



MINISTÉRIO DA SAÚDE
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA
COORDENAÇÃO DE ENSINO E PESQUISA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS CARDIOVASCULARES

MAXIMILIANO FREIRE DUTRA

AVALIAÇÃO DO BLOQUEIO DA ATIVIDADE PLAQUETÁRIA NA
SÍNDROME CORONARIANA AGUDA

RIO DE JANEIRO

2017

MAXIMILIANO FREIRE DUTRA

**AVALIAÇÃO DO BLOQUEIO DA ATIVIDADE PLAQUETÁRIA NA SÍNDROME
CORONARIANA AGUDA**

Dissertação apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em
Ciências Cardiovasculares do Instituto
Nacional de Cardiologia, para
obtenção do grau de Mestre.

Nível: Mestrado Profissional

Área de Concentração: Cardiologia

Orientadores:

Prof. Dr. Marco Antonio de Mattos

Prof. Dr^a Helena Cramer Veiga Rey

RIO DE JANEIRO

2017

Dutra, Maximiliano Freire.

**Avaliação Do Bloqueio Da Atividade Plaquetária
Na Síndrome Coronariana Aguda/Maximiliano
Freire Dutra; Orientadores: Marco Antonio de
Matos e Helena Cramer Veiga Rey — Rio de
Janeiro: /s.n./, 2017.**

xx , xxp.

Dissertação (Mestrado Profissional em 16/02/2017)
Instituto Nacional de Cardiologia – INC

1. Terapêutica, 2. Testes de Função Plaquetária, 3.
Síndrome Coronariana Aguda, 4. Inibidores de Agregação
de Plaquetas, 5. Trombose Coronária

CDU- 616.005

MAXIMILIANO FREIRE DUTRA

**AVALIAÇÃO DO BLOQUEIO DA ATIVIDADE PLAQUETÁRIA NA SÍNDROME
CORONARIANA AGUDA**

Dissertação apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em
Ciências Cardiovasculares do
Instituto Nacional de Cardiologia,
para obtenção do grau de Mestre.

Nível: Mestrado Profissional

Área de Concentração: Cardiologia

Aprovada em 16 de fevereiro de 2017.

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Stephan Lachtermacher
Universidade Federal do Rio de Janeiro/ Instituto Nacional de Cardiologia

Prof. Dr. Evandro Tinoco Mesquita
Universidade Federal Fluminense / Hospital Pro Cardíaco

Prof. Dr. Alexandre Siciliano Colafrancescolli
Universidade de São Paulo / Instituto Nacional de Cardiologia

Suplente: Prof. Dr^a Aurora Issa
Universidade Federal do Rio de Janeiro / Instituto Nacional de Cardiologia

A minha grande família, por ter compreendido que a minha falta de tempo nesse período foi importante para a conclusão de um sonho. Sonho esse que, algum dia, poderá contribuir para o tratamento da doença mais desafiadora da minha vida médica.

*Mas é claro que o sol vai voltar amanhã, mais uma vez. Eu sei!
...Confie em si mesmo,
Quem acredita, sempre alcança*

Renato Russo

AGRADECIMENTOS

Agradeço a minha esposa, Ana Amaral Ferreira Dutra, por ser minha companheira na carreira médica, nos meus sonhos e na minha vida.

Deise e Eliane, peças fundamentais para a conseguir os contatos e a marcação de retorno dos pacientes, meu muito obrigado é pouco!

Aos 52 pacientes, que muito me honraram por permitir que usasse seus dados para um estudo, pensando na grande maioria das vezes, que poderiam ajudar os próximos que internassem. Parabéns pela humanidade que demonstraram.

Marcelo Goulart Correia, graças ao seu empenho, boa vontade e competência esta dissertação chegou a este resultado!

Muito obrigado à toda equipe do laboratório, em especial aos técnicos Luiz Cordeiro do Carmo e a Sandra Carvalho de Luna Freire que foram responsáveis pelo processamento de todas as amostras.

Agradeço a toda a equipe médica da Unidade Coronária do nosso querido INC, que participou e lutou pelos resultados.

Agradeço a equipe de enfermagem que me avisava: “Dr., tem paciente para a tese” e me ajudavam a colher as amostras, especialmente ao nosso “Luisinho” da UC.

Obrigado a todos os médicos residentes do Hospital que me auxiliavam e que

preenchiam, além das enormes “fichas de dados dos pacientes, depois, ainda tinham o cuidado de me ajudar nas minha fichas da dissertação.

Muito obrigado a toda a equipe da UCIC, sob comando do Dr. Stephan Lachtermacher, que muito ajudaram e participaram do estudo. O primeiro paciente “nasceu” nesta Unidade.

Obrigado a empresa Roche, que acreditou em minha idéia e forneceu o equipamento e todos os kits de exames para o estudo.

Agradeço imensamente ao Dr. Armando e Dr^a Rachel, que muito me motivaram e ensinaram na reta final do curso.

Agradeço, a Helena Cramer, por toda a dedicação e empenho que teve comigo para essa dissertação.

Por fim, agradeço ao Marco Antônio, meu orientador, meu amigo e quem primeiro me estimulou ao conhecimento das síndromes coronarianas quando eu era residente no Instituto Nacional de Cardiologia.

Pessoa que sempre contribuiu e continua a contribuir na minha carreira.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	xii
LISTA DE FIGURAS E TABELAS	xiv
RESUMO	xv
ABSTRACT	xvii
1 INTRODUÇÃO	1
2 REVISÃO DE LITERATURA	4
2.1 Referencial Teórico	4
2.2 Fisiopatologia	4
2.3 Agentes Antiplaquetários	6
2.4 Resistência aos Agentes Antiplaquetários	8
2.5 Estudos Terapêuticos	10
3 OBJETIVOS	14
3.1 Objetivo Primário	14
3.2 Objetivo Secundário	14

4 MATERIAIS E MÉTODOS	15
4.1 Delineamento do Estudo.....	15
4.2 Origem dos Pacientes	15
4.3 Critérios de exclusão	15
4.4 Questões Éticas	16
4.5 Coleta e Processamento de Dados	16
4.6 Variáveis Avaliadas	16
4.7 Método de Avaliação do BAP	18
4.8 Tratamento Estatístico	19
5 RESULTADOS	20
5.1 Dados Demográficos	20
5.2 Características Clínicas	20
5.3 Escores de Risco	20
5.4 Avaliação de Associação	23
5.5 Análise Descritiva do Desfecho Clínico Composto	25
6 DISCUSSÃO	27
6.1 Limitações	30

6.2	Recomendação Prática	30
7	CONCLUSÃO	31
8	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	32
	APENDICES	38
	APENDICE A <u>- CASUÍSTICA</u>	38
	APENDICE B - TABELAS DE ASSOCIAÇÕES SEM SIGNIFICÂNCIA ESTATÍSTICA	39
	APENDICE C – FICHA CLINICA DOS PACIENTES	43
	APENDICE D – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)	44
	ANEXOS	47
	ANEXO A – ESCORE DE TIMI	47
	ANEXO B – ESCORE DE GRACE	48
	ANEXO C – ESCORE DE CRUSADE	49
	ANEXO D <u>-D</u> – GUIA DE COLETA DE SANGUE INC	50
	ANEXO E <u>E</u> – INSCRIÇÃO DO APARELHO MULTIPLATE NA ANVISA	61
	ANEXO F <u>F</u> – ANÁLISE DE RESULTADOS DO MULTIPLATE	62

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABNT	Associação Brasileira de Normas Técnicas
AI	Angina Instável
ANVISA	Agencia Nacional de Vigilância Sanitária
AVC	Acidente Vascular Cerebral
BAP	Bloqueio da Atividade Plaquetária
CRVM	Cirurgia de Revascularização Miocárdica
CRUSADE	Escore de Risco hemorrágico em SCA
DAC	Doença Arterial Coronariana
DAP	Doença Arterial Periférica
DLP	Dislipidemia
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
EX TB	Ex Tabagista
ERP	Elevada Reatividade Plaquetária
GRACE	Escore de Risco trombótico para SCA
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HF+	História Familiar Positiva para DAC
IAM CSST	Infarto Agudo do Miocárdio com Supradesnívelamento do segmento ST
IAM SSST	Infarto Agudo do Miocárdio sem Supradesnívelamento do segmento ST
ICP	Intervenção Coronariana Percutânea
IMC	Índice de Massa Corporal
IRC	Insuficiência Renal Crônica
INC	Instituto Nacional de Cardiologia
MCV	Mortalidade Cardiovascular
MG	Mortalidade Geral
SCA	Síndrome Coronariana Aguda
SDN	Sedentarismo
TB	Tabagista
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TIMI	Escore de Risco trombótico para SCA
UC	Unidade Coronariana
vWF	Fator de von Willebrand

LISTA DE FIGURAS E TABELASILUSTRAÇÕES

Tabela 1 – Distribuição da População	28
Figura 1 – Anticoagulação e terapia antiplaquetária em SCA	5
<u>Tabela 1 – Características Demográficas e Clínicas</u>	<u>21</u>
<u>Tabela 2 – Escores de Risco</u>	<u>23</u>
<u>Tabela 3 – Relação dos Óbitos</u>	<u>23</u>
<u>Tabela 4 – Associação ASPI x Óbitos</u>	<u>24</u>
<u>Tabela 5 – Associação ASPI x Função de VE</u>	<u>24</u>
<u>Tabela 6 – Associação DM x Escore de TIMI</u>	<u>24</u>
<u>Tabela 7 – Associação DM x Escore de CRUSADE</u>	<u>24</u>
<u>Tabela 8 – Associação DM x Desfecho Clínico Composto (DCC)</u>	<u>25</u>
<u>Tabela 9 – Associação Desfecho Clínico Composto x CRUSADE</u>	<u>25</u>
<u>Tabela 10 – Associação Desfecho Clínico Composto x Disfunção de VE</u>	<u>25</u>
<u>Tabela 11 – Características da População que evoluíram com DCC</u>	<u>26</u>

Figura 2 – Relação entre Resistência aos dois antiagregantes x Presença de Desfecho composto	31
Figura 3 – Relação entre Resistência aos dois antiagregantes x População de moderado a alto risco	31
Figura 4 – Relação entre Resistência aos dois antiagregantes x Óbito	32
Figura 5 – Relação entre Função de VE x Resistência aos dois antiagregantes	32
Figura 6 – Relação entre Função de VE x a presença de Desfecho composto	33
Figura 7 – Relação entre Função de VE x Óbito	33

RESUMO

Introdução:

O bloqueio medicamentoso da atividade plaquetária (BAP) é utilizado como tratamento padrão das síndromes coronarianas agudas (SCA), porém não é avaliado rotineiramente, devido a falta de consenso na literatura médica.

Objetivo:

Descrever o perfil do BAP colhido à admissão dos pacientes internados com diagnóstico de Síndrome Coronariana Aguda (SCA) e avaliar a associação com a ocorrência de desfechos clínicos em até 6 meses, estratificados pelos escores de risco de trombose (GRACE e TIMI) e sangramento (CRUSADE) utilizados na Instituição.

Materiais e Métodos:

Foram incluídos todos os pacientes admitidos no Instituto Nacional de Cardiologia (INC) com diagnóstico de SCA entre o primeiro e o quinto dia do diagnóstico, no período entre outubro de 2015 a julho de 2016 e avaliada a gravidade a partir dos escores de risco.

A avaliação do BAP foi realizada por meio do aparelho MULTIPATE (ROCHE®). Os pacientes foram acompanhados durante seis meses, por meio de consulta médica ou por contato telefônico, questionando-se as seguintes variáveis: relato

de angina, piora de classe funcional, reinternação hospitalar, necessidade de reintervenção coronariana (por angioplastia ou cirurgia de revascularização miocárdica), acidente vascular cerebral ou morte. Para a análise estatística foram empregados os testes de Fisher, como forma de verificar possíveis associações das variáveis do desfecho clínico composto e dos escores de risco com o BAP.

Resultados:

Foram avaliados 52 pacientes, com idade média de 63,8 anos, sendo 61,5% do sexo masculino e 40,4% de diabéticos. Em relação a forma de apresentação da SCA, 40,4% tiveram diagnóstico de SCA por Infarto Agudo do Miocárdio (IAM) com supradesnívelamento do segmento ST (IAM CSST), 28,8% com IAM sem supradesnívelamento do segmento ST (IAM SSST) e 30,8% por Angina Instável (AI). A população foi considerada como de moderado a alto risco (GRACE médio de 115, TIMI médio de 3,7 e CRUSADE médio de 34). Verificou-se resistência aos antiplaquetários em 10 pacientes (19,2%), sendo 4 ao ácido acetil salicílico (AAS), 3 ao Clopidogrel e 3 a ambas medicações. Não houve resistência ao Ticagrelor. Demonstrou-se associação entre o nível adequado de BAP para o ácido acetil salicílico (AAS) – o ASPI teste - e sobrevida em 6 meses ($p=0,03$). Dos 23 pacientes que apresentaram desfecho clínico em 6 meses, verificou-se associação com as seguintes variáveis: CRUSADE maior que 40 ($p=0,0001$), presença de disfunção de VE ($p=0,03$) e diabetes mellitus (DM) ($p=0,006$), assim como correlação positiva entre presença de diabetes mellitus e os escores TIMI ($p=0,001$) e CRUSADE ($p=0,02$). Ocorreram 06 óbitos onde houve associação com ASPI ($p=0,03$), assim como houve associação entre óbito e função do Ventrículo Esquerdo (VE) ($p=0,01$). Não se demonstrou associação de óbitos com os escores.

Conclusão: Este estudo evidenciou 19,2% de resistência às medicações antiplaquetárias. Houve associação entre o nível de BAP e óbito cardiovascular assim como entre o nível adequado de BAP para o ácido acetil salicílico (AAS) e sobrevida em 6 meses e associação entre a presença de disfunção de VE e sobrevida em 6 meses. Não houve associação entre nível de BAP e os escores

de risco.

Palavras-chave: 1. Terapêutica, 2. Testes de Função Plaquetária, 3. Síndrome Coronariana Aguda, 4. Inibidores de Agregação de Plaquetas, 5. Trombose Coronária

ABSTRACT

Introduction:

Drug-induced blockade of platelet activity (DIB) is used as the standard treatment for acute coronary syndromes (ACS), but it is not routinely evaluated because of lack of consensus in the medical literature.

Objective:

To describe the DIB profile collected at the admission of inpatients diagnosed with Acute Coronary Syndrome (ACS) and to assess the association with the occurrence of clinical outcomes within 6 months, stratified by thrombosis risk scores (GRACE and TIMI) and bleeding scores (CRUSADE) used in the Institution.

Materials and methods:

All patients admitted to the National Institute of Cardiology (NIC) with a diagnosis of ACS between the first and fifth day of the diagnosis were included in the period from October 2015 to July 2016, and severity was assessed from the risk scores. The DIB evaluation was performed using the MULTIPLATE device (ROCHE®). The patients were followed up for six months, through a medical consultation or by phone contact, questioning the following variables: reporting of angina, worsening of functional class, hospital readmission, need for coronary reintervention (by angioplasty or coronary artery bypass grafting), Stroke or death. For the statistical analysis Fisher's tests were used as a way of verifying possible associations of the variables of the composite clinical outcome and the risk scores with the BAP.

Results:

Fifty-two patients were evaluated, with a mean age of 63.8 years, being 61.5% male and 40.4% diabetic. Regarding the presentation of ACS, 40.4% had a diagnosis of acute myocardial infarction (AMI) with ST segment elevation (STEMI AMI), 28.8% with AMI without ST segment elevation (NSTEMI AMI) and 30.8% for Unstable Angina (UA). The population was considered to be moderate to high risk (mean GRACE of 115, mean TIMI of 3.7 and mean CRUSADE of 34). Resistance

to antiplatelet agents was verified in 10 patients (19.2%), 4 being acetylsalicylic acid (ASA), 3 to Clopidogrel and 3 to both medications. There was no resistance to Ticagrelor. There was an association between the appropriate level of BAP for acetylsalicylic acid (ASP) - the ASPI test - and survival at 6 months ($p = 0.03$). Of the 23 patients who presented clinical outcome at 6 months, there was an association with the following variables: CRUSADE greater than 40 ($p = 0.0001$), presence of LV dysfunction ($p = 0.03$) and diabetes mellitus (DM) ($P = 0.006$), as well as a positive correlation between the presence of diabetes mellitus and the TIMI ($p = 0.001$) and CRUSADE scores ($p = 0.02$). There were 6 deaths where there was association with ASPI ($p = 0.03$), as well as association between death and LV function ($p = 0.01$). There was no association between deaths and scores.

Conclusion:

This study showed 19.2% resistance to antiplatelet medications. There was an association between the level of DIB and cardiovascular death as well as between the appropriate level of DIB for acetylsalicylic acid (ASA) and survival at 6 months and association between the presence of LV dysfunction and survival at 6 months. There was no association between BAP level and risk scores.

Keywords: Therapy, Platelet Function Tests, Acute Coronary Syndrome, Platelet Aggregation Inhibitors, Coronary Thrombosis

1. INTRODUÇÃO

A ativação e agregação de plaquetas são fundamentais na formação e propagação de trombos intracoronarianos após a ruptura de uma placa aterosclerótica. (1)

Define-se como SCA a rotura de uma placa intra-luminal com consequente formação de trombo local levando a oclusão parcial ou total do lúmen de uma artéria coronária, manifestando-se, de acordo com o grau de injúria miocárdica, como Angina Instável (AI), Infarto agudo do miocárdio sem supradesnivelamento do segmento ST (IAM SSST) ou Infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST (IAM CSST).(1, 2)

O tratamento das SCA compreende a antiagregação plaquetária como sua principal etapa, tendo comprovada eficácia em prevenir, tanto na fase aguda como à longo prazo, desfechos clínicos adversos como : morte cardiovascular, angina, AVC, revascularização, reinternação. (1-4)

Atualmente, recomenda-se que no tratamento da SCA se utilize duas drogas com objetivo de bloqueio da atividade das plaquetas e, que o tempo de duração do tratamento, perdure por um ano após um evento agudo. (3) (5) (6) (7)

Os escores de risco trombótico, comumente utilizados em SCA são o GRACE e o TIMI e tem o objetivo de predizer recorrência de eventos de angina ou de infarto, além de mortalidade intra e extra-hospitalar nos primeiros 6 meses após evento de SCA. Já o escore CRUSADE, estima a possibilidade de ocorrência de eventos hemorrágicos durante o tratamento das SCA. (Ultimas referencias)

As drogas mais utilizadas nas SCA para o BAP são o Ácido Acetil Salicílico (AAS) associada a um dihidropiridinico – Clopidogrel, ou a um inibidor mais potente e recente do receptor P2Y12 das plaquetas – Prasugrel ou Ticagrelor. (3) (5) (6) (7) (8)

O Clopidogrel associado ao AAS tem um papel central no tratamento de pacientes submetidos à intervenção coronária percutânea. Até um terço

dos pacientes não têm adequada inibição da agregação plaquetária, com um risco aumentado de eventos trombóticos. (9) (10) (11) (12) (13) (14)

Testes de função plaquetária podem determinar o grau de reatividade das plaquetas durante o tratamento e potencialmente identificar pacientes em quem o ajuste da terapêutica antiplaquetária se justifica para minimizar os riscos tanto isquêmicos quanto de complicações hemorrágicas. (9) (15) (16)

A avaliação do BAP é realizada normalmente pela agregometria clássica. Entretanto, existem outros métodos validados com vantagens operacionais, demandando menor complexidade de execução, tornando os resultados mais facilmente reproduzíveis em outros centros como o aparelho Verify Now e o MULTIPATE – sendo o último foi o utilizado nesse estudo. (15, 17-19) (Anexo F)

A correlação entre os níveis do BAP e a ocorrência de desfechos clínicos adversos foi evidenciada em vários estudos de coorte e em meta-análises associando um valor prognóstico da reatividade plaquetária durante a terapia antiplaquetária em pacientes submetidos a implante de *stent* coronariano. (9, 11) Ensaios clínicos randomizados também demonstraram que o bloqueio da atividade plaquetária (BAP) mais intenso pode reduzir eventos isquêmicos em pacientes que se apresentam com uma Síndrome Coronariana Aguda quando abordados por estratégia invasiva, mas isto aumentou o risco de complicações hemorrágicas. (20) (21)

No entanto, não existe na literatura nenhuma recomendação com forte grau de evidência que demonstre a necessidade de realização de testes para avaliação do BAP em SCA. Existem estudos de menor porte, especialmente em DAC estável, nos quais os pacientes que foram submetidos a procedimentos percutâneos eletivos poderiam ter benefício com tal análise. (13)

Em relação à SCA, temos de concreto que a manutenção de dois agentes antiplaquetários para o BAP por um ano tem impacto prognóstico, e, em alguns estudos, até mesmo a redução da mortalidade cardiovascular. (3) (5) (6) (7)

Não foram encontrados estudos na literatura mostrando uma correlação do BAP com um desfecho clínico, neste cenário.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Referencial Teórico

A correlação entre os níveis do BAP e a ocorrência de desfechos clínicos adversos foi evidenciada em vários estudos de coorte e em meta-análises, associando um valor prognóstico da reatividade plaquetária, durante a terapia antiplaquetária, em pacientes submetidos a implante de *stent* coronariano. (9, 11)

No entanto, existem resultados conflitantes em estudos com pacientes selecionados com elevada reatividade plaquetária (ERP) durante o tratamento com clopidogrel para mostrar a superioridade da inibição de P2Y₁₂ mais potente. (22)

Dessa forma, ainda é desconhecido se individualizar a terapia antiplaquetária em todos os pacientes após uma SCA, antes e após implante de *stent* ou cirurgia, pode-se melhorar os resultados clínicos em longo prazo. (23) (11)

2.2 Fisiopatologia

As plaquetas, que são as menores células humanas circulantes, são renovadas a cada sete dias e não possuem células núcleo. Ainda assim, tem um papel fundamental e complexo no processo de trombose, tanto no fisiológico quanto no fisiopatológico.

A ativação e agregação de plaquetas são fundamentais na propagação de trombos intracoronarianos após a ruptura de uma placa aterosclerótica espontaneamente - que resulta em isquemia miocárdica ou infarto, como nas síndromes coronarianas agudas (SCA) - ou após uma interrupção mecânica, como ocorre durante uma intervenção coronariana percutânea (ICP). (1)

As plaquetas, inicialmente, aderem ao colágeno e ao fator de Von Willebrand, no local de endotélio exposto de uma placa rota coronariana, resultando em uma monocamada plaquetária inicial.

Após a sua ativação, as plaquetas liberam agonistas secundários, tais como o tromboxane A2 e o difosfato de adenosina (ADP), que atuam em combinação com a trombina gerada pelo resultado da cascata de coagulação, perpetuando a estimulação local e recrutamento de plaquetas adicionais. (2)

Com este contexto fisiopatológico, não é de se surpreender que a Terapia antiplaquetária (bloqueio da ativação plaquetária) seja fundamental no manejo de pacientes com SCA, especialmente naqueles submetidos à ICP. (2)

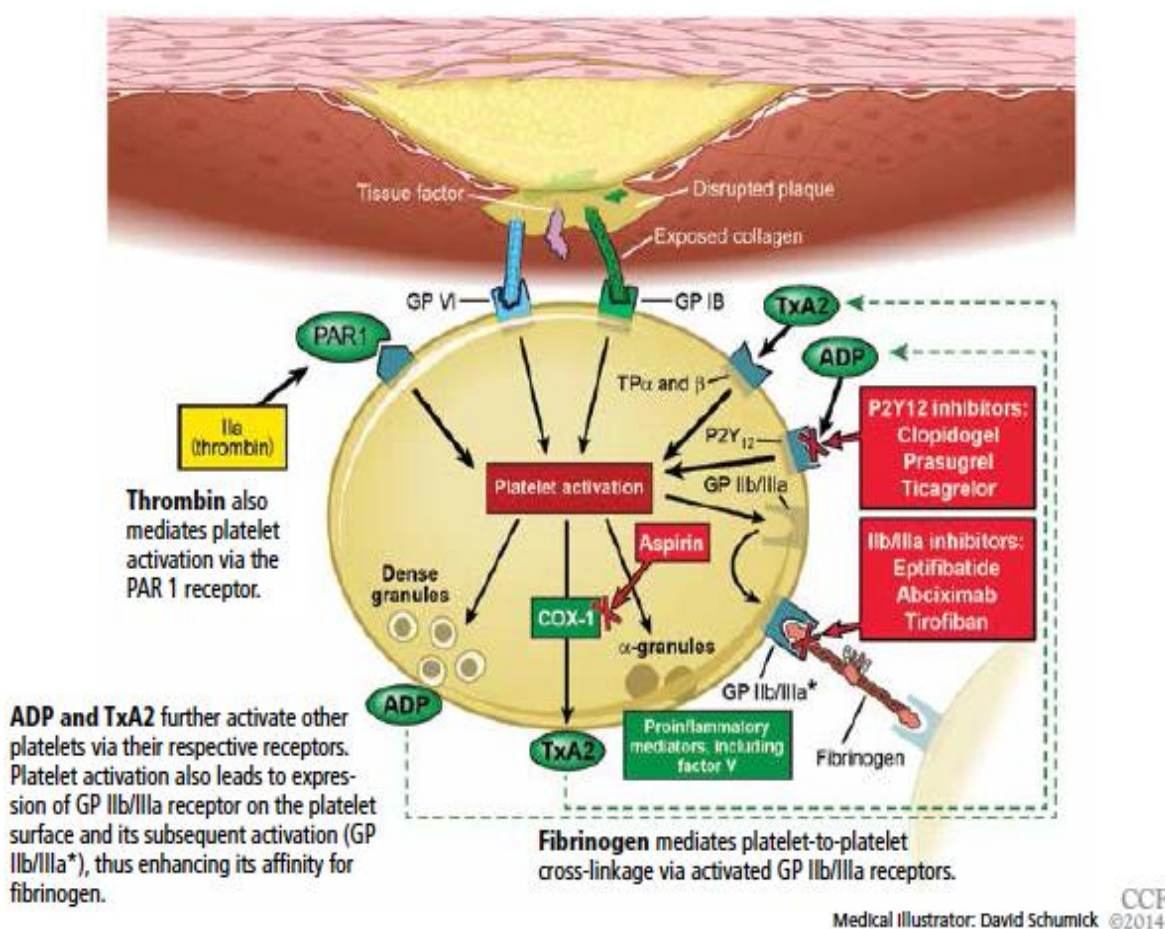


Figura 1: Anticoagulação e terapia antiplaquetária em SCA

Fonte: CLEVELAND CLINIC JOURNAL OF MEDICINE VOLUME 81 • NUMBER 2 FEBRUARY 2014

Mecanismos de atuação das drogas:

Após a exposição do endotélio lesionado, as plaquetas se ligam ao fator de von Willebrand (vWF) e ao colágeno exposto através de glicoproteína (GP) VI e GP IB alfa, levando a ativação plaquetária. Dessa forma, há uma alteração conformacional das plaquetas e a degranulação de grânulos densos e alfas, levando à liberação de difosfato de adenosina (ADP), tromboxane A2 (TxA2) e vários mediadores pró-inflamatórios.

2.3. Agentes Antiplaquetários

O Ácido Acetil Salicílico (AAS) inibe a enzima ciclo-oxigenase (COX2) por acetilação irreversível, o que impede a produção de tromboxane A₂. O efeito antitrombótico do AAS resulta na diminuição da produção desta substância protrombótica e vasoconstrictora.

O AAS é eficaz a curto e a longo prazo, na prevenção de eventos adversos vasculares em pacientes pertencentes a grupos de alto risco, incluindo aqueles com SCA, Acidente Vascular Cerebral (AVC) e Doença Arterial Periférica (DAP). O AAS também mostrou reduzir a frequência de complicações isquêmicas após uma ICP. (1)

Apesar dos efeitos consistentes do AAS na redução de eventos adversos em uma variedade de doenças isquêmicas do coração, ainda persiste uma taxa significativa não contemplada apenas com seu uso. Desta forma, desenvolveram-se novos agentes antiplaquetários muito mais potentes, como os inibidores da glicoproteína IIb/IIIa e as tienopiridinas. (14)

As tienopiridinas inibem irreversivelmente a ligação do ADP ao receptor P₂Y₁₂, presente sobre a superfície de plaquetas, inibindo a modificação deste receptor da glicoproteína IIb/IIIa. Bloqueando este receptor, esses agentes interferem na ativação e na degranulação plaquetária.

Atualmente os agentes disponíveis incluem a ticlopidina e o clopidogrel. Ambos agentes são pro-drogas que são rapidamente absorvidos e transformados no fígado em metabólitos ativos. Estes agentes têm semelhantes efeitos nas plaquetas e mostraram ser clinicamente eficazes. No entanto, o clopidogrel substituiu, amplamente, a ticlopidina por causa de um perfil de segurança melhor, devido a uma menor incidência de complicações hematológicas (neutropenia e pancitopenia) do que ticlopidina. (1)

Os efeitos do clopidogrel são tempo e dose dependentes, tendo um máximo de bloqueio da atividade plaquetária de cerca de 50% a 60%. Doses de ataque Clopidogrel de 300 a 600 mg levam a esse “estado estacionário” de bloqueio da agregação plaquetária, em um período que se inicia de 4 a até 24 horas após sua administração por via oral. (1, 24)

Considerando a manutenção diária uma dosagem de 75 mg, sem uma dose de ataque, os níveis supracitados são alcançados apenas em um prazo de 4 a 7 dias.

O Clopidogrel foi comparado com o AAS no estudo Clopidogrel versus AAS em pacientes com risco de eventos isquêmicos (CAPRIE) (25) (MATCH) (26) em pacientes com doença vascular (AVC, IAM ou DAP), onde produziu uma diminuição relativa de eventos vasculares em 8,7%.

O AAS foi testado em combinação com o Clopidogrel (em comparação com o uso de AAS isoladamente) no ensaio clínico Clopidogrel em angina instável recorrente (CURE) (24) e em pacientes com IAM com elevação ou não do segmento ST e angina instável (AI/IAMSSST). Houve reduções significativas nos desfechos clínicos adversos (desfecho composto), vistos logo nas primeiras 24 horas após a randomização, e persistiram em média por nove meses durante o acompanhamento, vistos em vários grupos selecionados para risco e tratamento.

O estudo com clopidogrel para a redução de eventos durante observação (CREDO) (27) examinou os efeitos de uma “dose de ataque” (300 mg) de clopidogrel antes de uma ICP seguido por dose de manutenção versus a administração de dose de manutenção apenas (sem o pré-tratamento), e encontrou uma redução significativa de eventos somente quando pré-tratamento foi 6 dado horas antes da ICP. Uma análise posterior do CREDO sugere que o intervalo de tempo mínimo eficaz pode ser da ordem de 12 a 15 horas. (27)

Dados de um julgamento de porte modesto examinando o uso de clopidogrel em altas doses (600-mg) como pré-tratamento no cenário de pacientes de baixo risco coronariano submetidos a ICP sugerem que não há nenhuma vantagem incremental da adição de um inibidor de glicoproteína IIb/IIIa intra-venosa na redução de eventos isquêmicos peri-ICP.

O prasugrel — um novo derivado da tienopiridina — é um pró-fármaco que, como o clopidogrel, requer a conversão de um metabólito ativo antes de ligação ao receptor de plaquetas P2Y₁₂ para conferir sua atividade. Nas doses atualmente estudadas, o prasugrel inibe a agregação

plaquetária difosfato de adenosina – induzida mais rápida, mais consistentemente e em maior medida do que doses padrão e superiores de clopidogrel em voluntários saudáveis e em pacientes com doença arterial coronariana, incluindo aqueles submetidos a ICP. Estudos de fase 2 do prasugrel, em comparação com o clopidogrel, em pacientes submetidos a ICP urgente ou eletiva mostrou uma tendência menos eventos isquêmicos, com um perfil de segurança aceitável. O estudo que o colocou definitivamente como droga a ser utilizada em SCA foi o TRITON TIMI 38, publicado no ano de 2007. (7)

Por fim, outra nova droga surgiu com o estudo PLATO (6) em 2009, que é o ticagrelor. O mesmo possui algumas diferenças em relação às drogas antecessoras: é um antagonista oral, reversível, com ação direta no receptor P2Y₁₂ (do difosfato de adenosina) e assim atinge esta inibição de forma mais rápida, maior e mais consistente do que clopidogrel, com mínima possibilidade de resistência a mesma. O estudo PLATO, desenhado para a utilização da medicação em todos os tipos de SCA demonstrou resultados promissores, não só em redução de eventos adversos (Desfecho Clínico Composto), como em perfil de segurança em sangramentos graves (semelhante ao clopidogrel). Como resultado importante, houve redução estatisticamente significativa da mortalidade, sendo a única droga, após o AAS (Estudo ISIS 2) a demonstrar tal desfecho. (6) Desta forma, já está sendo considerada como opção à frente do clopidogrel como droga a ser associada ao AAS nas SCA. (3) (5)

2.4 Resistência aos Agentes Antiplaquetários

Embora os agentes antiplaquetários diminuam os eventos isquêmicos, a "resistência" a seus efeitos continua a ocorrer.

O termo “resistência” não é muito claro e tem sido usada variavelmente ou para indicar a falha de um agente em evitar um quadro clínico ou, ainda, para alcançar o efeito bioquímico a que se propõe (farmacocinético / farmacodinâmico); o que muitas vezes não tem o mesmo significado. (1)

Devido à complexa fisiopatologia da doença cardíaca isquêmica

envolvendo trombose, inflamação, alteração hemodinâmica, entre outros fatores, nenhum agente isoladamente pode ser esperado para suprimir todos os eventos isquêmicos. Além disso, um paciente pode ter uma resposta adequada a um bloqueio de atividade plaquetária com uma determinada terapia, no entanto, pode ter eventos recorrentes, mediados por fatores não plaquetários. (1)

Por estas razões, seria razoável classificar os pacientes que apresentam eventos recorrentes como tendo falha terapêutica, limitando-se o termo “resistência” para aqueles em que o agente não alcança seu efeito farmacológico. (1)

A pergunta-chave é: que tipo de resistência ao agente esta envolvida em falha terapêutica?

Para identificar uma falha em alcançar um efeito farmacológico, um agente deve ser capaz de ser avaliado com confiabilidade.

Vários ensaios são disponíveis para medir a função plaquetária e os efeitos dos agentes antiplaquetários. (14) (28) (29) (15) (30)

O teste mais comumente utilizado para avaliação da função plaquetária mede a agregação das plaquetas à partir da transmissão da luz (agregometria óptica clássica) em um plasma rico em plaquetas, em resposta a um agonista (ácido araquidônico, ADP, colágeno, epinefrina, ou um peptídeo ativador do receptor de trombina)(15, 18, 19, 23, 30) Esse mecanismo permite a monitorização dos efeitos de drogas diferentes, à partir da escolha de um agonista específico (por exemplo, o ADP para Tienopiridinas).

Por causa de variabilidade intra e inter-pacientes, respostas padronizadas não são sempre elucidativas, e os resultados são relatados frequentemente como sendo uma porcentagem de um valor de base.

Outros métodos incluem o feixe analisador de cone e placa, um teste rápido, que avalia a agregação de plaquetas em sangue total, em condições de alta tensão de cisalhamento. (1) (15, 18, 19, 23, 30)

2.5 Estudos Terapêuticos

A presença de uma falha de proteção do AAS na prevenção de eventos trombóticos quando utilizado em certas doenças tem levado à busca de algum mecanismo de resistência ao AAS em pacientes. (28, 31)

Embora não haja um efeito causal claramente estabelecido entre a resistência ao AAS com eventos clínicos adversos, estudos mostram resultados conflitantes. (23) (31)

No entanto, em pacientes com um acidente vascular cerebral prévio, aqueles com resistência ao AAS foram 89% mais propensos a ter um acidente vascular cerebral recorrente no prazo de 2 anos do que os respondedores. Resultados semelhantes foram vistos em pacientes após intervenção periférica com um aumento na re-oclusão arterial entre respondedores ao AAS. (1, 19)

Em um estudo de caso-controle para avaliação de prevenção de eventos (HOPE)(ref) de resultados medindo a excreção urinária de Tromboxane B2 desidrogenado (um metabolito do ácido araquidônico estável produzido pelas plaquetas ativadas) foi encontrado, entre os pacientes tratados com AAS, que aqueles com os níveis mais altos deste metabólito (sugerindo inibição do tromboxane incompleta) tinham um aumento de 3,5 vezes na mortalidade cardiovascular e um duplicação do risco de infarto agudo do miocárdio.

As causas definitivas de resistência ao AAS não são conhecidas; no entanto, vários mecanismos possíveis têm sido propostos e incluem fatores extrínsecos (por exemplo, cigarro, interações medicamentosas, dosagem inadequada de AAS) e fatores intrínsecos (por exemplo, a COX-2 não inibida pelo AAS, variação na estrutura impedindo a acetilação da COX-1, a produção de tromboxane por células que não são plaquetas. (1)

Mais recentemente, uma história semelhante de resposta variável das plaquetas e potencial resistência à terapia surgiram com as tienopiridinas. Análoga à resistência ao AAS, não há nenhuma definição clara aceita para resistência ao clopidogrel. Estudos mostraram uma variação na resposta ao BAP sendo dose e tempo-dependente à resposta ao clopidogrel medida pela agregometria óptica, em resposta ao ADP

produzido. (17) (19) (32) (10)

Em um estudo realizado por Gurbel et al ⁽³³⁾, 96 pacientes submetidos a implante de *stent* coronário eletivo foram monitorados antes e em vários pontos de tempo depois da terapia (dose 300mg de dose de ataque, seguido de 75 mg de clopidogrel, diariamente). A Resistência ao clopidogrel foi empiricamente definida como redução de até 10% do bloqueio da agregação em resposta a 5mol/L ADP comparados com valores de pré-tratamento, o que foi visto em 63% dos pacientes em duas horas, 15% em 24 horas, 31% em cinco dias e 31% em 30 dias. Pacientes com os mais altos valores no pré-tratamento tiveram a proteção antitrombótica menor durante os primeiros 5 dias.¹⁰ Em outro relatório, Muller et al (11) definiu não respondedores como aqueles que tinham redução na agregação plaquetária ao ADP em 10% e semi-respondedores como aqueles com redução de 10% para 29%, 4 horas depois de tratamento com 600 mg de clopidogrel. Nenhum efeito adicional foi visto com esse regime de tratamento após 24 horas. Este estudo descobriu que a 5 mol/L ADP, 5% foram não respondedores e 9% eram semi-respondedores, e 20mol/l ADP, 11% eram não respondedores e 26% eram semi-respondedores. Apesar de não para avaliar os resultados clínicos, uma constatação intrigante no estudo de Muller foi que dois pacientes (de 105 testados) desenvolveram trombose subaguda de *stent*, e ambos tiveram a definição de nenhuma resposta ao clopidogrel.

Um relatório adicional correlacionando a classe de angina a inibição plaquetária se descobriu que pacientes com maior classe anginosa na apresentação tinham menos inibição da agregação plaquetária após o carregamento com 450 mg de ADP.

Vários mecanismos de resistência de clopidogrel são possíveis. Mecanismos extrínsecos incluem dose inadequada ou subdosagem de clopidogrel, além de interações medicamentosas, incluindo uma possível interação entre clopidogrel e atorvastatina. Existe uma correlação positiva entre a resposta a clopidogrel com a atividade de CYP3A4 (medida pelo teste respiratório com Eritromicina), sugerindo que um importante mecanismo para a conversão para seu metabólito ativo pode ser variável.

Outros potenciais mecanismos extrínsecos poderiam incluir a absorção (1) não uniforme da pró-droga ou a variação do *clearance* do metabólito ativo. Mecanismos intrínsecos poderiam incluir a variabilidade do receptor P2Y₁₂, alterações do número dos receptores, aumento da liberação de ADP, ou “*up-regulation*” de outras vias de ativação plaquetária. Em contraste com a resistência ao AAS, não há uma clara ligação entre a resistência ao Clopidogrel medida pelos ensaios de plaquetas e eventos clínicos adversos.

Em um estudo publicado por Matetzky e colegas (14), seria importante poder validar possíveis níveis de resistência de Clopidogrel com uma medida de laboratório – porém não houve correlação com desfechos clínicos.

Pacientes submetidos à ICP primária (n=60) com implante de *stent* e 10 pacientes submetidos à angioplastia primária para STEMI receberam AAS 300mg na admissão e eptifibatide e heparina durante PCI. Aqueles que receberam *stents* foram tratados com clopidogrel: 300 mg imediatamente após a PCI e 75 mg diários por 3 meses. Testes de função plaquetária foram realizados com análise turbidométrica após estimulação com ADP (5 mol/L) e epinefrina (10 mol/L), bem como separados os ensaios da função plaquetária, usando analisador de plaquetas. Os pacientes foram divididos em *quartis* de inibição de agregação de plaquetas (agregação plaquetária em comparação com agregação de plaquetas de base), sendo o primeiro quartil considerado não respondedores (comparado com linha de base). Pacientes em *quartis* 2 a 4 níveis tinham variáveis de resposta, com agregação plaquetária de 69%, 58% e 33% dos valores basais. Durante o seguimento de 6 meses, 7 pacientes (40%) no *quartil* 1 (os não respondedores) tinham eventos clínicos, incluindo trombose de *stent*, infarto do miocárdio, ACS recorrentes e oclusão arterial periférica. Um paciente no segundo quartil (6,7%) e nenhum paciente em *quartis* três ou quatro tinha eventos recorrentes (p=0.007). Embora o estudo a população fosse pequena, esses dados sugerem fortemente que existe variabilidade individual na resposta ao clopidogrel na configuração de PCI após STEMI e, mais amplamente, a resistência ao clopidogrel pode ser um marcador

de risco aumentado de eventos cardiovasculares recorrentes.

Várias perguntas surgem na literatura sobre resistência do Clopidogrel. Devem os pacientes com SCA ou aqueles submetidos a angioplastia rotineiramente ter a função plaquetária medida? Se sim, então como ela deve ser medida? O que deve ser considerado a definição adequada de resistência de clopidogrel? Que manobras terapêuticas os clínicos devem realizar quando eles encontrarem um paciente com resistência ao clopidogrel? Existem ações que podem ser tomadas, prospectivamente, para evitar o problema da resistência? Antes que a primeira pergunta seja respondida em caso afirmativo, as observações por Matetzky et al precisam ser reproduzidas em conjuntos de dados maiores.

Alem disso, para as possíveis medidas serem clinicamente úteis para a estratificação de risco, as mesmas devem ser de fácil execução e reproduzível de forma a medir a agregação plaquetária, com definições padronizadas e permitindo que se correlacionem com os resultados clínicos.

Finalmente, para permitir que essas observações possam melhorar o cuidado dos pacientes, outras terapias devem ser encontradas para que possam superar a resistência à inibição da agregação plaquetária.

Uma possível resposta a essa questão seria a avaliação do uso da nova droga Ticagrelor, que já demonstrou benefícios em relação ao uso de AAS + Clopidogrel em um estudo clínico robusto (PLATO), porém não foi feita uma medida de resposta individual à medicação.

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO PRIMÁRIO

Descrever o perfil do Bloqueio da Agregação Plaquetária à admissão no INC dos pacientes internados até o quinto dia de diagnóstico de Síndrome Coronariana Aguda.

3.2 OBJETIVO SECUNDÁRIO

Avaliar uma associação dos valores do BAP na admissão dos pacientes internados com diagnóstico de SCA ao desfecho clínico, aos escores de risco das SCA e óbito até os seis meses de evento agudo.

4. MATERIAIS E MÉTODOS:

4.1 Delineamento do estudo

Trata-se de um estudo de coorte prospectiva, observacional, com seguimento mínimo de seis meses em que foram acompanhados os pacientes admitidos no INC, internados com o diagnóstico de SCA até o quinto dia do diagnóstico no período de outubro de 2015 a julho de 2016.

4.2 Origem dos Pacientes

O INC é um centro de referência nacional para intervenção em casos considerados mais graves, recebendo pacientes encaminhados, preferencialmente, do Rio de Janeiro. No entanto, presta atendimento a todos os estados da União. Não há serviço de Emergência aberta ao público.

Os pacientes que foram internados nesse período receberam um tratamento considerado padrão pelos médicos do serviço do INC, utilizando dois antiagregantes plaquetários, e o uso de trombolítico foi realizado de acordo com indicação médica da unidade de origem.

O uso de Ticagrelor seguia critérios institucionais definidos como pacientes de alto risco, com GRACE score maior que 140, que estivessem no período de até 48 horas do evento ou, na suspeita de resistência ao Clopidogrel devido a presença de evento trombótico em vigência de terapia com dois antiagregantes plaquetários.

4.3 Critérios de Exclusão

Foram excluídos os pacientes que apresentavam:

- Sangramento ativo,
- Choque cardiogênico ou distributivo,
- Doenças malignas terminais – com expectativa de vida menor que seis meses,
- Insuficiência renal em terapia de diálise,
- Contraindicação para instituição de dupla antiagregação plaquetária,
- outra situação não citada que não permita a instituição da terapia de rotina

dos pacientes internados com SCA;

- Não concordaram em assinar o TCLE.

4.4 Questões éticas

- O estudo foi previamente submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Nacional de cardiologia sob o número de **CAAE**: 36531914.7.0000.5272, submetido em 12/11/2014.
- Houve uma explicação dos objetivos do trabalho, a assinatura de um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE – APÊNDICE E) pelo próprio paciente ou seu responsável pela internação no INC, na impossibilidade do mesmo assinar ou responder por seus atos.

4.5 Coleta e Processamento de Dados

Foram colhidas amostras de sangue na admissão hospitalar (utilizando a mesma punção venosa se coleta de sangue para rotina de exames), para avaliação do bloqueio da atividade plaquetária.

O método de coleta padronizado em nosso hospital segue o Guia Prático de Coleta, que segue em anexo (ANEXO D).

Foram treinados dois técnicos de laboratório que processavam as amostras e arquivavam o resultado no computador do aparelho e faziam uma copia impressa.

Os pacientes possuem uma Ficha Clínica preenchida com seus dados, que se encontra também em anexo (APENDICE C).

Os pacientes foram avaliados após a alta hospitalar entre os meses três a seis, em relação ao evento agudo, num ambulatório exclusivo para este fim.

Na impossibilidade de retorno, coletou-se os dados avaliando desfecho composto e óbito, descritos adiante, através de pesquisa por telefone.

4.6 Variáveis Avaliadas:

Os escores de gravidade utilizados foram os de GRACE, CRUSADE e TIMI .

Em relação ao escore de TIMI, os pacientes são divididos em grupos de risco conforme sua pontuação (ANEXO [B](#)), sendo a mínima zero e a máxima 14. São considerados de baixo risco os que atingirem entre 0 e 2 pontos, médio risco entre 3 e 5 pontos e alto risco os que obtenham valores maiores que 5. (34)

Já em relação ao escore de GRACE, os pacientes são divididos em grupos de risco conforme sua pontuação (ANEXO [A](#)), sendo a mínima zero e a máxima 210. São considerados de baixo risco os que atingirem menos que 108 pontos, médio risco entre 109 e 140 pontos e alto risco os que obtenham valores maiores que 140. (35)

Sobre o CRUSADE consideramos os pacientes divididos em grupos de risco conforme sua pontuação (ANEXO [C](#)), sendo a mínima zero e a máxima 96. São considerados de baixo risco os que atingirem menos que 30 pontos, médio risco entre 30 e 50 pontos e alto risco os que obtenham valores maiores que 50 pontos. (36)

Define-se como Desfecho clínico composto a presença de pelo menos um evento adverso ocorrido, listado a seguir:

- Novos eventos anginosos (Dor de característica típica de origem coronariana, relacionada aos esforços ou semelhante ao evento índice);
- Novo Infarto Agudo do Miocárdio (IAM) (Diagnóstico firmado por Eletrocardiograma ou por elevação da enzima Troponina);
- Piora da classe funcional de NYHA (Dispneia e/ou dor anginosa a esforços proporcionalmente menores, validados pela NYHA);
- Re-internação hospitalar;
- Acidente Vascular Cerebral (AVC) (Diagnóstico clínico de novo déficit motor ou afasia associado ou não a alteração focal em exame de imagem);
- Reintervenção coronariana – Nova Intervenção Coronariana Percutânea (ICP) ou nova Cirurgia de Revascularização Miocárdica (CRVM)
- Mortalidade geral (MG) por todas as causas (Qualquer tipo de óbito),
- Mortalidade Cardiovascular (MCV) (Óbito diretamente relacionado a evento coronariano ou vascular).

4.7 Método de avaliação do BAP

Foi utilizado o aparelho Multiplate (Roche[®] - Verum Diagnostica, Munich, Germany) um aparelho registrado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), que utiliza o sangue total do paciente para sua análise, sem necessidade de processamento da amostra (com este aparelho não é necessária a centrifugação da amostra devido a tecnologia utilizada).

Foi colhido o sangue total do paciente e o mesmo foi colocado em tubos plásticos de 4,5ml contendo hirudina.

A avaliação do BAP por inibidores do receptor a P2Y12 assim como uma inibição ou ausência do receptor GpIIb/IIIa eram realizados pelo **ADPtest** que consiste na quantificação da **área abaixo da curva de agregação (AUC)** à partir do teste com agregação plaquetária induzida pelo reagente liofilizado constituído de Adenosina Difosfato.

Valores entre 50 e 100U são considerados normais na população geral e valores menores que 46U como havendo BAP esperado para ser submetido a uma intervenção coronariana percutânea, em paciente utilizando inibidores do receptor P2Y12. Este último valor foi considerado como corte para ser alocado como respondedor ou não respondedor a droga utilizada.

A avaliação do BAP por inibidores da Ciclo-oxigenase das plaquetas assim como uma inibição ou ausência do receptor GpIIb/IIIa eram realizados pelo **ASPItest** que consiste na quantificação da **área abaixo da curva de agregação (AUC)** à partir do teste com agregação plaquetária induzida pelo reagente liofilizado constituído de **ácido Aracdônico**.

Valores entre 71 e 115U são considerados normais na população geral e valores menores que 40U como havendo BAP adequada, num paciente utilizando AAS. Este último valor foi considerado como corte para ser alocado como respondedor ou não respondedor a droga utilizada.

*Em anexo, as explicações e estudos do aparelho, bem como o registro na ANVISA (ANEXO E).

Todo o material usado foi obtido com o fabricante.

A coleta de material foi sempre realizada pela manhã, na rotina de coleta de exames laboratoriais do Hospital, devido a questões logísticas.

A alta da UC seguiu os mesmos padrões de rotina utilizados para pacientes fora de estudo.

Os investigadores estavam cegos para os resultados dos exames até a análise dos dados.

4.8 Tratamento Estatístico

Foi realizada a descrição das variáveis sociodemográficas, clínicas, escores de risco e do perfil de BAP, segundo os desfechos óbito, desfecho composto, pelo cálculo das frequências absolutas e relativas para as variáveis qualitativas e médias para as variáveis dos escores.

Foi feita a estatística descritiva dos dados coletados. Para as variáveis numéricas foram calculadas a média, desvio padrão, mediana, intervalo interquartil e para as variáveis categóricas, foram calculados os percentuais e as contagens.

Foi utilizado o teste de Fisher avaliando possível associação entre os testes de avaliação do BAP e desfecho composto, óbito e com os escores de risco; também avaliando a associação entre óbito e os Escores de gravidade, os testes de BAP com os escore de gravidade; por fim, avaliando a associação entre diabetes e óbito, testes de avaliação do BAP, e com evolução para desfecho composto.

O valor de significância utilizado nesse estudo foi de 95% e o software utilizado foi R versão 3.3.1.

5. RESULTADOS

Foram avaliados 55 pacientes, sendo 3 foram excluídos da análise: um por desistência após assinar o TCLE, outro por óbito antes da primeira coleta e o terceiro por erro de coleta.

5.1 Dados demográficos

Dos 52 pacientes incluídos, a média de idade foi de 63,5 anos (variando entre 41 a 94 anos) distribuição e 61,5% do sexo masculino (Tabela 1)

5.2 Características Clínicas

Os fatores de risco mais prevalentes foram a hipertensão arterial sistêmica (78,8%), sedentarismo (46,2%), Dislipidemia (44,2%) e Diabetes mellitus (40,4%). Houve uma distribuição semelhante entre IAM CSST (40,4%), IAM SSST (28,8%) e Angina Instável (30,8%). Ressalta-se que a terapia trombolítica foi realizada em apenas 47,6% dos casos de diagnóstico de IAM CSST. (Tabela 1)

Os pacientes que foram submetidos a intervenção percutânea (ICP), após internação no INC, somaram 44,2%, e os submetidos a cirurgia de revascularização miocárdica (CRVM) foram 15,4%. (Tabela 1)

Em relação a resistência aos medicamentos utilizados, constatou-se que nos 52 pacientes avaliados, 7 (13,5%) apresentavam resistência a AAS. Dos 40 pacientes que usaram Clopidogrel 6 (15%) eram resistentes ao uso isolado e 3 ao uso concomitante com AAS (7,5%). Nenhum dos 7 pacientes que utilizaram Ticagrelor (13,5%) foram considerados resistentes ao mesmo. (Tabela 1)

Ocorreram 6 óbitos nos pacientes estudados, sendo 1 após a alta hospitalar. (Tabela 1). Características dessa população descrita na Tabela 3.

5.3 Escores de risco

A média da população foi considerada como de moderado risco segundo

os escores de GRACE - médio de 115 (Mínimo e Máximo: 47 e 166) e TIMI - médio de 3,7 (Mínimo e Máximo: 1 e 7), além do escore de CRUSADE - médio de 34 (Mínimo e Máximo: 9 e 78). (Tabela 2)

Tabela 1 – Características Demográficas e Clínicas

CARACTERÍSTICAS	Total	Percentual (%)
TOTAL DE PACIENTES:	52	100
IDADE (anos, média)	63,5	-
MASCULINO	32	61,5
FEMININO	20	38,5
FATORES DE RISCO:		
HAS	41	78,8
DIABETES MELLITUS	21	40,4
DISLIPIDEMIA	23	44,2
TABAGISMO	16	30,8
EX-TABAGISMO	22	42,3
HISTÓRIA FAMILIAR	8	15,4
SEDENTARISMO	24	46,2
OBESIDADE	13	25
IAM PRÉVIO	17	32,7
CRVM PRÉVIA	6	11,5
ICP PRÉVIA	14	26,9
DPOC	4	7,7
IRC	4	7,7
DOENÇA ARTERIAL PERIFÉRICA	4	7,7
AVC PRÉVIO	3	5,8
FUNÇÃO DE VE:		
NORMAL	22	42,3
D. LEVE	14	26,9
D. MODERADA	4	7,7
D. GRAVE	8	15,4

DIAGNÓSTICO ADMISSÃO:		TOTAL
IAM CSST	21	40,4
IAM SSST	15	28,8
AI	16	30,8
MEDICAÇÕES UTILIZADAS:		TOTAL
AAS	52	100
CLOPIDOGREL	40	76,9
TICAGRELOR	7	13,5
ENOXAPARINA	48	92,3
TERAPIA REPERFUSÃO:		TOTAL
USO TROMBOLITICO	10	47,6 (Dos 21 IAMCSST)
ICP PRIMARIA	0	0
ICP RESGATE	0	0
ICP ELETIVA	23	44,2
CRVM	8	15,4
OBITO:		6 11,5
RESISTÊNCIA ÀS MEDICAÇÕES		
AAS	7	13,5
CLOPIDOGREL	6	15 (dos 40)
TICAGRELOR	0	0
AAS E CLOPIDOGREL	3	7,5

Tabela 2 – Escores de Risco

ESCORES:		
KILLIP	TOTAL	%
I	45	86,5
II	5	9,6
III	2	3,8
MEDIANA		-
TIMI	3,8	
GRACE	114,5	
CRUSADE	35,0	

Tabela 3 – Relação dos Óbitos

PACIENTES	ASPI (AUC)	ADP (AUC)	IDADE	KILLIP	TIMI	GRACE	CRUSADE	DIAGNÓSTICO	TROMBO LÍTICO	ICP	DM	IAM	ICP	FC VE	CIRURGIA
A	1	8	71	2	5	135	12	3	0	0	0	0	0	NA	0
B	1	7	84	2	6	158	48	2	0	0	0	0	0	4	0
C	50	81	77	1	4	109	40	3	0	0	SIM	0	1	1	SIM
D	36	25	68	1	5	149	60	1	0	SIM	0	0	0	1	SIM
E	60	40	58	1	2	97	50	1	SIM	SIM	0	0	0	4	SIM
F	52	13	63	1	4	165	58	1	SIM	SIM	SIM	SIM	0	4	0

Legenda:

APSPI – Teste de BAP para AAS; ADP – Teste de BAP para P2Y2;

Valores do ASPI para BAP adequado: <40

Valores do ADP para BAP adequado: <46

Diagnóstico: 1 – IAM CSST, 2 – IAM SSST, 3 – AI

ICP – Intervenção Percutânea

DM – Diabetes mellitus

IAM – Infarto Agudo do Miocárdio

FC VE – Função de VE: 1 – Normal, 2 – Disfunção leve, 3 – Disfunção moderada, 4 – Disfunção grave

Nota: Todos os óbitos foram durante a internação, exceto o paciente F, que foi reinternado e evoluiu para óbito no segundo mês após o IAM.

5.4 Avaliação de Associação

Houve associação estatística entre as seguintes variáveis estudadas: ASPI e óbito ($p=0,026$) (Tabela 4), ASPI e Função de VE ($p=0,017$) (Tabela 5). Os pacientes diabéticos tinham correlação com o escore de TIMI elevado ($p=0,001$) (Tabela 6) e escore de CRUSADE ($p=0,02$) (Tabela 7) e desfecho composto ($p=0,006$) (Tabela 8). Ao desfecho clínico composto conseguiu-se correlação com o escore de CRUSADE ($p=0,0003$) (Tabela 9) e disfunção de VE ($p=0,025$) (Tabela 10).

Tabela 4 – Associação ASPI x Óbitos

ASPI	<=40	%	>40	%	p
ÓBITO					0,0261
NÃO	36	92,3	4	57,1	
SIM	3	7,7	3	42,9	

Valores do ASPI para BAP adequado: <40

Tabela 5 – Associação ASPI x Função de VE

ASPI X FC VE					
ASPI	<=40	%	>40	%	p
FC VE					0,0178
NORMAL	1	14,3	21	51,2	
D LEVE	1	14,3	13	31,7	
D MOD	1	14,3	3	7,3	
D GRAVE	4	57,1	4	9,8	

FC VE – Função de VE: 1 – Normal, 2 – Disfunção leve, 3 – Disfunção moderada, 4 – Disfunção grave

Tabela 6 – Associação DM x Escore de TIMI

DM	NÃO	%	SIM	%	p
TIMI					0,00159
até 2	11	35,5	0	0,0	
>2	20	64,5	21	100	

Tabela 7 – Associação DM x Escore CRUSADE

DM	NÃO	%	SIM	%	p
CRUSADE					0,0276
<40	24	77,4	9	45	
41-50	5	16,1	4	20	
>50	2	6,5	7	35	

Tabela 8 – Associação DM x Desfecho Clínico Composto (DCC)

DM	NÃO	%	SIM	%	p
DCC					0,00672
NÃO OCORREU	8	30,8	15	75,0	
OCORREU	18	69,2	5	25,0	

Tabela 9 – Associação Desfecho Clínico Composto x CRUSADE

DCC	NÃO	%	SIM	%	p
CRUSADE					0,000385
<40	8	38,1	21	91,4	
41-50	6	28,6	1	4,3	
>50	7	33,3	1	4,3	

Tabela 10 – Associação Desfecho Clínico Composto x Disfunção de VE

DCC	NÃO	%	SIM	%	p
FC VE					0,0256
NORMAL	7	33,3	13	59,1	
D LEVE	5	23,9	8	36,4	
D MOD	2	9,5	0	0,0	
D GRAVE	7	33,3	1	4,5	

5.5 Análise Descritiva do Desfecho clínico Composto

Dos 24 pacientes que evoluíram com desfecho clínico composto (46,2% do total), a maioria desenvolveu angina nos primeiros meses da alta ou sintomas de fadiga evoluindo para piora de classe funcional por disfunção de VE (Tabela 10).

Tabela 10 - Características dos pacientes que evoluíram com Desfecho Clínico Composto

PACIENTE	AUC (ASPI)	AUC (ADP)	DIAG	TROMB	ICP	ANG	REIAM	ICP	CRM	CF 3/4	AVC	REINT	OBITO
A	3	14	3	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
B	24	84	2	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0
C	12	16	3	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
D	1	8	3	0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1
E	3	12	3	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0
F	13	8	2	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0
G	11	19	3	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
H	11	18	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0
I	3	2	1	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0
J	7	5	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0
K	1	7	2	0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1
L	50	81	3	0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1
M	36	25	1	0	1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1
N	3	2	3	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0
O	0	0	2	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0
P	27	37	3	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0
Q	6	6	3	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0
R	50	50	1	1	1	0	0	0	0	0	1	1	0
S	26	20	2	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
T	22	20	1	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0
U	11	12	2	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0
V	60	40	1	1	1	0	1	0	0	0	0	0	1
W	138	44	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
X	52	13	1	1	1	0	1	0	0	0	0	0	1

Legenda:

APSPI – Teste de BAP para AAS; ADP – Teste de BAP para P2Y2;

DIAG – Diagnóstico; TROMB – Uso de trombolítico; ICP – Intervenção Percutânea;

ANG – Angina; IAM – Infarto Agudo do miocárdio; FC VE – Função de VE, CRM – Cirurgia de revascularização miocárdica; CF ¾ - Classe funcional 3 ou 4; AVC - ; REINT – Reinternação

Diagnóstico: 1= IAM CSST, 2= IAMSSST, 3=AI

Em relação aos fatores de risco e óbito, os números significam: 1 - evento presente, o número 2 – evento ausente, e NA – dado inexistente.

Outras avaliações de associações sem significância estatística estão dispostas no **APÊNDICE B**.

6. DISCUSSÃO

Este estudo foi desenhado para descrever o perfil de BAP induzido por medicamentos em uma população de moderado a alto risco coronariano, em um hospital de referência da rede pública no Estado do Rio de Janeiro - até então não descrito no Brasil, além de avaliar a associação entre o BAP e os escores de risco e evolução para desfechos clínicos adversos em 6 meses.

O perfil epidemiológico do INC se difere do maior e único grande estudo nacional multicêntrico publicado por Piegas (37) - estudo AFIRMAR em que incluiu apenas pacientes com diagnóstico de IAM CSSST na admissão hospitalar, e uma revisão na Revista Brasileira de Medicina do mesmo autor, baseado em dados do DATASUS (38). Apesar da proporção de mulheres ser semelhante, os pacientes do INC possuíam maior prevalência dos fatores de risco em relação ao estudo AFIRMAR: eram mais idosos (63,5 x 56 anos), com maior proporção de DAC previa (42,3% x 17%), maior presença de diabéticos (40,4% x 21%) e de hipertensos (78,8% x 54%). História de tabagismo (Fumantes e ex-fumantes), dislipidemias podem ser comparáveis. Já em relação a presença de história familiar de DAC positiva, diferiu-se muito (15,4% x 50%), talvez pelo critério mais rigoroso adotado na instituição (o estudo AFIRMAR foi multicêntrico e a informação colhida pelos hospitais participantes).

Em relação a proporção do tipo da SCA um estudo avaliado, observacional realizado em São Paulo – RESIM (Publicado pela Revista da SOCESP 2006), mostrava números um pouco distintos também: A proporção de IAM CSST era maior (40,4% x 61%), desta forma, a relação de IAM SSST e AI também havia divergência, apesar de divididas quase que equitativamente (IAMSSST 28,8% x 18%, e AI 30,8% x 18%). A taxa de mortalidade encontrada foi pouco maior, possivelmente pelo perfil do INC em receber pacientes, julgados pela equipe dos outros centros, como mais graves e com indicação de intervenção.

O numero de intervenções por CRVM elevados (15,4%) também estão relacionados a gravidade da população avaliada, corroborada pelos escores de risco. A análise do estudo TRILOGY ACS (39), publicado em 2012, demonstrou que 76,2% dos pacientes com IAMSSST realizaram estudo angiográfico. Desses, um pouco mais que a metade foram submetidos a procedimentos intervencionistas, ou seja, 43,6% a PCI e 11,5% à CRM durante a mesma internação.

Interessante notar que a CRM é realizada também em pequeno grupo de pacientes com IAMCSST. Como exemplo, temos o estudo TRIUMPH (40) que analisou pacientes com STEMI de 2005 a 2008. Desses, 664 foram submetidos à revascularização, sendo que 88,8% a PCI e 11,2% a CRM.

O nível de resistência a drogas avaliado, esta em conformidade com os estudos internacionais. (1, 23)

A presença de Diabetes mellitus ($p=0,006$), de disfunção de VE ($p=0,025$), o valor do CRUSADE acima de 30 ($p=0,0003$) assim como um valor de escore de TIMI maior que 2 ($p=0,001$), tiveram correlação estatística com o desenvolvimento de desfecho composto.

Houve correlação estatística significativa entre resistência a AAS e progressão para óbito ($p=0,026$), o que pode ser sugerido em outros estudos de desfecho clínico. (13, 41)

Os pacientes que evoluíram para óbito possuíam escores de risco elevados, no entanto, o escore de GRACE não teve associação com desfecho composto nem com óbito. Já o escore de TIMI, CRUSADE (mesmo não tendo sido projetado para definir risco de desfecho composto e óbito) e a presença de disfunção ventricular esquerda podem ter associação clinica com óbito.

E notável que, dos 3 pacientes que no estudo possuíam resistência a ambas as drogas, apenas 1 evoluiu para óbito durante a internação.

A reavaliação do BAP a longo prazo pode apresentar resultados não esperados, como visto em casos isolados neste estudo. Observou-se a mudança de padrão de resistência em certos casos: resistência a droga que reverteu com o uso contínuo da droga ou o surgimento de resistência após sensibilidade inicial. Fato já descrito em trabalho prévio (42) porém,

sem correlação clínica.

Deve-se questionar se houve a correta utilização das medicações nos casos em que desenvolveu-se resistência, ou ainda, um possível surgimento de resistência às drogas administradas que, eventualmente, poderia não ser geneticamente determinada, como prevista no caso do Clopidogrel. Nos outros casos em que inicialmente os pacientes eram resistentes a droga e se tornaram sensíveis, pode-se questionar sobre a sensibilidade a dose de ataque ou a redução da resistência a droga por algum mecanismo inflamatório.(18)

Estudos recentes randomizados, com um numero considerável de pacientes, como o ARCTIC (43) (AAS e Clopidogrel em pacientes sem SCA) e o ANTARTIC (44) (AAS e Prasugrel em idosos com SCA) falharam em associar o nível de BAP em todos os pacientes, como forma de mudança de prognostico ou redução de eventos adversos.

Não se pode considerar apenas estes dois estudos como definidores de conduta na SCA – o primeiro foi realizado em pacientes sem SCA e o segundo foi utilizado com uma droga de uso recente, com melhora em desfecho composto em seu estudo original, às custas de exclusão de pacientes que tiveram eventos adversos (sangramento), levando a uma revisão na sua dose em certas populações.

Apesar disso, esse e o primeiro estudo brasileiro sobre população em vigência de SCA, numa unidade publica de saúde utilizando um aparelho com resultados de fácil reprodutibilidade em locais com restrição de estrutura hospitalar. O teste tem rápido resultado e utiliza sangue não processado, não necessitando treinamento complexo ao técnico do laboratório.

Há a perspectiva de ampliar o numero de pacientes e centros de referência para poder-se ter noção se a população brasileira terá algum beneficio com a realização desses exames.

Seria interessante a reavaliação do BAP após seis meses, e confirmar a variabilidade de respostas com o tempo, e, se as mesmas possam ter correlação com desfecho composto.

A avaliação do bloqueio da atividade plaquetária ainda suscita discussão.

A falta de consenso na literatura, até o momento, não nos leva a tomar como rotina a aferição do BAP.

6.1 Limitações:

Nesse estudo realizado no INC, cabe ressaltar que a amostra de pacientes foi pequena, sendo realizado em apenas uma instituição e, os pacientes referenciados são selecionados nos centros de atendimento primário de saúde, e, dessa forma, são mais graves do que a população atendida em centros hospitalares que não são de referência. Houve perda de seguimento de 6 pacientes, que, por ser pouco mais de 10% do tamanho amostral, pode ter significado no resultado final de desfecho clínico.

6.2 Recomendação Prática:

Nos pacientes de maior gravidade, na presença de disfunção ventricular esquerda ou nos portadores de diabetes mellitus, seria interessante a Coleta de uma amostra de sangue, para se ter mais uma ferramenta prognóstica com possibilidade de intervenção em que se possa minimizar ou reduzir desfechos duros.

Baseado nessa utilidade, poderia-se avaliar a possibilidade de estender esse estudo com uma amostra maior e avaliar a custo efetividade de sua utilização no SUS.

7.CONCLUSÃO

Este estudo evidenciou 19,2% de resistência às medicações antiplaquetárias utilizadas no tratamento da síndrome coronariana aguda.

Houve associação entre o nível de BAP e óbito cardiovascular assim como entre o nível adequado de BAP para o ácido acetil salicílico (AAS) e sobrevida em 6 meses, assim como houve associação entre a presença de disfunção de VE e sobrevida em 6 meses

Não houve associação entre nível de BAP e os escores de risco.

REFERÊNCIAS

1. Wiviott SD, Antman EM. Clopidogrel resistance: a new chapter in a fast-moving story. *Circulation*. 2004;109(25):3064-7.
2. Singh D, Gupta K, Vacek JL. Anticoagulation and antiplatelet therapy in acute coronary syndromes. *Cleve Clin J Med*. 2014;81(2):103-14.
3. Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016;37(3):267-315.
4. Bellemain-Appaix A, O'Connor SA, Silvain J, Cucherat M, Beygui F, Barthelemy O, et al. Association of clopidogrel pretreatment with mortality, cardiovascular events, and major bleeding among patients undergoing percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2012;308(23):2507-16.
5. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE, Jr., Chung MK, de Lemos JA, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2013;127(4):e362-425.
6. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009;361(11):1045-57.
7. 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):2001-15.

8. Dash D. Current Status of Antiplatelet Therapy in Acute Coronary Syndrome. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem.* 2015;13(1):40-9.
9. D'Ascenzo F, Barbero U, Bisi M, Moretti C, Omede P, Cerrato E, et al. The prognostic impact of high on-treatment platelet reactivity with aspirin or ADP receptor antagonists: systematic review and meta-analysis. *Biomed Res Int.* 2014;2014:610296.
10. Aradi D, Tornyos A, Pinter T, Vorobcsuk A, Konyi A, Falukozy J, et al. Optimizing P2Y₁₂ receptor inhibition in patients with acute coronary syndrome on the basis of platelet function testing: impact of prasugrel and high-dose clopidogrel. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(11):1061-70.
11. Yamaguchi Y, Abe T, Sato Y, Matsubara Y, Moriki T, Murata M. Effects of VerifyNow P2Y₁₂ test and CYP2C19*2 testing on clinical outcomes of patients with cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Platelets.* 2013;24(5):352-61.
12. Silva FB, Almeida Junior GL, Neno A, Kezen J, Spelta M, Godomiczer A, et al. Resistance to clopidogrel: prevalence and associate variables. *Arq Bras Cardiol.* 2012;99(6):1135-41.
13. Villacorta AS, Villacorta Junior H, Batista MJ, Gomes RV, Macedo LA, Helmuth B, et al. High on-treatment platelet reactivity predicts cardiac events in patients with drug-eluting stents. *Arq Bras Cardiol.* 2013;100(3):221-8.
14. Matetzky S, Shenkman B, Guetta V, Shechter M, Beinart R, Goldenberg I, et al. Clopidogrel resistance is associated with increased risk of recurrent atherothrombotic events in patients with acute myocardial infarction. *Circulation.* 2004;109(25):3171-5.
15. Sibbing D, Braun S, Morath T, Mehilli J, Vogt W, Schomig A, et al. Platelet

reactivity after clopidogrel treatment assessed with point-of-care analysis and early drug-eluting stent thrombosis. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(10):849-56.

16. Gurbel PA, Jeong YH, Tantry US. Personalized antiplatelet therapy: state of the art. *JRSM Cardiovasc Dis*. 2012;1(6).

17. Siller-Matula JM, Christ G, Lang IM, Delle-Karth G, Huber K, Jilma B. Multiple electrode aggregometry predicts stent thrombosis better than the vasodilator-stimulated phosphoprotein phosphorylation assay. *J Thromb Haemost*. 2010;8(2):351-9.

18. Kong R, Trimmings A, Hutchinson N, Gill R, Agarwal S, Davidson S, et al. Consensus recommendations for using the Multiplate((R)) for platelet function monitoring before cardiac surgery. *Int J Lab Hematol*. 2015;37(2):143-7.

19. Freynhofer MK, Brozovic I, Bruno V, Farhan S, Vogel B, Jakl G, et al. Multiple electrode aggregometry and vasodilator stimulated phosphoprotein-phosphorylation assay in clinical routine for prediction of postprocedural major adverse cardiovascular events. *Thromb Haemost*. 2011;106(2):230-9.

20. Valenti R, Marcucci R, Capodanno D, De Luca G, Migliorini A, Gori AM, et al. Residual platelet reactivity to predict long-term clinical outcomes after clopidogrel loading in patients with acute coronary syndromes: comparison of different cutoff values by light transmission aggregometry from the responsiveness to clopidogrel and stent thrombosis 2-acute coronary syndrome (RECLOSE 2-ACS) study. *J Thromb Thrombolysis*. 2015;40(1):76-82.

21. Siller-Matula JM, Trenk D, Schror K, Gawaz M, Kristensen SD, Storey RF, et al. How to improve the concept of individualised antiplatelet therapy with P2Y12 receptor inhibitors--is an algorithm the answer? *Thromb Haemost*. 2015;113(1):37-52.

22. Cattaneo M. Potential clinical utility of genetic and platelet function tests in patients on treatment with clopidogrel. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2013;14

Suppl 1:S16-21.

23. Ibrahim O, Maskon O, Darinah N, Raymond AA, Rahman MM. Aspirin resistance in patients with acute coronary events: risk factors and prevalence as determined by whole blood multiple electrode aggregometry. *Pak J Med Sci.* 2013;29(6):1319-22.

24. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK, et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med.* 2001;345(7):494-502.

25. Committee CS. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet.* 1996;348(9038):1329-39.

26. Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, Cimminiello C, Csiba L, Kaste M, et al. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2004;364(9431):331-7.

27. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT, 3rd, Fry ET, DeLago A, Wilmer C, et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2002;288(19):2411-20.

28. Lev EI, Patel RT, Maresh KJ, Guthikonda S, Granada J, DeLao T, et al. Aspirin and clopidogrel drug response in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the role of dual drug resistance. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47(1):27-33.

29. Keltai M. [Platelet aggregation inhibition in acute coronary syndrome. Facts and expectations]. *Orv Hetil.* 2008;149(11):483-91.

30. Breet NJ, van Werkum JW, Bouman HJ, Kelder JC, Ruven HJ, Bal ET, et al. Comparison of platelet function tests in predicting clinical outcome in patients

undergoing coronary stent implantation. *JAMA*. 2010;303(8):754-62.

31. Aradi D, Storey RF, Komocsi A, Trenk D, Gulba D, Kiss RG, et al. Expert position paper on the role of platelet function testing in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J*. 2014;35(4):209-15.

32. Ranucci M, Baryshnikova E, Colella D. Monitoring prohemostatic treatment in bleeding patients. *Semin Thromb Hemost*. 2012;38(3):282-91.

33. Gurbel PA, Rafeedheen R, Tantry US. Update: Acute coronary syndromes (V). Personalized antiplatelet therapy. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2014;67(6):480-7.

34. Morrow DA, Antman EM, Charlesworth A, Cairns R, Murphy SA, de Lemos JA, et al. TIMI risk score for ST-elevation myocardial infarction: A convenient, bedside, clinical score for risk assessment at presentation: An intravenous nPA for treatment of infarcting myocardium early II trial substudy. *Circulation*. 2000;102(17):2031-7.

35. Eagle KA, Lim MJ, Dabbous OH, Pieper KS, Goldberg RJ, Van de Werf F, et al. A validated prediction model for all forms of acute coronary syndrome: estimating the risk of 6-month postdischarge death in an international registry. *JAMA*. 2004;291(22):2727-33.

36. Subherwal S, Bach RG, Chen AY, Gage BF, Rao SV, Newby LK, et al. Baseline risk of major bleeding in non-ST-segment-elevation myocardial infarction: the CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA Guidelines) Bleeding Score. *Circulation*. 2009;119(14):1873-82.

37. Piegas LS, Avezum A, Pereira JC, Neto JM, Hoepfner C, Farran JA, et al. Risk factors for myocardial infarction in Brazil. *Am Heart J*. 2003;146(2):331-8.

38. Piegas LS, Avezum A, Guimaraes HP, Muniz AJ, Reis HJ, Santos ES, et al.

Acute coronary syndrome behavior: results of a Brazilian registry. *Arq Bras Cardiol.* 2013;100(6):502-10.

39. Roe MT, Armstrong PW, Fox KA, White HD, Prabhakaran D, Goodman SG, et al. Prasugrel versus clopidogrel for acute coronary syndromes without revascularization. *N Engl J Med.* 2012;367(14):1297-309.

40. Arnold SV, Chan PS, Jones PG, Decker C, Buchanan DM, Krumholz HM, et al. Translational Research Investigating Underlying Disparities in Acute Myocardial Infarction Patients' Health Status (TRIUMPH): design and rationale of a prospective multicenter registry. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2011;4(4):467-76.

41. Trenk D, Kristensen SD, Hochholzer W, Neumann FJ. High on-treatment platelet reactivity and P2Y₁₂ antagonists in clinical trials. *Thromb Haemost.* 2013;109(5):834-45.

42. Alfredsson J, Lindahl TL, Gustafsson KM, Janzon M, Jonasson L, Logander E, et al. Large early variation of residual platelet reactivity in Acute Coronary Syndrome patients treated with clopidogrel: results from Assessing Platelet Activity in Coronary Heart Disease (APACHE). *Thromb Res.* 2015;136(2):335-40.

43. Collet JP, Cuisset T, Range G, Cayla G, Elhadad S, Pouillot C, et al. Bedside monitoring to adjust antiplatelet therapy for coronary stenting. *N Engl J Med.* 2012;367(22):2100-9.

44. Cayla G, Cuisset T, Silvain J, Leclercq F, Manzo-Silberman S, Saint-Etienne C, et al. Platelet function monitoring to adjust antiplatelet therapy in elderly patients stented for an acute coronary syndrome (ANTARCTIC): an open-label, blinded-endpoint, randomised controlled superiority trial. *Lancet.* 2016;388(10055):2015-22.

APÊNDICE

APÊNDICE A – CASUÍSTICA

Nº	AUCIADPH	AUCIADPH	AAS	CLOPID	TICA	ENOKA	IDADE	SEXO	KLUP	TMB	GRACE	CRUSAD	DAS	TROMB	ICP	ICP	HAS	DM	DLP	TBI	EXTB	HF	SDNT	OBSO	IAM	CRM	ICP	DPOC	IRC	AVC	DAP	FCVE	CRVM	ALTA	ORITOC	ORITOC	OK	ANG	REMI	CF	CRM	CFVA	AVC	RENT	ORIT								
1	3	14	1	1	0	1	50	2	1	4	77	27	3	0	0	0	1	0	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0			
2	0	3	1	1	0	1	56	1	1	3	98	28	2	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
3	24	84	1	0	0	1	55	2	1	4	87	55	2	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	1	0	0			
4	63	98	1	0	0	1	60	1	1	4	90	18	2	0	0	0	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0			
5	19	30	1	1	0	1	62	1	1	2	104	26	2	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0			
6	20	27	1	1	0	1	75	2	1	3	129	38	2	0	0	0	1	0	1	0	1	0	1	1	1	0	0	0	1	0	0	0	2	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
7	22	20	1	1	0	1	59	1	1	4	68	24	3	0	0	0	1	1	1	0	0	0	1	0	1	1	1	0	0	0	0	2	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
8	15	11	1	1	0	1	62	1	1	4	122	18	2	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
9	5	37	1	1	0	1	66	1	1	2	112	35	2	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
10	7	2	1	1	0	1	55	1	1	2	108	34	1	1	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	3	0	1	0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA		
11	12	16	1	1	0	1	55	1	1	3	81	42	3	0	0	0	1	1	1	0	0	0	1	1	1	0	1	0	1	0	0	1	0	1	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
12	16	25	1	1	0	1	71	2	1	7	159	71	1	0	0	0	1	0	0	0	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	2	0	1	0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	
13	1	8	1	0	0	1	71	1	2	5	135	12	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
14	3	12	1	1	0	1	66	1	1	5	114	37	3	0	0	0	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	2	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
15	0	0	1	0	1	1	63	1	1	2	143	18	1	0	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
16	13	8	1	0	1	1	70	2	3	6	129	50	2	0	1	0	1	1	1	1	0	1	0	0	0	1	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
17	11	19	1	1	0	0	72	1	1	4	83	47	3	0	0	0	1	1	1	0	1	0	1	0	1	1	1	0	0	0	0	2	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
18	11	18	1	1	0	1	56	1	1	2	88	9	1	1	0	1	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
19	21	15	1	1	0	1	60	1	1	3	71	22	3	0	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
20	3	2	1	1	0	1	70	1	2	4	146	67	1	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	4	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
21	9	23	1	0	1	1	67	1	1	5	116	28	2	0	0	0	1	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
22	5	8	1	1	0	1	70	1	1	2	130	22	1	1	0	1	0	0	1	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
23	7	5	1	1	0	1	68	1	1	5	124	23	1	1	0	1	1	1	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
24	11	26	1	1	0	1	61	1	1	2	47	19	1	0	0	0	1	0	0	0	1	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
25	1	7	1	1	0	1	84	2	2	6	158	48	2	0	0	0	1	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	4	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
26	50	81	1	0	0	1	77	2	1	4	109	40	3	0	0	0	1	1	0	0	1	0	1	1	0	1	0	1	0	0	0	0	1	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
27	29	7	1	0	1	1	81	2	1	5	135	40	1	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
28	19	62	1	1	0	1	61	2	1	4	96	36	3	0	0	0	1	1	1	0	1	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
29	35	28	1	1	0	1	94	1	1	3	156	46	3	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0	1	0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	
30	6	3	1	0	1	1	70	2	2	3	144	41	1	0	0	1	1	0	0	1	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	2	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
31	65	31	1	1	0	1	41	1	1	3	124	14	1	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
32	33	56	1	0	0	1	67	1	1	5	89	27	3	0	0	0	1	0	1	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
33	36	25	1	1	0	1	68	2	1	5	149	60	1	0	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
34	3	2	1	1	0	1	60	2	1	4	84	50	3	0	0	1	1	0	1	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
35	4	9	1	0	1	1	62	1	1	1	116	22	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
36	0	0	1	1	0	1	48	2	NA	NA	NA	NA	2	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
37	20	0	1	1	0	1	58	1	2	3	99	1	2	0	0	1	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0																											

APÊNDICE B: TABELAS DE ASSOCIAÇÕES SEM SIGNIFICÂNCIA ESTATÍSTICA

Tabela 12 – Associação Desfecho clínico composto x TIMI

DCC	NÃO	%	SIM	%	p
TIMI					0,135
até 2	2	8,7	7	30,4	
>2	21	91,3	16	69,6	

Tabela 13 – Associação Óbito x TIMI

ÓBITO X ESCORES					
ÓBITO	NÃO	%	SIM	%	p
TIMI					0,0706
até 2	8	20,0	1	16,4	
>2	32	80,0	5	83,3	

Tabela14 – Associação ADP x Escores de Risco

ADP	<=46	%	>47	%	p
CRUSADE					0,816
<40	5	83,3	28	62,2	
41-50	0	0,0	9	20,0	
>50	1	16,4	8	17,8	
GRACE					0,15
<=110	5	83,3	18	40,0	
111 - 140	1	16,4	14	31,1	
>140	0	0,0	13	28,9	
TIMI					0,322
até 2	0	0,0	11	23,9	
>2	6	100,0	35	76,1	

Tabela 15 – Associação ADP x Função de VE

ADP	<=46	%	>47	%	p
FC VE					0,842
NORMAL	3	50,0	19	45,2	
D LEVE	1	16,7	13	31,0	
D MOD	1	16,7	3	7,1	
D GRAVE	1	16,7	7	16,7	

Tabela 16 – Associação ADP x Desfecho Clínico Composto

ADP	<=46	%	>47	%	p
DESFECHO CLINICO					1
NEGATIVO	3	50,0	20	50,0	
POSITIVO	3	50,0	20	50,0	
ÓBITO					1
NÃO	5	83,3	35	87,5	
SIM	1	16,7	5	12,5	

Tabela 17 – Associação ASPI x Escores de Risco

ASPI	<=40	%	>40	%	p
CRUSADE					0,834
<40	4	57,1	29	65,9	
41-50	1	14,3	8	18,2	
>50	2	28,6	7	15,9	
GRACE					1
<=110	3	42,8	20	45,5	
111 - 140	2	28,6	13	29,5	
>140	2	28,6	11	25,0	
TIMI					1
até 2	1	14,3	10	22,2	
>2	6	85,7	35	77,8	

Tabela 18 – Associação Desfecho Clínico x Escores de Risco

DC	NÃO	%	SIM	%	p
GRACE					0,69
<=110	11	50	9	40,9	
111 - 140	6	27,3	9	40,9	
>140	5	22,7	4	18,2	
FC VE					0,0253
NORMAL	7	33,3	12	57,1	
D LEVE	5	23,8	8	38,1	
D MOD	2	9,6	0	0,0	
D GRAVE	7	33,3	1	4,8	

Tabela 19 – Associação Óbito x Escores de Risco

ÓBITO	NÃO	%	SIM	%	p
CRUSADE					0,13
<40	28	71,8	2	33,3	
41-50	5	12,8	2	33,3	
>50	6	15,4	2	33,3	
GRACE					0,728
<=110	18	46,2	2	33,3	
111 - 140	14	35,9	1	16,7	
>140	7	17,9	3	50	
TIMI					0,0706
até 2	8	20	1	16,7	
>2	32	80	5	83,3	
FC VE					0,0338
NORMAL	18	47,4	2	40,0	
D LEVE	13	34,2	0	0,0	
D MOD	2	5,3	0	0,0	
D GRAVE	5	13,2	3	60,0	

Tabela 20 – Associação ADP x DM

ADP	<=46	%	>47	%	p
DM					0,675
NÃO	3	50	28	60,9	
SIM	3	50	18	39,1	

Tabela 21 – Associação ASPI x DM

ASPI	<=40	%	>40	%	p
DM					1
NÃO	4	57,1	27	60	
SIM	3	42,9	18	40	

Tabela 22 – Associação DM x Escores de Risco

DM	NÃO	%	SIM	%	p
GRACE					0,613
<=110	12	38,7	11	55	
111 - 140	10	32,3	5	25	
>140	9	29,0	4	20	

Tabela 23 – Associação DM x Óbito

DM	NÃO	%	SIM	%	p
ÓBITO					0,684
NÃO	22	84,6	18	90	
SIM	4	15,4	2	10	

APENDICE C – FICHA CLINICA DOS PACIENTES



MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA
Rua das Laranjeiras, 374 - 10º Andar – Unidade Coronariana
T: 3037-2714

Ficha Clínica do Paciente:

"AVALIAÇÃO DO BLOQUEIO DA ATIVIDADE PLAQUETÁRIA NOS PACIENTES INTERNADOS NA UC DO INC E SUA POSSÍVEL CORRELAÇÃO COM DESFECHOS CLÍNICOS"

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Maximiliano Freire D'Utra

INSTITUIÇÕES: Instituto Nacional de Cardiologia

Nome: _____ Idade: _____ anos Sexo: _____ Prontuário: _____ Atendimento _____
Internação: ____/____/____ Alta: ____/____/____ Reinternação <48h () Cl creat _____
Peso: ____ Altura: _____ PA: _____ FC _____

Killip: _____ TIMI: _____ GRACE: _____ / _____ CRUSADE: _____

Diagnóstico de Admissão: _____ () ICP Primária () Trombolítico () ICP Resgate () IIbIIIa
Tropo + () Desvio ST () Destino: _____ Óbito ()

FATORES DE RISCO:

HAS DM DLP TB (EX) HF+ SDNT OBESO IAM PRÉVIO () CRM prévia () ICP prévia () DPOC IRC DAP F. VENT (N L M G) DAP

HDA / FATORES RELEVANTES: _____

EVOLUÇÃO E PENDÊNCIAS NA ALTA:

Revascularização Completa ? () SIM () NÃO VASOS OCLuíDOS: () SIM () NÃO

APENDICE D - TCLE



MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA
Rua das Laranjeiras, 374 - 10º Andar – Unidade Coronariana
T: 3037-2714

Consentimento Informado do Paciente

TÍTULO DO ESTUDO:

**"AVALIAÇÃO DO BLOQUEIO DA ATIVIDADE PLAQUETÁRIA NOS
PACIENTES INTERNADOS NA UC DO INC E SUA POSSÍVEL CORRELAÇÃO
COM DESFECHOS CLÍNICOS"**

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Maximiliano Freire Dutra

INSTITUIÇÕES: Instituto Nacional de Cardiologia

Nome do Paciente: _____

Prontuário: _____

Registro: _____

1 - Declaração Introdutória:

O Infarto do Coração é uma das maiores causas de morte no Brasil e no mundo. Reconhecer rapidamente se o remédio que você está tomando pode não estar funcionando muito bem nesta situação de doença pode melhorar o seu tratamento e diminuir as suas complicações.

Os remédios que são oferecidos para o tratamento, nem sempre tem o efeito que se espera.

Atualmente, nenhum exame é feito ou recomendado para saber se eles estão realmente funcionando bem.

Este estudo será feito para avaliar se, com um tipo de exame de sangue, possamos dizer se os remédios estão fazendo o efeito desejado.

2 - Descrição do estudo:

É um estudo com início programado para o dia 1 de Janeiro de 2015 e término no dia 31 de Julho de 2016, onde os pacientes internados com diagnóstico de Dor no Peito ou Infarto do Coração, na Unidade Coronariana (UC) do Instituto Nacional de Cardiologia (INC) serão convidados a participar.

Esse estudo irá avaliar o funcionamento das medicações que utilizamos atualmente para o tratamento destas doenças.

Para isso será colhido um volume extra de sangue de apenas 5ml, a partir da mesma punção do braço realizada para coleta de exames de rotina, durante a chegada e na alta da UC e também, durante seu acompanhamento no ambulatório aos três, seis e doze meses, contados a partir da sua internação.

3 - Riscos e Incômodos:

As coletas de sangue serão feitas concomitantemente com as retiradas de sangue para os exames laboratoriais de rotina para o acompanhamento da sua doença, não aumentando o risco para o paciente.

Suas complicações, apesar de raras, que podem ocorrer são: "inchaço", sangramento, vermelhidão e infecção no local da espetada da agulha.

4 - TELEFONES PARA CONTATO

SE A QUALQUER MOMENTO VOCÊ TIVER DÚVIDAS SOBRE O ESTUDO VOCÊ PODE CONTATAR OS SEGUINTE MÉDICOS OU O CENTRO DE ESTUDOS:

- DR. MAXIMILIANO DUTRA – (21) 3037-2740 / 97123-8025 E-MAIL: MFDUTRA@GLOBO.COM
- ANA AMARAL FERREIRA DUTRA – (21) 3037-2170 / 99142-1044 E-MAIL: AAFERREIRA02@GMAIL.COM
- CENTRO DE ENSINO E PESQUISA (CEP): (21) 3037-2307 E-MAIL: CEPINCLARANJEIRAS@GMAIL.COM.

5 -PARTICIPAÇÃO VOLUNTÁRIA:

SUA PARTICIPAÇÃO NESTE ESTUDO É VOLUNTÁRIA E SEM NENHUM CUSTO PARA VOCÊ OU SUA FAMÍLIA. VOCÊ PODE SE RECUSAR A PARTICIPAR OU PODE DESCONTINUAR SUA PARTICIPAÇÃO A QUALQUER MOMENTO SEM A NECESSIDADE DE DAR QUALQUER JUSTIFICATIVA.

BASTA FAZER UM PEDIDO POR ESCRITO E ASSINADO POR VOCE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL.

6 - Direitos do paciente:

- I. Acesso, de graça, às informações do seu sangue;
- II. Não será falado o seu nome, ou de qualquer paciente participante, em qualquer forma de divulgação das informações ou resultados do estudo;
- III. Escolher as pessoas que poderão ter acesso a sua informação, em caso de morte ou condição incapacitante;
- IV. É garantida a liberdade da retirada deste consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição;

Eu discuti com o Dr. Maximiliano Freire Dutra e/ou sua equipe sobre minha decisão em participar nesse estudo.

Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de segredo e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso ao tratamento hospitalar quando necessário.

Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

DECLARO, AINDA QUE RECEBI UM CÓPIA DESTE TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO.

NOME DO PACIENTE: _____

(OU REPRESENTANTE LEGAL, NA IMPOSSIBILIDADE DE ASSINATURA).

ASSINATURA: _____ DATA: _____

NOME DA TESTEMUNHA: _____

ASSINATURA: _____ DATA: _____

NOME DO MÉDICO (INVESTIGADOR): _____

ASSINATURA: _____ DATA: _____

ANEXOS

ANEXO A – ESCORE DE RISCO TIMI

Anexo 1 – Escore de risco TIMI⁹

Histórico	Pontos	Escore de risco	Mortalidade Intra-hospitalar (%)
Idade ≥ 75 anos	3	0	0,7
65-74 anos	2	1	0,3
DM ou HAS ou Angina	1	2	1,9
Exame Clínico		3	3,9
PAS < 100 mmHg	3	4	6,5
FC > 100 bpm	2	5	11,6
Killip II-IV	2	6	14,7
Peso < 67 Kg	1	7	21,5
Apresentação clínica		8	24,4
Elevação de ST na parede anterior ou bloqueio de ramo esquerdo	1	> 8	31,7
Tempo de apresentação > 4h	1		

ANEXO B – ESCORE DE RISCO DE GRACE

Risk Calculator for 6-Month Postdischarge Mortality After Hospitalization for Acute Coronary Syndrome					
Record the points for each variable at the bottom left and sum the points to calculate the total risk score. Find the total score on the x-axis of the nomogram plot. The corresponding probability on the y-axis is the estimated probability of all-cause mortality from hospital discharge to 6 months.					
Medical History		Findings at Initial Hospital Presentation		Findings During Hospitalization	
① Age in Years Points ≤29 0 30–39 0 40–49 18 50–59 36 60–69 55 70–79 73 80–89 91 ≥90 100 ② History of Congestive Heart Failure 24 ③ History of Myocardial Infarction 12	④ Resting Heart Rate, beats/min Points ≤49.9 0 50–69.9 3 70–89.9 9 90–109.9 14 110–149.9 23 150–199.9 35 ≥200 43 ⑤ Systolic Blood Pressure, mm Hg ≤79.9 24 80–99.9 22 100–119.9 18 120–139.9 14 140–159.9 10 160–199.9 4 ≥200 0 ⑥ ST-Segment Depression 11	⑦ Initial Serum Creatinine, mg/dL Points 0–0.39 1 0.4–0.79 3 0.8–1.19 5 1.2–1.59 7 1.6–1.99 9 2–3.99 15 ≥4 20 ⑧ Elevated Cardiac Enzymes 15 ⑨ No In-Hospital Percutaneous Coronary Intervention 14			
Points ① _____ ② _____ ③ _____ ④ _____ ⑤ _____ ⑥ _____ ⑦ _____ ⑧ _____ ⑨ _____ Total Risk Score _____ (Sum of Points) Mortality Risk _____ (From Plot)		Predicted All-Cause Mortality From Hospital Discharge to 6 Months			

ANEXO C: ESCORE DE RISCO DE CRUSADE

Algorithm Used To Determine the Risk Score of CRUSADE In-hospital Major Bleeding

Predictor	Range	Score
Baseline HCT (%)	<31	9
	31–33.9	7
	34–36.9	3
	37–39.9	2
	≥40	0
Creatinine clearance * (mL/min)	≤15	39
	>15–30	35
	>30–60	28
	>60–90	17
	>90–120	7
	>120	0
Heart rate (bpm)	≤70	0
	71–80	1
	81–90	3
	91–100	6
	101–110	8
	111–120	10
	≥121	11
Sex	Male	0
	Female	8
Signs of CHF at presentation	No	0
	Yes	7
Prior vascular disease †	No	0
	Yes	6
Diabetes mellitus	No	0
	Yes	6
Systolic blood pressure (mm Hg)	≤90	10
	91–100	8
	101–120	5
	121–180	1
	181–200	3
	≥201	5

* Creatinine clearance was estimated using the Cockcroft-Gault formula.

† Prior vascular disease was defined as history of peripheral artery disease or prior stroke.

CHF, congestive heart failure; HCT, hematocrit.

Conhecendo a Amostra Biológica

Consideram-se material biológico (amostra): líquidos, secreções, excreções e fragmentos de tecidos obtidos do corpo humano, que possam ser analisados, sendo o sangue o mais utilizado.

Do ponto de vista da sua constituição, o sangue é considerado um sistema complexo e relativamente constante, constituídos de elementos sólidos (células sanguíneas), substâncias líquidas (soro/plasma) e elementos gasosos (O_2 e CO_2). Para obtê-lo, o procedimento é conhecido como punção venosa, venipunção ou flebotomia.

Embora não seja preciso conhecer todos os detalhes sobre os procedimentos analíticos dos teste laboratoriais, é essencial conhecer o tipo de amostra necessária para cada teste:

Bioquímica, Hormônios e Imunologia - utiliza-se soro ou plasma com heparina;

Hemograma e Grupo Sanguíneo - utiliza-se sangue total com EDTA;

Glicemia - utiliza-se plasma com fluoreto de sódio e EDTA;

Coagulação - utiliza-se plasma com citrato de sódio.

É importante também conhecer as diferenças e o modo de obtenção de cada tipo de amostra:

1- Sangue total: é a amostra não centrifugada obtida em tubo com anticoagulante (substância que inibe o processo de coagulação) e que possui características e concentrações semelhantes às do sangue *in vivo*.



Fig. 1

2 - Soro: é o sobrenadante obtido após a centrifugação de uma amostra de sangue coagulada (formação do coágulo pelas proteínas, por fatores de coagulação e por plaquetas). Por isso, as amostras de soro são as ausentes dos fatores de coagulação e de alguns constituintes que foram consumidos no processo de formação do coágulo. Atualmente em tubos de plástico, as paredes internas são revestidas com um ativador de coagulação (substância que ativa o processo de coagulação), acelerando a formação do coágulo.

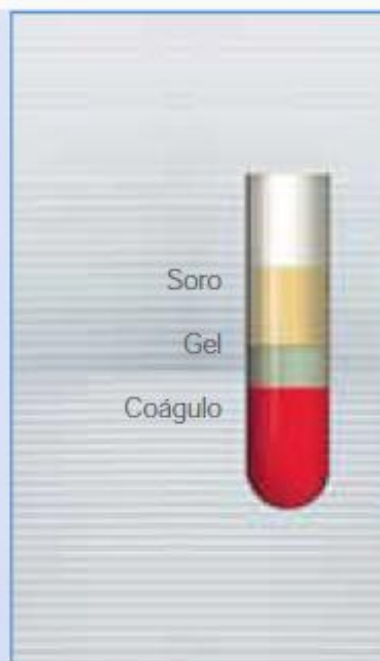
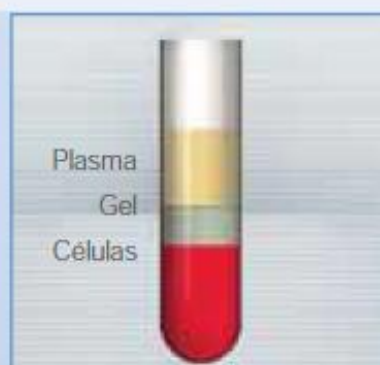


Fig. 2

3 - Plasma: é o sobrenadante obtido após a centrifugação de uma amostra de sangue colhida em tubo contendo anticoagulante. A amostra possui todos os fatores de coagulação, já que o processo de formação do coágulo foi inibido pelo anticoagulante.



Fatores de interferências pré-analíticas nos resultados de exames laboratoriais

Sabemos que um processo laboratorial constitui-se de três fases: pré-analítica, analítica e pós-analítica. Entretanto, nenhuma fase é mais importante do que a fase pré-analítica. É nesta fase que o paciente é atendido, preparado (orientado), a amostra é colhida e é realizado o transporte e triagem de amostra. Por isso, essa é a fase que irá refletir no resultado do exame laboratorial e no grau de satisfação do cliente.

Porém, é nesta fase também que podem ocorrer inúmeras variações que irão prejudicar a qualidade das amostras e, conseqüentemente, o resultado final dos exames laboratoriais.

Por isso, é extremamente importante que os profissionais envolvidos no procedimento de coleta tenham conhecimento dessas variáveis e da forma como eliminá-las.

-  **Idade:** pode alterar alguns metabólitos no sangue e na urina devido a diversos fatores: massa corporal, conteúdo hídrico e maturidade de órgãos e sistemas. A contagem de hemoglobina, por exemplo, é mais elevada em recém-nascidos, devido à degradação dos eritrócitos provocada pelo aumento de oxigênio arterial, quando comparada com adultos.
-  **Gênero:** assim como os padrões hormonais específicos ao gênero, as diferenças entre eles também podem ser fundamentadas na bioquímica e na hematologia. A atividade ou a concentração sérica dependem da massa muscular, que geralmente é mais pronunciada nos homens.
-  **Cronobiológica:** o ciclo de variações cronobiológicas pode ser diário, mensal, sazonal e anual. Estas variações devem ser analisadas de forma criteriosa. A concentração de potássio, por exemplo, é menor à tarde do que pela manhã, assim como a concentração de cortisol aumenta no decorrer do dia e diminui à noite. Alterações hormonais devido ao ciclo menstrual também podem acompanhar alteração de outras substâncias (ex.: aumento de aldosterona e



Fig. 4: Diferentes níveis de lipemia

➤ **Jejum:** é um dos pontos mais discutidos e o que gera o maior número de erros no laboratório, decorrentes tanto da falta de informação prestada ao paciente como também por conta a não-adesão dos mesmos às informações prestadas pelos profissionais do laboratório. Os estados

pós-prandiais normalmente causam turbidez ao soro (Fig. 4), o que pode interferir em algumas metodologias e concentrações de substâncias (ex.: amostras lipêmicas interferem em exames por metodologias colorimétricas ou turbidimétricas, em dosagens de proteínas, glicose, etc.). A mudança da concentração de substâncias também pode ser induzida por longos períodos de jejum (ex.: diminuição de T4 e T3). Por isso, a abstinência total na ingestão de alimentos em geral e a ingestão mínima de água durante o período de 12 horas podem ser recomendadas como procedimento padrão. Entretanto, cada instituição estabelece os intervalos de jejum de acordo com as técnicas utilizadas.

➤ **Repouso:** a atividade física pode alterar temporariamente alguns componentes sanguíneos, principalmente relacionados à química clínica do paciente. Algumas variações de concentração de substâncias são decorrentes da quantidade de líquidos e substâncias filtráveis transferida entre os compartimentos intravascular e intersticial, da quantidade perdida através do suor (que altera as concentrações eletrolíticas) e das variações das concentrações hormonais, que podem alterar sucessivamente a contagem de leucócitos, bem como a concentração de glicose. Esforço físico e administrações intramusculares podem aumentar a atividade de enzimas, principalmente a creatinoquinase (CK), pelo aumento da liberação celular, que pode persistir por até 24 horas após a realização de exercícios. Dosagens de prolactina devem ser realizadas com atenção, sendo necessário repouso com mínimo esforço por cerca de 30 minutos (dependendo da técnica utilizada).

➤ **Ingestão de medicamentos:** nenhum medicamento é inerte ao organismo, e por isso pode causar variações nos resultados de exames, seja pelo efeito fisiológico do próprio organismo (ex.: indução e/ou inibição enzimática), seja pela interferência analítica *in vitro*. **Todo medicamento, seja de consumo diário ou não, deve ser anotado na ficha do paciente.**

- **Álcool e fumo:** o consumo de álcool, mesmo que esporadicamente, pode causar alterações nas concentrações de glicose, lactato e triglicérides. O fumo leva a inúmeras variações nas concentrações de substâncias, como aumento de aldosterona, cortisol e no número de leucócitos.
- **Estado emocional:** normalmente, os paciente chegam ao laboratório alterados emocionalmente, principalmente em estado de estresse. Este fator pode dificultar a coleta, devido à vasoconstrição venosa, e também causar alterações em alguns exames, principalmente no hemograma e nas dosagens hormonais.
- **Temperatura:** estar atento ao aspecto do paciente é importante, devendo-se anotar na ficha dele se apresenta febre. Diversas alterações podem ocorrer em pacientes neste estado (ex.: elevação em VHS, alterações em hemogramas, proteínas de fase aguda, etc.).
- **Garroteamento:** o torniquete pode ser utilizado como uma ferramenta pelo flebomista, para facilitar o acesso venoso, e não deve exceder mais de 1 minuto. O prolongamento no tempo de uso do torniquete pode levar a alterações em concentrações de substâncias (principalmente potássio) e hemocontração, com alteração nas plaquetas, e, conseqüentemente, em testes de coagulação (para estes, se possível, não utilizar torniquete).
- **Infusão intravenosa:** evitar coletas em uma veia próxima ao local que esteja recebendo infusão intravenosa. Em relação à infusão de fármacos, é importante se lembrar de que a coleta de sangue deve ser realizada sempre em local distante da instalação do cateter, preferencialmente, no outro braço. Mesmo realizando a coleta no outro braço, se possível, deve-se aguardar pelo menos uma hora após o final da infusão para a realização da coleta. Caso não haja outra alternativa senão a veia que está recebendo a infusão, puncionar abaixo do local da infusão e desprezar uma quantidade de sangue antes de realizar a coleta. Anotar na ficha do paciente a substância que está sendo administrada. Solicitamos, que este procedimento deve ser estabelecido por cada instituição.

➤ **Hemólise:** o aspecto avermelhado do soro/plasma é um indicador de hemólise devido à ruptura dos eritrócitos e consequente liberação de hemoglobina (Fig. 5). Entretanto, este processo pode não ser visível a olho nu, dependendo da concentração de hemoglobina liberada. Variações são encontradas em amostra hemolisada (ex.: aumento nas dosagens de CK, LDH, ferro, potássio, falsa diminuição na contagem de eritrócitos, entre outros). Porém nem sempre a hemólise é acompanhada pela liberação de hemoglobina, sendo difícil sua visualização a olho nu. Interferências também podem ocorrer na lise de plaquetas e granulócitos.



Fig. 5: Diferentes níveis de hemólise

➤ **Transporte e armazenamento:** normalmente, o tempo de transferência após a coleta até a triagem é curto quando o laboratório está próximo ou na própria área técnica, não representando problemas. Porém, muitas vezes, as amostras são transportadas para um local distante. Se isso for necessário, todo o cuidado deve ser tomado para não alterar a integridade e a composição das amostras. A centrifugação deve ser realizada preferencialmente antes do transporte, o mais rápido possível (não exceder 1 hora). Para uso de sangue total, realizar o esfregaço sanguíneo em até 2 horas após a coleta. O uso de gel separador é uma forma de reduzir a interferência do contato das células com o soro/plasma durante o transporte. Entretanto, nunca se deve recentrifugar amostras com gel separador. Evitar movimentos bruscos (devido o risco de hemólise), evitar o contato com a luz e o ar (fotossensibilidade e risco de evaporação) e manter o tubo na posição vertical são itens essenciais durante o transporte. Vários analitos são preservados por mais tempo quando armazenados em refrigerador, porém, amostras de sangue total são mais instáveis neste aspecto.

Procedimento para Coleta de Sangue à Vácuo

As recomendações sobre a coleta de sangue à vácuo contidas neste Guia baseiam-se na norma H3-A6 (*Procedures for the Collection of Diagnostic Blood Specimens by Venipuncture*) da CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute), instituição reconhecida mundialmente (anteriormente denominada NCCLS), que desenvolve padrões e diretrizes para a comunidade clínica médica.

1 – Apresentação e identificação do paciente: o flebotomista deve se apresentar e conversar com o paciente, tranquilizá-lo e ganhar a confiança dele. Verificar os dados do paciente conforme o descrito no formulário de exames e questionar as informações, como dieta, confirmação do jejum, ingestão de medicamentos, alergia a látex, etc.

2 – Escolha do local da punção: a regra básica para um punção bem-sucedida é examinar cuidadosamente, a fim de encontrar o local ideal para a punção.

Escolher uma região para punção envolve algumas considerações:

- Não selecionar um local do braço no mesmo lado de uma mastectomia ou amputação;
- Não selecionar um local em que o paciente foi submetido a infusão intravenosa;
- Não selecionar um local com hematomas, edema, contusão ou com múltiplas punções.

O Flebotomista dever ter em mente: "nunca aplicar tapinhas no lugar a ser punccionado", pois este procedimento aumenta o risco de hemólise e pode provocar desprendimento de placas de gordura (aterosclerose) da veia do paciente, o que poderá causar uma isquemia (interrupção do



Fig. 6: Dorso das mãos



Fig. 7: Dorso dos pés
(Após autorização médica)



Fig. 8: Região do braço

Antes da realização da punção, pode-se fazer um garroteamento prévio, a fim de facilitar a escolha do melhor vaso sanguíneo, e posteriormente fazer a escolha do material adequado de acordo com o local que será punccionado, evitando-se, assim, um garroteamento de mais de 1 minuto.

Caso apresente dificuldade para encontrar o acesso venoso, recomenda-se a utilização de uma bolsa de água quente por aproximadamente 5 minutos sobre o local da punção. Em casos extremos, acomodar o paciente deitado com o braço ao lado do corpo e garrotear com um esfigmomanômetro (em P.A. média) por um minuto.

Embora qualquer veia dos membros superiores possa ser punccionada, as veias do dorso das mãos (Fig. 6) e do dorso dos pés. (Fig. 7) Também podem ser opções, quando necessário. Sendo que para punccionar MMII (membros inferiores), é necessário a autorização médica, devido potenciais riscos de complicações como: flebites, trombozes ou necrose tissular. Entretanto, as veias da região do braço (Fig. 8) costumam ser as melhores opções, priorizando-se as veias cefálica e mediana cubital, evitando a veia basílica, pois esta se encontra muito próxima ao nervo mediano e à artéria braquial.



3 – Preparo do material: todo o material deve estar devidamente separado e identificado (Fig. 9) antes do início do procedimento de venipunção, mostrando ao paciente que os produtos são descartáveis.

- **Tubos à vácuo:** tubos estéreis, produzidos em plástico (PET) para garantir a biossegurança, com vácuo predefinido e marca de preenchimento, de forma a garantir a exata proporção de sangue/aditivo (hemodiluição). Escolher um tubo com volume de aspiração de acordo com o calibre da veia do paciente;
- **Etiquetas para identificação:** etiquetar os tubos antes do procedimento de coleta. Neste momento, deve-se confirmar as informações contidas na etiqueta com as contidas no formulário de exames;
- **Luvas de procedimento:** utilizar luvas em todo procedimento de coleta. Tomar cuidado, pois algumas pessoas apresentam reações alérgicas ao látex;
- **Antisséptico:** Álcool etílico ou isopropílico na concentração de 70%;
- **Gaze ou algodão;**
- **Adaptadores e agulhas:** compatíveis com os tubos para coleta de sangue e com o tipo de veia do paciente. Por esta razão, é importante fazer a verificação das veias do paciente antes da escolha do material;
- **Torniquete:** isento de látex e de preferência com trava e regulagem de tensão;
- **Bandagem ou esparadrapo:** para o estancamento;
- **Recipientes para descarte:** resistentes, de acordo com o padrão OSHA (Occupational Safety and Health Administration).

4 – Ordem de Coleta de Sangue: é uma sequência sugerida pela CLSI quando se tem a necessidade de fazer a coleta de diversas amostras de um mesmo paciente, a fim de reduzir a contaminação cruzada dos aditivos.

Ordem de Coleta Preconizada pela CLSI (H3-A6) Clinical and Laboratory Standards Institute



Hemocultura ou Tubo sem aditivo*



Tubo para Coagulação (citrato)



Tubo para Sorologia



Tubo para Heparina



Tubo para Hematologia (EDTA K2 ou EDTA K3)



Tubo para Glicemia (fluoreto de sódio)

*** Coletar antes do tubo de coagulação em caso de testes específicos. Para testes de rotina como TP e TTPA, segundo o CLSI não há interferência da tromboplastina tecidual, podendo iniciar a coleta com tubo de coagulação. (citrato)**

Caso seja realizado algum teste específico de coagulação (ex.: dosagem de fatores da coagulação) a CLSI recomenda utilizar um tubo sem aditivo antes do tubo de coagulação, de forma a evitar a influência da tromboplastina tecidual liberada no momento da punção no resultado das análises. Os tubos de glicemia devem ser colhidos por último, a fim de minimizar o tempo entre a coleta e a centrifugação.

No caso de a coleta ser realizada com escalpe, um tubo de descarte (tubo sem aditivo) deve ser utilizado primeiramente, já que o ar contido no interior do tubo vinílico impede que a amostra no primeiro tubo de coleta atinja a marca de preenchimento necessária para a correta hemodiluição. Esta é outra situação em que o tubo de coagulação não deve ser o primeiro tubo da sequência.

5 - Higienização das mãos: as mãos devem ser higienizadas antes e ao término de cada procedimento de coleta (Figs. 10, 11, 12).



Fig. 10: Palma das mãos



Fig. 11: Dorso das mãos e região entre os dedos



Fig. 12 Região das unhas



Fig. 13: Colocação das luvas

6 – Luvas: as luvas devem ser utilizadas em todo procedimento de punção venosa. Devem ficar bem colocadas para que o flebotomista tenha sensibilidade durante o procedimento de coleta, além de ser uma barreira de proteção. (Fig. 13)



Fig. 14: Movimentos circulares (do centro para a periferia)

7 – Antissepsia: realizar a antissepsia no local da punção com movimentos circulares do centro para a periferia (caracol – Fig. 14).

Depois de realizada a antissepsia, aguardar o tempo necessário para ação do antisséptico. Isso evitará a sensação de ardor durante a penetração da agulha e o risco de hemólise da amostra. **Depois de realizada a antissepsia, o flebotomista nunca deve assoprar, abanar ou tocar novamente a região.**

Para hemoculturas, a atenção deve ser maior, levando em consideração que as tampas dos frascos também devem estar assépticas e desinfetadas de acordo com as instruções do fabricante.

ANEXO E – INSCRIÇÃO DO APARELHO MULTIPLATE NA ANVISA

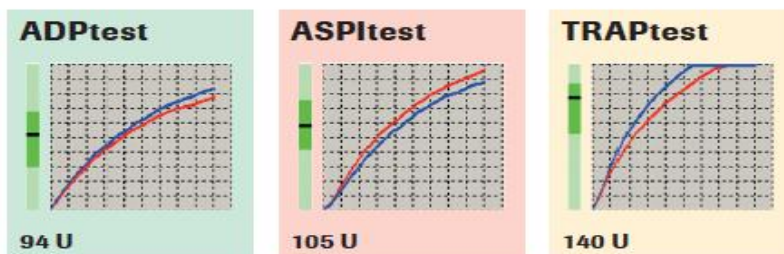
Detalhe do Produto: **MULTIPLATE ANALYSER**

--- -- INICIO TABELA PRINCIPAL - -- ---		
Nome da Empresa:	ROCHE DIAGNÓSTICA BRASIL LTDA	
CNPJ:	30.280.358/0001-86	Autorização:
Produto:	MULTIPLATE ANALYSER	
Modelo Produto Médico:	Multiplate Analyser	
Registro:	10287411001	
Processo:	25351.504459/2012-10	
Origem do Produto	FABRICANTE : ROCHE DIAGNOSTICS - GMBH - ALEMANHA DISTRIBUIDOR : ROCHE DIAGNOSTICS - GMBH - ALEMANHA	
Vencimento do Registro:	08/04/2018	
--- -- FIM TABELA PRINCIPAL - -- ---		

ANEXO F – GRÁFICOS PARA ANÁLISE DE RESULTADOS DO MULTIPLATE

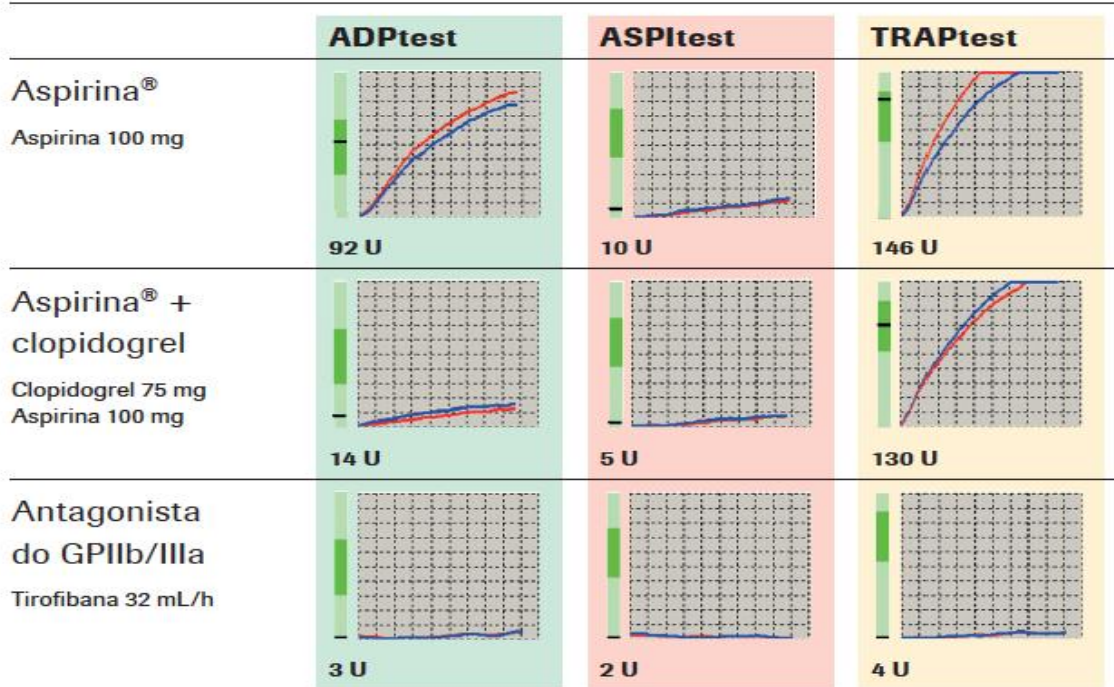
Exemplos típicos de resultados de testes

Indivíduo
saudável
sem inibição
plaquetária

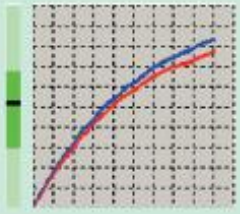
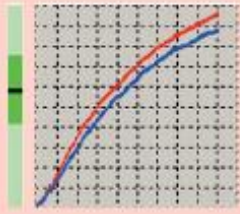
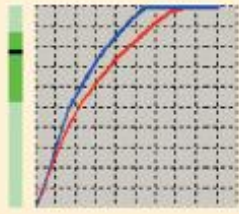
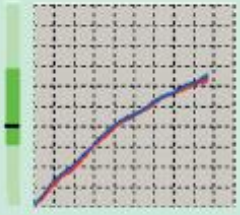
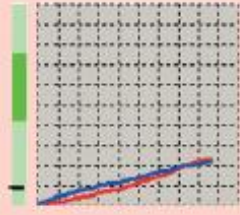
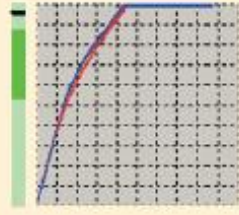


Medicação

Paciente com Resposta Normal

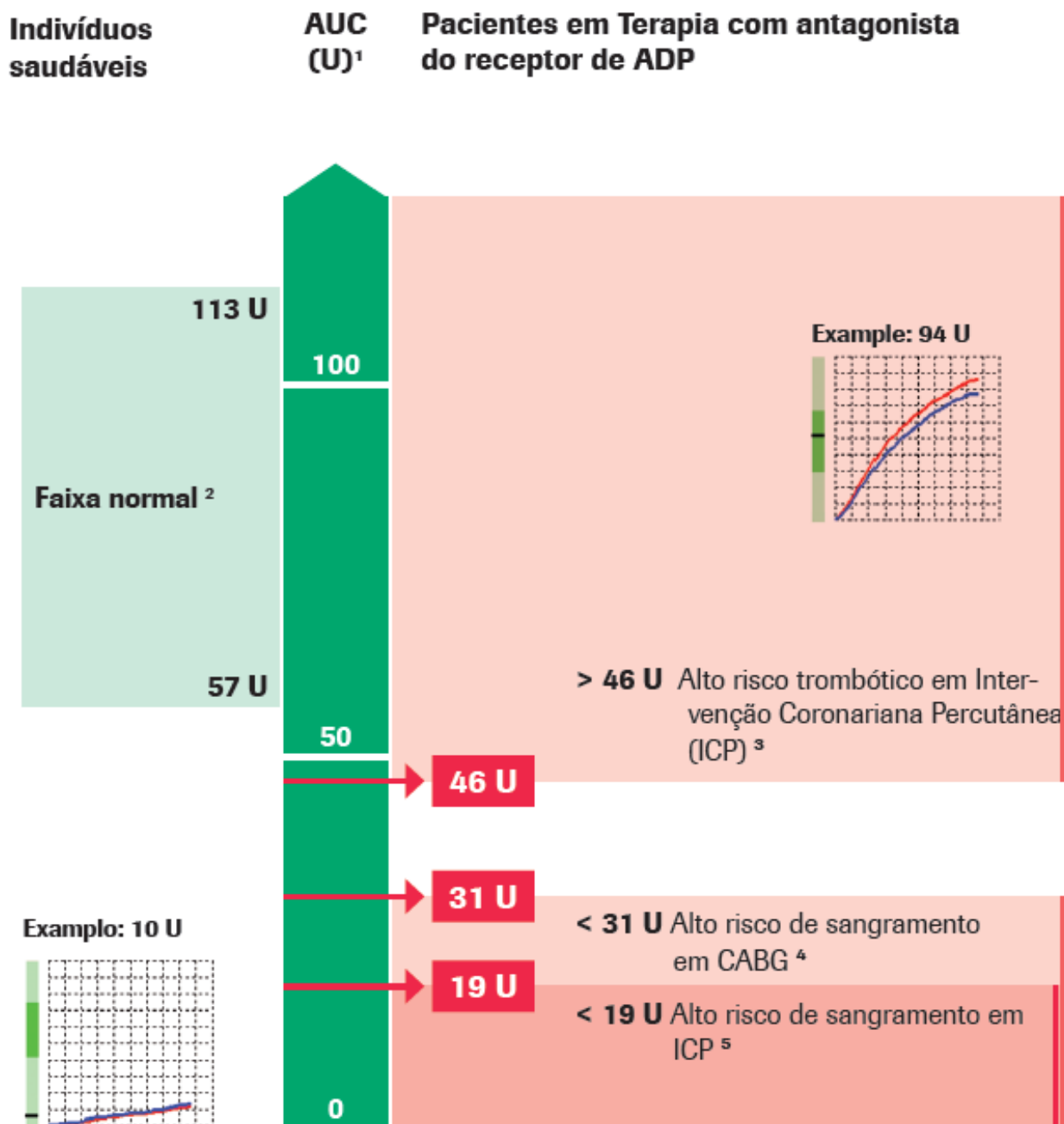


AUC Multiplate: 1U = 10 AU*min

Resposta fraca			Comentários
ADPtest	ASPItest	TRAPtest	
 94 U	 105 U	 140 U	Resposta fraca à Aspirina®
 69 U	 20 U	 166 U	Resposta fraca ao Clopidogrel

Valores de *cut-off* para o ADPtest

Os valores de *cut-off* foram estabelecidos em amostras de sangue com hirudina



1. AUC Multiplate: 1U = 10 AU*min

2. Bula do ADPtest (06673686001V2), 2012, Roche Diagnostics GmbH.

3. Sibbing, D., et al., Platelet reactivity after clopidogrel treatment assessed with point-of-care analysis and early drug-eluting stent thrombosis. J Am Coll Cardiol, 2009. 53(10): p. 849-856.

57 U - 113 U**Faixa Normal (doadores de sangue saudáveis)²**

Valores esperados (5º ao 95º percentil) foram estabelecidos em um estudo com 53 doadores saudáveis que não haviam ingerido ácido acetilsalicílico ou clopidogrel nos 10 dias anteriores ao teste.

> 46 U**Alto risco trombótico em ICP³ – Alta reatividade plaquetária**

Em um estudo com 1.608 pacientes com DAC submetidos à intervenção coronariana percutânea (ICP) com implante de stent farmacológico, pacientes com resposta fraca apresentaram um aumento de 9,4 vezes no risco de Trombose no Stent (TS) definitiva no período de 30 dias em comparação a pacientes com resposta normal, (2,2% versus 0,2%; razão de probabilidade [IP]: 9,4; intervalo de confiança de 95% [IC]: 3,1 a 28,4; $p < 0,0001$)

< 31 U**Alto Risco de Sangramento em CABG⁴**

Pacientes submetidos à cirurgia cardíaca (CABG) com função plaquetária comprometida após descontinuação de terapia antiplaquetária dupla têm um aumento de 3,7 vezes no risco de sangramento importante e de 2,5 vezes no risco de necessidade de transfusão plaquetária.

< 19 U**Alto Risco de Sangramento em ICP⁵**

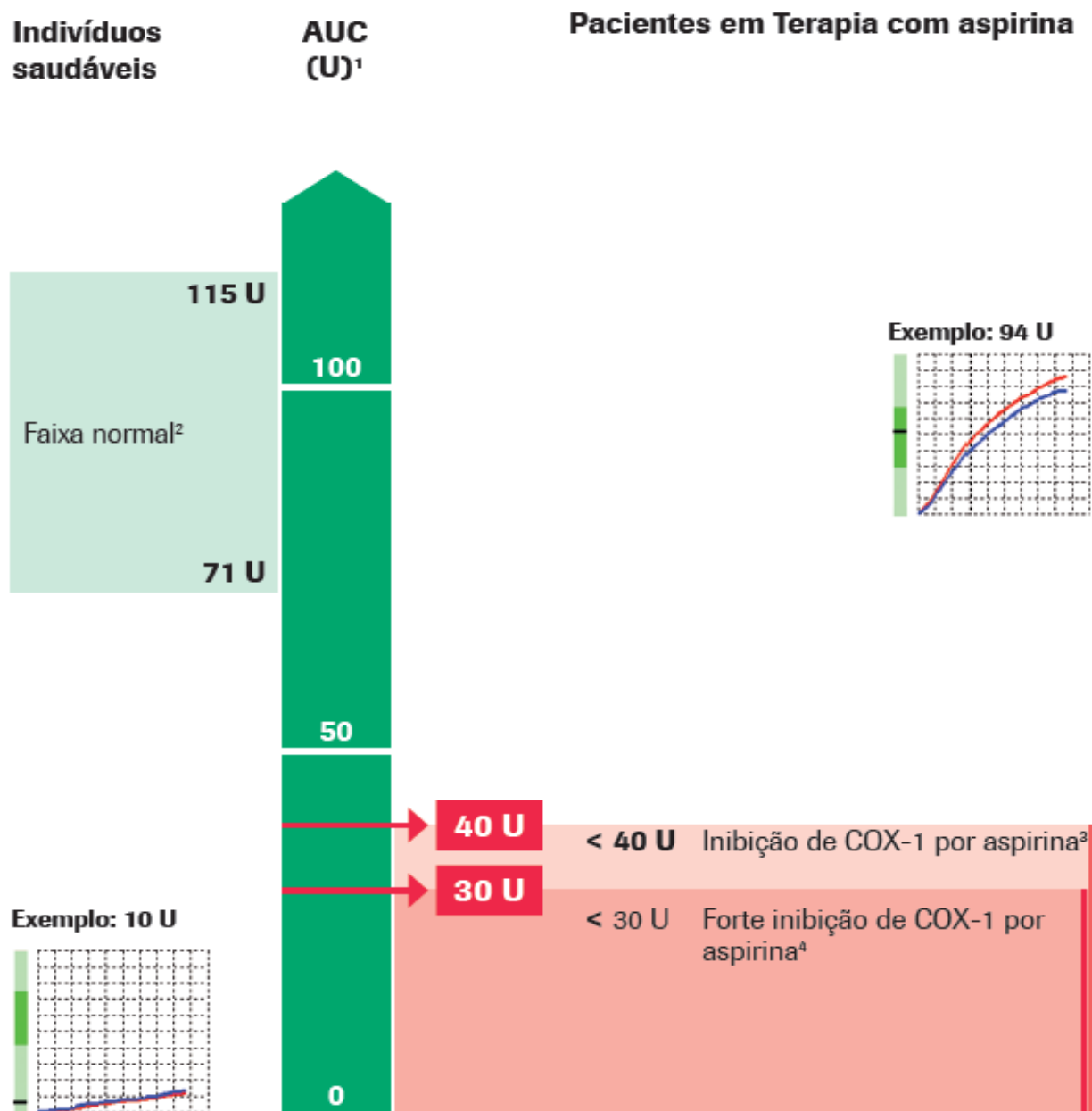
Em um estudo com 2.533 pacientes com DAC agendados para ICP com stent farmacológico, os pacientes receberam uma pré-carga de 600 mg de clopidogrel e subsequentemente foram testados com o ADPtest Multiplate para avaliar a resposta ao clopidogrel. A incidência de sangramento grave foi 2,6 vezes mais alta nos respondedores ao clopidogrel ($n = 975$) em comparação a outros pacientes ($n = 1.558$) [21 (2,2%) vs. 13(0,8%); IP 2,6, IC 95% 1,3 – 5,2; $p = 0,005$]. Os valores de *cut-off* baixo para avaliar risco de sangramento em ICP em comparação ao CABG podem ser explicados pelo ICP ser menos invasivo e, conseqüentemente, possuir menor dependência de função plaquetária.

4. Ranucci, M., et al., Multiple electrode whole-blood aggregometry and bleeding in cardiac surgery patients receiving thienopyridines. *Ann Thorac Surg*, 2011. 91(1): p. 123-129.

5. Sibbing, D., et al., Antiplatelet effects of clopidogrel and bleeding in patients undergoing coronary stent placement. *J Thromb Haemost*, 2010. 8(2): p. 250-256.

Valores de *cut-off* para o ASPItest

Os valores de *cut-off* foram estabelecidos em amostras de sangue com hirudina..



1. AUC Multiplate: 1U = 10 AU*min

2. Bula do ASPItest (06673821001V2), 2012, Roche Diagnostics GmbH.

3. Al-Azzam, S.I., et al., The prevalence and factors associated with aspirin resistance in patients premedicated with aspirin. *Acta Cardiol*, 2012. 67(4): p. 445-448.

71 U - 115 U

Faixa normal (doadores de sangue saudáveis)²

Os valores esperados foram estabelecidos em um estudo com 50 doadores saudáveis que não haviam ingerido ácido acetil-salicílico ou clopidogrel nos 10 dias anteriores ao teste

< 40 U

Inibição de COX-1 por aspirina³

Estudo realizado com 418 pacientes em terapia com aspirina. A resistência à aspirina está associada ao sexo feminino e ao diabetes.

< 30 U

Forte inibição de COX-1 por aspirina⁴

O corte para resposta/não resposta à aspirina foi avaliado em um estudo incluindo 76 pacientes em tratamento com aspirina.

4. von Pape, K-W., et al., [Control of aspirin effect in chronic cardiovascular patients using two whole blood platelet function assays. PFA-100 and Multiplate]. *Hamostaseologie*, 2007. 27(3): p. 155-60; quiz 161-2.

