABELA 2
TAXAS DE MORTE / IAM EM 30 DIAS EM ESTUDOS DE INTERVENÇÃO CORONARIANA

Ensaio	N	% óbito+IAM Placebo	%óbito+IAM Droga	RRR%
EPIC	2099	10,3	6,9**	30,0
CAPTURE	1285	9,0	4,8**	46,7
EPILOG	2792	9,1	3,8**	58,2
IMPACT II	4010	8,6	6,9	17,9
RESTORE	2141	6,4	5,0	21,9
EPISTENT*	1603	10,2	4,8**	52,9
GLOBAL	13387	11,4	9,1**	20,0

* Stent + abciximab vs Stent + placebo

** p<0,05

2. Angina instável / Infarto Agudo do Miocárdio SSST. As moléculas menores (sobretudo o tirofiban e o eptifibatide) foram mais estudadas na angina instável (AI) / IAMSSST. O primeiro estudo importante foi o PRISM²⁵, com 3232 pacientes em uso de tirofiban vs placebo, com o objetivo primário de avaliar a incidência combinada de morte, IAM ou isquemia refratária, em 48h, e como objetivos secundários, além do já descrito acima, a presença de reinternação por angina em 7 e 30 dias. Como conclusões deste estudo, observou-se redução de 30% de eventos combinados em 48h no grupo com tirofiban, porém não confirmado em 30 dias. Outros ensaios também foram feitos e resumidos na tabela 3.²⁵⁻²⁸

TABELA 3
TAXAS DE MORTE / IAM EM 30 DIAS EM ESTUDOS NA AI/IAMSSST

Ensaio	N	% óbito+IAM Placebo	%óbito+IAM Droga	RRR%
Todos em 1998				
PRISM	3231	7,1	5,8	20
PRISM-PLUS	1815	11,9	8,7*	30
PARAGON	2282	11,7	10,6	10
PURSUIT	10498	15,7	14,2*	9
GLOBAL	18276	13,2	11,7*	19

* p<0,05

3. Infarto Agudo do Miocárdio CSST. Os inibidores da GPIIb/IIIa foram estudados como droga adjuvante, em associação à intervenção primária e em associação aos trombolíticos. Vales destacar os resultados de alguns estudos, como o RAPPORT,²² com 483 pacientes portadores de IAM com menos de 12 h, aptos para ICP primária (balão ou aterectomia), recebendo abciximab ou placebo, com intuito primário de verificar a incidência de morte, reinfarto ou revascularização da lesão alvo de urgência em 7 e 30 dias, sendo menor no grupo com a droga, porém o resultado tendo se perdido em 6 meses. O estudo TIMI 14²⁹ utilizou abciximab + trombolíticos em 888 pacientes com IAM até 12h, em 2 fases. A fase inicial para determinar qual trombolítico e a dose ideal e a 2ª fase para comprovar o benefício. Nesse trabalho, o subgrupo que utilizou abciximab associado à metade da dose de rt-PA com heparina apresentou 72% dos pacientes com fluxo TIMI 3 em 60 minutos, valor este superior aos outros ensaios com trombolíticos isolados. Estudos com amostras maiores são necessários para confirmar este resultado, estando atualmente vários em curso. O estudo CADILLAC, apresentado no TCT 2000, com cerca de 2000 pacientes com IAM até 12 h, divididos em 4 grupos

(ICP com balão + placebo, ICP com balão + abciximab, stent + placebo, stent + abciximab), não mostrou benefícios adicionais no grupo com abciximab, sendo o stent preditor de melhores resultados.

4 - DISCUSSÃO.

As diretrizes da AHA/ACC,³⁰ da SBC³¹ e da SOCERJ³² sobre IAMCSST ainda não indicam os antagonistas da glicoproteína IIb/IIIa neste contexto. As diretrizes da AHA/ACC,³³ de angina instável/IAMSSST recomenda os inibidores da glicoproteína IIb/IIIa em pacientes com AI/IAMSSST em adição ao AAS e heparina não fracionada, para pacientes com isquemia persistente ou paciente de alto risco (dor < 48h em repouso, prolongada, idade > 75 anos, sinais de insuficiência ventricular esquerda, hipotensão arterial, bradicardia ou taquicardia, angina repouso + alterações de ST> 0,5mm, bloqueio de ramo novo, taquicardia ventricular sustentada e aumento de troponinas) e em pacientes em que a ICP está planejada. Tirofiban e eptifibatide são aprovados como drogas classe I, nível de evidência A, e o abciximab pode ser usado por 12-24h em pacientes em que a ICP está planejada para as próximas 24h. A associação de inibidores de GPIIb/IIIa com heparinas de baixo peso molecular ainda não está estabelecido.

Nas diretrizes da SOCERJ,³⁴ para angina instável/IAMSSST, o papel dos inibidores da GPIIb/IIIa ressaltou os resultados benéficos com os estudos de intervenção, mostrando uma redução relativa de risco de óbito e infarto, ao final de 30 dias, de 34%, enquanto que nos estudos de passivação, esta redução foi de cerca de 13%; os subgrupos de pacientes de maior risco para eventos são os que mais se beneficiam. Ressaltou-se também que, após 30 dias e 6 meses, grande parte do benefício é perdida, sendo necessárias análises de longo prazo. Deve ficar registrado que praticamente todos os ensaios clínicos com antagonistas da GP IIb/IIIa por via oral foram interrompidos devido à ausência de benefícios e/ou aumento de sangramentos.

Embora ainda não publicados, em 3 estudos recentes, apresentados em congressos, observamos que as diretrizes para indicações desses fármacos deverão mudar.

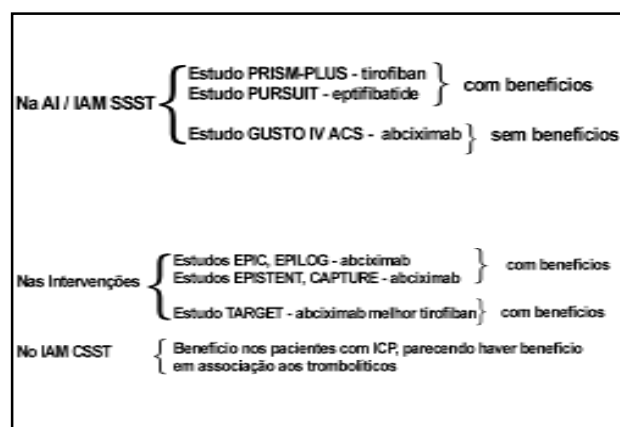
No estudo GUSTO IV-ACS, apresentado no Congresso Europeu de Cardiologia em 08/2000, 7.800 pacientes com angina instável grave foram divididos em 3 grupos: placebo, abciximab por 24h e abciximab por 48h, avaliando-se incidência de morte e morte/

IAM, mostrando não haver diferença entre os grupos e com aumento de eventos no grupo com abciximab 48h, porém sem diferença estatística significativa. Quando se avaliou o subgrupo com troponinas positivas, também não se notou diferença entre os grupos.

O estudo TARGET, apresentado no Congresso do AHA em 11/2000, com 4812 pacientes com SCA com indicação de ICP + stent, utilizando tirofiban ou abciximab previamente, mostrou benefícios com as duas drogas, porém o abciximab foi melhor (6,01% vs 7,55%, p=0,037) quanto à incidência de óbito / IAM / revascularização de urgência em 30 dias.

Finalmente, o estudo TACTICS - TIMI 18, apresentado no Congresso do AHA em 11/2000, comparou a estratégia invasiva vs conservadora em 2220 pacientes com AI / IAMSSST, utilizando tirofiban previamente em todos os casos. A estratégia invasiva foi superior à conservadora e o uso de tirofiban parece ser um dos possíveis mecanismos para explicar esta superioridade, havendo significativa redução de eventos cardíacos maiores (morte / IAM / re-internações por SCA).

Baseado em todos os estudos publicados e os já apresentados e ainda não disponíveis, podemos fazer as seguintes considerações.



Os principais indicadores de utilização de inibidores de GPIIb/IIIa, na fase aguda das SCA, são a presença de dor torácica, alterações do ST, troponinas elevadas e critérios de alto risco. Na fase crônica, os inibidores de GPIIb/IIIa orais não estão indicados até o momento.

Assim, apesar de resultados iniciais favoráveis em boa parte destes estudos reforçados por outros novos, ainda não publicados, permanecem dúvidas quanto à melhor forma de utilização destas drogas, subgrupos com maior benefício, interação medicamentosa em

especial com outros anti-plaquetários, anti-trombóticos e fibrinolíticos, momento ideal de administração, incidência e tratamento das complicações, adequação da monitorização laboratorial e, finalmente, a viabilidade econômica dentro de cada sistema de saúde.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Collier BS, Scudder LE, Beer J, et al. Monoclonal antibodies to platelet glycoprotein IIb/IIIa as antithrombotic agents. *Ann N Y Acad Sci* 1991; 614: 193-213.
2. Chew et al. A Critical Appraisal of Platelet Glycoprotein IIb/IIIa Inhibition. *J Am Coll Cardiol*, 2000; 36: 2028-35.
3. Wagner CL, Mascelli MA, Neblock DS, Weisman HF, Collier BS, Jordan RE. Analysis of GP IIb/IIIa receptor number by quantification of 7E3 binding to human platelets. *Blood* 1996; 88: 907-14.
4. Collier BS. A new murine monoclonal antibody reports on activation dependent change in the conformation and/or microenvironment of the platelet glycoprotein IIb/IIIa complex. *J Clin Invest* 1985; 76: 101-10.
5. Collier BS. Potencial nonglycoprotein IIb/IIIa effects of abciximab. *Am Heart* 1999; 138: S1-5.
6. Cierniewski CS, Byzova T, Papierak M, et al. Peptide ligands can bind to distinct sites in integrin α IIb β 3 and elicit different functional responses. *J Biol Chem* 1999; 274: 16923-32.
7. Holmes M, Kabbani S, Watkin M, Sobel B, Schneider D. Marked variability in inhibition of fibrinogen binding to platelets by tirofiban and abciximab in acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 343A.
8. Mascelli MA, Lance ET, Damaraju L, Wagner CL, Weisman HF, Jordan RE. Pharmacodynamic profile of short-term abciximab treatment demonstrates prolonged platelet inhibition with gradual recovery from GP IIb/IIIa receptor blockade. *Circulation* 1998; 97: 1680-8.
9. Aguirre FV, Topol EJ, Ferguson JJ, et al., for the EPIC Investigators. Bleeding complications with the chimeric antibody to platelet glycoprotein IIb/IIIa integrin in patients under going percutaneous coronary intervention. *Circulation* 1995; 9:2882-90.
10. Furman M, Krueger L, Frelinger A, III, et al. Tirofiban, eptifibatide but not abciximab, leukocyte-platelet aggregation. *Circulation* 2000; 100: I-681.
11. Peter K, Schwarz M, Ylane J, et al. Induction of fibrinogen binding and platelet aggregation as a potential intrinsic property of various glycoprotein IIb/IIIa (α IIb β 3) inhibitors. *Blood* 1998; 92: 3240-9.
12. Investigadores do estudo EPIC. Use of a monoclonal antibody directed against the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor in high-risk coronary angioplasty. *N Engl J Med* 1994; 330: 956-61.
13. Topol EJ, Califf RM, Weisman HF et al. Randomized trial of coronary intervention with antibody against platelet IIb/IIIa integrin for reduction of clinical reestenosis: results at six months. *Lancet* 1994; 343: 881-6.
14. Investigadores do estudo EPILOG. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade and low-dose heparin during percutaneous coronary revascularization. *N Engl J Med* 1997; 336: 1689-96.
15. Lincoff AM, Tcheng JE, Califf RM et al. Sustained suppression of ischemic complications of coronary interventions by platelet GP IIb/IIIa blockade with abciximab – One-year outcome in the EPILOG trial. *Circulation* 1999; 99: 1951-8.
16. Investigadores do estudo CAPTURE. Randomized placebo-controlled trial of abciximab before and during coronary intervention in refractory unstable angina. *Lancet* 1997; 349: 1429-35.
17. Hamm CW, Heeschen C, Goldmann B et al. Benefit of abciximab in patients with refractory unstable angina in relation to serum troponin T levels. *N Engl J Med* 1999; 340: 1623-9.
18. Investigadores do estudo RESTORE. 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: 1445-53.
19. The IMPACT-II Investigators. Randomized placebo-controlled trial of effect of eptifibatide on complications of percutaneous coronary intervention: IMPACT-II. *Lancet* 1997; 349: 1422-8.
20. Tcheng JE. Glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibitors: putting the EPIC, IMPACTII, RESTORE, and EPILOG trials into perspective. *Am J Cardiol* 1996; 78 (suppl. 3A): 35-40.
21. Investigadores do estudo RAPPORT. Randomized, placebo-controlled trial of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade with primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Circulation* 1998; 98: 734-41.
22. Newman FJ, Blasini R, Schmitt C, Alt E et al. Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade on recovery of coronary flow and left ventricular function after placement of coronary-artery stents in acute myocardial infarction. *Circulation* 1998; 98: 2695-701.
23. Investigadores do estudo EPISTENT. Randomized placebo-controlled and balloon-angioplasty-controlled trial to assess safety of coronary stenting with use of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade. *Lancet* 1998; 352: 87-92.

24. Lincoff AM, Califf RM, Moliterno DJ et al. Complementary clinical benefits of coronary-artery stenting and blockade of platelet glycoprotein IIb/IIIa receptors. *N Engl J Med* 1999; 341: 319-27.
25. The Platelet Receptor Inhibition for 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: 1498-505.
26. The Platelet Receptor Inhibition for Ischemic Syndrome Management in Patients Limited by Unstable Signs and Symptoms (PRISM-PLUS) Trial Investigators. Inhibition of the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor with tirofiban in unstable angina and non-q-wave myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 338: 1488-97.
27. Investigadores do estudo PARAGON. International, randomized, controlled trial of lamifiban (a platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitor), heparin or both in unstable angina. *Circulation* 1998; 97: 2386-95.
28. Inhibition of platelet glycoprotein IIb/IIIa with eptifibatide in patient with acute coronary syndromes. The PURSUIT Trial Investigators. Platelet Glycoprotein IIb/IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy. *N Engl J Med* 1998; 339: 436-43.
29. Investigadores do estudo TIMI 14. Abciximab facilitates the rate and extent of thrombolysis. *Circulation* 1999; 99: 2720-32.
30. Ryan, TJ et al. 1999 Update: ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients with Acute Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 890-911.
31. II Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia para o Tratamento do Infarto Agudo do Miocárdio. *Arq Bras Cardiol* vol. 74, suppl. II, 2000; 7-46.
32. Diretrizes para a Unificação do Tratamento do Infarto Agudo do Miocárdio UTI-RIO II. *Revista da SOCERJ* vol. 12, supl. B, jul 1999.
33. Braunwald, E et al. ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients with Unstable Angina and Non-ST-segment Elevation Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 970-1056.
34. Diretrizes para a Abordagem das Síndromes Coronarianas Agudas sem Supradesnível de ST. *Revista da SOCERJ* vol. 13, supl. B, abr 2000.