

Os inibidores da glicoproteína IIb/IIIa nas intervenções coronárias percutâneas

ADRIANO CAIXETA*

CONSTANTINO GONZALEZ SALGADO**

* Cardiologista Intervencionista da Rede D'Or

** Mestre em Cardiologia- UERJ. Médico da Unidade Coronariana e da Hemodinâmica (LICV) do Hospital Pró-Cardíaco e hemodinamicista da Cinecaris- São Gonçalo.

Os benefícios da inibição dos receptores da Gp IIb/IIIa foram estabelecidos inicialmente no contexto das Intervenções Coronárias Percutâneas (ICP). O estudo EPIC, envolvendo 2099 pacientes (Evaluation of c7E3 for the Prevention of Ischemic Complications), demonstrou, pela primeira vez, a importância dos bloqueadores da Gp IIb/IIIa durante a angioplastia coronária com balão e nas aterectomias [1, 2]. Pacientes de alto risco portadores de angina instável, infarto agudo do miocárdio ou lesões morfológicamente complexas à angiografia foram aleatoriamente selecionados para o tratamento de abciximab em bólus e infusão por 12 horas, ou placebo. Houve uma redução de 35% nos eventos combinados de morte, infarto do miocárdio ou isquemia recorrente nos pacientes que receberam o bólus e infusão de abciximab (12,8% vs 8,3% para o grupo placebo; $P=0,008$). O uso da droga em bólus isoladamente foi clinicamente ineficaz. O seguimento

de 3 anos demonstrou o benefício clínico sustentado do abciximab, com redução desses eventos clínicos em 13% (47,2% vs 41,1%; $P=0,009$). Uma subanálise de 489 pacientes com angina instável demonstrou uma redução ainda mais evidente de 62% nos eventos de morte, infarto do miocárdio e revascularização de urgência ($P=0,01$).

O estudo EPILOG, prospectivo, controlado com placebo e duplo-cego, (The Evaluation in PTCA to improve Long-Term Outcome with Abciximab Gp IIb/IIIa Blockade) reproduziu os benefícios do EPIC, no cenário de pacientes (2792 pacientes) de baixo risco submetidos a angioplastia coronária com balão [3]. Houve uma redução significativa de morte, infarto do miocárdio ou revascularização de urgência em 30 dias (de 11,7% para 5,2%; $P<0,001$), que persistiu até 1 ano de seguimento clínico. Além disso, o estudo EPILOG mostrou que o aumento de sangramento com

o uso da droga apresentado no EPIC fora atenuado quando baixas dose de heparina foi utilizada.

Outro importante ensaio clínico, o EPISTENT (The Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibitors for Stenting) validou os benefícios dos inibidores da Gp IIb/IIIa na era do stent.[4, 5]. Nesse estudo, 2399 pacientes foram randomizados para angioplastia com implante de stent e placebo, stent e abciximab e angioplastia com balão e abciximab. Os grupos que receberam abciximab (stent e balão) mostraram redução dos eventos de morte, infarto do miocárdio ou reinfarto e revascularização de urgência de 51% (10,8% vs 5,3%; $P < 0,001$) e de 23% (10,8% vs 6,9%; $P < 0,007$), respectivamente, quando comparados ao grupo stent isolado e placebo. Em relação à incidência de revascularização da lesão tratada, os pacientes dos grupos stent e placebo e stent e abciximab tiveram menor número de eventos, quando comparados aos pacientes do grupo da angioplastia com balão e abciximab.

Adicionalmente, os benefícios do stent em reduzir a necessidade de revascularização da artéria tratada e do abciximab, em reduzir morte ou infarto do miocárdio, foram complementares. Uma importante subanálise no grupo de pacientes diabéticos mostrou taxas significativamente menores de revascularização da lesão tratada, em 6 meses, após o implante de stent, no grupo que recebeu abciximab em relação ao grupo placebo. Os pacientes diabéticos que mais se beneficiaram foram aqueles alocados para o grupo de implante de stent e abciximab (8,7% para Stent e abciximab vs 10,6% para stent e placebo vs 15,4% para angioplastia com balão e abciximab). A mortalidade em 1 ano foi reduzida de 2,4% no grupo tratado com stent e placebo para 1,0% no grupo stent e abciximab ($P = 0,04$).

Roe et al [6] compilou os dados dos pacientes portadores de síndromes isquêmicas agudas dos estudos EPIC, EPILOG E EPISTENT. Pacientes com angina instável, IAM em evolução nas últimas 48 horas ou IAM, nos últimos 7 dias foram incluídos nesta análise. A taxa de morte ou IAM em 1 ano nestes 3478 pacientes foi reduzida de 13,3% com placebo para 6,7% com abciximab (HR, 0,48; IC 95%, 0,39-0,60). A mortalidade isoladamente foi reduzida de 2,7% no grupo placebo para 1,7% com abciximab (HR, 0,62; IC 95%, 0,39-0,98). Mesmo que todos os pacientes tenham se beneficiado neste estudo, a análise multivariada demonstrou que aqueles com SCA tiveram um benefício ainda mais expressivo.

Outro estudo [7], The c7E3 Fab antiplatelet in Unstable Refractory Angina (CAPTURE), avaliou também o uso

do abciximab durante as ICP. Neste estudo, um total de 1265 pacientes com angina instável refratária recebeu a droga 18 a 24 horas antes da intervenção e 1 hora, após o término do procedimento. As taxas de morte, infarto do miocárdio ou revascularização de urgência em 30 dias foi estatisticamente menor no grupo que recebeu abciximab em relação ao grupo placebo (11,3% vs 15,9%; $P = 0,01$). Neste estudo, nos pacientes com troponina positiva (um marcador sensível de necrose miocárdica) que receberam abciximab, os benefícios foram mais claramente demonstrados, com redução do risco de morte ou infarto do miocárdio em 6 meses (de 23,9% para 9,5%; $P = 0,002$).

No estudo RAPPORT [8] [9] (REOPRO in acute myocardial infarction PCI organization and randomized trial), 483 pacientes com IAM submetidos a angioplastia primária com balão foram randomizados para receberem placebo vs. abciximab. O uso associado da angioplastia primária com balão e os inibidores plaquetários IIb-IIIa reduziu em mais de 40% os eventos combinados de morte, IAM ou necessidade de revascularização do vaso tratado em 30 dias. Houve significativa redução das complicações isquêmicas maiores em 6 meses (10,1% vs. 19,9%).

Em outro recente estudo, Neumann et al [10] relataram similar vantagens do uso combinado dos inibidores plaquetários IIb-IIIa com implante de stent em pacientes com IAM.

Nos resultados preliminares do ADMIRAL⁸⁴ (Abciximab before direct angioplasty and stenting in myocardial infarction regarding acute and long terms follow-up) apresentados em 1999, um estudo randomizado e multicêntrico, duplo-cego e placebo controlado randomizou 300 pacientes com IAM < 12 hs de evolução (excluídos choque cardiogênico e artérias < 2,5 mm de diâmetro). Um grupo de pacientes (149) foi submetido a angioplastia primária com balão com ou sem implante de stent (86% com "stent") e bólus + infusão contínua de placebo por 12 h. O outro grupo (150) foi submetido a angioplastia primária com ou sem implante de stent (83,9% com "stent") e bólus mais infusão contínua de abciximab. O fluxo TIMI-3, ao final do procedimento, foi semelhante nos dois grupos (90,4% no abciximab e 89,9% no placebo). No entanto o fluxo TIMI-3 em 24 h foi estatisticamente superior no grupo que recebeu abciximab (85,6% vs. 78,4%, $p < 0,05$). Em 30 dias, houve uma redução de 46,5% nos eventos clínicos combinados de morte, IAM recorrente e necessidade de revascularização percutânea ou cirúrgica de urgência no grupo tratado com abciximab (10,7% vs. 20%, $p < 0,03$).

No estudo CADILLAC (Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications), apresentado no Congresso do AHA-2000, o maior e mais importante ensaio que testou o uso do abciximab no IAM com e sem implante de "stent", 2665 pacientes com < de 12 horas de IAM (excluídos pacientes com choque cardiogênico) foram randomizados para os quatro tratamentos:

- Angioplastia primária com balão
- Angioplastia primária com balão + abciximab
- Stent primário
- Stent primário + abciximab

Os eventos clínicos de morte, infarto do miocárdio, revascularização de urgência ou eletiva em 6 meses foram menores nos pacientes no grupo de stent (10,9%), stent e abciximab (10,8%) que no grupo de balão e abciximab (15,2%) e balão isoladamente (19,3%). Em pacientes submetidos a angioplastia com balão, o uso com abciximab aumentou a sobrevivência (4,3% vs 2,3%, $P=0,04$). Em pacientes que receberam stent, o uso do abciximab não aumentou a sobrevivência (2,8% vs 3,8%). Nas conclusões do estudo, os autores recomendam o implante de stent como a estratégia de escolha nos pacientes infartados, enquanto o uso do abciximab não parece ter adicionado nenhum benefício.

Dois estudos testaram a droga em situações emergências (provisional abciximab), apenas nas condições de complicação durante o procedimento [11, 12]. Os pacientes que receberam a droga tiveram melhor fluxo coronário e menor incidência de trombo detectado angiograficamente.

Outros bloqueadores da Gp IIb/IIIa foram testados como drogas adjuvantes nas ICP. O estudo IMPACT II (The Integrelin to Minimize Platelet Aggregation and Coronary Thrombosis-II) randomizou 4010 pacientes para angioplastia com balão com tratamento adjuvante de integrilina ou placebo. Comparado com placebo, as taxas de morte, infarto do miocárdio, revascularização de urgência ou implante de "stent" não planejado (bailout) foram modestamente reduzidas de 11,6% para 9,1% ($P=0,04$) com o uso de eptifibatida. As conclusões deste estudo apontam para a necessidade de testar mais altas doses da droga na tentativa de maximizar seus benefícios clínicos. Outro estudo randomizado, o RESTORE trial (The Randomized Efficacy Study of Tirofiban for Outcomes and Restenosis) examinou os benefícios do tirofiban, em 2139 pacientes com angina instável e IAM. Houve uma redução não significativa 24% ($P=0,052$) nos eventos clínicos, em 30 dias após o procedimento.

Mais recentemente, o estudo TARGET (apresentado no Congresso AHA-2000), randomizado e duplo cego, confrontou o uso de abciximab e do tirofiban em 4750 pacientes candidatos a angioplastia com implante de stent. Na evolução de 30 dias, houve maior taxa de eventos no grupo que recebeu tirofiban (7,55% vs 6%, $P=0,37$; redução de risco relativo de 26%). Os autores concluem que o Tirofiban é inferior ao abciximab na prevenção de eventos clínicos em 30 dias.

Baseados nestes principais estudos envolvendo o uso dos bloqueadores da Gp IIb/IIIa nas ICP, podemos sugerir que a droga de escolha e suas potenciais indicações seriam as enumeradas abaixo:

1. Existem evidências, que merecerão estudos futuros, acerca de que o abciximab é a droga de escolha nos pacientes candidatos às intervenções coronárias percutâneas.
2. Esta droga é a mais testada entre as atuais disponíveis e é a que mostrou maior superioridade quando testada diretamente com o tirofiban.
3. As principais indicações clínicas apontam para os que sofrem infarto agudo do miocárdio tornarem-se candidatos à angioplastia primária e nas síndromes coronárias agudas sem supra do segmento ST. Não existem dados unânimes na indicação do abciximab em todos os casos de IAM. No cenário da angina instável, os pacientes de alto risco e aqueles com troponina positiva são os principais candidatos ao uso da droga.
4. Obstruções coronárias morfológicamente complexas. Apesar de serem mais frequentes nas síndromes isquêmicas agudas, independente da apresentação clínica, as lesões ulceradas, com dissecção, com trombos, em bifurcação, em tronco de coronária esquerda ou a abordagem de lesões para procedimentos de aterectomia rotacional e direcionada são candidatos potenciais para o uso da droga.
5. Intervenções em Ponte de Safena. Apesar de poucas evidências publicadas, o uso da droga possivelmente minimizaria as embolizações distais, freqüentes neste tipo de procedimento.
6. Uso da drogas em ICP complicadas. Nessa condição, as intervenções que cursam com complicações como oclusão aguda ou iminência de oclusão durante o procedimento.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Investigators., T.E., Use of a monoclonal antibody directed against the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor in high-risk coronary angioplasty. *N Engl J Med*, 1994. 330: 956-961.

2. Topol, E., et al., Randomised trial of coronary intervention with antibody against platelet IIb/IIIa integrin for reduction of clinical restenosis. *Lancet*, 1994. 343: 881-886.
3. Investigators., T.E., Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade and low-dose heparin during percutaneous coronary revascularization. *N Engl J Med*, 1997. 336: 1689-1696.
4. Investigators., T.E., Randomised 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.
5. Lincoff, A.M., et al., Complementary clinical benefits of coronary-artery stenting and blockade of platelet glycoprotein IIb/IIIa receptors. Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibition in Stenting Investigators [see comments]. *N Engl J Med*, 1999. 341(5): 319-27.
6. Roe, M., et al., Consistent and durable reduction death and myocardial infarction with abcixima during coronary intervention in acute coronary syndromes and stable angina. *Circulation*, 1999. 100: I-187.
7. Investigators T.C. Randomised placebo-controlled trial of abciximab before and during coronary intervention refractory unstable angina. *Lancet*, 1997. 349:1429- 1435.
8. Brenner S. et al., On behalf of the RAPPORT Investigators. A randomized placebo- controlled trial of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade with primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Circulation*, 1998. 98: 734-741.
9. G.M. On behalf the investigators of the ADMIRAL study. Preliminary results, 1999.
10. Neumann F.J. et al. Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade on recovery of coronary flow and left ventricular function after the placement of coronary-artery stents in acute myocardial infarction. *Circulation*, 1998. 98(24): 2695-701.
11. Muhlestein, "Rescue" utilization of abciximab for the dissolution of coronary thrombus developing as a complication of coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol*, 1997. 30:1729-1734.
12. Haase, Frequency and efficacy of glycoprotein IIb/ IIIa therapy for treatment of threatened or acute vessel closure in 1332 patients undergoing percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am Heart J*, 1999. 137: 234-240.