

Atualização em Cardiologia

Terapia com Clopidogrel e Genótipo



Marcus Vinícius Pereira de Matos¹

Palavras-chave: clopidogrel, genótipo CYP2C19

Key words: clopidogrel, CYP2C19 genotype

INTRODUÇÃO

O clopidogrel é um agente antiplaquetário tienopiridina, de segunda geração, que se liga irreversivelmente ao seu receptor e inibe a ativação e agregação de plaquetas mediada pelo ADP (antagonista do receptor P2Y₁₂). É um pró-fármaco que primeiro requer conversão hepática em um metabólito ativo pelo sistema do citocromo P450, antes que possa agir como um agente antiplaquetário. Uma vez ligado, o receptor é incapaz de se ligar ao ADP e a ativação das plaquetas, através desta via, é impedida de forma irreversível.¹ Contudo, existe considerável variabilidade individual de resposta ao clopidogrel e a inibição de ADP na agregação de plaquetas, que vão desde menos de 10% de inibição a quase total inibição da agregação.

VARIABILIDADE GENÉTICA E RESPOSTA AO CLOPIDOGREL

Estudos sugerem que a reatividade plaquetária residual em pacientes que receberam clopidogrel está associada com um risco aumentado de eventos cardíacos, cerebrovascular e arterial periférica.^{2,3,4} Esta variabilidade pode ser devido a fatores de farmacocinética ou a farmacodinâmica (diferenças, respectivamente, em ambas as cinéticas/concentração do metabólito ativo ou na resposta de plaquetas). A variabilidade na farmacocinética e farmacodinâmica do clopidogrel é devido a vários fatores: variáveis demográficas, como o aumento da idade e índice de massa corpórea, idade, comorbidade como diabetes, dislipidemia e outros fatores que continuam a ser identificados. Embora variabilidade genética também desempenha um papel na agregação plaquetária em resposta ao clopidogrel, fatores genéticos e não genéticos explicam apenas uma porção da maioria de variação.⁵ A ativação plaquetária acontece através de duas reações de oxidação sequenciais, que são catalisadas pelo sistema do citocromo P450 (CYP450), que é um grupo grande e diverso

de enzimas que formam o sistema principal pela metabolização de lipídios, hormônios, toxinas e drogas. O primeiro envolve o CYP1A2, CYP2B6 e CYP2C19. E o segundo envolve o CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4 e CYP3A5. Menos de 15% da pró-droga clopidogrel é ativado e os 85% restantes é hidrolisado por esterases a formas inativos e excretada. Os genes CYP são muito polimórficos e podem resultar em redução ou aumento do metabolismo de drogas.^{6,7} O CYP2C19 é a enzima hepática principal envolvida na conversão de clopidogrel no seu metabólito ativo e a perda de função alelos resulta em redução de metabólitos ativos de clopidogrel, bem como um aumento do risco para ambos os eventos cardiovasculares adversos maiores (MACE) e trombose de Stent. A variabilidade do metabolismo é parcialmente determinada por alelos variantes do gene CYP2C19.⁸

Um número de alelos diferentes e variantes alelos estrela (*) do CYP2C19 têm sido catalogados. Demonstrações laboratoriais da atividade enzimática de CYP2C19 podem ser normal, reduzida ou aumentada. O CYP2C19 * 1, do tipo selvagem, e o alelo estão associados com a atividade da enzima normal e o fenótipo “metabolizador extenso”. Testes de genotipagem clínicos estão disponíveis para vários alelos CYP2C19. Normalmente, o resultado de um paciente é classificado como um diplótipo, tipo CYP2C19 * 1 / * 1, e pode também incluir uma interpretação fenótipo metabolizador do paciente (ultrarrápida, grande, intermediário ou fraco). O * 1 (“star 1”) alelo tem atividade enzimática completa. O * 2 (“estrela 2”) e o * 3 (“estrela 3”) são alelos variantes mais comuns e resultam na perda completa de atividade enzimática. Consequentemente, os portadores do * 2 e * 3 alelos possuem reduzida formação do metabólito ativo do clopidogrel e demonstram reduzida inibição de plaquetas.^{9,10}

A Tabela 1 resume os fenótipos CYP2C19 mais comuns e as recomendações de terapia.¹¹

Tabela 1 - Fenótipos CYP2C19 mais comuns e as recomendações de terapia

Fenótipo	Detalhes do fenótipo	Exemplos de diplotipos	Terapêutica recomendada para uso de clopidogrel em síndrome coronariana e angioplastia
Ultrarrápido metabolizador	Atividade enzimática normal ou aumentada. Encontrado em 5 a 30% dos pacientes.	*1/*17 *17/*17	Dose habitualmente recomendada.
Extensivo metabolizador	Atividade enzimática normal (homozigoto do tipo selvagem). Encontrado em 35 a 50% dos pacientes.	*1/*1	Dose habitualmente recomendada.
Intermediário metabolizador	Atividade enzimática intermediária. Encontrado em 18 a 45% dos pacientes.	*1/*2 *1/*3 *2/*17	Terapia antiplaquetária alternativa se não houver contraindicação (Prasugrel, Ticagrelor)
Fraco metabolizador	Pouca atividade enzimática ou ausente. Encontrado em 2 a 15% dos pacientes.	*2/*2 *2/*3 *3/*3	Terapia antiplaquetária alternativa se não houver contraindicação (Prasugrel, Ticagrelor)

Em 2010, o US FDA emitiu um alerta para o uso do Clopidogrel (Plavix®). Afirmou que a eficácia da medicação é diminuída em CYP2C19 fracos metabolizadores (portadores homozigóticos) e testes genéticos que estão disponíveis para identificá-los auxiliarão na tomada de decisão no tratamento. O uso concomitante de um forte inibidor (por exemplo, fluvoxamina e fluconazol) ou um moderado inibidor de CYP2C19 (por exemplo, omeprazol e fluoxetina) é desencorajado.¹²

CONCLUSÃO E PERSPECTIVAS FUTURAS

Farmacogenômica pode desempenhar um papel importante no tratamento com droga antiplaquetária em pacientes com Doença Arterial Coronária e Angioplastia, mas nenhuma aplicação generalizada na prática clínica é observada ainda. A queda da patente tornou o clopidogrel agora disponível, como um medicamento genérico, por um custo menor e dada a natureza crônica da doença arterial coronariana há uma necessidade de custo-benefício de drogas antiplaquetárias. Genotipagem para o alelo CYP2C19 pode diferenciar entre aqueles pacientes que obterão benefício de clopidogrel com boa eficácia e um custo mais baixo e os pacientes que obterão mais benefício com os antiagregantes plaquetários mais novos de melhor eficácia,

como o prasugrel e ticagrelor. Por outro lado, são necessários mais estudos para encontrar outros fatores genéticos e não genéticos que modificam o efeito das drogas antiplaquetárias, em especial o clopidogrel. Com a disponibilidade de resultados dos ensaios sobre tratamento orientado por genótipo nos próximos anos, espera-se que diretrizes possam ser desenvolvidas.^{12,13,14}

REFERÊNCIAS

1. Savi P., Pereillo J.M., Uzabiaga M.F., Combalbert J., et al. Identification and biological activity of the active metabolite of clopidogrel. *Thromb Haemost.* 2000;84(5):891–6. [PubMed]

2. Gurbel PA, Bliden KP, Hiatt BL, et al. Clopidogrel for coronary stenting: response variability, drug resistance, and the effect of pretreatment platelet reactivity. *Circulation.* 2003;107:2908–

3. Sofi F, Marcucci R, Gori AM, et al. Clopidogrel non-responsiveness and risk of cardiovascular morbidity: an updated meta-analysis. *Thromb Haemost.* 2010;103:841–8.

4. Matetzky S, 4. Shenkman B, Guetta V, et al. Clopidogrel resistance is associated with increased risk of

recurrent atherothrombotic events in patients with acute myocardial infarction. *Circulation.* 2004;109:3171–5

5. Shuldiner AR, O’Connell JR, Bliden KP, et al. Association of cytochrome P450 2C19 genotype with the antiplatelet effect and clinical efficacy of clopidogrel therapy. *JAMA.* 2009;302:849–57

6. Savi P., Herbert J.M., Pflieger A.M., Dol F., et al. Importance of hepatic metabolism in the antiaggregating activity of the thienopyridine clopidogrel. *Biochem Pharmacol.* 1992;44(3):527–32. [PubMed]

7. Kazui M., Nishiya Y., Ishizuka T., Hagihara K., et al. Identification of the human cytochrome P450 enzymes involved in the two oxidative steps in the bioactivation of clopidogrel to its pharmacologically active metabolite.

8. Mega J.L., Simon T., Collet J.P., Anderson J.L., et al. Reduced-function CYP2C19 genotype and risk of adverse clinical outcomes among patients treated with clopidogrel predominantly for PCI: a meta-analysis. *JAMA.*2010;304(16):1821–30. [PMC free article] [PubMed]

9. Chen Z.M., Jiang L.X., Chen Y.P., Xie J.X., et al. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2005;366(9497):1607–21. [PubMed]

10. Brandt JT, Kirkwood S, Mukopadhyay N. CYP2C19*2 polymorphism contributes to a diminished pharmacodynamic response to clopidogrel. *J Am Coll Cardiol.* 2006. 47:380A.

11. Scott S.A., Sangkuhl K., Stein C.M., Hulot J.S., et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for CYP2C19 genotype and clopidogrel therapy: 2013 update. *Clin Pharmacol Ther.* 2013;94(3):317–23. [PMC free article] [PubMed] [Reference list]

12. *Circulation.* 2010;122:537-557

13. Roberts JD, Wells GA, Le May MR et al. Point-of-care genetic testing for personalisation of antiplatelet treatment (RAPID GENE): a prospective, randomised, proof-of-concept trial. *Lancet* 379(9827), 1705–1711 (2012).

14. Panattoni L, Brown PM, Te Ao B, Webster M, Gladding P. The cost effectiveness of genetic testing for CYP2C19variants to guide thienopyridine treatment in patients with acute coronary syndromes: a New Ze-

aland evaluation.*Pharmacoeconomics* 30(11), 1067–1084 (2012).

1- Serviço de Cardiologia do Hospital Santa Izabel

Endereço para correspondência
marcus.matos@santacasaba.org.br