

EFEITO DA TICLOPIDINA E DO DIPIRIDAMOL SOBRE A AGREGAÇÃO E CONTAGEM DAS PLAQUETAS DE PACIENTES COM ANGINA CRÔNICA ESTÁVEL

JOSÉ ANTÔNIO FRANCHINI RAMIRES, ANTÔNIO DE PÁDUA MANSUR,
 JOSÉ RENATO M. MARTINS, ANGELA RAINERI, LUIZ ANTONIO M. CESAR, GIOVANNI BELLOTTI,
 DALTON F. CHAMONE, FULVIO PILEGGI
 São Paulo, SP

Objetivo Comparar o efeito da ticlopidina e do dipiridamol sobre a agregação e a contagem plaquetárias nos pacientes com insuficiência coronariana crônica estável.

Casística e Métodos Foram estudados 80 pacientes com idade média de $58,3 \pm 5,8$ anos, portadores de insuficiência coronariana crônica estável, divididos em dois grupos de 40 pacientes e cada grupo tratado com ticlopidina ou dipiridamol. A agregação e contagem de plaquetas foram realizadas antes do início das drogas, e na primeira e quarta semanas de tratamento.

Resultados Ao final da quarta semana de tratamento observou-se hipoagregabilidade espontânea, induzida pelo ADP e pela adrenalina em, respectivamente, 82,5%, 72,5% e 67,5% dos pacientes no grupo da ticlopidina. Nos pacientes do grupo do dipiridamol, a hipoagregabilidade espontânea, induzida pelo ADP e pela adrenalina foi, respectivamente, de 40%, 30% e 27,5% ($p < 0,001$). A contagem das plaquetas permaneceu inalterada para ambos os grupos.

Conclusão O efeito antiagregante plaquetário da ticlopidina é significativamente maior que o do dipiridamol, e pode ser droga alternativa na prevenção de complicações cardiovasculares.

Palavras-chave: Ticlopidina; Dipiridamol; Agregação plaquetária.

COMPARATIVE STUDY BETWEEN TICLOPIDINE AND DIPYRIDAMOLE ON PLATELET COUNT AND AGGREGATION IN PATIENTS WITH STABLE CORONARY ARTERY DISEASE.

Purpose To compare the ticlopidine and dipyridamole effects on platelets count and aggregation in patients with stable coronary artery disease.

Patients and Methods Eighty patients with stable coronary artery disease and mean of 58.3 ± 5.8 years were studied. They were divided into two equal groups of 40 patients and each one treated with ticlopidine or dipyridamole. Platelets count and aggregation were examined before treatment and at first and fourth weeks of treatment.

Results At the end of fourth week of treatment, spontaneous, induced by ADP or by adrenalin platelet aggregation inhibition was observed, respectively, in 82.5%, 72.5% e 67.5% of the patients in ticlopidine group. The spontaneous, induced by ADP or by adrenalin, platelet aggregation inhibition in the patients of dipyridamole group was, respectively, 40%, 30% e 27.5% ($p < 0.001$). The platelets count did not change in both groups.

Conclusion The ticlopidine effect is much more evident in platelet aggregation inhibition than dipyridamole, and maybe a choice in the prevention of cardiovascular events.

Key-words: Ticlopidine; Dipyridamole; Platelet aggregation inhibition.

Arq Bras Cardiol 56/4: 323-327 Abril 1991

eventos como o infarto do miocárdio, angina instável ou infarto cerebral. No desenvolvimento desses eventos, tem sido reconhecida a participação das plaquetas que após aumentarem sua agregação junto a placa aterosclerótica, determinam o início da formação do trombo. A partir desses achados, ampliou-se o emprego de drogas antiagregantes plaquetárias que pudessem reduzir o risco de trombose. As drogas mais frequentemente utilizadas, e com resultados variáveis tanto na prevenção primária como na secundária, são a aspirina, o dipiridamol e, mais recentemente, a ticlopidina. Os efeitos benéficos da aspirina foram observados em várias patologias cardiovasculares, agudas ou crônicas¹. A sua eficácia, porém, ainda não está bem estabelecida em indivíduos com baixo risco para processos cardiovasculares e em pacientes portadores de angina pectoris estável^{2,3}. O dipiridamol, droga amplamente utilizada na clínica, tem discutível ação antiagregante plaquetária "in vivo"⁴, enquanto a ticlopidina, cujo mecanismo de ação não está totalmente esclarecido, mostrou-se também eficaz em algumas patologias cardiovasculares^{5,6,7}.

O presente trabalho objetiva a análise comparativa dos efeitos da ticlopidina e do dipiridamol sobre a agregação e a contagem de plaquetas em pacientes portadores de insuficiência coronariana crônica com angina estável.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

Foram avaliados 80 pacientes portadores de angina pectoris estável com idade média de 58,3 + 5,8 anos.

Como critério de inclusão admitiu-se: a) normo ou hiperagregabilidade plaquetária espontânea ou induzida, na primeira avaliação, b) pacientes portadores de angina pectoris estável, ao esforço, e c) pacientes que não apresentassem intolerância a ticlopidina ou dipiridamol. Foram excluídos os casos em que se constatou: a) doença hemorrágica, b) pacientes em uso de betabloqueadores, bloqueadores de cálcio, outros antiagregantes plaquetários ou anticoagulantes e c) insuficiência hepática, renal ou cardíaca.

Para o estudo os pacientes foram divididos em dois grupos aleatórios de 40. Cada grupo permaneceu, somente, sob terapêutica com nitratos por via oral, durante duas semanas, quando então era realizada a coleta de sangue para a contagem de plaquetas e avaliação da agregação plaquetária. Após seleção dos casos, os pacientes foram tratados com ticlo-

pidina na dose total de 500 mg, duas vezes ao dia, ou com dipiridamol na dose total de 300 mg, quatro vezes ao dia, no período de quatro semanas. Durante a fase de tratamento, os pacientes eram submetidos a avaliações clínicas semanais, e laboratoriais na primeira e quarta semanas.

A contagem das plaquetas foi realizada pelo método direto de Brecher e Cronkitel³, utilizando-se microscópio Zeiss com contraste de fase.

A avaliação da agregação plaquetária foi realizada em agregômetro Chronolog de dois canais, provido de barras metálicas recobertas com Teflon, de acordo com a descrição de Born e Cross⁹. Os agentes agregantes utilizados foram o difosfato de adenosina (ADP, da Sigma, St. Louis, Mo, EUA) e adrenalina 1/1000 e 1/2000 (Sigma). Os critérios utilizados para caracterização dos estados de hiper, normo ou hipoaagregabilidade foram: 1) para o ADP: a) normoaagregabilidade com a presença das fases primária e secundária de agregação, b) hipoaagregabilidade com a presença apenas da onda primária, e desagregação da secundária, e c) hiperagregabilidade plaquetária na presença da fusão das ondas primária e secundária de agregação ou de ambas individualizadas, quando utilizada concentração mínima de ADP incapaz de provocar o aparecimento da onda secundária no controle normal; 2) para a Adrenalina: a) normoaagregabilidade na presença de duas ondas de agregação com tempo precedente de latência semelhante ao dos controles normais, b) hipoaagregabilidade na presença apenas da onda primária, com tempo de latência prolongado, e c) hiperagregabilidade plaquetária na presença de fusão das ondas primária e secundária de agregação ou de ambas individualizadas, quando utilizada concentração mínima de adrenalina incapaz de causar o aparecimento da onda secundária no controle. O tempo de latência nesse caso é encurtado em relação ao padrão de controle normal.

A análise estatística foi realizada pelo teste do χ^2 de Pearson para a comparação entre os grupos, ou teste "t" para valores não pareados quando necessário. O nível de significância admitido foi para valores de "p" igual ou menor que 0,05.

RESULTADOS

Os grupos de pacientes foram comparáveis entre si, tanto para a idade, como para o sexo e fatores de risco coronarianos (tab. I).

No grupo tratado com ticlopidina, observou-se na primeira avaliação normoaagregabilidade

plaquetária espontânea em 35 pacientes, com ADP em 34 e com adrenalina em 36, e hiperagregabilidade espontânea em 5 pacientes, com ADP em 6 e com adrenalina em 4. Ao final da primeira e quarta semanas de tratamento, observou-se, respectivamente: a) normoagregabilidade espontânea em 5 e 7 pacientes, com ADP em 7 e 9, e com adrenalina em 13 e 12; b) hipoagregabilidade espontânea em 34 e 33 pacientes, com ADP em 29 e 29, e com adrenalina em 23 e 27; e c) hiperagregabilidade espontânea em 1 paciente, com ADP em 4 e 2, e com adrenalina em 4 e 1. A contagem de plaquetas ($\times 1000/\text{mm}^3$) variou de 208 ± 30 para 199 ± 52 (tab. II).

No grupo tratado com dipiridamol, observou-se na primeira avaliação normoagregabilidade espontânea em 38 pacientes, com ADP em 35, e com adrenalina em 34, e hiperagregabilidade espontânea em 2 pacientes, com ADP em 5, e com adrenalina em 6. Ao final da primeira e quarta semanas de tratamento, observou-se, respectivamente: a) normoa-

gregabilidade espontânea em 25 e 23 pacientes, com ADP em 25 e 24, e com adrenalina em 22 e 23; b) hipoagregabilidade espontânea em 12 e 16 pacientes, com ADP em 12 e 12, e com adrenalina em 9 e 11; e c) hiperagregabilidade espontânea em 3 e 1 pacientes, com ADP em 3 e 4, e com adrenalina em 9 e 6. A contagem de plaquetas ($\times 1000/\text{mm}^3$) variou de 205 ± 34 para 201 ± 43 e 198 ± 39 (tab. II).

Ao final da quarta semana de tratamento, observou-se na análise comparativa dos grupos: a) hipoagregabilidade plaquetária espontânea em 82,5% dos pacientes do grupo da ticlopidina e em 40% dos pacientes no grupo do dipiridamol ($p = 0,003$), hipoagregabilidade induzida pelo ADP em 72,5% no grupo da ticlopidina e 30% no grupo do dipiridamol ($p < 0,001$), e hipoagregabilidade induzida pela adrenalina em 67,5% no grupo da ticlopidina e 27,5% no grupo do dipiridamol ($p = 0,001$; fig. 1); b) normoagregabilidade espontânea em 17,5% dos pacientes do grupo da ticlopidina e em 57,5% dos pacientes no grupo do dipiridamol ($p < 0,001$), normoagregabilidade induzida pelo ADP em 22,5% no grupo da ticlopidina e 60% no grupo do dipiridamol ($p < 0,001$), e normoagregabilidade induzida pela adrenalina em 30% no grupo da ticlopidina e 57,5% no grupo do dipiridamol ($p = 0,002$; fig. 2); c) hiperagregabilidade espontânea em 2,5% dos pacientes no grupo do dipiridamol ($p = 0,35$), hiperagregabilidade induzida pelo ADP em 5% no grupo da ticlopidina e 10% no grupo do dipiridamol ($p = 0,32$), e hiperagregabilidade induzida pela adrenalina em 2,5% no grupo da ticlopidina e 15% no grupo do dipiridamol ($p = 0,009$).

TABELA I Características dos pacientes.

	Grupo Ticlopidina n (%)	Grupo Dipiridamol n (%)
N	40	40
Idade (anos)	57,3 \pm 7,1	60,1 \pm 5,0
Sexo: masculino	32 (80%)	29 (72,5%)
feminino	8 (20%)	11 (27,5%)
Fatores de risco:		
Hipertensão	11 (27,5%)	10 (25%)
Colesterol (>250 mg/dl)	14 (35%)	12 (30%)
Diabetes	5 (12,5%)	5 (12,5%)
Tabagismo	6 (15%)	9 (22,5%)

* A comparação entre os grupos não apresentou diferença estatisticamente significativa.

TABELA II Efeito comparativo da Ticlopidina e do Dipiridamol sobre a agregação e contagem das plaquetas.

	Grupo Ticlopidina n (%)			Grupo Dipiridamol n (%)		
	Pré	Pós		Pré	Pós	
		1ª semana	2ª semana		1ª semana	2ª semana
Normoagregabilidade						
espontânea	35 (87,5%)	5 (12,5%)	7 (17,5%)	38 (95%)	25 (62,5%)	23 (57,5%)
com ADP	34 (85%)	7 (17,5%)	9 (22,5%)	35 (87,5%)	25 (62,5%)	24 (60%)
com Adrenalina	36 (90%)	13 (32,5%)	12 (30%)	34 (85%)	22 (55%)	23 (57,5%)
Hipoagregabilidade						
espontânea	-	34 (85%)	33 (82,5%)	-	12 (30%)	16 (40%)
com ADP	-	29 (72,5%)	29 (72,5%)	-	12 (30%)	12 (30%)
com Adrenalina	-	23 (57,5%)	27 (67,5%)	-	9 (22,5%)	11 (27,5%)
Hiperagregabilidade						
espontânea	5 (12,5%)	1 (2,5%)	0 (0%)	2(5%)	3 (7,5%)	1 (2,5%)
com ADP	6 (15%)	4 (10%)	2 (5%)	5(12,5%)	3 (7,5%)	4 (10%)
com Adrenalina	4 (10%)	4 (10%)	1 (2,5%)	6 (15%)	9 (22,5%)	6 (15%)
Contagem de plaquetas ($\times 1000/\text{mm}^3$)	208 ± 30	199 ± 50	197 ± 52	205 ± 34	201 ± 43	198 ± 39

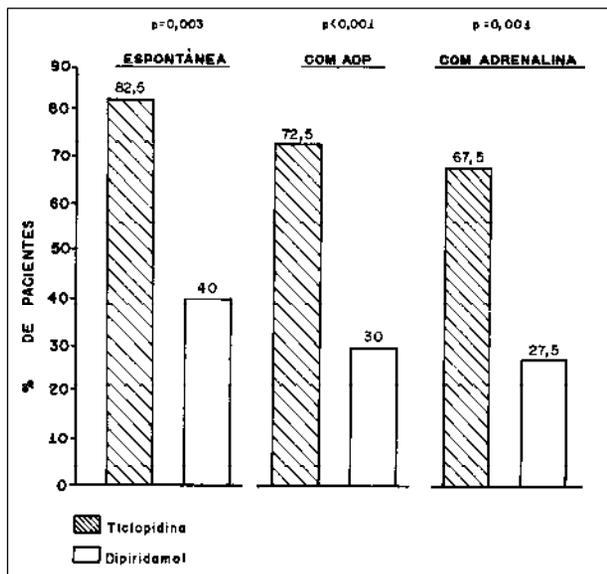


Fig. 1 - Porcentagem de pacientes com Hipogregabilidade plaquetária após 4 semanas de tratamento com ticlopidina e dipiridamol

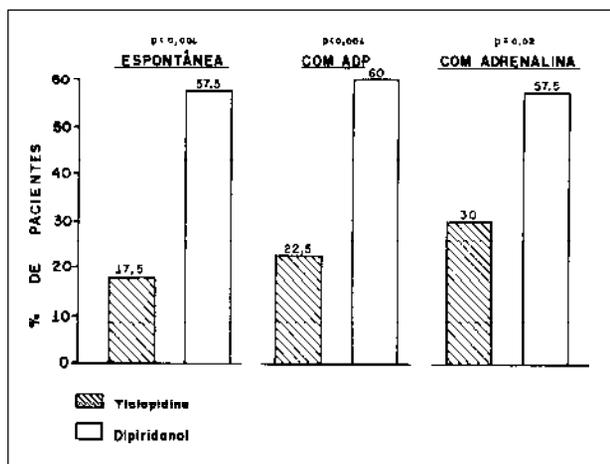


Fig. 2 - Porcentagem de pacientes com Normogregabilidade plaquetária após 4 semanas de tratamento com ticlopidina e dipiridamol.

DISCUSSÃO

O estudo comparativo dos efeitos da ticlopidina e do dipiridamol nos pacientes com insuficiência coronariana crônica estável através da avaliação da agregação plaquetária e da contagem de plaquetas após 4 semanas de tratamento mostrou que a ticlopidina teve uma ação mais efetiva na agregabilidade plaquetária, espontânea ou induzida pelo ADP e a adrenalina, sem alterações quantitativas das plaquetas. O efeito da ticlopidina na agregabilidade plaquetária foi semelhante na primeira e quarta semanas, isto porque o início da ação da ticlopidina é efetiva após três dias do início do trata-

mento, e seu efeito permanece ainda por vários dias após a suspensão da droga¹⁰. As alterações plaquetárias produzidas pela ticlopidina está provavelmente relacionada a sua capacidade de inibir a agregação plaquetária induzida pelo ADP¹¹ e outros agonistas da agregação, e também através de mudanças qualitativas das plaquetas, tais como, a diminuição da reatividade do receptor da membrana plaquetária, a glicoproteína IIb-IIIa, com o fator de von Willebrand e o fibrinogênio, e a normalização da vida média encurtada das plaquetas^{12,13}. A ticlopidina não inibe a enzima ciclooxigenase, não bloqueia a produção de tromboxane A2 pelas plaquetas ou a produção de prostaciclina pelas células endoteliais. Evidências clínicas recentes mostraram que a ticlopidina é uma droga antiagregante plaquetária eficaz no tratamento preventivo de várias patologias cardiovasculares, reduzindo a incidência de infarto agudo do miocárdio ou morte por patologia vascular nos pacientes portadores de angina pectoris instável⁵, redução da incidência de reoclusão coronária nos pacientes submetidos a angioplastia¹⁴, e diminuição da oclusão de pontes de safenas após cirurgia de revascularização do miocárdio¹⁵. Essa proteção foi também observada em pacientes portadores de acidente vascular cerebral (AVC), onde demonstrou-se redução na morbidade e na mortalidade cardiovascular¹⁶, e foi superior a aspirina na prevenção de AVC em pacientes de alto risco, apesar da maior incidência de efeitos colaterais¹⁷.

O efeito do dipiridamol sob a agregação plaquetária foi significativamente menor, em ambas primeira e quarta semanas de tratamento, que o observado com a ticlopidina. O efeito antiagregante plaquetário in vitro do dipiridamol é devido ao aumento dos níveis de monofosfato de adenosina cíclico (AMPC) plaquetários, da ativação da adenil ciclase da membrana da plaqueta via prostaciclina, e do aumento dos níveis plasmáticos de adenosina, através da inibição do transporte da adenosina estimula também a adenil ciclase da membrana plaquetária. O aumento da concentração plasmática da adenosina parece ser responsável pelo seu efeito vasodilatador. Porém, a ação antiagregante plaquetária in vivo é discutida⁴. Atualmente alguns trabalhos sugerem maior eficácia do dipiridamol em pacientes portadores de próteses artificiais²⁰, de cânulas arteriovenosas²¹, com os anticoagulantes orais em portadores de próteses mecânicas²², na fase pré-operatória dos pacientes que serão submetidos a cirurgia de revascularização do miocárdio²³, e associado com a aspirina²⁴, apesar de

alguns estudos multicêntricos demonstrarem eficácia semelhante entre aspirina isoladamente ou a associação entre aspirina e o dipiridamol^{25,26}.

A avaliação laboratorial da agregação plaquetária mostrou que a ticlopidina é uma droga antiagregante plaquetária significativamente mais efetiva que o dipiridamol, e uma alternativa para a prevenção de complicações e dos processos tromboembólicos nos pacientes que não toleram a aspirina ou mesmo a ela associada.

REFERÊNCIAS

1. Antiplatelet Trialists Collaboration. Secondary prevention of vascular disease by prolonged antiplatelet treatment. *Br. Med. J.*, 1988; 296:320-31.
2. Peto R, Gray R, Collins R et al—A randomized trial of the effects of prophylactic daily aspirin among male British doctors. *Br. Med. J.*, 1988; 296: 313-6.
3. Fuster V, Cohen M, Halperin J—Aspirin in the prevention of coronary disease. *N. Engl. J. Med.*, 1989; 321: 129-35.
4. Fitzgerald GA — Dipyridamole. *N. Engl. J. Med.*, 1987; 316: 1247-57.
5. Balsano F, Rizzon P, Violi F et al—Antiplatelet treatment with ticlopidine in unstable angina. A controlled multicenter clinical trial. *Circulation*, 1990; 82: 17-26.
6. Davi G, Pinto A, Francavilla G et al—Inhibition of platelet function by ticlopidine in arteriosclerosis obliterans of the lower limbs. *Thromb. Res.*, 1985 40: 275-81.
7. Knudsen JB, Kjoller E, Skagen K, Gormsen J—The effect of ticlopidine on platelet functions in acute myocardial infarction. *Thromb. Haemost.*, 1985; 53: 332-6.
8. Brecher G, Cronkite EP—Morphology and enumeration of human blood platelets. *J. Appl. Physiol.*, 1950; 3:365.
9. Born GVR, Cross MJ—The aggregation of blood platelets. *J. Physiol.*, 1963; 168:78.
10. Di Minno G, Cerbone AM, Mattioli PL et al—Functionally thrombotic state in normal platelets following the administration of ticlopidine. *J. Clin. Invest.*, 1985; 75: 328-38.
11. Maffrand JP, Bernat A, Delebassee D et al—ADP plays a key role in thrombogenesis in rats. *Thromb. Haemost.*, 1988; 59: 225-30.
12. Lee H, Paton RC, Ruan C—The in vitro effect of ticlopidine on fibrinogen and factor VIII binding to human platelets (abstr). *Thromb. Haemost.*, 1981; 46-67.
13. O'Brien JR—Ticlopidine, a promise for the prevent and treatment of thrombosis and its complications *Haemostasis*, 1983; 13: 1-54
14. White CW, Chaitman B, Lassar TA et al—Antiplatelet agents are effective in reducing the immediate complications of PTCA: results from the ticlopidine multicenter trial (abstr). *Circulation*. 1987; 76 (suppl. IV): IV-400.
15. Limet R, David JL, Magotteaux P et al—Prevention of aorta-coronary bypass graft occlusion. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1987; 94:773-83.
16. Gent M, Blakely JA, Easton JD et al—The Canadian American ticlopidinestudy (CATS) in thromboembolic stroke. *Lancet*, 1989 1: 1215-20.
17. Hass WK, Easton JD, Adams HP et al—A randomized trial comparing ticlopidine hydrochloride with aspirin for the prevention of stroke in high risk patients. *N. Engl. J. Med.*, 1989; 321: 501-7.
18. Moncada S, Korb R—Dipyridamole and others phosphodiesterase inhibitors act as antithrombotic agents by potentiating endogenous prostacyclin. *Lancet*, 1978; 1: 1286-9.
19. Crutchley DJ, Ryan US, Ryan JW—Effects of aspirin and dipyridamole on the degradation of adenosine diphosphate by cultured cells derived from bovine pulmonary artery. *J. Clin Invest*, 1980; 66: 29-35.
20. Harker LA, Slichter SJ—Studies of platelet and fibrinogen kinetics in patients with prosthetic heart valves *N. Engl. J. Med.*, 1970; 283: 1302-5.
21. Harker LA—Platelet survival time: its measurement and use. *Prog. Hemost. Thromb.*, 1978; 4: 321-47.
22. Hanson SR, Harker LA, Bjornsson TD—Effect of platelet-modifying drugs on arterial thromboembolism in baboons: aspirin potentiates the antithrombotic actions of dipyridamole and sulfipyrazone by mechanism(s) independent of platelet cyclooxygenase inhibition. *J. Clin. Invest*, 1985; 75: 1591-9.
23. Sullivan JM, Harken DE, Gorlin R—Pharmacologic control of thromboembolic complications of cardiac-valve replacement. *N. Engl. J. Med.*, 1971; 284: 1391-4.
24. Chesebro JH, Clements IP, Fuster V et al—A platelet inhibition-drug trial in coronary-artery bypass operations: benefit of perioperative dipyridamole and aspirin therapy on early post operative vein-graft patency. *N. Engl. J. Med.*, 1982; 307: 73-8.
25. The Persantine-Aspirin Reinfarction Study Group. *Circulation*, 1980; 62: 449-61.
26. American Canadian Cooperative Study Group. Persantine-aspirin trial in cerebral ischemia. Part II. Endpoint results. *Stroke*, 1985; 16: 406-15.