

Estudo sobre a influência do polimorfismo CYP2C19*2 na agregação plaquetária de pacientes em terapia com clopidogrel

Cristina Corrêa Todeschini

Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Instituto de Biociências
Ciências Biológicas - UFRGS | cristinatodeschini@hotmail.com

INTRODUÇÃO

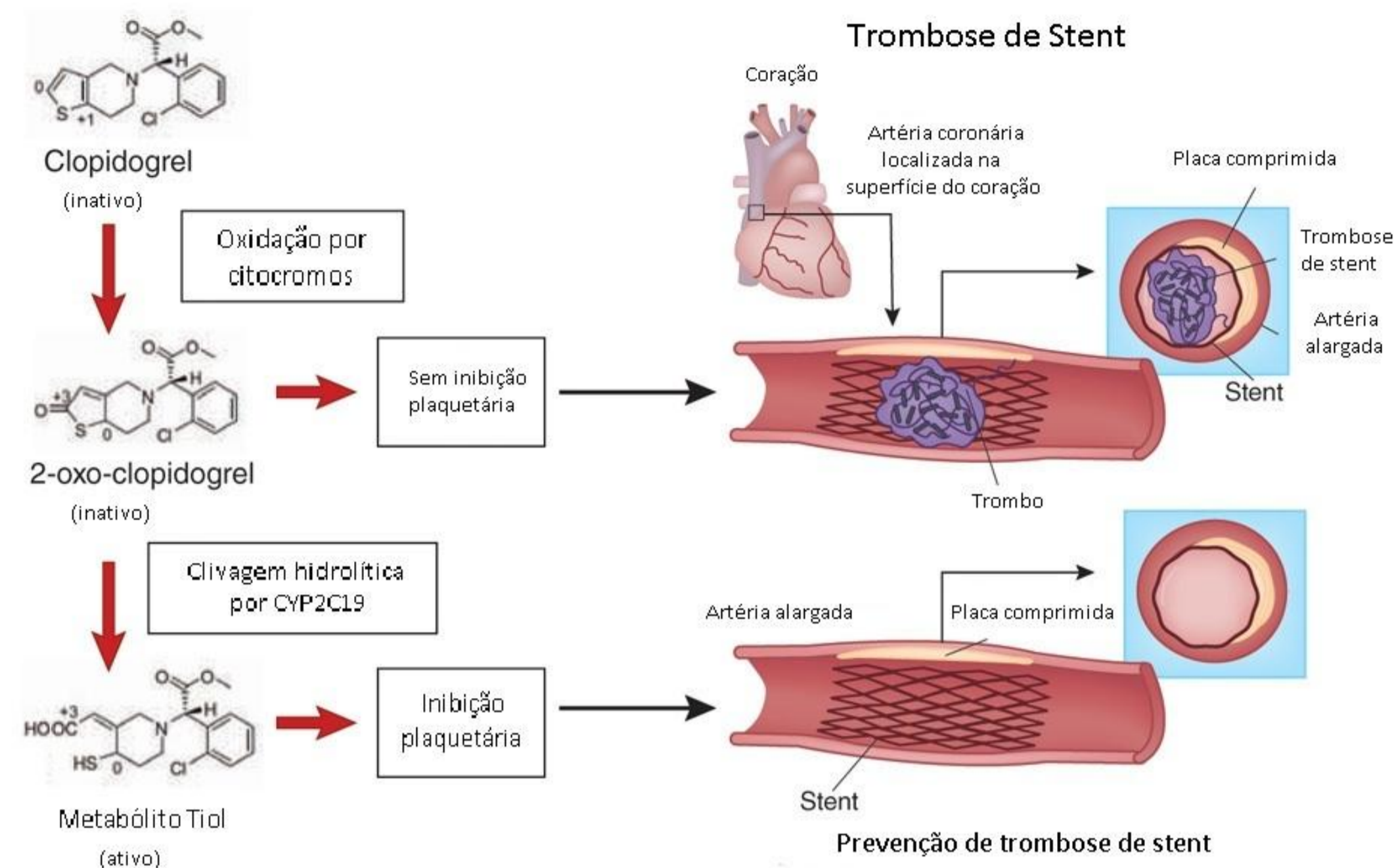


Figura 1: Ação do clopidogrel sobre trombose de stent

O clopidogrel é um agente antiagregante plaquetário amplamente prescrito para a prevenção de eventos isquêmicos em pacientes com síndrome coronariana aguda, intervenção coronariana percutânea e infarto do miocárdio. Apresenta grande importância na redução de risco dos desfechos adversos cardiovasculares, incluindo trombose de stent. Estudos mostram que cerca de 30% dos pacientes que tomam clopidogrel não respondem de maneira eficiente ao medicamento. O efeito do clopidogrel pode ser observado através de testes de agregação plaquetária, como o teste realizado com o equipamento VerifyNow, no qual seu resultado é expresso em PRU (unidades de reações em P2Y12). Por se tratar de um pró-fármaco, ou seja, sintetizado na sua forma inativa, é necessário que o medicamento seja ativado através de metabolização. A principal enzima que atua na ativação do clopidogrel, é a CYP2C19. Estudos mostraram que polimorfismos no gene CYP2C19 apresentam forte evidência de associação na variabilidade do efeito do clopidogrel. CYP2C19*2 é o seu polimorfismo mais comum e tem como consequência a perda de função enzimática, reduzindo a concentração de clopidogrel ativo no plasma e consequentemente seu efeito. Dessa forma, diminui a inibição da agregação plaquetária e aumenta o risco de eventos cardiovasculares.

OBJETIVO

Este trabalho tem como objetivo analisar a influência do polimorfismo CYP2C19*2 na resistência ao clopidogrel à dose padrão de 75 mg/dia e na média do PRU dos pacientes da cidade de Porto Alegre/RS.

MATERIAIS E MÉTODOS

TAMANHO DA AMOSTRA:

Foram incluídos, no estudo, até o momento, 94 pacientes do Instituto de Cardiologia de Porto Alegre

INSTRUMENTO DE PESQUISA:

O instrumento de pesquisa consiste em um questionário sobre dados físicos e clínicos dos pacientes e coleta de 10 ml de sangue para posterior extração de DNA. A determinação do PRU foi realizada através do ensaio P2Y12 do VerifyNow e os genótipos foram determinados através de ensaios TaqMan utilizando PCR em tempo real.

PROCEDIMENTOS DE COLETA DE DADOS:

A abordagem dos pacientes foi realizada de forma presencial no Instituto de Cardiologia. A escolha dos pacientes foi feita de forma aleatória entre os que estavam internados, tomando o medicamento há 7 dias, no mínimo. Os pesquisadores informaram sobre os objetivos da pesquisa, assim como apresentaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

ESTRATÉGIA DA ANÁLISE DE DADOS:

Foram feitas duas análises: qualitativa (teste X²), onde se avaliou a associação dos genótipos com a resistência ao clopidogrel na dose de 75 mg/dia, e quantitativa (ANOVA), relacionando a média de PRU com os genótipos.

RESULTADOS

Em relação à análise qualitativa (tabela 1), observou-se que a porcentagem de pacientes com o alelo CYP2C19*2 é maior no grupo de pacientes com resistência à dose padrão de clopidogrel de 75 mg/dia (P=0,025).

Tabela 1: resistência dos pacientes ao fármaco em relação ao genótipo de CYP2C19*2.

Resistência	CYP2C19*2*2	CYP2C19*1*2	CYP2C19*1*1
Não possui resistência (PRU ≤ 230)	0 (0%)	13 (22%)	46 (78%)
Possui resistência (PRU > 230)	3 (8,6%)	11 (31,4%)	21 (60%)

Já na análise quantitativa (tabela 2), constatou-se que os pacientes que possuem o alelo CYP2C19*2, seja em hetero ou homozigose, apresentam média do PRU maior do que aqueles que não possuem o alelo (P=0,039), indicando que o efeito do medicamento é menor nesses pacientes.

Tabela 2: média do PRU em relação à presença ou ausência do alelo CYP2C19*2.

Variante CYP2C19*2	MÉDIA	N
CYP2C19*1*1	191,63	67
CYP2C19*1*2 + CYP2C19*2*2	228,44	27
TOTAL		94

Conclusões dos testes

De acordo com os resultados aqui apresentados, sugere-se que a variante CYP2C19*2 influencia no efeito do clopidogrel na nossa população.

