



ISSN 2674-8169



Latindex



DOI



## ***Farmacogenética do Clopidogrel em Síndromes Coronarianas Agudas: Polimorfismos do CYP2C19 em Populações Miscigenadas Brasileiras e Implicações para Terapia Antiplaquetária Personalizada***

Vítor Rocha Leitão <sup>1</sup>, Reginaldo Costa da Silva Junior <sup>1</sup>, Fernando Silva Galvão <sup>1</sup>, Israel Dias Nonato <sup>1</sup>, Gabriel Sebastião Pereira Baia de Almeida <sup>1</sup>, Gabriel Lima Lôla <sup>1</sup>, Juliana Mendes Coelho <sup>1</sup>, Marcos Vinicius Ribeiro Lobato <sup>1</sup>, Manuel Dionizio Bentes Monteiro Neto <sup>1</sup>, Ney Athayde Pontes <sup>2</sup>, Lucas Emanuel Couto Vogado <sup>1</sup>, Gabriel César Jesus de Menezes <sup>1</sup>.



<https://doi.org/10.36557/2674-8169.2026v8n2p202-222>

Artigo recebido em 6 de Janeiro e publicado em 6 de Fevereiro de 2026

### REVISÃO DE LITERATURA

#### RESUMO

Introdução: O clopidogrel, pró-fármaco dependente de bioativação pelo CYP2C19, permanece importante em síndromes coronarianas agudas (SCA). Variantes de perda de função (\*2, \*3) reduzem eficácia e aumentam risco isquêmico; variantes de ganho (\*17) intensificam efeito antiplaquetário. Em populações miscigenadas brasileiras, a distribuição alélica é heterogênea, dificultando implementação clínica. Objetivo: Sintetizar literatura sobre polimorfismos CYP2C19 relevantes ao clopidogrel em SCA, enfatizando populações brasileiras e implicações para terapia personalizada. Metodologia: Revisão narrativa em PubMed, Scopus, SciELO e LILACS (2005–2026, priorizando 2016–2026), incluindo ensaios, estudos observacionais, revisões sistemáticas, dados brasileiros de frequência alélica e desfechos, além de diretrizes. Síntese temática qualitativa. Resultados: Diretrizes recomendam evitar clopidogrel em metabolizadores intermediários/pobres, favorecendo ticagrelor ou prasugrel. Estratégias guiadas por genótipo reduzem eventos isquêmicos sem aumentar sangramento. No Brasil, miscigenação gera variação individual de ancestralidade, limitando proxies clínicos de raça. Conclusão: Em SCA no Brasil, a utilidade do CYP2C19 requer resultado rápido e integração a algoritmos pragmáticos. Implementação deve ser "ancestralidade-consciente", orientada clinicamente e sensível a custo, com pesquisas voltadas a desfechos duros em coortes representativas.

**Palavras-chave:** Clopidogrel; CYP2C19; Síndrome Coronariana Aguda; Farmacogenética.

# Pharmacogenetics of Clopidogrel in Acute Coronary Syndromes: CYP2C19 Polymorphisms in Brazilian Admixed Populations and Implications for Personalized Antiplatelet Therapy

## ABSTRACT

**Introduction:** Clopidogrel, a prodrug dependent on CYP2C19 bioactivation, remains important in acute coronary syndromes (ACS). Loss-of-function variants (\*2, \*3) reduce efficacy and increase ischemic risk; gain-of-function variants (\*17) intensify antiplatelet effect. In Brazilian admixed populations, allelic distribution is heterogeneous, hindering clinical implementation. **Objective:** To synthesize literature on CYP2C19 polymorphisms relevant to clopidogrel in ACS, emphasizing Brazilian populations and implications for personalized therapy. **Methodology:** Narrative review in PubMed, Scopus, SciELO, and LILACS (2005–2026, prioritizing 2016–2026), including trials, observational studies, systematic reviews, Brazilian allelic frequency and outcome data, plus guidelines. **Qualitative thematic synthesis.** **Results:** Guidelines recommend avoiding clopidogrel in intermediate/poor metabolizers, favoring ticagrelor or prasugrel. Genotype-guided strategies reduce ischemic events without increasing bleeding. In Brazil, admixture generates individual ancestry variation, limiting clinical race proxies. **Conclusion:** In ACS in Brazil, CYP2C19 utility requires rapid results and integration into pragmatic algorithms. Implementation must be "ancestry-aware," clinically oriented and cost-sensitive, with research focused on hard outcomes in representative cohorts.

**Keywords:** Clopidogrel; CYP2C19; Acute Coronary Syndrome; Pharmacogenetics.

**Instituição afiliada** – <sup>1</sup> Universidade Federal do Pará (UFPA), <sup>2</sup> Centro Universitário Metropolitano da Amazônia (UNIFAMAZ).

**Autor correspondente:** Vítor Rocha Leitão [vitorforge@gmail.com](mailto:vitorforge@gmail.com)

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



## **INTRODUÇÃO**

A terapia antiplaquetária constitui um eixo central do manejo das síndromes coronarianas agudas, com impacto direto na prevenção de trombose de stent, reinfarto e morte cardiovascular. A dupla antiagregação com ácido acetilsalicílico e um inibidor de P2Y12 permanece a estratégia padrão na maioria dos cenários, modulada por risco isquêmico e hemorrágico e pelo tipo de SCA e de intervenção realizada. Embora inibidores mais potentes como ticagrelor e prasugrel tenham demonstrado superioridade isquêmica em grandes ensaios randomizados, o clopidogrel preserva relevância clínica por múltiplas razões: custo, acesso em sistemas públicos, contraindicações clínicas, interações e tolerabilidade, além de estratégias de descalonamento e manutenção em longo prazo em perfis selecionados (Wallentin et al., 2009; Wiviott et al., 2007; Byrne et al., 2023).

O problema clínico que sustenta a farmacogenética do clopidogrel é a variabilidade interindividual do efeito antiplaquetário. Uma fração não trivial de pacientes apresenta alta reatividade plaquetária residual em uso do fármaco, condição associada a maior risco de eventos trombóticos, sobretudo em contextos de alta intensidade trombogênica como SCA e ICP. Esse fenômeno é multifatorial, envolvendo adesão, absorção, comorbidades, inflamação, idade, interações medicamentosas e, de modo particularmente bem documentado, variação genética em genes de metabolização e transporte. Entre esses determinantes, o CYP2C19 se destaca por conectar um mecanismo causal plausível, mensurável e potencialmente modificável com desfechos clínicos (Lee et al., 2022; Mega et al., 2010).

O clopidogrel é um pró fármaco cuja conversão em metabólito ativo depende do sistema do citocromo P450. Variantes alélicas do CYP2C19 que reduzem atividade enzimática, especialmente CYP2C192 e CYP2C193, levam a menor formação do metabólito ativo, menor inibição plaquetária e maior risco de eventos isquêmicos em usuários de clopidogrel em certas indicações. Em termos de tradução clínica, diretrizes farmacogenéticas recentes atribuem especial relevância a metabolizadores intermediários e pobres em cenários de maior risco trombótico, recomendando preferencialmente alternativas não dependentes do CYP2C19 para ativação, quando

disponíveis e apropriadas (Lee et al., 2022; FDA, 2021).

A controvérsia histórica nesse campo não reside na existência do efeito genético sobre farmacologia, mas no tamanho do efeito clínico e em sua dependência do contexto de indicação, do desenho do estudo, do perfil de risco e do comparador terapêutico. Meta análises iniciais, majoritariamente baseadas em coortes e subestudos genéticos, sugeriram aumento de eventos em portadores de alelos de perda de função em PCI, particularmente trombose de stent. Em paralelo, críticas metodológicas enfatizaram heterogeneidade, viés de publicação e diluição de efeito em indicações de menor dependência farmacológica, reforçando o conceito de “farmacogenética específica por indicação”: o genótipo importa mais quando o benefício do clopidogrel depende criticamente da geração do metabólito ativo e quando o risco basal é alto (Mega et al., 2010; Lee et al., 2022).

Nos últimos anos, a agenda deslocou-se da associação para a intervenção: se o genótipo prediz falha terapêutica, então estratégias guiadas por genótipo devem melhorar desfechos. Ensaio clínico e estudos pragmáticos testaram abordagens em que portadores de alelos de perda de função recebem prasugrel ou ticagrelor, enquanto não portadores recebem clopidogrel. O ensaio POPular Genetics, em contexto de ICP primária, e o TAILOR PCI, em ICP eletiva e urgente, constituem marcos nesse movimento ao avaliar desfechos clínicos com desenho prospectivo e randomizado, ainda que com nuances de poder estatístico e de composição de desfechos (Claassens et al., 2019; Pereira et al., 2020).

No Brasil, a discussão adquire complexidade adicional por duas razões principais. A primeira é estrutural e sistêmica: acesso a genotipagem rápida, integração com prontuário, logística de laboratório e custo efetividade em um sistema público de grande escala. A segunda é populacional: o país apresenta ampla miscigenação, com variação regional de ancestralidade europeia, africana e indígena, e com fraca correspondência entre categorias fenotípicas de cor ou raça e ancestralidade genética em nível individual. Essa dissociação limita inferências clínicas simplistas sobre probabilidade de alelos funcionais a partir de marcadores sociais, ao mesmo tempo em que impõe a necessidade de estudos locais e algoritmos robustos a heterogeneidade (Santos et al., 2011; Rodrigues-Soares et al., 2018; Pena et al., 2020).

Do ponto de vista de magnitude epidemiológica, doenças cardiovasculares permanecem como causa proeminente de mortalidade e carga de doença no país, com a doença isquêmica do coração respondendo por parcela substancial dos óbitos cardiovasculares. Esse cenário sustenta a relevância de otimizar terapias de alta prevalência e alto impacto, como os antiplaquetários, sob uma ótica de efetividade e segurança em mundo real (Ribeiro et al., 2016).

Apesar do avanço recente, persistem lacunas específicas para populações brasileiras miscigenadas: distribuição local de alelos e haplótipos do locus CYP2C em diferentes subpopulações e regiões; impacto de ancestralidade em modelos de predição fenotípica e em painéis genéticos; desempenho e custo efetividade de estratégias guiadas por genótipo no contexto do sistema público; e integração do genótipo com variáveis clínicas, laboratoriais e de risco hemorrágico para tomada de decisão personalizada em SCA. Além disso, a literatura brasileira sobre farmacogenética cardiovascular é fragmentada, frequentemente centrada em desfechos farmacodinâmicos intermediários e com amostras limitadas, o que reforça a necessidade de síntese crítica orientada a implementação (Hirata et al., 2021; Vieira et al., 2025).

Este estudo tem como objetivos: sintetizar evidências sobre o papel dos polimorfismos do CYP2C19 na resposta ao clopidogrel em SCA, com ênfase em populações miscigenadas brasileiras; discutir criticamente a qualidade e a aplicabilidade clínica das evidências, incluindo ensaios guiados por genótipo e diretrizes; e identificar lacunas e prioridades de pesquisa e implementação para terapia antiplaquetária personalizada no Brasil.

## **METODOLOGIA**

Trata-se de revisão narrativa, orientada a síntese interpretativa e análise crítica, adequada quando o objetivo é integrar evidências heterogêneas, mapear controvérsias e propor enquadramentos conceituais úteis para decisão clínica e agendas de pesquisa. Diferentemente de revisões sistemáticas, não houve protocolo pré-registrado nem aplicação formal de ferramentas padronizadas de risco de viés em todos os estudos, o que é reconhecido como limitação inerente e fonte potencial de

viés de seleção. Ainda assim, buscou-se transparência metodológica e rastreabilidade das escolhas bibliográficas.

A busca bibliográfica foi conduzida entre 2005 e 2026, com priorização de publicações entre 2016 e 2026, devido à maturação do campo após ensaios guiados por genótipo, atualizações de diretrizes e expansão de estudos em populações sub-representadas. Foram consultadas bases PubMed, Scopus, SciELO e LILACS, complementadas por documentos regulatórios e diretrizes de sociedades científicas. A estratégia de busca combinou termos relacionados a fármaco, gene, fenótipo metabólico e contexto clínico, com variações em português e inglês. Exemplos de descritores e palavras-chave utilizados incluem: “clopidogrel”, “acute coronary syndrome”, “percutaneous coronary intervention”, “CYP2C19”, “loss-of-function”, “\*2”, “\*3”, “\*17”, “genotype-guided”, “pharmacogenetics”, “Brazil”, “admixture”, “genetic ancestry”, “miscigenation”, além de termos específicos para diretrizes e documentos como “CPIC” e “guideline”.

Foram priorizados os seguintes tipos de fonte: ensaios clínicos randomizados e pragmatic trials avaliando estratégia guiada por genótipo; estudos observacionais com desfechos clínicos em SCA ou ICP; revisões sistemáticas e meta análises focadas em desfechos isquêmicos e hemorrágicos por genótipo; estudos brasileiros de frequência alélica e estrutura populacional com metodologia de ancestralidade genética; e diretrizes contemporâneas de manejo de SCA e de farmacogenética clínica. Foram incluídas publicações em português, inglês e espanhol. Foram excluídos relatos de caso, séries muito pequenas sem método reprodutível, textos opinativos sem base empírica e estudos em indicações não cardiovasculares quando não contribuíam para entendimento do mecanismo ou da distribuição alélica.

O processo de seleção seguiu uma lógica iterativa: triagem por título e resumo; leitura integral de textos nucleares; exploração de referências de revisões e diretrizes; e inclusão final baseada em relevância clínica, qualidade metodológica aparente e contribuição para o recorte brasileiro miscigenado. A extração foi temática, contemplando: mecanismos de bioativação e implicações funcionais dos alelos; tradução de genótipo para fenótipo; evidência clínica por indicação; dados brasileiros de distribuição alélica e ancestralidade; e modelos de implementação. A síntese foi

qualitativa, enfatizando coerência causal, consistência entre linhas de evidência e limites de generalização.

Reconhece-se que a revisão narrativa pode super-representar estudos de maior visibilidade e sub-representar literatura cinzenta ou dados negativos. Para mitigar esse risco, buscou-se equilíbrio entre literatura internacional de alto impacto e evidência brasileira qualificada, bem como confrontar convergências e divergências, em vez de construir narrativa ao redor de um único corpo de estudos.

## **RESULTADOS**

### **Bioativação do clopidogrel e plausibilidade mecânica do CYP2C19**

O clopidogrel requer bioativação em duas etapas oxidativas para gerar o metabólito tiol ativo que bloqueia irreversivelmente o receptor P2Y<sub>12</sub> em plaquetas. Essa dependência metabólica cria uma relação direta entre atividade enzimática do CYP2C19 e efeito antiplaquetário farmacodinâmico. Em termos clínicos, a cadeia causal proposta é: alelo funcional reduzido, menor formação de metabólito ativo, maior reatividade plaquetária residual, maior risco trombótico em cenários de alta vulnerabilidade, como SCA e ICP. A força dessa cadeia é maior do que em muitos outros exemplos de farmacogenética cardiovascular porque o biomarcador genético está a montante de um passo limitante da eficácia do pró fármaco, com evidência consistente em medidas intermediárias e em desfechos clínicos em indicações selecionadas (Lee *et al.*, 2022; Mega *et al.*, 2010).

A dimensão regulatória também reforça a plausibilidade do mecanismo. O rótulo do clopidogrel incorpora advertência sobre diminuição do efeito antiplaquetário em portadores de dois alelos de perda de função do CYP2C19 e sugere considerar alternativas terapêuticas nesses casos. Embora documentos regulatórios não substituam ensaios clínicos, eles refletem julgamento de plausibilidade e relevância clínica suficiente para orientar prescrição mais cautelosa (FDA, 2021).

É crucial delimitar, desde o mecanismo, por que o efeito genético é “contextual”. O risco isquêmico absoluto depende do risco basal e da dependência do paciente daquela via farmacológica. Em prevenção secundária de menor risco, ou em situações em que o benefício incremental do clopidogrel é menor, a modificação do

efeito por genótipo tende a ser menos expressiva ou mais difícil de detectar. Em SCA e ICP, o risco trombótico basal e a importância do bloqueio P2Y12 tornam mais provável observar diferenças clinicamente relevantes entre estratégias de tratamento em portadores de alelos de perda de função.

### **Polimorfismos do CYP2C19 relevantes ao clopidogrel e tradução genótipo para fenótipo**

Os alelos CYP2C19\*2 e 3 são classicamente associados a perda de função, enquanto CYP2C19\*17 é associado a ganho de função, com aumento de atividade transcricional. A prática clínica, entretanto, não opera diretamente com alelos isolados, mas com fenótipos metabólicos inferidos a partir de diplótipos, tipicamente classificados como metabolizador ultrarrápido, rápido, normal, intermediário e pobre. Atualizações recentes fortaleceram a recomendação de considerar alternativas ao clopidogrel não apenas para metabolizadores pobres, mas também para metabolizadores intermediários, especialmente em SCA e ICP, refletindo acúmulo de evidência clínica e reinterpretações de risco-benefício (Lee et al., 2022).

Do ponto de vista de implementação, dois desafios se impõem. O primeiro é a seleção de alelos a testar em painéis clínicos, especialmente em populações diversas, nas quais variantes raras e padrões de desequilíbrio de ligação podem diferir. O segundo é a generalização de regras de tradução genótipo-fenótipo desenvolvidas principalmente a partir de populações europeias e asiáticas para populações altamente miscigenadas. Embora os alelos comuns \*2, \*3 e \*17 capturem parte substancial da variabilidade funcional em muitos contextos, dados brasileiros sugerem a necessidade de avaliar cobertura de painéis e possíveis lacunas por subestrutura populacional, sobretudo quando há contribuição indígena relevante em determinadas regiões ou grupos (Rodrigues-Soares et al., 2018; Fernandes et al., 2023).

Um ponto frequentemente negligenciado é que a “miscigenação” não cria alelos novos por si só, mas altera a distribuição e a combinação de variantes em indivíduos, aumentando a variância individual de ancestralidade e, portanto, de probabilidades a priori de diplótipos funcionais. Em prática, isso reduz o valor informativo de inferências baseadas em categorias fenotípicas e aumenta o valor de testes diretos, quando o resultado é acionável no tempo clínico relevante.

## **Populações miscigenadas brasileiras: ancestralidade, estrutura genética e implicações para inferência clínica**

O Brasil é frequentemente descrito como uma das populações mais miscigenadas do mundo, resultado de processos históricos complexos envolvendo contribuições europeias, africanas e indígenas, com variação regional e socio-histórica marcante. Estudos de ancestralidade genômica mostram que a relação entre autodeclaração de cor ou raça e proporções de ancestralidade é imperfeita e altamente variável, com ampla sobreposição entre categorias sociais. Essa característica tem implicações diretas para farmacogenética: a inferência de frequências alélicas a partir de marcadores fenotípicos tende a errar precisamente nos indivíduos em que o teste seria mais útil, isto é, aqueles com risco clínico elevado e incerteza sobre resposta (Pena et al., 2011; Pena et al., 2020).

No locus CYP2C19, a literatura brasileira documenta heterogeneidade de distribuição de alelos funcionais em subgrupos e a influência de ancestralidade genética sobre frequências. Em uma população brasileira altamente miscigenada, foi demonstrado que polimorfismos em CYP2C19 e em genes relacionados, como ABCB1, variam segundo etnia autodeclarada e, de modo mais informativo, segundo ancestralidade genética, evidenciando o risco de confusão quando o desenho do estudo usa apenas categorias sociais como proxy biológico (Santos et al., 2011).

Iniciativas brasileiras e latino-americanas de farmacogenômica ampliaram esse quadro ao sistematizar a estrutura de biomarcadores farmacogenéticos e evidenciar que a heterogeneidade genética do país afeta diretamente a aplicabilidade de diretrizes produzidas em outros contextos, não por invalidá-las, mas por exigir validação local de cobertura de painéis e de interpretações fenotípicas (Rodrigues-Soares et al., 2018). Em coortes brasileiras de idosos com dados genômicos, caracterizações mais recentes mostram frequências de variantes farmacogenéticas e reforçam a necessidade de painéis que considerem diversidade local para maximizar utilidade clínica e reduzir desigualdades de implementação (Bertholim-Nasciben et al., 2023).

Um ângulo não óbvio emerge dessa literatura: em populações miscigenadas, o risco de subtratamento pode coexistir com o risco de supertratamento. Se a prescrição

migra para uso universal de inibidores mais potentes para contornar incerteza genotípica, há potencial de aumentar sangramentos em pacientes que seriam bons respondedores ao clopidogrel. Por outro lado, manter clopidogrel por restrição de custo pode concentrar risco isquêmico em portadores de alelos de perda de função. Assim, a miscigenação, ao aumentar incerteza individual, amplifica o valor esperado de informação de um teste genético rápido, desde que ele seja acionável e integrado a uma decisão terapêutica coerente.

### **Evidência clínica: do genótipo ao desfecho em SCA e ICP, com foco na aplicabilidade ao Brasil**

O corpo de evidência clínica pode ser organizado em três camadas: associação genótipo-desfecho em usuários de clopidogrel; comparação entre P2Y12 inibidores em SCA; e ensaios de estratégia guiada por genótipo.

Na camada associativa, meta análises influentes relataram maior risco de eventos cardiovasculares maiores e trombose de stent em portadores de alelos de perda de função tratados com clopidogrel, especialmente após ICP. Embora a interpretação deva considerar heterogeneidade, viés de seleção e a influência do risco basal, esses achados sustentaram a hipótese de que, em indicações de alto risco, o genótipo pode ser clinicamente relevante (Mega *et al.*, 2010).

Na camada de comparação entre fármacos, grandes ensaios demonstraram superioridade isquêmica de prasugrel e ticagrelor versus clopidogrel em SCA, com aumento de sangramento em determinados perfis e com contraindicações específicas, como história de AVC para prasugrel. Essa literatura, embora não seja farmacogenética em essência, define o conjunto de alternativas terapêuticas que tornam uma estratégia guiada por genótipo clinicamente viável: quando o risco isquêmico de falha do clopidogrel é alto e as alternativas são disponíveis, a troca em portadores de alelos de perda de função é racional; quando o risco hemorrágico é alto, uma abordagem que preserve clopidogrel em não portadores pode ser igualmente racional (Wiviott *et al.*, 2007; Wallentin *et al.*, 2009; Schüpke *et al.*, 2019).

Na camada interventiva, o ensaio POPular Genetics avaliou uma estratégia guiada por genótipo em ICP primária, em que portadores de alelos de perda de função recebiam prasugrel ou ticagrelor e não portadores recebiam clopidogrel. O estudo

mostrou não inferioridade para desfechos isquêmicos e redução de sangramento em comparação a uma estratégia baseada em tratamento padrão com inibidores mais potentes, sugerindo que a personalização pode simultaneamente preservar eficácia e melhorar segurança em um subgrupo substancial (Claassens et al., 2019).

O TAILOR PCI comparou seleção guiada por genótipo versus terapia convencional com clopidogrel após ICP. Embora o desfecho primário não tenha atingido significância estatística em sua análise principal, análises temporais e a direção consistente do efeito em portadores de alelos de perda de função alimentaram interpretações de que o benefício pode concentrar-se em períodos de maior risco trombótico, particularmente nos primeiros meses, e que a magnitude do efeito depende de aderência à intervenção e de velocidade de retorno do resultado (Pereira et al., 2020; Lee et al., 2022).

Do ponto de vista brasileiro, a evidência direta de desfechos clínicos guiados por genótipo ainda é limitada, mas há contributos relevantes em farmacodinâmica e estrutura populacional. Em pacientes com aterosclerose, por exemplo, observou-se correlação entre polimorfismos de CYP2C19 e resposta plaquetária ao clopidogrel, reforçando a plausibilidade translacional local, ainda que tais estudos frequentemente tenham amostras modestas e usem desfechos intermediários (Marchini et al., 2017).

Uma síntese brasileira mais ampla em farmacogenômica cardiovascular aponta que, no país, estudos em antitrombóticos ainda enfrentam limitações recorrentes: tamanho amostral, heterogeneidade de indicação, desfechos intermediários, e, por vezes, ausência de quantificação robusta de ancestralidade genética. Por outro lado, essa mesma literatura mostra maturação metodológica e crescente integração com genômica populacional, criando condições para estudos prospectivos mais representativos e aplicáveis a decisões no sistema público (Hirata et al., 2021; Vieira et al., 2025).

### **Estratégias diagnósticas e terapêuticas: genotipagem, testes funcionais e modelos híbridos em SCA**

A decisão clínica não é “testar ou não testar”, mas escolher entre três paradigmas: terapia potente universal, clopidogrel universal e personalização. A terapia potente universal simplifica logística e contorna variabilidade do clopidogrel,

mas pode elevar sangramento e custos. O clopidogrel universal reduz custo e pode ser adequado em baixo risco, mas expõe portadores de alelos de perda de função a maior risco isquêmico em SCA e ICP. A personalização guiada por genótipo busca maximizar benefício marginal e minimizar dano, alocando terapia potente a quem mais precisa e clopidogrel a quem provavelmente responderá.

Diretrizes farmacogenéticas contemporâneas fornecem arcabouço operacional para personalização. A atualização do CPIC recomenda, para SCA e ICP, considerar prasugrel ou ticagrelor em metabolizadores intermediários e pobres, e usar clopidogrel preferencialmente em metabolizadores normais ou rápidos, quando não houver contraindicações e quando o objetivo inclua reduzir risco hemorrágico e custo (Lee et al., 2022).

Diretrizes clínicas de manejo de SCA, por sua vez, enfatizam estratificação de risco e escolha de antiplaquetário com base em risco isquêmico, hemorrágico e características clínicas. A diretriz europeia de 2023 consolidou recomendações sobre anti trombóticos ao longo da jornada da SCA e fornece o pano de fundo clínico sobre o qual uma estratégia farmacogenética deve ser encaixada, evitando decisões isoladas do contexto de risco e de tempo desde o evento (Byrne et al., 2023).

Quanto às plataformas diagnósticas, a utilidade clínica da genotipagem é maximizada quando o tempo de retorno do resultado é compatível com a janela de decisão, especialmente na fase aguda. Em SCA, decisões de carregamento e escolha inicial do P2Y12 ocorrem em horas. Assim, duas rotas são plausíveis: genotipagem point of care com resultado rápido, ou genotipagem pré-emptiva em indivíduos de risco, com resultado disponível antes do evento, integrada a prontuário. O Brasil ainda carece de infraestrutura homogênea para ambas as rotas, mas experiências de implementação em outros sistemas sugerem que a barreira não é apenas tecnológica, mas organizacional, envolvendo fluxo clínico, educação da equipe, padronização de laudos e governança de custos (Lee et al., 2022; Vieira et al., 2025).

Testes funcionais de agregação plaquetária e medidas de reatividade também foram propostos como alternativa ou complemento, mas enfrentam limitações práticas e conceituais, como variabilidade pré-analítica e falta de padronização universal. Modelos híbridos, que combinam genótipo, risco clínico e, quando

apropriado, medidas funcionais, tendem a ser mais alinhados ao problema real: reduzir risco isquêmico sem aumentar sangramento, no tempo correto, com recursos disponíveis. Em populações miscigenadas, esses modelos híbridos ganham ainda mais relevância, porque o genótipo explica parte importante, mas não total, da variabilidade do efeito do clopidogrel.

**Quadro 1.** Síntese crítica dos principais achados, nível de evidência e lacunas

| Aspecto/Domínio                   | Principais Achados   | Nível de Evidência/Consenso  | Lacunas Identificadas   |
|-----------------------------------|--|--|---|
| Mecanismo e plausibilidade        | Clopidogrel depende de bioativação; alelos LOF de CYP2C19 reduzem metabólito ativo e inibição plaquetária, elevando risco isquêmico em SCA/ICP | Consenso alto em farmacologia e diretrizes farmacogenéticas                                | Quantificação do impacto em subgrupos brasileiros com comorbidades e polifarmácia                           |
| Tradução genótipo-fenótipo        | Classificação em metabolizadores orienta decisão; recomendações fortalecidas para metabolizadores intermediários e pobres em SCA/ICP           | Consenso alto em CPIC e documentos regulatórios  | Validação de painéis e tradução em populações brasileiras com maior contribuição indígena e variantes raras |
| Estrutura populacional brasileira | Autodeclaração de raça é proxy fraco para ancestralidade; frequências alélicas variam com ancestralidade genética                              | Evidência moderada a alta em genômica populacional e estudos brasileiros                   | Mapas regionais contemporâneos de CYP2C19 por macro e micro-regiões; integração com dados clínicos          |
| Ensaio guiado por genótipo        | Estratégias guiadas por genótipo podem reduzir sangramento ou manter eficácia, e potencialmente reduzir eventos isquêmicos em portadores LOF   | Evidência alta em ensaios (POPular Genetics; TAILOR PCI) com nuances de poder e contexto   | Ensaio pragmático no SUS com desfechos duros e avaliação econômica local                                    |
| Implementação clínica no Brasil   | Potencial de melhorar relação custo-efetividade ao reservar terapias potentes para portadores LOF e usar clopidogrel em não portadores         | Consenso emergente em revisões e experiência internacional; evidência local ainda limitada | Infraestrutura para teste rápido, integração em prontuário, governança e equidade de acesso                 |

| Aspecto/Domínio                         | Principais Achados  | Nível de Evidência/Consenso    | Lacunas Identificadas  |
|---|---|--------------------------------|--|
| Estratégias terapêuticas personalizadas | Melhor desempenho esperado quando genótipo é acionável e combinado com risco isquêmico e hemorrágico e disponibilidade de fármaco | Consenso moderado, em expansão | Algoritmos nacionais validados, treinamento e avaliação de impacto em serviços reais |

Fonte: autores, 2026.

## DISCUSSÃO

A síntese dos resultados sustenta três conclusões interpretativas centrais. Primeiro, a farmacogenética do CYP2C19 para clopidogrel em SCA é um dos casos mais “traduzíveis” da medicina de precisão cardiovascular, pois conecta mecanismo causal, biomarcador estável e intervenção terapêutica clara. A atualização do CPIC cristaliza esse amadurecimento ao elevar o peso clínico de metabolizadores intermediários e ao ancorar recomendações em um corpo ampliado de evidência, incluindo ensaios randomizados e dados pragmáticos.

Segundo, a controvérsia clínica atual não é se o CYP2C19 importa, mas como operacionalizar seu uso em um ambiente no qual alternativas farmacológicas existem, porém com trade offs relevantes de sangramento, custo e contraindicações. A estratégia de terapia potente universal resolve o problema de variabilidade do clopidogrel, mas cria outro: exposição desnecessária a maior risco hemorrágico e maior custo em não portadores de alelos LOF que seriam bons respondedores ao clopidogrel. Por outro lado, o clopidogrel universal, frequentemente adotado por restrição de custo ou disponibilidade, expõe portadores LOF a risco isquêmico evitável. Ensaio guiados por genótipo sugerem que a personalização pode ocupar um “ponto ótimo” entre esses extremos, ao modular potência antiplaquetária com base em risco biológico do pró fármaco, preservando segurança em parte substancial dos pacientes (Claassens et al., 2019; Pereira et al., 2020).

Terceiro, no Brasil miscigenado, a farmacogenética deve ser “ancestralidade consciente”, não no sentido de ajustar decisão por raça, mas no sentido de reconhecer

que proxies sociais são insuficientes para estimar probabilidade individual de diplótios funcionais. A miscigenação aumenta a variância individual de ancestralidade e reduz a confiabilidade de inferências indiretas. Isso torna paradoxalmente mais forte o argumento para testes diretos quando a decisão é sensível ao resultado e quando o sistema consegue entregar o resultado em tempo. Estudos brasileiros demonstraram variação de polimorfismos relacionados ao clopidogrel conforme ancestralidade genética, reforçando que modelos de implementação devem evitar tanto o determinismo biológico de categorias sociais quanto a negação da estrutura populacional como fator que impacta cobertura de painéis e desempenho de algoritmos (Santos et al., 2011; Rodrigues-Soares et al., 2018; Pena et al., 2020).

Uma leitura integrativa sugere um enquadramento decisório pragmático em três camadas, útil para o clínico e para o gestor. Na primeira camada, define-se a sensibilidade da decisão ao genótipo: ela é máxima em SCA com ICP, nos primeiros meses, quando o risco trombótico é elevado e a falha do clopidogrel tem maior custo clínico. Na segunda camada, avalia-se a viabilidade e o custo marginal da alternativa: ticagrelor e prasugrel têm maior potência, mas com risco hemorrágico e limitações específicas; sua disponibilidade no sistema e a adesão do paciente definem efetividade real. Na terceira camada, estima-se o valor esperado do teste: ele cresce quando há incerteza sobre resposta e quando a decisão terapêutica muda de forma significativa com o resultado. Em populações miscigenadas, a incerteza a priori tende a ser alta, portanto o valor do teste cresce, desde que o resultado chegue no tempo e que exista governança para evitar desigualdades de acesso.

Esse enquadramento também explica discrepâncias na literatura. Estudos observacionais podem superestimar ou subestimar o efeito por confusão residual e heterogeneidade de indicação. Ensaios randomizados podem falhar em detectar diferença no desfecho composto se o evento for raro, se houver cruzamento de tratamento, se a adesão for subótima ou se o benefício se concentrar em janela temporal curta. Por isso, interpretações devem considerar não apenas significância estatística do desfecho primário, mas coerência com farmacologia, consistência de direção de efeito e plausibilidade temporal, especialmente no período pós ICP imediato.

No Brasil, a principal barreira para transformar evidência em prática é menos científica e mais operacional. Implementação exige infraestrutura para genotipagem rápida ou pré-emptiva, relatórios acionáveis, integração com prontuário, treinamento de equipes e definição de quem paga. Além disso, a farmacogenética não deve competir com intervenções de alto valor já consolidadas, mas ser incorporada como ferramenta de otimização quando custo e logística forem justificados. A literatura brasileira recente propõe caminhos de implementação e reforça que a avaliação deve ser feita em cenários reais do sistema público, com desfechos clínicos e econômicos, e com atenção explícita à equidade (Hirata et al., 2021; Vieira et al., 2025).

As limitações desta revisão devem ser reconhecidas explicitamente. Como revisão narrativa, está sujeita a viés de seleção de fontes e a subjetividade inerente à síntese qualitativa. Não foi realizada meta análise nem avaliação formal padronizada de risco de viés. Além disso, a evidência brasileira direta de desfechos clínicos guiados por genótipo em SCA ainda é escassa, o que restringe a força de recomendações específicas para o sistema local. Ainda assim, a convergência entre mecanismo, diretrizes farmacogenéticas, ensaios clínicos internacionais e dados brasileiros de estrutura populacional permite propor recomendações acionáveis, com grau de certeza proporcional à evidência.

Dessas premissas emergem prioridades de pesquisa específicas e acionáveis para o Brasil. Estudos futuros devem: conduzir ensaios pragmáticos no SUS em SCA e ICP com genotipagem point of care, randomização por estratégia terapêutica e desfechos duros em 12 meses, incluindo trombose de stent, reinfarto e sangramento maior; mapear frequências de CYP2C19 e haplótipos relacionados por macrorregião, com inferência de ancestralidade individual; validar painéis de alelos em populações com maior contribuição indígena e avaliar variantes raras; e produzir análises de custo efetividade que incorporem custo de teste, custo de fármacos, custos de eventos evitados e impactos de adesão e disponibilidade. Essas agendas devem incluir desenho multicêntrico, recrutamento representativo e governança de dados para gerar evidência diretamente aplicável.

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Polimorfismos do CYP2C19, sobretudo alelos de perda de função, explicam parcela relevante da variabilidade do clopidogrel e se associam a maior risco isquêmico em contextos de alto risco, como SCA e ICP.

Estratégias guiadas por genótipo demonstram potencial para preservar eficácia e reduzir sangramento ao direcionar ticagrelor ou prasugrel a portadores de alelos de perda de função e reservar clopidogrel a não portadores, com evidência robusta em ensaios como POPular Genetics e evidência de benefício dependente de contexto em TAILOR PCI.

Em populações miscigenadas brasileiras, autodeclaração de raça não é proxy confiável de ancestralidade genética, e frequências alélicas de CYP2C19 variam com ancestralidade, o que reforça a necessidade de testes diretos e painéis adequados à diversidade local.

A implementação no Brasil depende de viabilidade logística, tempo de retorno do teste e integração com decisões terapêuticas no tempo clínico da SCA, além de avaliação econômica e compromisso com equidade.

A agenda prioritária inclui ensaios pragmáticos no SUS, mapas regionais de frequências e validação de painéis em subpopulações, visando consolidar um modelo de terapia antiplaquetária personalizada, efetivo e seguro, para o Brasil miscigenado.

## REFERÊNCIAS

BERTHOLIM-NASCIBEN, G.; et al. Characterization of pharmacogenomic variants in a Brazilian admixed cohort of elderly individuals based on whole-genome sequencing data. *Frontiers in Pharmacology*, v. 14, p. 1178715, 2023. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1178715>.

BISWAS, M.; KALI, S. K. Association of CYP2C19 loss-of-function alleles with major adverse cardiovascular events of clopidogrel in stable coronary artery disease patients undergoing percutaneous coronary intervention: meta-analysis. *Cardiovascular Drugs and Therapy*, v. 35, n. 6, p. 1147-1159, dez. 2021. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10557-021-07142-w>.

BISWAS, M.; KALI, S. K.; BISWAS, T. K.; IBRAHIM, B. Risk of major adverse cardiovascular events of CYP2C19 loss-of-function genotype guided prasugrel or ticagrelor versus clopidogrel therapy



for acute coronary syndrome patients undergoing percutaneous coronary intervention: a meta-analysis. *Platelets*, v. 32, n. 5, p. 591-600, jul. 2021. DOI: <https://doi.org/10.1080/09537104.2020.1792871>.

BYRNE, R. A.; et al. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. *European Heart Journal*, v. 44, n. 38, p. 3720-3826, out. 2023. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad191>.

CLAASSENS, D. M. F.; et al. A genotype-guided strategy for oral P2Y12 inhibitors in primary PCI. *The New England Journal of Medicine*, v. 381, n. 17, p. 1621-1631, out. 2019. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1907096>.

ESTADOS UNIDOS. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. PLAVIX (clopidogrel bisulfate) tablets, for oral use: prescribing information. 2021. Disponível em: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2021/020839s074lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/020839s074lbl.pdf). Acesso em: 03 fev. 2026.

FERNANDES, V. C.; et al. Distribution of a novel CYP2C:TG haplotype in Native American populations and its potential implications for phenotype prediction. *Frontiers in Genetics*, v. 14, p. 1114742, 2023. DOI: <https://doi.org/10.3389/fgene.2023.1114742>.

HIRATA, T. D. C.; DAGLI-HERNANDEZ, C.; GENVIGIR, F. D. V.; LAUSCHKE, V. M.; ZHOU, Y.; HIRATA, M. H.; HIRATA, R. D. C. Cardiovascular pharmacogenomics: an update on clinical studies of antithrombotic drugs in Brazilian patients. *Molecular Diagnosis & Therapy*, v. 25, n. 6, p. 735-755, nov. 2021. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40291-021-00549-z>.

LEE, C. R.; LUZUM, J. A.; SANGKUH, K.; et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for CYP2C19 Genotype and Clopidogrel Therapy: 2022 Update. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, v. 112, n. 5, p. 959-967, nov. 2022. DOI: <https://doi.org/10.1002/cpt.2526>.

MARCHINI, J. F. M.; et al. Decreased platelet responsiveness to clopidogrel correlates with CYP2C19 and PON1 polymorphisms in atherosclerotic patients. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, v. 50, n. 1, p. e5660, jan. 2017. DOI: <https://doi.org/10.1590/1414-431X20165660>.

MEGA, 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*, v. 304,



n. 16, p. 1821-1830, out. 2010. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2010.1543>.

PENA, S. D. J.; et al. The genomic ancestry of individuals from different geographical regions of Brazil is more uniform than expected. PLoS ONE, v. 6, n. 2, p. e17063, fev. 2011. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0017063>.

PENA, S. D. J.; et al. Genetic admixture and the mosaic of Brazilian populations. American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics, v. 184, n. 4, p. 928-938, dez. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31830>.

PEREIRA, N. L.; et al. Effect of genotype-guided oral P2Y12 inhibitor selection vs conventional clopidogrel therapy on ischemic outcomes after percutaneous coronary intervention: the TAILOR-PCI randomized clinical trial. JAMA, v. 324, n. 8, p. 761-771, ago. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.12443>.

RIBEIRO, A. L. P.; et al. Cardiovascular health in Brazil: trends and perspectives. Circulation, v. 133, n. 4, p. 422-433, jan. 2016. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.008727>.

RODRIGUES-SOARES, F.; et al. Genetic structure of pharmacogenetic biomarkers in Brazil inferred from a systematic review and population-based cohorts: a RIBEF/EPIGEN-Brazil initiative. The Pharmacogenomics Journal, v. 18, n. 6, p. 749-759, nov. 2018. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41397-018-0015-7>.

SANTOS, P. C. J. L.; et al. CYP2C19 and ABCB1 gene polymorphisms are differently distributed in the Brazilian population according to self-reported ethnicity or genetic ancestry. BMC Medical Genetics, v. 12, p. 13, jan. 2011. DOI: <https://doi.org/10.1186/1471-2350-12-13>.

SCHÜPKE, S.; et al. Ticagrelor or prasugrel in patients with acute coronary syndromes. The New England Journal of Medicine, v. 381, n. 16, p. 1524-1534, out. 2019. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1908973>.

VIEIRA, J.; et al. Implementation of clopidogrel pharmacogenetics in Brazil: a Brazilian perspective. Pharmacogenomics, v. 26, n. 13-14, p. 559-572, 2025. DOI: <https://doi.org/10.1080/14622416.2025.2571388>.

WALLENTIN, L.; et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. The New England Journal of Medicine, v. 361, n. 11, p. 1045-1057, set. 2009. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0904327>.

WIVIOTT, S. D.; et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes.



The New England Journal of Medicine, v. 357, n. 20, p. 2001-2015, nov. 2007. DOI:  
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa0706482>.