

Aspectos Farmacogenéticos Associados à Resistência Terapêutica Antiplaquetária em Pacientes com Síndrome Coronariana Aguda

Artigo de
Revisão

2

Pharmacogenetic Aspects Associated with Anti-Platelet Therapy Resistance in Patients with Acute Coronary Syndrome

Jamil da Silva Soares,¹ Fernanda Carla Ferreira de Brito,² Felipe Montes Pena,³ Evandro Tinoco Mesquita,⁴ Enrique Medina-Acosta⁵

Resumo

O uso de medicamentos que inibem a função plaquetária reduz significativamente as complicações isquêmicas e a taxa de morte cardiovascular em pacientes com síndromes coronarianas agudas (SCA) e naqueles submetidos à intervenção coronariana percutânea (ICP) com *stent*. Apesar de toda a evolução da terapêutica antiplaquetária, os fenômenos trombóticos continuam a ocorrer e, embora suas causas determinantes sejam múltiplas, cresce o conceito de resistência terapêutica antiplaquetária, melhor entendida como a baixa resposta ou mesmo a ausência desta ao uso dos antiplaquetários, que pode refletir aspectos farmacológicos e farmacocinéticos de cada medicamento. A resistência antiplaquetária pode ser classificada em laboratorial ou clínica. A resistência laboratorial é definida como a falha do medicamento em inibir a função plaquetária *ex vivo*. A resistência clínica é definida como a falha do medicamento em prevenir a ocorrência de eventos adversos cardiovasculares em pacientes com SCA e em pacientes submetidos à ICP. Considerável variabilidade interindividual é observada nas respostas evocadas pelos diferentes inibidores de função plaquetária. Essa variabilidade está associada à elevada taxa de eventos adversos cardiovasculares. Parte dessa heterogeneidade é explicada por polimorfismos genéticos nos receptores envolvidos na ativação plaquetária ou no metabolismo dos antiplaquetários, e parte se relaciona a fatores não genéticos. A presente revisão objetiva apresentar os principais mecanismos envolvidos na determinação de uma menor resposta aos medicamentos inibidores da função plaquetária.

Palavras-chave: Antiplaquetários, Intervenção coronariana percutânea, Função plaquetária, Polimorfismo genético, Síndrome coronariana aguda

Abstract

The use of drugs that inhibit platelet function significantly reduces ischemic complications and the cardiovascular death rate among patients with acute coronary syndromes (SCA) and those undergoing percutaneous coronary intervention (PCI) with *stent* implantation. Despite well developed anti-platelet therapy, thrombotic events continue to occur and, although their causes have multiple determinants, the concept of antiplatelet therapy resistance is expanding, better understood as low or even no response to anti-platelet agents, which may reflect pharmacokinetic and pharmacological aspects of each drug. Anti-platelet therapy resistance may be classified as laboratorial or clinical. Laboratorial resistance is defined as the failure of the drug to inhibit platelet function *ex vivo*. Clinical resistance is defined as the failure of the drug in preventing the occurrence of cardiovascular adverse events in patients with ACS and patients undergoing PCI. Considerable interindividual variability is observed in responses evoked by different platelet function inhibitors. This variability is associated with high rates of cardiovascular adverse events. Part of this heterogeneity is explained by genetic polymorphisms in the receptors involved in platelet activation, or the metabolism of anti-platelet therapies, while part is also related to non-genetic factors. This review presents the main mechanisms involved in determining a lower response to platelet function inhibiting drugs.

Keywords: Anti-platelet, Percutaneous coronary intervention, Platelet function, Polymorphism, Acute coronary syndrome

¹ Serviço de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista - Hospital Escola Alvaro Alvim - Campos dos Goytacazes (RJ), Brasil

² Instituto Biomédico - Universidade Federal Fluminense (UFF) - Niterói (RJ), Brasil

³ Curso de Especialização em Cardiologia Clínica - Universidade Federal Fluminense (UFF) - Niterói (RJ), Brasil

⁴ Programa de Pós-graduação em Ciências Cardiovasculares - Universidade Federal Fluminense - Niterói (RJ), Brasil

⁵ Centro de Biociências e Biotecnologia - Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro - Campos dos Goytacazes (RJ), Brasil

Correspondência: jamilsoares@uol.com.br

Jamil da Silva Soares | Rua Pedro Marins 260 - Jardim Flamboyant - Campos dos Goytacazes (RJ), Brasil | CEP: 28015-180

Recebido em: 09/03/2010 | Aceito em: 16/04/2010

Introdução

Uma das maiores conquistas no tratamento de pacientes com síndromes coronarianas agudas (SCA) e de pacientes submetidos à intervenção coronariana percutânea (ICP, angioplastia com ou sem implante de *stent* intracoronariano) foi o melhor conhecimento dos mecanismos associados ao desenvolvimento da trombose e a sua prevenção,¹ o que levou à definição e à atualização periódica de parâmetros clínicos relacionados ao manejo desses pacientes.²⁻⁵ O melhor conhecimento da atividade plaquetária e o uso de medicamentos capazes de diminuir a sua atividade, sem dúvida, contribuíram para a redução dos fenômenos trombóticos e em última análise, contribuíram para a redução dos índices de mortalidade.⁶

No entanto, apesar de todo esse avanço, os problemas tromboembólicos ainda persistem. Uma grande parte dos problemas tromboembólicos encontra-se relacionada aos materiais utilizados, ou aos aspectos técnicos ligados aos procedimentos percutâneos. Todavia, mesmo em procedimentos percutâneos com resultados iniciais ótimos, não é incomum observarem-se fenômenos trombóticos em fases agudas e subagudas e na evolução tardia desses pacientes. Esses eventos parecem estar associados à chamada resistência terapêutica antiplaquetária.⁶

Os fármacos que inibem a função plaquetária podem ser agrupados em quatro classes, segundo

seus alvos biológicos (Quadro 1, Figura 1). A propriedade farmacológica comum a esses fármacos é a prevenção da agregação plaquetária e da formação de trombo. Em suma, esses medicamentos conferem uma proteção transitória mediante a supressão da oclusão trombótica das artérias coronárias.

O conceito de resistência terapêutica antiplaquetária

Apesar de toda a evolução da terapêutica antiplaquetária, os fenômenos trombóticos continuam a ocorrer e, embora suas causas determinantes sejam múltiplas (Quadro 2), cresce entre os clínicos o conceito de resistência terapêutica antiplaquetária. Melhor entendido como a baixa resposta ou mesmo a ausência de resposta ao uso dos antiplaquetários, o conceito de resistência reflete diversos aspectos farmacológicos, farmacocinéticos e farmacogenéticos de cada medicamento, descrito em estudos que associam grande número de pacientes e indivíduos sadios à variabilidade interindividual nas respostas evocadas por esses medicamentos.⁷⁻¹⁰ Essa variabilidade pode estar associada à elevada taxa de eventos adversos cardiovasculares.

A resistência antiplaquetária pode ser classificada em laboratorial ou clínica. A resistência laboratorial é definida como a falha do medicamento em inibir a função plaquetária *ex vivo*. A resistência clínica é definida como a falha do medicamento em prevenir a ocorrência de eventos adversos cardiovasculares em

Quadro 1

Alvos biológicos de fármacos inibidores da função plaquetária

Alvo biológico da inibição	Fármaco	Ação antitrombótica
COX-1 (ciclooxigenase)	Ácido acetilsalicílico (AAS), <u>Aloxiprin</u> (acetilsalicilato de alumínio), <u>Carbasalato</u> de cálcio (mistura de acetilsalicilato de cálcio e ureia)	Bloqueio irreversível da síntese de tromboxano A ₂ (TXA ₂)
GPIIb/IIIa (receptor de fibrinogênio; complexo de glicoproteínas IIb/IIIa)	Abciximab (anticorpo monoclonal humanizado); Peptídeos RGD sintéticos; Agentes peptideomiméticos RGD; Eptifibatide (heptapeptídeo cíclico); Tirofiban (sintético não peptídico)	Antagonistas reversíveis da ligação de fibrinogênio ao seu receptor
P ₂ Y ₁₂ (receptor de ADP)	Tienopiridinas: <u>Clopidogrel</u> , Ticlopidina, <u>Prasugrel</u> , Ticagrelor e Cangrelor (não tienopiridínicos)	Antagonistas irreversíveis da ligação de ADP ao seu receptor; Antagonista reversível
Prostaglandina	Análogos de prostaglandina PGI ₂ (Beraprost, Iloprost, <u>Treprostinil</u>)	Ativação de adenilato ciclase; inibição da formação de TXA ₂
Fosfodiesterases (PDE)	Cilostazol	Inibição da PDE 3, aumento dos níveis de nucleotídeos cíclicos

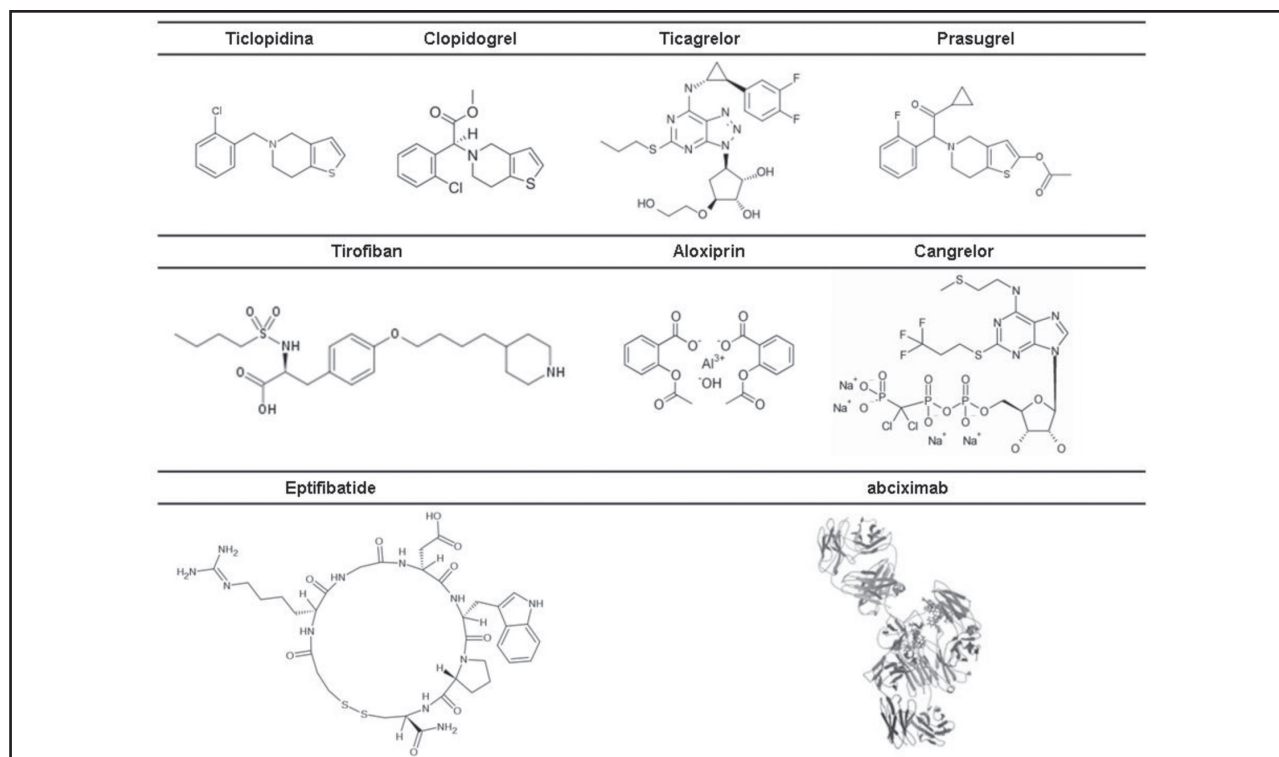


Figura 1
Estrutura dos principais fármacos antiagregantes plaquetários

Quadro 2
Principais causas e mecanismos de resistência à terapêutica antiplaquetária

Fatores técnicos laboratoriais

- Pobre associação entre testes laboratoriais de resistência¹¹
- Pobre valor de predição do teste laboratorial de resistência¹²

Fatores clínicos e bioexposição do metabólito

- Pobre adesão ao tratamento¹³
- Dose e/ou via de administração inadequada¹⁴
- Inadequada dose de manutenção
- Alto índice de massa corpórea
- Pobre absorção do medicamento (administração oral)
- Síndrome coronariana aguda
- Diabetes / resistência à insulina
- Tabagismo
- Interações medicamentosas

Variabilidade individual

- Reatividade plaquetária basal aumentada
- Reatividade plaquetária residual aumentada^{15,16}
- Produção aumentada de plaquetas em medula óssea
- Hiperexpressão dos receptores celulares

Variação genética

- Polimorfismos em genes das subunidades dos receptores celulares
- Polimorfismos em genes das esterases ou ABCB1 receptores¹⁷
- Polimorfismos em genes das isoformas do citocromo P-450

pacientes com SCA e em pacientes submetidos à ICP. Apenas parte dessa heterogeneidade é explicada por polimorfismos genéticos nos receptores envolvidos com a ativação plaquetária, o que demonstra que outros fatores não genéticos são causas importantes de resistência.^{11,12}

Mecanismos de inibição da agregação plaquetária

Existem atualmente três alvos farmacológicos com maior destaque clínico para a inibição da agregação plaquetária, *i.e.*, inibição da produção de TXA₂ através da inibição irreversível da COX-1, antagonismo dos receptores purinérgicos P2Y₁₂ e inibição da ligação do fibrinogênio à glicoproteína GPIIb/IIIa (integrina αIIbβ3).¹³⁻¹⁶

O AAS e os demais salicilatos agem inibindo irreversivelmente a enzima ciclooxigenase COX-1 (prostaglandina H₂ endoperoxídeo sintase; EC 1.14.99.1) que sintetiza endoperoxídeos precursores do lipídeo eicosanoide tromboxano A₂ (TXA₂), um vasoconstritor e potente mediador da agregação plaquetária, produzido nas plaquetas a partir do ácido araquidônico (Quadro 1, Figura 2). O AAS atua acetilando o resíduo Ser⁵³⁰ no sítio ativo da COX-1 e também modifica a atividade da isoenzima COX-2 para produzir lipoxinas anti-inflamatórias.

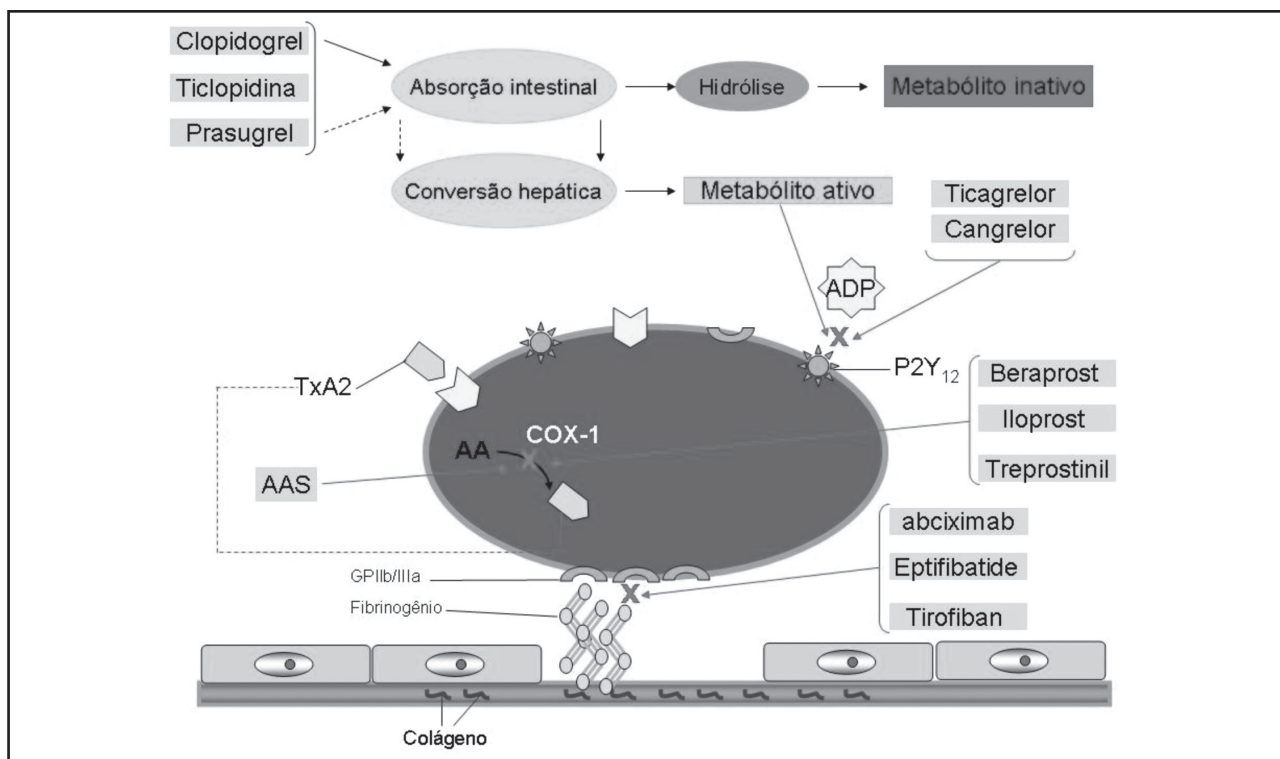


Figura 2
Mecanismos de ação dos fármacos antiplaquetários

Como resultado, o **AAS** apresenta efeitos anti-inflamatório, analgésico, antipirético e inibidor da agregação plaquetária.¹⁷

Os derivados tienopiridínicos como o clopidogrel, a ticlopidina e o prasugrel são pró-fármacos, convertidos a seus respectivos metabólitos ativos por diferentes vias metabólicas. A ticlopidina é metabolizada por pelo menos cinco vias principais, resultando em vários metabólitos. Destes, apenas um parece ser o responsável pelo efeito antiagregante plaquetário.^{18,19} O clopidogrel é metabolizado por duas vias: uma delas converte a maior parte da dose administrada a metabólitos inativos por desesterificação;²⁰ a outra via converte o clopidogrel ao seu metabólito ativo através de várias etapas CYP-dependentes.^{21,22} Dentre as diversas enzimas CYP identificadas, CYP1A2, CYP3A4/5 e CYP2C19 são consideradas as principais isoformas envolvidas na formação de metabólitos ativos.²¹ Por outro lado, o prasugrel primeiro sofre rápida desesterificação a um intermediário tiolactona, que é então convertido a um metabólito ativo em uma única etapa CYP dependente.²³ Os metabólitos ativos dos derivados tienopiridínicos bloqueiam seletivamente o receptor do difosfato de adenosina (ADP), P2Y₁₂, por uma ligação covalente que o inibe de maneira permanente e irreversível.²⁴ O bloqueio ocorre precocemente, inibindo a formação do trombo plaquetário por inibição da exposição do receptor

GPIIb/IIIa e, assim, sua ligação ao fibrinogênio (Figura 2).

Abciximab, eptifibatide e tirofiban interferem com a ligação de fibrinogênio ao seu receptor, o complexo de glicoproteínas GPIIb/IIIa, a integrina α IIb β 3 exposta na superfície das plaquetas (Figura 1). Essa inibição é reversível e cria um estado de trombostenia transitória em pacientes com iminente trombose arterial.²⁵ Esta classe de medicamentos é administrada por via intravenosa. Combinações desses inibidores com heparina (antitrombina) e aspirina são indicadas no tratamento de pacientes com angina instável ou infarto do miocárdio com e sem elevação do ST, incluindo pacientes sujeitos a angioplastia coronariana transluminal percutânea (ACTP), para diminuir a probabilidade de eventos adversos cardiovasculares maiores (infarto do miocárdio, cirurgia de revascularização miocárdica, acidente vascular encefálico e mortalidade de causas gerais, isquemia refratária, reinfarto e morte).

Fatores farmacogenéticos associados à resistência plaquetária

Estudos clínicos têm demonstrado que alguns pacientes experimentam fenômenos isquêmicos apesar do tratamento com AAS.^{17,26,27} Porém, não é clara a proporção desses pacientes que responde normalmente ao AAS, ou se eles apresentam baixas respostas mensuradas através dos diferentes testes

que avaliam a inibição da agregação plaquetária e a síntese de TXA₂. A prevalência de resistência ao AAS oscila entre 5%-60%.^{15,28,29} Diferentes categorias de indivíduos não responsivos podem ser distinguidas em pacientes com isquemia. Estas incluem: 1) pobre biodisponibilidade do AAS; 2) pobre adesão ao tratamento; 3) resposta plaquetária alterada *in vitro*; 4) hiper-reatividade tromboxano-dependente ao colágeno.¹⁸ A resposta plaquetária *in vitro* ao AAS parece ser independente tanto dos níveis das proteínas COX-1 e COX-2 quanto da ocorrência de polimorfismos não sinônimos nos genes COX.³⁰

Os mecanismos da variação interindividual da resposta ao clopidogrel são vários e incluem fatores clínicos e ligados à biodisponibilidade da forma ativa do fármaco, variações individuais e fatores genéticos.³¹ Entre os fatores clínicos estão: doses inadequadas, alterações na absorção, alto índice de massa corpórea e presença de SCA, diabetes insulinoresistente, tabagismo, interação com outros medicamentos. Entre as variações individuais estão: interações medicamentosas na absorção intestinal, variações na atividade das isoenzimas do citocromo P-450 e polimorfismos nos genes CYP^{32,34} e P2Y₁₂.³⁵

Vários estudos têm gerado resultados conflitantes quanto às associações do polimorfismo genético que gera o alo-antígeno PLA₂ (HPA-1b), localizado no componente GPIIIa do receptor GPIIb/IIIa, com a função plaquetária e o risco de trombose e infarto do miocárdio (Quadro 3).^{36,39} A presença desse polimorfismo não parece estar relacionada a eventos adversos cardiovasculares em pacientes submetidos à ICP e tratados com aspirina, clopidogrel e bloqueadores do receptor GPIIb/IIIa.⁴⁰⁻⁴⁸

Associação entre polimorfismos de redução de função nos genes citocromo P-450 (CYP) e a reduzida resposta ao clopidogrel

Dentre os pacientes tratados com clopidogrel, os portadores de diversos polimorfismos alélicos

de função reduzida das isoenzimas citocromo P-450 possuem níveis significativamente baixos do metabólito ativo, diminuída função plaquetária *ex vivo* e alta taxas de eventos adversos cardiovasculares.^{49,50} Os variantes genéticos CYP comuns e a sua possível associação com diminuição da função plaquetária e risco de eventos adversos cardiovasculares são listados no Quadro 4.

Considerável variação interindividual ao tratamento com clopidogrel tem sido também atribuída à condição homozigótica H2/H2 do gene P2Y₁₂, associada à hiper-reatividade plaquetária.³⁵⁻⁵¹ A possibilidade de que exista uma associação genética entre os polimorfismos dos genes P2Y₁₂ e CYP2C19 ainda não foi explorada.⁵²

Quadro 4 **Variantes funcionais nos genes das isoenzimas citocromo P-450 (CYP) e associação com função plaquetária reduzida após tratamento com clopidogrel ou prasugrel**

Variante genético	Clopidogrel	Prasugrel
CYP2C19	Associação* ^{32,50,51}	Não associação ⁴⁹
CYP2C9	Associação* ^{32,50,51}	Não associação ⁴⁹
CYP2B6	Associação* ^{32,50,51}	Não associação ⁴⁹
CYP3A5	Associação* ^{32,50,51}	Não associação ⁴⁹
CYP1A2	Associação* ^{32,50,51}	Não associação ⁴⁹

(*) Em indivíduos saudáveis, os portadores de um variante alélico de função reduzida (correspondendo a 30% da população estudada) possuíam redução de 32,4% de metabólito ativo em plasma, comparada com não portadores. Os portadores também tiveram redução absoluta na agregação plaquetária máxima comparados aos não portadores. Em pacientes portadores, a taxa de eventos adversos cardiovasculares foi maior do que em não portadores.

(†) Dentre os indivíduos saudáveis (grupo-controle) portadores ou não portadores, não foi observada atenuação significativa das respostas farmacocinética ou farmacodinâmica ao prasugrel. Consistente com essa observação, em pacientes com SCA tratados com prasugrel não foram observadas associações significativas com risco de morte cardiovascular, infarto agudo de miocárdio (IAM) ou acidente vascular encefálico (AVE).

Quadro 3

Variantes funcionais no gene GPIIIa do receptor GPIIb/IIIa e sua associação com a função plaquetária reduzida

Variante genética	Associação funcional	Associação patogênica	Efeito do tratamento
PLA ₂	Resultados conflitantes: hipoagregação plaquetária ³⁷ ; aumento da trombogenicidade plaquetária ^{38,39}	Infarto agudo do miocárdio: resultados conflitantes ^{36,38,40-44}	Não influencia; ^{36,45} influencia AAS mas não clopidogrel ⁴⁶ ; influencia abciximab ⁴⁷
PLA ₁	Menor sensibilidade à inibição	Não associação	Influencia resistência <i>in vitro</i> ⁴⁸

(*) Aspirina, clopidogrel e bloqueadores do receptor GPIIb/IIIa
AAS= ácido acetilsalicílico

A associação de AAS com um fármaco tienopiridínico é uma terapêutica bem estabelecida, sendo hoje considerada padrão-ouro para a prevenção das complicações trombóticas nos pacientes com SCA, nas suas diversas formas de apresentação e nos pacientes submetidos à ICP. A associação de AAS com a ticlopidina, um tienopiridínico de primeira geração, revelou-se eficaz na inibição da agregação plaquetária e este fato, associado à melhora dos dispositivos e das técnicas de implante, permitiu que os *stents* se tornassem o método preferencial de revascularização percutânea.^{53,54}

Os efeitos colaterais da ticlopidina, no que diz respeito às associações com alterações hematológicas e digestivas, levaram ao desenvolvimento do clopidogrel, um tienopiridínico de segunda geração, que se demonstrou mais eficaz do que o AAS isolado e com menos efeitos colaterais na prevenção dos fenômenos isquêmicos observados nos pacientes com SCA, acidentes vasculares encefálicos (AVE) ou doença periférica.⁵⁵ As grandes séries de pacientes estudados demonstraram a importância da associação do clopidogrel com o AAS para a prevenção da isquemia recorrente nos pacientes com SCA e nos pacientes submetidos à ICP. Atenta-se ao fato que a terapia combinada AAS/clopidogrel não afeta a agregação plaquetária induzida por trombina.²⁵

Monitoramento da agregação plaquetária: diferenças entre os métodos e sua importância na avaliação do status do paciente

Atualmente não há consenso quanto ao método laboratorial aceito para avaliação *ex vivo* da função plaquetária ou para a determinação do grau de ativação plaquetária após o tratamento com os medicamentos antiplaquetários.²⁷ Todavia, os dados relativos ao impacto clínico da resistência ou da não resposta laboratorial são conflitantes. Por essas razões, não é possível ainda definir parâmetros de tratamento de pacientes que exibem altos níveis de ativação ou baixos níveis de inibição plaquetária após o tratamento.

Um grande problema com o qual se defronta é a falta de um método simples, seguro, de baixo custo e de fácil reprodutibilidade que permita a avaliação da atividade plaquetária e que possa ser utilizado na prática diária, da mesma forma com que se utilizam os testes para controle das doses administradas de anticoagulantes. Na prática clínica, os medicamentos antiplaquetários são utilizados sem que seja feita uma avaliação dos seus efeitos. Por exemplo, a prevalência de resistência ao tratamento com AAS depende do método de ensaio; a resposta varia com o tempo,

indicando que resultados baseados em uma única medição são inadequados para o diagnóstico de resistência e, assim, inadequados para a determinação de parâmetros de terapia em estudos clínicos.²⁶

A função plaquetária pode ser avaliada por diferentes métodos (Quadro 5). Os ensaios medem a agregação plaquetária *ex vivo* em resposta a diferentes agonistas, como o ácido araquidônico, ADP, colágeno, trombina e epinefrina.⁵⁶

Atualmente, não existe uma única abordagem metodológica de avaliação da agregação plaquetária completamente estabelecida para o monitoramento da resistência ao clopidogrel e ao AAS. A agregometria por transmissão de luz, empregando o método turbidimétrico, representa o método mais bem estudado e permite diversas variações no protocolo experimental, tais como o uso de diferentes agonistas em diferentes concentrações. Contudo, é um método que possui limitações quanto à rapidez da realização do teste e requer análise adequada dos resultados obtidos.^{57,58} Diversas outras novas metodologias vêm surgindo, com o intuito de tornar a medida da agregação plaquetária mais simplificada e adequada à beira do leito do paciente. Dentre os novos testes, destacamos o Verify Now que vem apresentando boa correlação com os resultados obtidos com o método turbidimétrico.⁵⁹ Como principais limitações das novas técnicas, destacam-se a inflexibilidade do protocolo experimental e o custo da manutenção dos equipamentos e da realização dos testes.

Novos antiplaquetários

As limitações associadas à dupla inibição da agregação plaquetária com AAS e clopidogrel têm inspirado a pesquisa de novos medicamentos antiplaquetários promissores que poderão ser integrados na prática clínica, como é o caso do prasugrel, uma tienopiridina de terceira geração que inibe mais eficientemente a função plaquetária mediada por ADP.^{60,61} Recentemente, a Administração Federal de Alimentos e Medicamentos (FDA) dos Estados Unidos da América (EUA) aprovou o uso oral de prasugrel em pacientes com SCA que apresentam ou não supradesnívelamento de ST, submetidos à ICP.⁶² Comparado com o clopidogrel, prasugrel é mais efetivo em reduzir infartos recorrentes do miocárdio em pacientes com SCA submetidos à ICP.^{63,64}

Estudos multicêntricos de grandes séries de pacientes nos EUA demonstraram recentemente que o prasugrel é mais eficaz do que a ticlopidina e o clopidogrel, sobretudo por apresentar superior biodisponibilidade de metabólito ativo; no entanto, o seu uso está

Quadro 5
Principais métodos empregados na avaliação da agregação plaquetária

Equipamento	Fundamento	Vantagens	Desvantagens
Turbidimetria (lumiagregômetro, LTA)	Medida da transmissão luminosa através de PRP* estimulado por diferentes agonistas (AA, colágeno, ADP, epinefrina).	Considerado o método padrão-ouro; Amplamente estudado; Permite ajuste do equipamento e alteração do protocolo experimental; Reprodutível; Alguns modelos permitem análise à beira do leito.	Necessita processamento imediato da amostra; Respostas variam em função do tempo de coleta, anticoagulante empregado, concentração do agonista; Requer adequada interpretação dos resultados.
<i>Verify Now</i>	Medida da agregação plaquetária em sangue total frente a diferentes agonistas, através da aglutinação com fibrinogênio.	Permite a análise à beira do leito; Fácil e rápida utilização; Medida realizada em sangue total.	Não permite ajuste do equipamento e alteração do protocolo de análise.
Tromboelastometria	Medida da contribuição plaquetária para a elasticidade do coágulo.	Permite a análise à beira do leito; Medida realizada em sangue total.	Estudos limitados
PFA-100	Medida <i>in vitro</i> da parada de fluxo sanguíneo pelo tampão plaquetário.	Permite a análise à beira do leito; Fácil e rápida utilização; Medida realizada em sangue total.	Depende do fator de von Willebrand, hematócritos e contagem plaquetária. Limitada a análise de resistência ao AAS.
Fosforilação da VASP	Medida de sinalização intracelular.	Mede seletivamente a atividade relacionada ao receptor P_2Y_{12} .	Custo elevado; Necessita citômetro de fluxo.
Medida de metabólitos estáveis de TXA_2	Medida da produção de TXA_2 , através do plasma ou da urina.	Diretamente relacionado à atividade da COX-1	Medida indireta; Não avalia especificamente a TXA_2 produzida pelas plaquetas.

(*)Alguns equipamentos destinados à análise por luminescência permitem o estudo em sangue total, onde se mede o aumento da impedância elétrica causada pela coagregação plaquetária estimulada por um agonista.

PRP=plasma rico em plaquetas, obtido por centrifugação; PFA=platelet function analyzer; VASP=fosfoproteína estimulada por vasodilatação; AA=ácido aracdônico; ADP=adenosina difosfato; AAS=ácido acetilsalicílico

associado a maiores índices de sangramento,⁶³⁻⁶⁵ daí a recomendação da sua comercialização em embalagem com tarja preta, alertando para este importante efeito colateral. Também ainda carecem por serem mais bem identificados os subgrupos de pacientes com maior risco de complicações hemorrágicas.⁶²

O efeito de polimorfismos alélicos de função reduzida das isoenzimas citocromo P-450 na clínica dos pacientes tratados com prasugrel vem sendo objeto de estudos de associação entre as variantes funcionais nos genes CYP, as concentrações plasmáticas do metabólito ativo, a inibição da função plaquetária em resposta ao medicamento e os desfechos clínicos.⁴⁹ Ao contrário do observado no tratamento com

clopidogrel, as variantes funcionais comuns dos genes CYP (Quadro 4) não afetam os níveis do metabólito ativo, a inibição da agregação plaquetária ou as taxas de eventos adversos cardiovasculares em pacientes tratados com prasugrel.^{32,49} Isso pode explicar, em parte, as diferentes respostas farmacológicas e clínicas a estes dois derivados tienopiridínicos.

Uma recente análise farmacocinética populacional avaliou a influência de fatores intrínsecos e extrínsecos sobre a exposição sistemática ao metabólito ativo do prasugrel, e demonstrou que a exposição não foi significativamente afetada pelo índice de massa corporal, diabetes, fumo e disfunção renal.⁶⁶

Outros medicamentos antiplaquetários não tienopiridínicos também são objeto de estudos clínicos, destacando-se: ticagrelor (AZD6140), cangrelor (análogo do ticagrelor, porém de administração endovenosa) e vários antagonistas dos receptores da trombina.⁶ O ticagrelor é o primeiro fármaco de administração oral que atua antagonizando reversivelmente o receptor P_2Y_{12} e tem uma atividade antiplaquetária maior que o clopidogrel. Os estudos da fase II indicam que o ticagrelor tem um perfil de segurança similar ao clopidogrel. No entanto, a prevalência de dispneia e arritmias ventriculares foram maiores com o seu uso. A prevalência de infarto do miocárdio é menor durante o tratamento com ticagrelor do que com clopidogrel, mas não houve redução dos eventos isquêmicos. A eficácia do ticagrelor, comparado com o clopidogrel em pacientes com SCA é objeto de estudos multicêntricos.⁶

Como o ticagrelor, o cangrelor bloqueia reversivelmente o receptor de subtipo P2Y12 mudando a sua conformação de maneira dependente da concentração e o fármaco não precisa de ativação hepática, reduzindo o risco de interação medicamentosa.²⁴ O seu efeito é observado imediatamente após a administração por via endovenosa e ele pode bloquear até 100% dos receptores do ADP. O medicamento tem uma meia-vida plasmática curta e o seu *clearance* é independente da função renal ou hepática, havendo recuperação da atividade plaquetária dentro de 60 minutos. Tem efeitos clínicos similares aos inibidores GPIIb/IIIa, com menor potencial de sangramento. Espera-se que o cangrelor possa reduzir os eventos isquêmicos periprocedimentos percutâneos, mesmo em pacientes pré-tratados com outros antiagregantes plaquetários.⁶

Considerações clínicas

É importante que sejam identificados os subgrupos de pacientes com maior probabilidade de fenômenos tromboembólicos, como os pacientes diabéticos e insulinoresistentes, tabagistas, pacientes com elevado índice de massa corporal, com SCA, e seja feita a relação entre o aumento da atividade plaquetária, as doses inadequadas e a baixa adesão ao tratamento. Também se deve dar atenção especial aos subgrupos de pacientes que apresentam maior predisposição aos fenômenos hemorrágicos, como os pacientes idosos, de baixo peso, com antecedentes de hemorragia, pacientes

com indicação de tratamento cirúrgico, em que a dose deve ser ajustada.

Da mesma forma, deve-se dar importância aos problemas relacionados à farmacocinética, como absorção, distribuição, metabolismo e eliminação do fármaco, que podem alterar a resposta terapêutica levando a complicações tromboembólicas. Crescem as evidências da relação de alguns polimorfismos genéticos relacionados a receptores e sistemas enzimáticos ligados à absorção e metabolização de alguns antiplaquetários. Nos pacientes submetidos à ICP, deve-se levar em consideração variáveis técnicas, relacionadas ao procedimento, assim como as extensões das lesões endoteliais persistentes após os procedimentos ou ocorridas durante os mesmos, os tipos de materiais utilizados nos *stents*, os tipos de polímeros utilizados na sua cobertura, assim como os fármacos carregados por esses *stents*. No entanto, mesmos nos ICP com resultados iniciais ótimos, observam-se fenômenos trombóticos em fases agudas e subagudas e na evolução tardia desses pacientes.

Apesar do amplo uso dos antiplaquetários no tratamento de pacientes com SCA e de pacientes submetidos à ICP é importante reconhecer:

1. As diversas causas dos fenômenos isquêmicos nos pacientes coronarianos agudos, além do fenômeno da variação de resposta ao medicamento;
2. As diversas situações clínicas em que o indivíduo apresenta maior possibilidade de trombose, como a SCA e diabetes insulino dependente;
3. As consequências de administração de doses inadequadas em pacientes com alto peso ou em situações especiais, tais como tratamento cirúrgico em pacientes com uso do medicamento, subgrupos de pacientes mais idosos e de baixo peso (ajuste de doses), paciente com antecedentes de hemorragia.
4. A necessidade de se investigar as causas de inconsistência na resposta ao medicamento entre os testes *ex vivo* e *in vivo*, com a possível avaliação genética de polimorfismos reconhecidos;
5. A necessidade de avaliação de problemas relacionados com absorção, com a metabolização e com a eliminação do medicamento;
6. A necessidade de avaliação de problemas relacionados com os materiais utilizados nos dispositivos intravasculares (*stents*), assim como problemas relacionados com as técnicas de implante, formas de liberação, má expansão do mesmo, hastes mal posicionadas, entre outras.

Conclusões e perspectivas

A redução da resposta ao antiagregante levando à manutenção de maiores percentagens de plaquetas ativadas e, consequentemente, maior número de eventos trombóticos nos pacientes com SCA e submetidos à ICP exerce um importante impacto na ocorrência/recorrência de eventos adversos cardiovasculares e em elevada taxa de mortalidade associada. No entanto, é importante que se observem outras variáveis que podem contribuir para o tromboembolismo. Urge o desenvolvimento de formas seguras de avaliação da eficácia dos antiagregantes. Assim, poder-se-ia ajustar melhor as doses para cada indivíduo ou selecionar o tipo de medicamento conforme a resposta individual e o grau de inativação das plaquetas determinado laboratorialmente, uma estratégia de manejo que diminui a taxa de trombose precoce em pacientes submetidos à ICP com *stent* sem aumentar o sangramento.⁶⁷ Emerge também o conceito do monitoramento da reatividade plaquetária durante o tratamento em pacientes submetidos à ICP.^{62,68}

Maior acessibilidade aos medicamentos pela população em geral, melhor qualidade do diagnóstico através da incorporação de novos métodos adicionais à angiografia, melhores critérios de indicações terapêuticas, o avanço nos tipos de materiais utilizados nos dispositivos endovasculares, tornando-os menos trombogênicos e a evolução dos fármacos utilizados nos *stents* farmacológicos, assim como melhores técnicas de implante poderiam ajudar a reduzir os eventos trombóticos. Também a universalização dos métodos de controle dos resultados dos procedimentos tais como ultrassom intracoronariano (USIC), tomografia de convergência óptica (OCT), angioscopia, entre outros, poderiam contribuir para a redução dos eventos.

A aplicação dos conceitos da farmacogenética e farmacogenômica podem dar uma grande contribuição para a melhora do resultado dos tratamentos, através do estudo dos mecanismos genéticos e polimorfismos relacionados com a resposta a estes fármacos, permitindo uma abordagem farmacológica mais personalizada. Da mesma forma, a utilização de uma metodologia padronizada aplicada ao monitoramento da resposta antiplaquetária seria de grande relevância para a prevenção de novos acidentes cardiovasculares.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflitos de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação Universitária

O presente estudo não está vinculado a qualquer programa de pós-graduação.

Referências

1. Meadows TA, Bhatt DL. Clinical aspects of platelet inhibitors and thrombus formation. *Circ Res*. 2007;100(9):1261-275.
2. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, Bridges CR, Califf RM, Casey Jr DE, et al. ACC/AHA 2007 Guidelines for the management of patients with unstable angina / non-ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(7):e1-e157.
3. King 3rd SB, Smith Jr SC, Hirshfeld Jr JW, Jacobs AK, Morrison DA, Williams DO, et al. 2007 Focused update of the ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline update for percutaneous coronary intervention: a report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: 2007. *Circulation*. 2008;117(2):261-95.
4. Antman EM, Hand M, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Halasyamani LK, et al. 2007 Focused update of the ACC/AHA 2004 Guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2008;117(2):296-329.
5. Hoekstra J, Cohen M. Management of patients with unstable angina / non-ST-elevation myocardial infarction: a critical review of the 2007 ACC / AHA guidelines. *Int J Clin Pract*. 2009;63(4):642-55.
6. Angiolillo DJ, Bhatt DL, Gurbel PA, Jennings LK. Advances in antiplatelet therapy: agents in clinical development. *Am J Cardiol*. 2009;103(3 suppl):40A-51A.
7. Holmes MB, Sobel BE, Schneider DJ. Variable responses to inhibition of fibrinogen binding induced by tirofiban and eptifibatide in blood from healthy subjects. *Am J Cardiol*. 1999;84(2):203-207.
8. Barsky AA, Arora RR. Clopidogrel resistance: myth or reality? *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2006;11(1):47-53.
9. Jambor C, Weber CF, Gerhardt K, Dietrich W, Spannagl M, Heindl B, et al. Whole blood multiple electrode aggregometry is a reliable point-of-care test of aspirin-induced platelet dysfunction. *Anesth Analg*. 2009;109(1):25-31.
10. Sweeney JM, Gorog DA, Fuster V. Antiplatelet drug 'resistance'. Part 1: mechanisms and clinical measurements. *Nat Rev Cardiol*. 2009;6(4):273-82.

11. Foussas SG, Zairis MN, Tsirimpis VG, Makrygiannis SS, Patsourakos NG, Adamopoulou EN, et al. The impact of aspirin resistance on the long-term cardiovascular mortality in patients with non-ST segment elevation acute coronary syndromes. *Clin Cardiol.* 2009;32(3):142-47.
12. Cotter G, Shemesh E, Zehavi M, Dinur I, Rudnick A, Milo O, et al. Lack of aspirin effect: aspirin resistance or resistance to taking aspirin? *Am Heart J.* 2004;147(2):293-300.
13. Bach J, Kammerer I, Isgro F, Haubelt H, Vogt A, Saggau W, et al. The impact of intravenous aspirin administration on platelet aspirin resistance after on-pump coronary artery bypass surgery. *Platelets.* 2009;20(3):150-57.
14. Fitzgerald DJ, Maree A. Aspirin and clopidogrel resistance. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2007;114-20.
15. Geisler T, Kapp M, Gohring-Frischholz K, Daub K, Dosch C, Bigalke B, et al. Residual platelet activity is increased in clopidogrel- and ASA-treated patients with coronary stenting for acute coronary syndromes compared with stable coronary artery disease. *Heart.* 2008;94(6):743-47.
16. Gurbel PA, Antonino MJ, Tantry US. Recent developments in clopidogrel pharmacology and their relation to clinical outcomes. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2009;5(8):989-1004.
17. Schror K, Weber AA, Hohlfeld T. Aspirin "resistance". *Blood Cells Mol Dis.* 2006;36(2):171-76.
18. Picard-Fraire C. Ticlopidine hydrochloride: relationship between dose, kinetics, plasma concentration and effect on platelet function. *Thromb Res.* 1983;12:4119-128.
19. Yoneda K, Iwamura R, Kishi H, Mizukami Y, Mogami K, Kobayashi S. Identification of the active metabolite of ticlopidine from rat in vitro metabolites. *Br J Pharmacol.* 2004;142(3):551-57.
20. Herbert JM, Frehel D, Vallee E, Kieffer G, Gouy D, Berger Y, et al. Clopidogrel, a novel antiplatelet and antithrombotic agent. *Cardiovasc Drug Rev.* 1993;11:180-98.
21. Caplain H, Donat F, Gaud C, Necciari J. Pharmacokinetics of clopidogrel. *Semin Thromb Hemost.* 1999;25(suppl):225-28.
22. Kurihara A, Hagihara K, Kazui M, Ishizuka T, Farid NA, Ikeda T. In vivo metabolism of antiplatelet agent clopidogrel: cytochrome P450 isoforms responsible for two oxidation steps involved in active metabolite formation. [Abstract]. *Drug Metab Rev.* 2005;37(Suppl 2):99.
23. Williams ET, Jones KO, Ponsler GD, Lowery SM, Perkins EJ, Wrighton SA, et al. The biotransformation of prasugrel, a new thienopyridine prodrug, by the human carboxylesterases 1 and 2. *Drug Metab Dispos.* 2008;36(7):1227-232.
24. Wallentin L. P2Y12 inhibitors: differences in properties and mechanisms of action and potential consequences for clinical use. *Eur Heart J.* 2009;30(16):1964-977.
25. Seligsohn U. Glanzmann thrombasthenia: a model disease which paved the way to powerful therapeutic agents. *Pathophysiol Haemost Thromb.* 2002;32(5-6):216-17.
26. Muir AR, McMullin MF, Patterson C, McKeown PP. Assessment of aspirin resistance varies on a temporal basis in patients with ischaemic heart disease. *Heart.* 2009;95(15):1225-229.
27. Papatheanasiou A, Goudevenos J, Tselepis AD. Aspirin resistance in cardiovascular disease: pathogenesis, diagnosis and clinical impact. *Curr Pharm Des.* 2009;15(10):1085-1094.
28. Sztrihai LK, Sas K, Vecsei L. Aspirin resistance in stroke: 2004. *J Neurol Sci.* 2005;15(229-230):163-69.
29. Heistein LC, Scott WA, Zellers TM, Fixler DE, Ramaciotti C, Journeycake JM, et al. Aspirin resistance in children with heart disease at risk for thromboembolism: prevalence and possible mechanisms. *Pediatr Cardiol.* 2008;29(2):285-91.
30. Takahashi S, Ushida M, Komine R, Shimodaira A, Uchida T, Ishihara H, et al. Platelet responsiveness to in vitro aspirin is independent of COX-1 and COX-2 protein levels and polymorphisms. *Thromb Res.* 2008;121(4):509-17.
31. Gurbel PA, Bliden KP, Hiatt BL, O'Connor CM. Clopidogrel for coronary stenting: response variability, drug resistance, and the effect of pretreatment platelet reactivity. *Circulation.* 2003;107(23):2908-913.
32. Mega JL, Close SL, Wiviott SD, Shen L, Hockett RD, Brandt JT, et al. Cytochrome p-450 polymorphisms and response to clopidogrel. *N Engl J Med.* 2009;360(4):354-62.
33. Miao J, Liu R, Li Z. Cytochrome P-450 polymorphisms and response to clopidogrel. *N Engl J Med.* 2009;360(21):2250-251.
34. Taubert D, Bouman HJ, van Werkum JW. Cytochrome P-450 polymorphisms and response to clopidogrel. *N Engl J Med.* 2009;360(21):2249-250; author reply 51.
35. Staritz P, Kurz K, Stoll M, Giannitsis E, Katus HA, Ivandic BT. Platelet reactivity and clopidogrel resistance are associated with the H2 haplotype of the P2Y(12)-ADP receptor gene. *Int J Cardiol.* 2009;133(3):341-45.
36. Syros G, Mehran R, Weisz G, Kittas C, Moses JW, Leon M, et al. Role of PLA2 polymorphism on clinical events after percutaneous coronary intervention. *Acute Card Care.* 2009;11(2):88-91.
37. Lasne D, Krenn M, Pingault V, Arnaud E, Fiessinger JN, Aiach M, et al. Interdonor variability of platelet response to thrombin receptor activation: influence of PLA2 polymorphism. *Br J Haematol.* 1997;99(4):801-807.
38. Zotz RB, Winkelmann BR, Nauck M, Giers G, Maruhn-Debowski B, Marz W, et al. Polymorphism of platelet membrane glycoprotein IIIa: human platelet antigen 1b (HPA-1b/PLA2) is an inherited risk factor for premature myocardial infarction in coronary artery disease. *Thromb Haemost.* 1998;79(4):731-35.
39. Feng D, Lindpaintner K, Larson MG, Rao VS, O'Donnell CJ, Lipinska I, et al. Increased platelet aggregability associated with platelet GPIIIa PLA2 polymorphism: the Framingham Offspring Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999;19(4):1142-147.

40. Herrmann SM, Poirier O, Marques-Vidal P, Evans A, Arveiler D, Luc G, et al. The Leu33/Pro polymorphism (PLA1/PLA2) of the glycoprotein IIIa (GPIIIa) receptor is not related to myocardial infarction in the ECTIM Study. *Thromb Haemost.* 1997;77(6):1179-181.
41. Durante-Mangoni E, Davies GJ, Ahmed N, Ruggiero G, Tuddenham EG. Coronary thrombosis and the platelet glycoprotein IIIA gene PLA2 polymorphism. *Thromb Haemost.* 1998;80(2):218-19.
42. Di Castelnuovo A, de Gaetano G, Donati MB, Iacoviello L. Platelet glycoprotein receptor IIIa polymorphism PLA1/PLA2 and coronary risk: a meta-analysis. *Thromb Haemost.* 2001;85(4):626-33.
43. Lagercrantz J, Bergman M, Lundman P, Tornvall P, Hjemdahl P, Hamsten A, et al. No evidence that the PLA1/PLA2 polymorphism of platelet glycoprotein IIIa is implicated in angiographically characterized coronary atherosclerosis and premature myocardial infarction. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2003;14(8):749-53.
44. Grove EL, Orntoft TF, Lassen JF, Jensen HK, Kristensen SD. The platelet polymorphism PLA2 is a genetic risk factor for myocardial infarction. *J Intern Med.* 2004;255(6):637-44.
45. Pamukcu B, Oflaz H, Nisanci Y. The role of platelet glycoprotein IIIa polymorphism in the high prevalence of in vitro aspirin resistance in patients with intracoronary stent restenosis. *Am Heart J.* 2005;149(4):675-80.
46. Cooke GE, Liu-Stratton Y, Ferketich AK, Moeschberger ML, Frid DJ, Magorien RD, et al. Effect of platelet antigen polymorphism on platelet inhibition by aspirin, clopidogrel, or their combination. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47(3):541-46.
47. Wheeler GL, Braden GA, Bray PF, Marciniak SJ, Mascelli MA, Sane DC. Reduced inhibition by abciximab in platelets with the PLA2 polymorphism. *Am Heart J.* 2002;143(1):76-82.
48. Macchi L, Christiaens L, Brabant S, Sorel N, Ragot S, Allal J, et al. Resistance in vitro to low-dose aspirin is associated with platelet PLA1 (GP IIIa) polymorphism but not with C807T(GP Ia/IIa) and C-5T Kozak (GP Ibalph) polymorphisms. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42(6):1115-119.
49. Mega JL, Close SL, Wiviott SD, Shen L, Hockett RD, Brandt JT, et al. Cytochrome P450 genetic polymorphisms and the response to prasugrel: relationship to pharmacokinetic, pharmacodynamic, and clinical outcomes. *Circulation.* 2009;119(19):2553-560.
50. Kim KA, Park PW, Hong SJ, Park JY. The effect of CYP2C19 polymorphism on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of clopidogrel: a possible mechanism for clopidogrel resistance. *Clin Pharmacol Ther.* 2008;84(2):236-42.
51. Sirotkina OV, Zabolina AM, Berkovich OA, Bazhenova EA, Vavilova TV, Shvartsman AL. Genetic variants of platelet ADP receptor P2Y12 associated with changed platelet functional activity and development of cardiovascular diseases. *Genetika.* 2009;45(2):247-53.
52. Ford NF. Clopidogrel resistance: pharmacokinetic or pharmacogenetic? *J Clin Pharmacol.* 2009;49(5):506-12.
53. Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F, Macaya C, Rutsch W, Heyndrickx G, et al. A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. Benestent Study Group. *N Engl J Med.* 1994;331(8):489-95.
54. Wong P, Lau KW, Lim YL, Oesterle SN. Stent placement for non-stress/benestent lesions: a critical review. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2000;51(2):223-33.
55. Moussa I, Oetgen M, Roubin G, Colombo A, Wang X, Iyer S, et al. Effectiveness of clopidogrel and aspirin versus ticlopidine and aspirin in preventing stent thrombosis after coronary stent implantation. *Circulation.* 1999;99(18):2364-366.
56. Paniccia R, Antonucci E, Gori AM, Marcucci R, Giglioli C, Antonucci D, et al. Different methodologies for evaluating the effect of clopidogrel on platelet function in high-risk coronary artery disease patients. *J Thromb Haemost.* 2007;5(9):1839-847.
57. Jennings LK. Variability in platelet response to the antiplatelet agents aspirin and clopidogrel: mechanisms, measurement, and clinical relevance. *Crit Pathw Cardiol.* 2009;8(1):20-28.
58. Ben-Dor I, Kleiman NS, Lev E. Assessment, mechanisms, and clinical implication of variability in platelet response to aspirin and clopidogrel therapy. *Am J Cardiol.* 2009;104(2):227-33.
59. Dyszkiewicz-Korpany AM, Kim A, Burner JD, Frenkel EP, Sarode R. Comparison of a rapid platelet function assay-verify now aspirin--with whole blood impedance aggregometry for the detection of aspirin resistance. *Thromb Res.* 2007;120(4):485-88.
60. Michelson AD, Frelinger 3rd AL, Braunwald E, Downey WE, Angiolillo DJ, Xenopoulos NP, et al. Pharmacodynamic assessment of platelet inhibition by prasugrel vs. clopidogrel in the TRITON-TIMI 38 trial. *Eur Heart J.* 2009;30(14):1753-763.
61. Thomas D, Giugliano RP. Antiplatelet therapy in percutaneous coronary intervention: integration of prasugrel into clinical practice. *Crit Pathw Cardiol.* 2009;8(1):12-19.
62. Bhatt DL. Prasugrel in clinical practice. *N Engl J Med.* 2009;361(10):940-42.
63. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2007;357(20):2001-2015.
64. Morrow DA, Wiviott SD, White HD, Nicolau JC, Bramucci E, Murphy SA, et al. Effect of the novel thienopyridine prasugrel compared with clopidogrel on spontaneous and procedural myocardial infarction in the trial to assess improvement in therapeutic outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel-thrombolysis in myocardial infarction 38: an application of the classification system from the universal definition of myocardial infarction. *Circulation.* 2009;119(21):2758-764.

65. Montalescot G, Wiviott SD, Braunwald E, Murphy SA, Gibson CM, McCabe CH, et al. Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2009;373(9665):723-31.
66. Wrishko RE, Ernest 2nd CS, Small DS, Li YG, Weerakkody GJ, Riesmeyer JR, et al. Population pharmacokinetic analyses to evaluate the influence of intrinsic and extrinsic factors on exposure of prasugrel active metabolite in TRITON-TIMI 38. *J Clin Pharmacol*. 2009;49(8):984-98.
67. Bonello L, Camoin-Jau L, Armero S, Com O, Arques S, Burignat-Bonello C, et al. Tailored clopidogrel loading dose according to platelet reactivity monitoring to prevent acute and subacute stent thrombosis. *Am J Cardiol*. 2009;103(1):5-10.
68. Bonello L, De Labriolle A, Scheinowitz M, Lemesle G, Roy P, Steinberg DH, et al. Emergence of the concept of platelet reactivity monitoring of response to thienopyridines. *Heart*. 2009;95(15):1214-219.