



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
FACULDADE DE MEDICINA  
INSTITUTO DO CORAÇÃO EDSON SAAD**

**Vinícius de Franceschi dos Santos**

**INJÚRIA DO MIOCÁRDIO APÓS ANGIOPLASTIA ELETIVA  
E SUA RELAÇÃO COM A RESISTÊNCIA AOS  
ANTIAGREGANTES, CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS,  
LABORATORIAIS E ANGIOGRÁFICAS**

**RIO DE JANEIRO**

**2015**

**Vinicius de Franceschi dos Santos**

**INJÚRIA DO MIOCÁRDIO APÓS ANGIOPLASTIA ELETIVA  
E SUA RELAÇÃO COM A RESISTÊNCIA AOS  
ANTIAGREGANTES, CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS,  
LABORATORIAIS E ANGIOGRÁFICAS**

Qualificação de Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Medicina (Cardiologia) do Departamento de Cardiologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários a obtenção do Título de Mestre em Cardiologia

**ORIENTADORES:**

Prof.Dr. Ronaldo de Souza Leão Lima

Fabício Braga

**RIO DE JANEIRO**

**2015**

ii

# FICHA CATALOGRÁFICA

**Vinicius de Franceschi dos Santos**

**INJÚRIA DO MIOCÁRDIO APÓS ANGIOPLASTIA ELETIVA E SUA RELAÇÃO  
COM A RESISTÊNCIA AOS ANTIAGREGANTES, CARACTERÍSTICAS  
CLÍNICAS, LABORATORIAIS E ANGIOGRÁFICAS**

Qualificação de Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Medicina (Cardiologia) do Departamento de Cardiologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários a obtenção do Título de Mestre em Cardiologia

Aprovada em \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2015.

---

Prof.Dra. Gláucia Maria Moraes de Oliveira

---

Prof.Dr. Esmeralci Ferreira

---

Prof.Dr. Fernando Dias Rangel

**RIO DE JANEIRO**

**2015**

## **Dedicatória**

**Dedico esta dissertação à minha família.**

**Primeiramente, à minha esposa Juliana, e à minha filha Giovanna.**

**Por elas, usei de todas as minhas forças para tentar alcançar a excelência. Não aceitaria nada aquém disso, pelo enorme sacrifício que foi passar horas distante delas.**

**À Juliana, toda minha admiração e reconhecimento, por ter sido uma esposa e mãe maravilhosas, que me apoia, mesmo nas tarefas mais difíceis, ainda que perdendo um tempo precioso juntos. Mais uma etapa cumprida, e, cada vez mais a certeza que quero passar o resto da vida contigo.**

**À Giovanna, meu amor eterno, mesmo sem saber você me deu forças para chegar até aqui, seja por engatinhar até a mesa de computador do papai, seja por um sorriso, seja por um abraço, ou simplesmente por dormir no colo da mamãe e vir dar boa noite.**

**Aos meus pais, ao final de mais uma etapa cumprida, a certeza de que o amor, a educação e os bons exemplos que vocês me deram, fizeram toda a diferença.**

## **Agradecimentos**

**Aos amigos e familiares, que, próximos ou distantes, me deram forças para chegar ao fim deste ciclo.**

**Aos colegas do Serviço de Cardiologia da Casa de Saúde São José, cada um de certa forma, tem sua contribuição genuína neste trabalho. Em especial, aos médicos da UCO, que, sem nenhuma obrigação, me ajudaram a todo o momento com trocas de plantão e coberturas. Sem vocês teria sido impossível assistir a todas as aulas do mestrado.**

**Agradeço, em especial, aos técnicos de hemodinâmica Vivaldo e Wilson, e à Tereza, que me ajudaram em todo o processo de busca dos laudos de hemodinâmica. Vocês tornaram esta empreitada muito menos difícil.**

**À secretária Mary Ellyn, da CSSJ, ao Mário, secretário da pós graduação da cardiologia, que me ajudaram muito nos trâmites burocráticos.**

**Agradeço muito aos colegas Dr.Rafael Lauria e ao Dr.Rodrigo Guerreiro por terem disponibilizado várias horas de seus dias de trabalho, para me ajudarem. O trabalho de vocês ficará eternizado nas publicações advindas desta dissertação.**

**Aos colegas do mestrado que tornaram minha passagem por esses dois anos uma experiência extremamente agradável, apesar de todas as dificuldades.**

**Aos professores da banca, cada um fez contribuições que, sem dúvida, elevaram a qualidade do presente trabalho.**

**À UFRJ e ao HUCFF, por terem me formado médico, e agora, mestre.**

**Ao Dr.Roberto Hugo, um exemplo de vitalidade e carinho com os pacientes, mesmo neste momento atribulado, confiou em mim e me abriu portas.**

**Ao Dr.Gustavo Gouvêa, que me ajudou muito durante esta caminhada.**

**Ao amigo, Dr.Thiago Pagot, por elevar a qualidade do inglês empregado no *abstract*.**

**Um agradecimento muito especial aos meus orientadores: Prof.Dr.Ronaldo Leão e Fabrício Braga, não chegaria aqui sem a orientação precisa de vocês. Muito obrigado.**

*“... E o futuro é uma astronave  
Que tentamos pilotar  
Não tem tempo nem piedade  
Nem tem hora de chegar  
Sem pedir licença muda nossa vida  
E depois convida a rir ou chorar  
Nessa estrada não nos cabe  
Conhecer ou ver o que virá  
O fim dela ninguém sabe  
Bem ao certo onde vai dar  
Vamos todos numa linda passarela  
De uma aquarela que um dia enfim  
Descolorirá ...”*

Vinícius de Moraes e Toquinho

## RESUMO

**INTRODUÇÃO.** Poucos estudos avaliaram as causas da injúria miocárdica após angioplastia em pacientes com doença arterial coronariana (DAC) estável em uso de dupla antiagregação (DATG). Nesta população, a resistência aos antiagregantes parece ser um fator contribuinte.

**OBJETIVOS.** Comparar a taxa de injúria miocárdica após angioplastia eletiva em pacientes com e sem resistência aos antiagregantes e as características clínicas, laboratoriais e angiográficas relacionadas.

**MÉTODOS.** Coorte histórica com 198 pacientes submetidos à angioplastia coronariana percutânea (ICP) eletiva no período de janeiro de 2007 à janeiro de 2010, em uso de ácido acetilsalicílico (AAS) e clopidogrel há pelo menos 5 dias. Os critérios de exclusão foram: 1) Uso de anticoagulantes ou qualquer outro antiagregante; 2) Hematócrito <30%, e plaquetometria <100000 células/mm<sup>3</sup>; 3) Não ter sido realizada dosagem de troponina basal e no dia posterior ao procedimento. Uma hora após a angioplastia os pacientes eram submetidos à avaliação da agregação plaquetária através da agregometria óptica. Foi definida resistência ao clopidogrel se os valores de agregação basal fossem maiores que 43%. A resistência à aspirina foi determinada por um valor acima de 20%. A definição de injúria miocárdica foi o aumento de troponina cinco vezes acima do percentil 99 do limite superior do valor de referência se o valor basal fosse normal, ou elevação de 20%, se valor basal fosse alterado.

**ANÁLISE ESTATÍSTICA.** Variáveis contínuas foram expressas em média±DP quando apresentaram distribuição normal, e como média e intervalo interquartil quando não apresentaram. O teste de Kolmogorov foi utilizado para verificar a presença de distribuição normal dessas variáveis. A comparação entre elas foi feita através do teste “t” de student para as variáveis paramétricas e do teste de Mann-Whitney para as não-paramétricas. As variáveis categóricas foram expressas em percentual e a comparação entre elas foi feita através do teste do Chi-quadrado ou exato de Fisher. Um modelo de regressão logística contendo o valor da agregação plaquetária dicotomizada pelo melhor ponto de corte, e todas as variáveis com erro alfa<10% na análise univariada, foi utilizado para determinar a associação independente da agregação plaquetária de outros fatores que poderiam ter influenciado a ocorrência de injúria pós-angioplastia. A análise estatística foi feita através do software SPSS versão 17.0.

**RESULTADOS.** A população estudada foi composta de 69% de homens com idade mediana de 66 anos. Oitenta e dois pacientes já tinham DAC prévia (41,4%), 72% eram hipertensos, 71% dislipidêmicos, 18% diabéticos e 41% tabagistas. A taxa de injúria miocárdica foi de 49,5%. A prevalência de resistência ao clopidogrel foi 37,8% [75/198 (IC:31,9 a 45,2%, 95%)]. A prevalência de resistência ao AAS foi 6,5%. Não houve relação entre injúria miocárdica e resistência aos antiagregantes. Da mesma forma não houve relação das características basais dos pacientes, como hipertensão, diabetes, dislipidemia, infarto prévio, complexidade da anatomia, presença de lesão de tronco ou anatomia trivascular com a ocorrência de injúria



miocárdica. Esta foi associada aos fatores do procedimento em si, como número de stents colocados, duração do procedimento, e as complicações ocorridas no procedimento. O Odds Ratio (OR) de complicação para ocorrência de injúria miocárdica foi de 5,74 (1,85 - 17,74). Na análise multivariada a presença de complicação teve OR de 5,13 (1,63 - 16,1), e o número de stents teve OR de 1,41 (1,0 - 1,84).

**CONCLUSÃO.** Em pacientes submetidos à ICP eletiva com DAC estável em uso prolongado de DATG, a injúria miocárdica pós ICP não teve relação com características do indivíduo, tais como comorbidades prévias, complexidade da anatomia coronária e resistência aos antiagregantes; mas, foi associada às características da intervenção em si, tais como: tempo do procedimento, número de stents por vaso, complicações coronárias, e comprimento total de stents colocados.

***Descritores: 1) Angioplastia eletiva; 2) Resistência aos antiagregante; 3) Injúria miocárdica.***

## ABSTRACT

**INTRODUCTION:** There are only a few studies available on the causes of post-angioplasty myocardial injury (elevation of cardiac ischemia biomarkers) in patients with stable coronary artery disease under long-term use of double antiaggregation. In this population, resistance to antiaggregants seems to be a contributing factor.

**GOALS:** To compare post-elective angioplasty myocardial injury rate in patients with and without antiaggregant resistance and the associated clinical, laboratorial and angiographic properties.

**METHODS:** Historical cohort with 198 patients undergoing elective percutaneous coronary intervention (PCI) from January, 2007 to January, 2010, under the use of aspirin and clopidogrel for at least 5 days prior to the procedure. We used the following exclusion criteria: 1) use of anticoagulants or any other antiplatelet drug; 2) hematocrit < 30% or serum platelets < 100,000/mm<sup>3</sup>; 3) non-measurement of baseline serum troponin or serum troponin on the day after the procedure. One hour after the angioplasty, patients were submitted to evaluation of platelet aggregation through optical aggregometry. Resistance to clopidogrel was defined as values of basal aggregation above 43%, whereas resistance to aspirin was determined for values above 20%, measured by optical aggregometry. We defined myocardial injury as a 5-fold troponin elevation above the 99<sup>th</sup> percentile of the upper limit of the reference value if troponin baseline is within normal range, or a 20%-elevation in the case of an altered baseline value.

**STATISTICAL ANALYSIS:** The continuous variables were expressed as the mean  $\pm$  standard deviation when they present a normal distribution, or as the mean and interquartile range in case they do not. The Kolmogorov-Smirnov test was used in order to *verify* normal distribution among those variables, by comparing parametric variables with Student's t-test and nonparametric ones using the Mann-Whitney test. The categorical variables were expressed as percentage and either the chi-squared or Fisher's exact test were used to compare them. A ROC curve defined the cutoff value for platelet aggregation. A model of logistic regression containing the value of platelet aggregation, dichotomized by its best cutoff value, and all variables with alpha error < 10% in univariate analysis, were used to determine the independent association of platelet aggregation from other factors that might have influence over the event of post-angioplasty myocardial injury. Statistical analysis were accomplished through SPSS software, version 17.0.

**RESULTS:** The study group had a mean age of 66 years, with 69% of the total made up of males. Eighty two patients had previously known coronary artery disease (41,4%), 72% had high blood pressure, 71% had dyslipidemia, 18% were diabetic and 41% were tobacco users. The rate of myocardial injury was 49,5%. The prevalence of clopidogrel resistance was 37,8% [75/198 (CI:31,9 to 45,2%, 95%)]. The prevalence of aspirin resistance was 6,5%. There was neither a link between myocardial injury and ADP<sub>5</sub>>43% (clopidogrel resistance), nor was there a link to aspirin resistance. Moreover, we found no relationship between the event of myocardial injury with the individual aspects of the patients, such as hypertension,

diabetes, dyslipidemia, previous myocardial infarction, anatomical complexity, presence of left main coronary artery obstruction or multi-vessel disease. Myocardial injury was associated with aspects of the procedure itself, such as the numbers of stents placed, the length of the procedure and the risks involved. The odds ratio (OR) of complications for the occurrence of myocardial injury was 5,74 (1,85 - 17,74). In the multivariate analysis, the occurrence of complications had an OR of 5,13 (1,63 – 16,1) and the number of stents had an OR of 1,41 (1,0 – 1,84).

**CONCLUSION:** Among patients undergoing elective PCI, with stable coronary artery disease under long-term use of double antiaggregation, post-PCI myocardial injury had no relationship with individual characteristics, such as previous comorbidities, the complexity of coronary anatomy and resistance to antiaggregants. However, it did show association with aspects of the angioplasty itself, such as length of the procedure, number of stents per vessel, total added length of stents placed and coronary complications.

**Key words:** 1) *Elective angioplasty*; 2) *Antiplatelet resistance*; 3) *Myocardial injury*.

## SUMÁRIO

Dedicatória .....	v
Agradecimento.....	vi
Resumo.....	viii
Abstract.....	x
Listas de Figuras .....	xiv
Lista de Tabelas .....	xv
Lista de Abreviaturas e Siglas .....	xvi
Lista de Anexos .....	xviii
1. INTRODUÇÃO .....	1
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA .....	5
2.1. TROMBOSE E O USO DE ANTIAGREGANTES PLAQUETÁRIOS .....	5
2.2. DUPLA ANTIAGREGAÇÃO NA ANGIOPLASTIA ELETIVA .....	7
2.3. ANGIOPLASTIA E INJÚRIA MIOCÁRDICA APÓS ANGIOPLASTIA .....	12
2.4. RESISTÊNCIA E NÃO-RESPONSIVIDADE AOS ANTIAGREGANTES .....	17
2.4.1. QUANTIFICAÇÃO DA AÇÃO DOS ANTIAGREGANTES .....	17
2.4.2. RESISTÊNCIA AO ÁCIDO ACETILSALICÍLICO .....	19
2.4.3. RESISTÊNCIA AO CLOPIDOGREL .....	21
2.4.4. AVALIAÇÃO DA RESISTÊNCIA AOS ANTIAGREGANTES NA PRÁTICA CLÍNICA .....	23
3. FUNDAMENTOS .....	24
4. OBJETIVOS .....	25
4.1. OBJETIVO PRIMÁRIO .....	25
4.2. OBJETIVO SECUNDÁRIO .....	25
5. METODOLOGIA .....	25
5.1. DESENHO DO ESTUDO .....	25
5.2. MÉTODOS .....	26
5.3. DEFINIÇÃO DAS VARIÁVEIS SECUNDÁRIAS .....	29
5.4. ANÁLISE ESTATÍSTICA .....	33
5.5. ASPECTOS ÉTICOS .....	34
6. RESULTADOS .....	34
6.1. CONSTITUIÇÃO DA COORTE .....	34
6.2. ANÁLISE EXPLORATÓRIA DESCRITIVA DOS DADOS .....	35

6.2.1. DADOS EPIDEMIOLÓGICOS E CLÍNICOS .....	35
6.2.2. CARACTERÍSTICAS ANGIOGRÁFICAS .....	39
6.2.3. CARACTERÍSTICAS DAS INTERVENÇÕES CORONÁRIAS PERCUTÂNEAS .....	41
6.2.4. RESISTÊNCIA AOS ANTIAGREGANTES .....	43
6.2.5. INJÚRIA MIOCÁRDICA .....	44
6.3. ANÁLISE DE ASSOCIAÇÃO ENTRE OS DADOS .....	45
6.3.1. AGREGAÇÃO PLAQUETÁRIA E INJÚRIA MIOCÁRDICA .....	45
6.3.2. DADOS CLÍNICOS VERSUS INJÚRIA MIOCÁRDICA .....	45
6.3.3. DADOS ANGIOGRÁFICAS VERSUS INJÚRIA MIOCÁRDICA .....	47
6.3.4. RESISTÊNCIA AOS ANTIAGREGANTES VERSUS DADOS ANGIOGRÁFICOS E INJÚRIA MIOCÁRDICA .....	49
6.3.5. RESISTÊNCIA AOS ANTIAGREGANTES VERSUS DADOS ANGIOGRÁFICOS E INJÚRIA MIOCÁRDICA .....	50
7. DISCUSSÃO .....	51
8. LIMITAÇÕES .....	60
9. CONCLUSÃO .....	61
10. REFERÊNCIAS .....	62

## Listas de Figuras

<b>FIGURA 1: Constituição da coorte .....</b>	<b>35</b>
<b>FIGURA 2: Percentual de injúria miocárdica após angioplastia por número de comorbidades por paciente .....</b>	<b>47</b>
<b>FIGURA 3: Percentual de injúria conforme presença de complicação e número de stents colocados .....</b>	<b>49</b>
<b>FIGURA 4: Estudos sobre injúria miocárdica após angioplastia em relação à presença de resistência aos antiagregantes e complexidade das lesões coronarianas abordadas .....</b>	<b>50</b>
<b>FIGURA 5: Percentual de injúria na presença de resistência e complicação .....</b>	<b>52</b>
<b>FIGURA 6: Encadeamento lógico dos fatores envolvidos na injúria miocárdica e importância de cada um no processo .....</b>	<b>60</b>

## Lista de Tabelas

<b>TABELA 1: Dados clinicos .....</b>	<b>36</b>
<b>TABELA 2: Dados laboratoriais .....</b>	<b>38</b>
<b>TABELA 3: Dados angiográficos .....</b>	<b>40</b>
<b>TABELA 4: Dados da angioplastia .....</b>	<b>42</b>
<b>TABELA 5: Descrição quantitativa das angioplastias.....</b>	<b>43</b>
<b>TABELA 6: Análise univariada entre dados clínicos e resistência ao clopidogrel (ADP5&gt;43) e ao AAS (AA0,5&gt;20) .....</b>	<b>46</b>
<b>TABELA 7: Análise univariada de injúria vs. dados clínicos .....</b>	<b>48</b>

## Lista de Abreviaturas e Siglas

DAC = doença arterial crônica  
DATG = dupla antiagregação  
ICP = Intervenção coronariana percutânea  
AAS = ácido acetilsalicílico  
OR = Odds ratio  
PCI = *Percutaneous coronary intervention*  
IAM = infarto agudo do miocárdico  
ADP = Difosfato de adenosina  
CEP = Comitê de Ética em Pesquisa  
TXA2 = Tromboxano A2  
COX1 = Ciclooxygenase 1  
SCA = Síndrome Coronariana Aguda  
AVE = Acidente Vascular Encefálico  
AIT = Ataque isquêmico transitório  
CAT = Cateterismo cardíaco  
CK = creatinofosfoquinase  
DPOC = Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica  
AI = Angina Instável  
11DTBX2 = 11 dehydrotromboxano B2  
PFA-100 = *Platelet function analyzer*  
VASP = *Vasodilator-stimulated phosphoprotein*  
PRU = *Platelet reactivity unit*  
CSSJ = Casa de Saúde São José  
AA = Ácido Araquidônico  
PRP = Plasma rico em plaquetas  
SPSS = *Statistical Package for Social Sciences*  
HAS = Hipertensão arterial sistêmica  
DLP = Dislipidemia  
DM = Diabetes Melitus  
PCR-t = Proteína C reativa  
TCE = Tronco da coronária esquerda



ADA = Arteria descendente anterior

ADg1 = Artéria diagonal 1

ADg2 = Artéria diagonal 2

ACX = Artéria circunflexa

CD = Coronária direita

DP = Descendente posterior

VP = Ventricular posterior

ATM = Atmosferas

AA20 = Ácido araquidônico 20%

MNM = Marcadores de Necrose e Miocárdica

## **Lista de Anexos**

<b>1) Ficha de coleta de dados clínicos .....</b>	<b>71</b>
<b>2) Ficha de coleta de dados angiográficos .....</b>	<b>72</b>
<b>3) Parecer consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa .....</b>	<b>73</b>
<b>4) Submissão do Artigo .....</b>	<b>74</b>

## 1) INTRODUÇÃO

A doença arterial coronariana (DAC) é a principal causa de morte em todo o mundo (1). Nos países desenvolvidos a DAC é responsável por mais de um terço das mortes em pessoas acima dos 35 anos (2). No Brasil, a DAC é responsável por 28,9% de todas as mortes (3). No estado do Rio de Janeiro, apesar de uma queda na mortalidade por doenças isquêmicas do coração nos últimos anos, a taxa de média de mortalidade ainda é alta, ficando em 347,1 por 100 mil habitantes entre 2000 e 2010 (4).

Mesmo com a grande evolução vista no tratamento da coronariopatia nos últimos 50 anos, a morbi-mortalidade permanece bastante elevada. Ainda assim, em um passado não muito distante, lidávamos com uma mortalidade após infarto agudo do miocárdio (IAM) de 17%, ocorrência de choque cardiogênico após IAM de até 7%, e, em época mais recente, taxa de reestenose de stent de 29% (5-7). A redução da morbi-mortalidade nos pacientes com coronariopatia ao longo dos anos ocorreu devido aos avanços do arsenal terapêutico, ao aperfeiçoamento da técnica de revascularização cirúrgica do miocárdio, à implantação de unidades de tratamento específicas para os pacientes coronarianos, e à incorporação de novas tecnologias diagnósticas e terapêuticas, em especial, a angioplastia coronária percutânea (8).

A angioplastia coronária, desde os trabalhos iniciais de Grüntzig, passou a ser uma alternativa à revascularização miocárdica cirúrgica, e uma opção de tratamento preferencial em alguns casos de doença coronária instável (9). Nos pacientes com DAC estável a revascularização miocárdica visa ou à melhora do prognóstico do paciente, ou à melhora do sintoma, pressupondo neste último caso, um tratamento clínico otimizado. Atualmente, exceto nos casos multiarteriais com escore SYNTAX

intermediário ou alto, a angioplastia coronária é uma opção bem estabelecida de revascularização miocárdica (10). No Brasil, analisando todas as angioplastias realizadas pelo Sistema Único de Saúde, 37% são eletivas, e estima-se um percentual ainda maior se forem levados em consideração dados do setor privado (11).

Na análise das complicações ocorridas durante a ICP, a elevação da troponina após o procedimento aparece como importante marcador de pior prognóstico. Dados nacionais acerca deste problema são escassos. Mas, sabemos, a partir dos dados de metanálise sobre o tema, que qualquer elevação de troponina está associada à ocorrência de desfechos cardiovasculares maiores (morte, IAM não fatal, revascularização de lesão alvo, e necessidade de revascularização miocárdica cirúrgica), tanto durante a hospitalização, quanto no seguimento de 18 meses (12). Devido o uso corrente da angioplastia coronária, entender melhor os fatores associados a possíveis complicações relacionadas à ICP, dentre elas a injúria miocárdica, passa a ser fundamental.

O aprimoramento técnico na realização das intervenções coronárias percutâneas (ICP), a melhoria da qualidade dos materiais utilizados e um tratamento medicamentoso mais eficaz permitiram, ao longo do tempo, reduzir a ocorrência de injúria miocárdica após angioplastia eletiva. Neste aspecto, a dupla antiagregação com ácido acetilsalicílico e clopidogrel tem seu papel bem estabelecido (13). Contudo, mesmo em uso da dupla antiagregação, uma parte dos pacientes desenvolve injúria miocárdica após angioplastia. Este é um dado esperado, visto que a eficácia de qualquer droga não é 100%. Apesar disso, a busca por melhores resultados clínicos com a dupla antiagregação, levou ao surgimento de um capítulo

a parte no estudo da agregação plaquetária, que foi a análise da resistência aos antiagregantes.

Dentre todas as perspectivas de avanços no tratamento, não apenas do paciente submetido à angioplastia eletiva, mas como da cardiologia, buscar a personalização do tratamento baseado em características individuais é um dos maiores desafios. Dentro deste objetivo, a quantificação laboratorial do efeito biológico de determinada droga é uma medida que já vem sendo pesquisada há muitas décadas, desde o primeiro estudo descrevendo a avaliação *ex-vivo* da função plaquetária, datando de 1929, até os estudos inaugurais de Quick no campo da hemostasia (14, 15). A união destes conhecimentos à prática clínica ocorreu naturalmente, após o uso corrente dos anticoagulantes e dos antiagregantes na cardiologia. Se por um lado a customização do tratamento com os anticoagulantes, baseado em dados laboratoriais, é uma realidade, por outro, a quantificação do efeito biológico dos antiagregantes para a individualização do tratamento ainda não se firmou como uma medida útil na prática clínica.

Diversos trabalhos buscaram mostrar a importância da avaliação da agregação plaquetária como forma de individualizar a terapêutica dos pacientes com DAC ou como preditores de eventos (16, 17). Dentre todos os perfis de pacientes com DAC estudados, a importância da resistência aos antiagregantes foi mais bem estudada naqueles com doença estável, submetidos à angioplastia eletiva e que vinham em dupla antiagregação. Nesta população, metanálise recente mostrou que doses maiores de clopidogrel em pacientes com resistência parecem reduzir os desfechos cardiovasculares analisados, sem aumentar o risco de sangramento (18). Porém, o maior ensaio clínico randomizado avaliando esta questão, o estudo GRAVITTAS, traz resultado discordante. Neste estudo, pacientes submetidos a

angioplastia foram divididos em resistentes e não resistentes ao clopidogrel pelo teste VerifyNow. Os pacientes resistente receberam dose maior do antiagregante, contudo, não foram observadas diferenças entre os grupos, em relação ao desfecho composto por morte cardiovascular, IAM não fatal e trombose de stent, em 6 meses de seguimento (16). Resultados não contundentes também vieram da tentativa de utilizar o estudo da agregação plaquetária como ferramenta discriminatória para ocorrência de desfechos cardiovasculares neste perfil populacional (19). Ainda assim, a perspectiva da individualização e aprimoramento do tratamento de uma situação clínica tão prevalente, mantém os esforços no sentido de entender a grande variabilidade vista nos estudos da agregação plaquetária.

Estudos populacionais estimam que o risco de uma pessoa de 40 anos desenvolver DAC ao longo da vida é de 48,6% para homens e 31,7% para mulheres (20). Projetando este dado para a população brasileira, chegamos ao número de 34.000.000 de pessoas que possivelmente desenvolverão DAC nos próximos anos (21). Assumindo que estes pacientes estarão ao menos em uso de um antiagregante, e que a média de ocorrência de resistência ao menos a um antiagregante na literatura é 32%, temos uma estimativa, para nossa população, de cerca de 11.000.000 pessoas que apresentarão resistência ao antiplaquetário em uso (22). Dentre estes, uma parte irá necessitar de abordagem coronária percutânea, e é neste caso que o melhor entendimento da real importância do estudo da antiagregação pode fazer diferença no prognóstico do paciente.

Apesar da magnitude deste problema, temos pouquíssimos estudos avaliando a agregação plaquetária em nossa população. Braga *et al.* apresentaram a prevalência da agregação plaquetária em uma população de pacientes submetidos à angioplastia coronária percutânea eletiva, e mostraram os fatores associados à

resistência aos antiagregantes. Neste estudo a prevalência de resistência ao clopidogrel foi de 38,5%, e o achado da associação desta com insuficiência renal e diabetes estiveram em concordância com os dados da literatura (23). Ainda assim, carece, na literatura e em nossa população, a avaliação do papel da resistência dos antiagregantes na ocorrência de injúria miocárdica frente dados clínicos, laboratoriais e angiográficos detalhados.

## **2) REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

### **2.1) TROMBOSE E O USO DE ANTIAGREGANTES PLAQUETÁRIOS**

A trombose consiste numa ativação excessiva dos processos hemostáticos normais. Os três componentes envolvidos entre a presença da hemostasia normal e a trombose são: parede vascular, plaquetas e cascata de coagulação. Quando ocorre a injúria ou rompimento da parede vascular e a exposição de componentes subendoteliais desencadeia-se o processo hemostático. A exposição da matriz extracelular pode ocorrer por lesão direta do vaso ou por rompimento de placa fibrogordurosa na íntima do vaso (processo conhecido como aterosclerose). O desenvolvimento de um trombo com repercussões hemodinâmicas e clínicas a partir deste ponto depende de uma série de fatores (p.ex: predisposição genética, condições comórbidas pró-trombóticas, uso de certas medicações) (24).

O início do processo trombótico é alvo de diversos estudos *in vitro* e *in vivo* há mais de um século. MacDonald em sua revisão de 1968, explica que desde os estudos originais de Bizzozzero (1882), Eberth e Schimmels (1886), passando pelas observações da formação inicial do trombo *in vitro* por Hugues e Bounameaux

(1960), e *in vivo* por French (1964), as plaquetas mostraram-se intimamente ligadas ao desencadeamento do processo trombótico (25-27). Born (1962) demonstrou a presença de difosfato de adenosina (ADP) na superfície da membrana plaquetária, e a partir dos estudos de Emmons (1965), Hampton e Mitchell (1966), e Seaman (1967), estabeleceu-se o papel do ADP no processo de agregação plaquetária (28-31). Já Hamberg (1974) e Smith (1974) revelaram o papel das prostaglandinas, e, em especial, um de seus derivados, o tromboxano A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>) na formação do trombo (27, 32, 33).

O conhecimento das várias etapas na formação do trombo evidenciou, ao longo dos anos, alvos para ação de medicamentos que desacelerassem ou interrompessem o processo trombótico a fim de mitigar suas repercussões hemodinâmicas e clínicas. Como inibidor da formação do TXA<sub>2</sub>, o AAS, um anti-inflamatório não esteroideal, inicialmente utilizado apenas como analgésico, teve sua ação antiagregante definida por Weiss, O'Brien e Zucker (34-36). Emmons *et al.* já haviam descrito a inibição da agregação induzida pelo ADP com uso de dipiridamol, mas foi a ticlopidina, com seu efeito antiagregante descrito por Thebault, que expandiu o interesse sobre fármacos que atuassem sobre o ADP (37). Um análogo da ticlopidina, porém com efeito antiagregante mais potente *in vitro* e *in vivo*, o clopidogrel, foi descrito por Féliste e colaboradores mais de uma década depois (38, 39). A partir destes estudos o TXA<sub>2</sub> e o ADP se tornaram alvos importantes do arsenal terapêutico no combate à doença aterosclerótica, em especial, à aterosclerose dos vasos coronarianos.

Nas últimas décadas, ao mesmo tempo em que novas tecnologias permitiram maior entendimento sobre a ação dos antiagregantes plaquetários, estudos clínicos expandiram as indicações do uso destes. Enquanto o AAS atua impedindo a



formação de TXA2 via inibição irreversível da ciclooxigenase1 (prostaglandina H sintase1), a ticlopidina e o clopidogrel, pertencentes à classe dos tienopiridínicos, desempenham suas ações anti-agregantes pela ligação ao receptor P2Y12 plaquetário, bloqueando a ativação da adenilato ciclase pelo ADP. Os benefícios clínicos com uso destas substâncias, em uma miríade de situações envolvendo a DAC, derivam de diversos ensaios clínicos, seja no contexto agudo ou na doença estável (13, 40-43). Após o estabelecimento da angioplastia coronariana com colocação de stent no tratamento da DAC, o uso de antiagregantes ganhou ainda maior importância, principalmente por reduzirem a taxa de trombose de stent e reestenose de stent (44, 45). Atualmente, o uso dos antiagregantes está bem estabelecido como tratamento da DAC em praticamente todo seu espectro de apresentação, respaldado pelas recomendações das principais sociedades de cardiologia (46-48).

## 2.2) DUPLA ANTIAGREGAÇÃO NA ANGIOPLASTIA ELETIVA

No início da década de 1950, Craven, ao observar sangramento gengival não usual de pacientes em uso de AAS após tonsilectomia, postulou a hipótese, através de observações não controladas, o benefício do uso do ácido acetilsalicílico em pacientes com IAM (49). Estudos feitos por Fitzgerald e Patrignani, conseguiram definir o mecanismo de ação do AAS no bloqueio da síntese do TXA2, e determinaram que o uso de 70 a 100mg/dia seria suficiente para a inibição mais seletiva da ciclooxigenase 1 (COX1) plaquetária (50, 51). O achado de que a dosagem urinária dos metabólitos do TXA2 tem um pico nas primeiras horas após um quadro de angina instável, com normalização dias após, evidenciou que o uso do

AAS talvez fosse mais benéfico na população com quadros agudos (52). A partir deste dado, três ensaios clínicos duplo-cegos, controlados, observaram redução de até 50% no risco de morte cardiovascular e IAM não fatal em pacientes com angina instável tratados com AAS em diferentes doses (75mg/d, 324mg/d, 1420mg/d) (53-55).

Muitos outros trabalhos encorpam as evidências do uso do AAS nos pacientes com DAC aguda ou estável. Porém, nenhum teve tanto impacto como o estudo ISIS2, que mostrou o benefício do AAS nos pacientes com IAM com supra de ST. Neste ensaio clínico multicêntrico, controlado e duplo cego, 17.187 pacientes foram randomizados em quatro braços: estreptoquinase vs. AAS vs. Estreptoquinase+AAS vs. placebo. Os pacientes foram incluídos no estudo com 5 horas, em média, do início dos sintomas, e o desfecho avaliado foi IAM não fatal e morte cardiovascular em 5 semanas. Os resultados observados foram: redução relativa de risco de 23% no grupo AAS vs. Placebo; redução relativa de risco de 25% no grupo estreptoquinase vs. placebo; e benefício aditivo da terapia combinada estreptoquinase+AAS vs. placebo com redução relativa de risco de 42%, sendo todos resultados estatisticamente significantes (40). Em metanálise de 2002, Collins *et al.* revisaram 195 ensaios clínicos que testaram o uso de AAS vs. placebo em mais de 135.000 pacientes em diversas circunstâncias clínicas (Síndrome coronariana aguda - SCA, acidente vascular encefálico - AVE, ataque isquêmico transitório – AIT, fibrilação atrial), na sua grande maioria com DAC conhecida, mostrando 22% de redução relativa de risco do desfecho composto por IAM não fatal, AVE não fatal e morte cardiovascular (13).

No contexto da DAC estável, o uso do AAS em pacientes que são submetidos à angioplastia eletiva é um capítulo a parte, atualmente, tendo grau de

recomendação I e nível de evidência A (56). O primeiro trabalho neste sentido foi escrito por Schwartz e colaboradores que testaram AAS+dipiridamol vs. placebo em ensaio clínico randomizado, controlado e duplo cego na era dos stents não farmacológicos. Neste estudo com 376 pacientes, não foi detectada redução significativa de reestenose em 6 meses, porém com ocorrência significativamente maior de infarto per-procedimento (definido por surgimento de novas ondas q no eletrocardiograma) no grupo controle (45). Estes achados foram confirmados por estudo observacional mais recente, na era dos stents farmacológicos, envolvendo 65.000 pacientes submetidos à angioplastia eletiva, dos quais 4.060 não fizeram uso de AAS dentro das primeiras 24 horas pré ou pós-procedimento. Em análise 1:1 com 4.060 pacientes que fizeram uso de AAS, encontrou-se menor taxa de mortalidade neste grupo (3.9% versus 2.8%; OR:1.89, IC:95% [1.32-2.71]) (57).

Na década de 80, frente os resultados alcançados pelo AAS, houve um maior interesse em testar outros antiagregantes dentro da pesquisa clínica. Dentre os fármacos estudados, apresentou destaque os achados advindos de estudos com os tienopirídínicos, inicialmente com a ticlopidina. Abe *et al.* mostraram maior capacidade de antiagregação da ticlopidina em comparação com o AAS utilizando a agregometria óptica com ADP como agonista (58). O efeito antiagregante da ticlopidina foi avaliado em situações tão diversas quanto tromboangeíte obliterante e trombose venosa profunda, mostrando benefício clínico, principalmente, na prevenção secundária de eventos isquêmicos cerebrovasculares (59). Porém, somente após a maior utilização da angioplastia coronária no tratamento da DAC que o uso dos tienopirídínicos ganhou maior força.

No início do tratamento percutâneo das lesões coronárias com colocação de stent, os altos índices de trombose de stent após procedimento levaram à

recomendação do uso da anticoagulação (heparina não fracionada seguida de inibidores da vitamina K) em conjunto com a terapia antiagregante com AAS. Contudo, esta estratégia ao mesmo tempo em que reduziu a ocorrência de trombose de stent, aumentou muito as complicações hemorrágicas (60). A mudança de paradigma no tratamento destes pacientes ocorreu após Antonio Colombo, através de análise com ultrassom coronariano, mostrar que os principais responsáveis pela ocorrência de oclusão aguda do stent serem os fatores relacionados ao procedimento, como a expansão subótima do stent por baixa pressão de insuflação, a não cobertura completa da placa, e a presença de lesão residual acima de 40% no vaso abordado, ao invés do nível de anticoagulação empregado (61). Foi a partir deste momento, após a elegante publicação de Van Belle e colaboradores, mostrando que o uso conjunto de AAS e ticlopidina era uma melhor alternativa à anticoagulação em pacientes submetidos à ICP, que a dupla antiagregação passou a ocupar posição central no tratamento da doença arterial coronariana (62).

Paralelamente aos resultados de Van Belle, o uso do clopidogrel foi testado contra aspirina em pacientes com DAC estável de alto risco para novos eventos isquêmicos. Neste estudo multicêntrico, randomizado e duplo cego, envolvendo 19.185 pacientes, o clopidogrel (75mg/d) apresentou menor taxa do desfecho composto por infarto não fatal, AVE não fatal e morte vascular se comparado com AAS (325mg/d), em 3 anos de seguimento (41). Esta diferença não foi encontrada no estudo CHARISMA que também avaliou o benefício da dupla antiagregação em pacientes com DAC estável, porém em análise post-hoc foi observada redução de desfecho composto por IAM, AVE e morte cardiovascular nos pacientes que apresentavam IAM prévio (63). Enquanto o uso da dupla antiagregação na DAC estável sem revascularização percutânea apresentava resultados díspares, no

subgrupo de pacientes submetidos à ICP ela foi sedimentada através de vários ensaios clínicos, principalmente com uso da ticlopidina (64-66).

A presença de efeitos colaterais hematológicos graves, vistos com a ticlopidina, fizeram com que os estudos da dupla antiagregação evoluíssem para novas combinações em diferentes circunstâncias clínicas. Nesta ocasião a comparação entre a dupla antiagregação com AAS e clopidogrel contra AAS e ticlopidina ainda não havia sido estudada nos pacientes com DAC estável submetidos à ICP. Abordando esta questão o estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, CLASSICS randomizou 1.020 pacientes submetidos à ICP eletiva, em três braços: AAS 325mg/d + Clopidogrel 300mg no 1º dia seguido de 75mg/d vs. AAS 325mg/d + Clopidogrel 75mg/d vs. AAS 325mg/d + ticlopidina 500mg 12/12hs. Foi observada neste estudo a mesma taxa de desfechos cardiovasculares entre os grupos, mas com perfil de segurança e tolerabilidade da droga, significativamente melhor naqueles em uso do clopidogrel (67).

A dupla antiagregação com aspirina e clopidogrel em pacientes submetidos à angioplastia eletiva nos pacientes com DAC estável é, ainda hoje, a terapia antiagregante de escolha (56). Revisão recente sobre a terapia antiagregante em pacientes submetidos à angioplastia eletiva com stents farmacológicos buscou todos os artigos relacionados nas plataformas MEDLINE, EMBASE e IPA (International Pharmaceutical Abstracts) de junho de 1966 à 2010. A conclusão desta análise foi que, no perfil de pacientes estudados, a melhor forma de antiagregação é o uso de AAS (dose de ataque de 75-162mg seguido de 100mg/dia) e clopidogrel (dose de ataque de 300 à 600mg seguido de 75mg/dia) (68). Na maioria dos registros atuais, a antiagregação com esses dois antiplaquetários associa-se à uma taxa de trombose de stent de 1,2 à 2,1% em 3 anos, a uma taxa de infarto per-procedimento

de até 15%, e uma taxa de injúria miocárdica que ainda pode ultrapassar 30% (12, 69, 70).

### 2.3) ANGIOPLASTIA CORONÁRIA E INJÚRIA MIOCÁRDICA

A cineangiocoronariografia seletiva, conhecida como cateterismo cardíaco (CAT), foi descrita por Sones em 1958 (71). A partir das informações advindas desta técnica desenvolveu-se a revascularização cirúrgica das artérias coronárias. Porém, apenas em 1977 que Grüntzig procedeu ao tratamento de uma obstrução arterial coronariana com o uso de um balão, posicionado sob a lesão coronária, com auxílio da cineangiocoronariografia (9, 72). A introdução da angioplastia coronária transluminal percutânea, proporcionou um tratamento alternativo à cirurgia de revascularização do miocárdio. Porém, a dissecação coronariana aguda era complicação precoce fatal comum e, além disso, em alguns subgrupos a taxa de reestenose em 6 meses alcançava 40%, com recorrência dos sintomas isquêmicos em até 75% dos pacientes em um ano de seguimento, e necessidade de abordagem cirúrgica em até 40% dos casos (72, 73). Estas observações levaram à pesquisa de formas de tratamento percutâneo que reduzissem tais complicações, o que resultou no desenvolvimento do *stent* coronariano, uma prótese constituída de uma malha metálica com a forma cilíndrica. A primeira angioplastia coronária com colocação de *stent* ocorreu na França, em 1986, desde então, o uso desta tecnologia concretizou-se como uma forma de tratamento da DAC (74).

Avanços relacionados à técnica da ICP, o uso de tratamento medicamentoso adjuvante, e o estudo dos materiais utilizados nos stents reduziram muito o número de complicações como reestenose de stent, trombose de stent, necessidade de

revascularização cirúrgica e infarto per-procedimento (75). Mesmo com o grande avanço da técnica, com o desenvolvimento dos materiais utilizados na ICP, e o surgimento de stent com liberação de fármacos, algumas complicações ainda são uma preocupação nos pacientes submetidos à revascularização coronariana percutânea. Dentre as complicações indesejáveis ocorridas durante a ICP, a injúria do miocárdio per-procedimento é uma bastante frequente. Em análise de um registro com 100.000 ICP (com colocação de stent em 77% dos casos) a ocorrência de injúria do miocárdico foi de 24% (76).

A observação da associação da elevação de marcadores de necrose miocárdica após angioplastia com desfechos cardiovasculares foi feita, inicialmente, por Klein *et al* (77). O significado clínico deste achado foi motivo de outros estudos, com o uso de diversas formas de quantificação do dano miocárdico (creatinofosfoquinase – CK, CK fração MB, troponina I e T). Nestes trabalhos, o grau de elevação dos marcadores de necrose miocárdica acima do limite superior da normalidade associou-se de maneira direta com maior incidência de infarto não-fatal, necessidade de revascularização e morte cardíaca em um ano (78, 79).

Entretanto, a falta de uniformidade na definição do que seria um “dano miocárdico” ou mionecrose ou injúria miocárdica dificultava a real interpretação destes resultados. Assim, uma proposta de definição veio de Alpert *et al.* que arbitram como mionecrose peri-procedimento qualquer elevação acima do limite superior da referência do marcador de necrose do miocárdio utilizado (acima do percentil 99 da distribuição normal) (80). A luz desta nova definição, Ioannidis *et al.* em revisão de 7 estudos que avaliaram dano miocárdico durante angioplastia, englobando 23.230 pacientes, mostraram uma ocorrência de injúria per-

procedimento de 31%, e confirmaram os resultados anteriores da relação direta entre o grau de elevação enzimática e pior prognóstico desses pacientes (81).

A utilização corrente da troponina como principal marcador laboratorial de necrose miocárdica, fez surgir, em 2007, a primeira definição universal de infarto (82). Nela, instituiu-se como definição da normalidade a elevação de até três vezes o valor do limite superior de referência do marcador de necrose utilizado, no caso, a troponina I ou T. A incidência de infarto e injúria miocárdica per-procedimento utilizando esta definição foi avaliada por Testa et al, em meta-análise com 15 estudos, totalizando 7578 pacientes com troponina de base normal. A ocorrência de infarto foi de 14,5%, e a elevação de qualquer nível de troponina ocorreu em 28,7% dos pacientes. Neste estudo, qualquer elevação de troponina esteve associada à ocorrência de desfechos cardiovasculares maiores (morte, IAM não fatal, revascularização de lesão alvo, e necessidade de revascularização miocárdica cirúrgica), tanto durante a hospitalização, quanto no seguimento de 18 meses [OR 11.29 (3.00–42.48) e OR 1.48 (1.12–1.96), respectivamente] (12). A realização da ressonância cardíaca mostrou que a elevação de troponina pós ICP está fortemente relacionada a um dano miocárdico irreversível, dando respaldo fisiopatológico para a pior evolução clínica daqueles pacientes que apresentaram aumento de troponina pós ICP (83).

Atualmente, a definição de injúria miocárdica associado à ICP é a elevação de cinco vezes o valor do percentil 99 de referência dos valores do *kit* de troponina utilizado, se o valor basal for normal, ou elevação de 20% do valor basal, se este estiver alterado (84). Para configurar o diagnóstico de infarto per-angioplastia, ou infarto tipo IVa à alteração enzimática deve associar-se com: ou sintomas isquêmicos; ou alterações eletrocardiográficas isquêmicas novas; ou surgimento de



nova área de hipoperfusão ou de hipocontratilidade; ou observação de perda de patência de vaso coronariano. Esta definição leva em consideração a utilização da troponina ultra-sensível e suas características analíticas e pré-analíticas (85). A escolha destes valores de troponina (elevação de cinco vezes) é arbitrária, definidos pelo julgamento clínico e pelas implicações sociais do rótulo de infarto per-procedimento para o paciente (84). Baseado nesta definição mais recente, a incidência de infarto pós-ICP ainda é alta, em torno de 14%, porém dados sobre injúria miocárdica são escassos (86).

Os mecanismos que determinam a ocorrência de injúria miocárdica durante a intervenção coronária percutânea são múltiplos: dissecção coronária, oclusão de ramo principal ou lateral, *slow flow* ou *no-reflow*, perfuração coronária, embolização distal de microêmbolo, prejuízo à rede colateral e obstrução por espasmo microvascular (84). Os fatores associados à ocorrência de infarto tipo IVa (ou seja, relacionado à ICP), e, por conseguinte da injúria miocárdica, podem ser divididos em três subgrupos: 1) relacionado ao paciente; 2) relacionado à lesão; 3) relacionado ao procedimento (87).

Os fatores mais importantes relacionados ao paciente são a idade avançada, a presença de instabilidade hemodinâmica ou classe funcional III ou IV (New York Heart Association II ou IV), insuficiência renal, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), doença arterial periférica e presença de elevação enzimática pré-procedimento (88). A análise do impacto da troponina basal sobre o prognóstico do paciente teve avaliação específica, em estudo que avaliou desfechos cardiovasculares maiores em 2352 pacientes com e sem elevação de troponina basal. Neste estudo, apenas a elevação pré-procedimento mostrou relação com ocorrência de desfechos cardiovasculares maiores (89).

O conhecimento de que algumas características das lesões coronárias relacionam-se a um pior prognóstico nos pacientes submetidos à ICP advém de estudos sobre intervenção coronária percutânea anteriores à utilização dos stents farmacológicos e da dupla antiagregação como terapias correntes. Nestes estudos a presença de trombo, lesões calcificadas, lesões ostiais ou na bifurcação de grandes ramos, e oclusões crônicas, foram características relacionadas com pior prognóstico, sinalizado, entre outros dados, através da injúria miocárdica pós-ICP (90).

Diversas características intrínsecas ao procedimento mostraram-se associadas a piores desfechos. Todas elas, de certa forma, estão associadas à extensão e gravidade da doença aterosclerótica subjacente, tais como: necessidade de hiperexpansão sobre placas muito calcificadas; utilização da técnica de *kissing* em bifurcações, obstrução de vasos colaterais, oclusão de ramos distais em pacientes multivasculares, e ocorrência de *slow-flow* ou *no-reflow* ou embolização distal devido grande extensão da doença aterosclerótica (87)

O que se percebe na literatura é que de todas as características relacionadas ao procedimento, a complicação coronária é a mais consistentemente relacionada à mionecrose. Assim, na revisão de Prasad e Herrmann, a discussão sobre os mecanismos que desencadeiam injúria miocárdica focam, justamente, na ocorrência de complicação (91). Herrmann, em publicação anterior, já havia assinalado dois tipos de injúria miocárdica, a tipo I, proximal, e a tipo II, distal. A primeira seria consequência da oclusão do ramo lateral, oriunda, desta forma, de uma consequência negativa, *in loco*, da angioplastia sobre a circulação coronária. O tipo II ocorreria por prejuízos à circulação distal, como, por exemplo, embolização distal e fenômeno de no-reflow. A dissecação coronária pode contribuir através dos dois

mecanismos, proximal e distal, dependendo da extensão e gravidade. Cinquenta à 75% dos casos de injúria miocárdica são do tipo II (92).

## 2.4) RESISTÊNCIA AOS ANTIAGREGANTES

### 2.4-1) *QUANTIFICAÇÃO DA AÇÃO DOS ANTIAGREGANTES*

A primeira observação acerca da adesividade plaquetária foi feita por Wright (1942), ao mostrar aumento da capacidade das plaquetas de aderirem a uma superfície de vidro, em pacientes pós-operatórios. Chandler observou in vitro, através do seu método, a formação de estrutura similar ao trombo observado in vivo. Porém, Poole and French, em trabalho de 1961, já chamavam a atenção para as diferenças entre o processo trombótico in vivo, e a quantificação deste processo in vitro, chegando à conclusão de que possíveis fatores plasmáticos também tomariam parte do processo. Apenas dois anos após, Born e Cross descreveram o processo de quantificação da agregação plaquetária através do agregometria óptica (27).

Em seu estudo original, Born utilizou uma preparação com plasma rico em plaqueta colocada em cuveta à 37°C, que era exposta à rápida agitação com auxílio de um eletroímã, e, posteriormente, posicionada entre uma fonte luminosa e uma fotocélula. A luz transmitida era mais ou menos absorvida pela fotocélula conforme o tipo e a concentração de substâncias acrescentadas à preparação. O grau de absorbância da luz era quantificada para cada substância testada. Quanto maior a capacidade do agonista

promover a agregação plaquetária, menor era a absorção da luz pela preparação, o que resultava em maior captação da luz pela fotocélula (30).

Atualmente, a agregometria óptica é feita com uma amostra de sangue colhida de veia periférica em tubo com citrato numa proporção de 1 parte de citrato para 9 de sangue, que, após centrifugada, fornece um plasma rico em plaquetas. Todo o processo é feito à temperatura de 37°C, uma vez que temperaturas baixas induzem a agregação de maneira independente. Uma parte deste preparado rico em plaquetas é retirada, de maneira cuidadosa, e colocado em uma cuveta plástica fechada. Ainda neste ponto as plaquetas encontram-se em sua forma discóide, e não agregadas, impedindo a passagem da luz através do preparado. Após a colocação do agonista, elas assumem uma forma espinhosa e se agregam, fazendo com que a densidade do preparado fique menor e permita a passagem de maior quantidade de luz. Quanto maior o percentual de luz captada após a colocação do agonista, maior é o grau de agregação observada (93).

Diversos são os agonistas utilizados no estudo da agregação plaquetária pela técnica da agregometria óptica, entre eles, os principais são o TXA<sub>2</sub>, a ristocetina, o colágeno, a trombina, a adrenalina, o ADP e o ácido araquidônico. Como objetivo inicial, estes estudos visavam à avaliação de distúrbios primários da agregação plaquetária como a Doença de Von Willebrand, a Síndrome de Bernard-Soulier, a Trombastenia de Glanzmann e a Afibrogenemia. Para estas condições todos os agonistas são utilizados, e cada uma delas mostra um padrão específico de agregação. Já no estudo da resistência aos antiagregantes, um capítulo mais recente na utilização da agregometria óptica, a avaliação restringe-se aos padrões de agregação

observados na presença de diferentes concentrações de ADP ou de ácido araquidônico como agonistas, para pacientes em uso de clopidogrel e AAS, respectivamente.

#### 2.4-2) **RESISTÊNCIA AO ÁCIDO ACETILSALICÍLICO**

Resistência aos antiagregantes é um fenômeno laboratorial. Falência de tratamento a um antiagregante refere-se aos casos em que, mesmo com uso adequado do antiagregante, o paciente apresenta evento cardiovascular, potencialmente, prevenível pelo uso do anti-plaquetário. Falência de tratamento, indicando o grupo de não respondedores a droga, é um fenômeno mais amplo. Em uma parcela destes casos, o motivo da não resposta, pode ser a resistência aos antiagregantes.

Em relação à resistência ao AAS, 326 pacientes de uma coorte com DAC estável, em uso de aspirina 325mg/dia por pelo menos 7 dias, foram testados através de agregometria óptica com uso de adenosina e ácido araquidônico como agonistas (94). Neste estudo a resistência foi detectada em 5,2% dos pacientes, e estes apresentaram maiores taxas de desfecho composto por morte, IAM e AVE em 1,9 anos (OR:4,14). Em outro estudo de pacientes com DAC estável, a resistência ao uso de AAS definida pelo teste *Verifynow*, em um seguimento médio de 200 dias, teve OR de 2,5 (IC 1,3-4,8, 95%) para a ocorrência do desfecho composto por morte cardiovascular, IAM, AVE, AIT ou angina instável (AI) necessitando de internação (95). No ensaio clínico CHARISMA a concentração urinária basal de 11-dehydrotromboxano B2 (11DTBX2), um derivado da produção do TXA2, no maior quartil foi

relacionada à pior desfecho clínico se comparado com os pacientes com dosagem de 11DTBX2 no menor quartil (OR:1,7, IC:1,1-2,6, 95%) (96).

Os possíveis motivos da não resposta são vários. Apesar de ainda não terem seu papel sobre a resistência ao AAS muito bem estabelecidas, algumas características genéticas parecem explicar alguns casos de não resposta (97). Em análise de resistência *in vitro* com agregometria óptica com ácido araquidônico como agonista, pacientes submetidos à angioplastia eletiva apresentaram 3,4% de resistência ao uso de AAS (7/203). Porém, dos pacientes resistentes, 6 admitiram não terem feito o uso de AAS como recomendado, ou seja, apenas 1 (0.4%) mostrou-se verdadeiramente resistente (98). O uso de aspirina com revestimento entérico aumenta a chance de um paciente ser identificado como resistente após uma primeira dose, porém, essa chance praticamente torna-se nula se o paciente fizer uso prolongado desta formulação de aspirina (99). Independente destes, ou de outros potenciais mecanismos de resistência, o que se evidencia é que uma parcela dos pacientes em uso de AAS está sob efeito não ótimo da droga, o que, em algumas circunstâncias, pode associar-se a pior prognóstico, o que poder-se-ia evitar com ajuste de dose (100).

As formas de quantificação da resistência ao AAS avaliam os efeitos deste antiagregante *ex-vivo*, ou por dosagem de subprodutos do metabolismo da formação do tromboxano A<sub>2</sub> ou por quantificação do efeito antiagregante *in vitro*. Os principais métodos são a agregometria óptica com uso de ácido araquidônico ou ADP como agonistas, o teste VefiryNow, o *Platelet Function Analyzer* (PFA-100), e as dosagens sanguínea de TXA<sub>2</sub> ou urinária de 11DTBX<sub>2</sub>. A correlação entre os diferentes métodos é baixa, com a

prevalência da resistência ao uso do AAS variando de 60% pelo PFA-100 até menos de 4% com a agregometria óptica (101). Dentre estes, a avaliação da resistência através da agregometria óptica utilizando como agonista o ácido araquidônico 0,5 a 1,0mg/ml é o teste que sofre menos influência da variabilidade laboratorial e genética (102, 103). Ainda assim, a variabilidade intra-teste é grande na maioria dos exames, ocorrendo em menor grau com dosagem sanguínea de TXA2 (104).

#### 2.4-3) **RESISTÊNCIA AO CLOPIDOGREL**

O clopidogrel é uma pró droga, 85% é catabolizada no sangue, os 15% restantes exigem conversão hepática pela ação, predominante, da enzima CYP2C19 do citocromo P450 para tornarem-se compostos ativos. Polimorfismos genéticos e algumas drogas (como inibidores de bomba de prótons, bloqueador do canal de cálcio e estatinas) atuam nesta via, reduzindo a biotransformação do clopidogrel em seu componente final, explicando, de certa forma, a grande variabilidade na resposta clínica do clopidogrel (105). Além do intrincado metabolismo da droga em si, tanto a ativação plaquetária, quanto a ocorrência de trombose possuem várias vias implicadas, assim não se pode esperar que a inibição de uma única via, por uma droga com biotransformação tão complexa, viesse a ser responsável pela redução total do risco de ocorrência de eventos cardiovasculares. Desta forma, a existência de falência de tratamento com o uso de clopidogrel é um fenômeno esperado, que advém de diversos fatores, tais como: uso de medicações antagonistas em conjunto, características genéticas, presença de

algumas comorbidades, e uso inadequado da medicação. Já a resistência ao clopidogrel é definida laboratorialmente, e pode, justamente, mostrar de maneira precoce os possíveis pacientes sob risco de falência ao tratamento.

A resistência ao clopidogrel pode ser definida por vários métodos laboratoriais, os mais utilizados são a agregometria óptica, o VASP (*vasodilator-stimulated phosphoprotein*) e o *Verifynow*. Em metaanálise de 2012, Mallouk e colaboradores, ao revisarem 171 publicações relacionadas à resposta biológica não ótima do clopidogrel, envolvendo 45664 pacientes, mostraram que a resistência pode variar de 15,9% a 49,5% dependendo do método utilizado (106). Os valores de corte destes testes, dados pela curva ROC, foram, em sua maioria, definidos para pacientes submetidos à angioplastia coronária. Respeitando este perfil populacional, o achado de resistência ao clopidogrel, dado por qualquer um dos testes, relaciona-se a um valor preditivo negativo alto para ocorrência de eventos isquêmicos, contudo com um valor preditivo positivo baixo (107).

Em estudo consecutivo com 802 pacientes submetidos à angioplastia eletiva, a presença de resistência ao clopidogrel, avaliada pela agregometria óptica com ADP 5micromoles, foi uma variável independentemente associada à ocorrência de desfecho composto por morte, IAM e revascularização do vaso alvo, na análise multivariada (OR 6,7, IC:1,5-29, 95%) (108). No registro ADAPT-DES, 8583 pacientes submetidos à ICP e tratados com clopidogrel foram avaliados com o teste *VerifyNow*. Neste estudo, um valor maior que 208 PRU (*platelet reactivity unit*) foi associado a maior ocorrência de trombose de stent e IAM não fatal em um ano, porém não associou-se com aumento de mortalidade (109).



#### **2.4-4) AVALIAÇÃO DA RESISTÊNCIA AOS ANTIAGREGANTES NA PRÁTICA CLÍNICA**

Apesar de antiagregantes serem usados de forma ampla no tratamento da DAC, os testes que evidenciam o nível de agregação para cada indivíduo, frente diversos regimes de tratamento, ainda são pouco utilizados. A importância da avaliação laboratorial da agregação na prática clínica torna-se evidente nos casos em que o paciente usa determinado antiagregante e, ainda assim, apresenta algum desfecho desfavorável (p.ex; morte, infarto, reestenose de stent, trombose de stent).

Estatisticamente, esta falência ao tratamento com os antiagregantes, sempre vai existir, pois nenhuma droga tem cem por cento de eficácia. Contudo, os motivos desta falência vão desde má adesão, passando por uso inadvertido de uma segunda droga antagônica, predisposição genética, até o uso de uma posologia inadequada. Nestes casos, a análise da ação dos antiagregantes com a quantificação do nível de agregação pode permitir o ajuste posológico e, com isso, reduzir o número de casos que apresentam algum desfecho desfavorável.

No caso da terapia guiada dos antiagregantes no contexto da angioplastia coronariana com colocação de stent, o clopidogrel vem sendo extensamente estudado. Em ensaios clínicos randomizados com pacientes submetidos à angioplastia coronariana eletiva, o uso do clopidogrel guiado pela quantificação do nível de agregação não tem mostrado diferenças clinicamente relevantes em relação ao grupo que não tem a terapia guiada (16, 76, 110). Entretanto, estes estudos não avaliaram, especificamente, o impacto desta medida na injúria miocárdica pós-procedimento, e não levaram

em consideração a resistência aos AAS, bem como características clínicas, laboratoriais e angiográficas específicas.

Desta forma, uma questão ainda não respondida é: a resistência aos antiagregantes, quantificada pela agregometria óptica nos pacientes que são submetidos à angioplastia coronariana eletiva, tem associação com injúria miocárdica per-procedimento, mesmo quando dados clínicos, laboratoriais e angiográficos são levados em consideração?

### **3) FUNDAMENTOS:**

A dupla antiagregação é bem estabelecida no tratamento dos pacientes submetidos à angioplastia coronariana. Apesar da evolução no conhecimento dos antiagregantes e na disponibilidade de novas drogas, a combinação de AAS e clopidogrel é o tipo de dupla antiagregação mais amplamente utilizado (111). Contudo, para uma parcela dos pacientes em uso regular destas medicações, evidencia-se através de exames laboratoriais, um nível de agregação plaquetária não ótimo. A associação entre a resistência aos antiagregantes e injúria miocárdica ainda não foi estudada em pacientes com DAC estável, submetidos à angioplastia eletiva, levando em consideração as definições mais recentes de injúria miocárdica e variáveis clínicas, laboratoriais e angiográficas relacionadas.

#### **4) OBJETIVOS:**

##### 4.1) OBJETIVO PRIMÁRIO

- Avaliar associação entre a ocorrência de injúria miocárdica e resistência aos antiagregantes nos pacientes submetidos à angioplastia eletiva.

##### 4.2) OBJETIVO SECUNDÁRIO

- Avaliar a associação entre outras variáveis clínicas, laboratoriais e angiográficas e a ocorrência de injúria miocárdica após angioplastia eletiva.

#### **5) METODOLOGIA:**

##### 5.1) DESENHO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo de coorte histórica de 198 pacientes em uso prolongado de AAS e clopidogrel (iniciados ao menos 5 dias antes do procedimento) submetidos à angioplastia coronariana eletiva, advindos de seus domicílios, no período de janeiro de 2007 à janeiro de 2010 no serviço de hemodinâmica da Casa de Saúde São José (CSSJ), no bairro do Humaitá, Rio de Janeiro (capital).

## 5.2) MÉTODOS

A Casa de Saúde São José é um hospital quaternário, localizado na Zonal Sul do Rio de Janeiro. Seu serviço de hemodinâmica possui um volume de realização de ICP considerado muito alto baseado nas diretrizes das principais sociedades de cardiologia intervencionista internacionais, com um número de mais de 1000 ICP/ano (56). O hospital possui serviço de cirurgia cardíaca de sobreaviso. As angioplastias foram realizadas por vários hemodinamicistas, sendo que, todos apresentavam um volume maior que 75 ICP realizadas por ano em suas rotinas de trabalho. Desta forma, tanto o volume de ICP realizadas pelo hospital quanto o volume de ICP realizadas pelos hemodinamicistas envolvidos na pesquisa, estavam de acordo com o volume mínimo necessário para proceder este tipo de intervenção adequadamente (56).

No momento de formação da coorte, foram avaliados de maneira consecutiva todos os pacientes submetidos à angioplastia eletiva no período de janeiro de 2007 à janeiro de 2010. Foram utilizados como critérios de inclusão: 1) Uso prolongado (maior que 5 dias) de AAS e clopidogrel; 2) Angioplastia com colocação de stent de ao menos um vaso, e sucesso angiográfico nas lesões abordadas (redução de mais de 30% do grau de estenose inicial com fluxo final TIMI III); 3) Avaliação da agregação plaquetária até uma hora após o procedimento (112). Os critérios de exclusão foram: 1) Uso de anticoagulantes (que não a heparina não fracionada), ou qualquer outro antiagregante (inclusive inibidores de glicoproteína IIb/IIIa), que não os citados nos critérios de inclusão; 2) Hematócrito abaixo de 30%, e plaquetometria inferior à 100.000 células/mm<sup>3</sup>; 3) Não ter sido realizada dosagem de troponina basal e pós procedimento.

Os pacientes eram provenientes de seus domicílios. Eram recebidos pela equipe do próprio serviço de cardiologia, não vinculada à presente pesquisa, pela qual os dados clínicos relevantes eram anotados e o preparo para angioplastia realizado (venóclise e tricotomia). Após a angioplastia, o paciente retornava a unidade coronariana, seguindo protocolo da instituição, todos procederam à realização de eletrocardiograma, foram submetidos à coleta de laboratório (incluindo amostra para o estudo de agregação) e eram monitorizados.

As angioplastias foram realizadas no aparelho de hemodinâmica Siemens Artis Zee (*Siemnes Artis Zee, Siemens, Wittelsbacherplatz, Munique, Alemanha*) sempre na presença do hemodinamicista principal, um hemodinamicista auxiliar, um anestesista, um enfermeiro e um técnico de hemodinâmica. A escolha da via de introdução do cateter, do calibre da bainha utilizada, da definição de qual lesão seria abordada, da técnica adotada na angioplastia e do número e do tipo de stent ficaram a critério do hemodinamicista responsável e do médico assistente do paciente. Como protocolo institucional, eram administradas 10.000 unidades de heparina não fracionada durante o procedimento. Após o procedimento o paciente era encaminhado para Unidade Coronariana.

Os pacientes foram submetidos à avaliação da agregação plaquetária através da agregometria óptica pelo agregômetro de 4 canais Chronolog 470VS® (*Chronolog, Havertown, PA, EUA*). O efeito antiagregante induzido pelo clopidogrel foi medido utilizando-se como agonista o difosfato de adenosina na concentração de 5µmoles/l (*Chronolog, Havertown, PA, EUA*). A resistência ao ácido acetilsalicílico foi avaliada utilizando como agonista o ácido araquidônico (AA) na concentração 0,5 mg/ml (*Helena Platelet Aggregation System, Helena Laboratories Corp, Beaumont, TX, EUA*) (23, 113).

Uma hora após a angioplastia, como parte do protocolo assistencial local, os pacientes eram submetidos à coleta de sangue de veia periférica. Uma parte do sangue era coletada em um tubo com citrato, e, então centrifugada, permitindo captar em uma cuveta parte da amostra com plasma rico em plaquetas (PRP). Este conteúdo de PRP entrava em contato com o agonista que desencadeia o processo de agregação. A cuveta então era exposta ao um feixe de luz com um fotorreceptor posicionado após a amostra testada. Quanto maior o grau de agregação das plaquetas maior é a passagem de luz pela cuveta, e, em consequência, maior é a absorção da luz pelo fotorreceptor. Assim, quanto mais luz ultrapassa a amostra, maior é o grau de resistência à ação do antiagregante testado. A definição de resistência ao clopidogrel e ao AAS foi um percentual de luz que ultrapassava a amostra, maior que 43% e 20%, respectivamente (93).

A definição de injúria miocárdica foi o aumento da troponina I cinco vezes acima do percentil 99 do limite superior do valor de referência para pacientes com valores basais de troponina normais (*ARCHITECT STAT Troponin-I, Abbott Laboratories, Chicago, US*) ou elevação de 20% no valor basal da troponina em caso desta já encontrar-se alterada no momento da admissão (84). Contudo, foram analisadas também elevações de três vezes o valor basal quando este se encontrava normal, bem como qualquer elevação dos níveis de troponina como em diversos trabalhos sobre o tema (91).

Todos os pacientes foram submetidos à avaliação clínica, eletrocardiográfica e laboratorial no dia seguinte à angioplastia (a dosagem de troponina após o procedimento foi realizada, em média, 13horas e 56minutos após à angioplastia, com desvio de +/- 3horas e 30minutos), e, também, no caso de qualquer intercorrência clínica seguindo os protocolos assistenciais locais.

Os dados clínicos e laboratoriais foram coletados por meio da revisão dos prontuários físicos e eletrônicos dos pacientes, através de ficha de coleta padronizada (**ANEXO 1**). Os dados angiográficos foram coletados por meio de uma ficha de coleta padronizada pela revisão dos filmes das angioplastias (**ANEXO 2**). Esta revisão foi feita por dois hemodinamicistas experientes, de maneira cega e independente. Nos casos discordantes foi checado o laudo oficial do exame. Dados técnicos objetivos do procedimento como extensão do stent, tipo do stent, duração do procedimento, e pressão de insuflação máxima foram coletados diretamente dos laudos oficiais das angioplastias realizadas pelo pesquisador principal.

### 5.3) DEFINIÇÃO DAS VARIÁVEIS SECUNDÁRIAS

**Idade** : Expressa em anos completos. Coletada do sistema de prontuário eletrônico do hospital.

**Sexo**: Expresso em masculino ou feminino. Coletada do sistema de prontuário eletrônico e administração hospitalar da CSSJ.

**Comorbidades**: hipertensão arterial sistêmica (HAS) prévia, diabetes mellitus (DM), dislipidemia, tabagismo ou ex-tabagismo, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), IAM prévio, acidente vascular encefálico (AVE) prévio, ICP prévia, cirurgia de revascularização miocárdica (CRVM) prévia e insuficiência renal crônica (IRC) prévia. Expressas em sim ou não e coletadas do sistema de prontuário eletrônico e administração hospitalar da CSSJ e na revisão do prontuário físico. Apenas os diagnósticos expressos nas evoluções foram considerados. Nos casos de ausência de registro em prontuário, as comorbidades foram consideradas ausentes.

**Índice de Massa Corporal:** Calculada através da fórmula  $Peso/(Altura)^2$  quantificado em kg/m<sup>2</sup> de superfície corporal. Coletado do sistema de prontuário eletrônico do hospital e na revisão do prontuário físico do sistema de prontuário eletrônico e administração hospitalar da CSSJ.

**Medicamentos em uso:** Foram avaliados medicamentos que já demonstraram interferir na resposta terapêutica do clopidogrel como os inibidores de bomba de prótons (IBP), bloqueadores do canal do cálcio (BCC) e estatinas. Coletados do sistema de prontuário eletrônico e administração hospitalar da CSSJ e na revisão do prontuário físico com sim (presente) e não (ausente). Apenas os medicamentos expressos nas evoluções e prescrições foram considerados. Na ausência de registro em prontuário, as medicações foram consideradas ausentes.

**Laboratório admissional e no dia posterior ao procedimento:** Coleta de sangue realizada na primeira hora após a angioplastia e às 06:00 na manhã seguinte ao procedimento. Foram registrados os valores de agregação plaquetária com ADP >43% e AA >20% em percentual, creatinina sérica em mg/dl, glicemia venosa em mg/dl, hematócrito em porcentagem, hemoglobina em mg/dl, PCR-t em mg/dl, troponina I em ng/ml, fração MB creatinofosfoquinase (CK-MB) em U/L, e plaquetometria em células/mm<sup>3</sup> através de consulta no sistema de prontuário eletrônico e administração hospitalar da CSSJ.

**Clearance de Creatinina (CICr):** Calculado usando a fórmula de CockcroftGault e expresso em ml/min. Utilizados para o cálculo o valor de creatina sérica do laboratório admissional, peso, altura e sexo coletados através do sistema de prontuário eletrônico e administração hospitalar da CSSJ e na revisão do prontuário físico.



**Dados Angiográficos:** Dados obtidos através do sistema eletrônico de laudo hemodinâmico ou do laudo físico, do sistema de prontuário eletrônico e administração hospitalar da CSSJ. As seguintes variáveis foram analisadas:

- Duração do procedimento: expresso em minutos como observado no laudo oficial do exame.
- Tipo de stent (farmacológico ou não farmacológico): como observado no laudo oficial do exame.
- Pressão de insuflação máxima: como observado no laudo oficial do exame, sendo considerado o maior valor em caso de múltiplas abordagens.
- Via de acesso: Femoral (sim ou não), Radial (sim ou não).
- Vasos abordados (seja por balão ou com colocação de stent): angioplastia de tronco de coronária esquerda (sim ou não), angioplastia de artéria descendente anterior (sim ou não), angioplastia de primeira diagonal (sim ou não), angioplastia de segunda diagonal (sim ou não), angioplastia de artéria circunflexa esquerda (sim ou não), angioplastia de primeira marginal esquerda, angioplastia de segunda marginal esquerda (sim ou não), angioplastia de artéria coronária direita (sim ou não), angioplastia de artéria descendente posterior (sim ou não), angioplastia de artéria ventricular posterior (sim ou não), angioplastia de enxerto arterial (sim ou não) e angioplastia de enxerto venoso (sim ou não)
- Número de stents implantados por vasos: expresso em números.
- Comprimento total dos stents por vaso: coletado a partir do laudo oficial do procedimento e calculado através da soma aritmética do comprimento de todos os stents implantados por vaso. Expresso em milímetros

- Grau de obstrução da lesão: 1.0 a 49% (normal, leve 2.50 a 69% (moderada) 3.70 a 99% (grave) 4.100% (oclusão) 9.NI. Na presença de mais de uma lesão no mesmo vaso, foi considerada a graduação da lesão mais grave.

- Tipo de lesão. Foram definidas da seguinte forma:

C	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Lesões difusas (maiores de 20mm)</li> <li>- Tortuosidade importante de segmento proximal</li> <li>- Angulação maior que 90°</li> <li>- Lesões que não permitem proteger ramos laterais</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Oclusões totais com mais de 3 meses de evolução</li> <li>- Lesões em enxertos venosos degenerados</li> </ul>
Não C	- Lesões que não apresentaram nenhum dessas características	

Na presença de mais de uma lesão no mesmo vaso, foi considerada a de maior complexidade (114).

**Características específicas das lesões abordadas:**

- Trombo visível: Defeito de preenchimento do vaso com área nítida de separação entre a parede do vaso e o defeito de preenchimento (114).
- Bifurcação: Lesões consideradas de bifurcação foram aquelas que davam origem a ramos laterais de importância anatômica significativa (114).
- Lesão de Óstio: Lesões no óstio ou da artéria descendente anterior, ou da artéria circunflexa, ou da artéria coronária direita(114).

**Complicações:**

- Dissecção coronária: Presença de imagem de falha de enchimento linear, ou imagem de extravasamento de contraste para fora do vaso (115).

- Espasmo coronário: Redução transitória de mais de 50% do lumen inicial do vaso, na ausência de dissecção coronária local (115).
- Trombose de *stent*: Visualização da formação de um trombo visível até 5mm próximo do *stent* (116).
- *No reflow*: Redução do fluxo coronariano distal sem qualquer uma das condições acima (dissecção, espasmo ou trombose de *stent*) (117).

**Desfechos de acordo com resultados laboratoriais:**

- Anemia: Valor de entrada menor que 12mg/dl.
- Queda expressiva de hemoglobina: Queda maior que 4 pontos de hemoglobina em mg/dl, do valor de saída em relação ao de entrada (118).
- Queda importante de plaqueta: Valor pós-procedimento 30% menor que o valor inicial (119).

#### 5.4) ANÁLISE ESTATÍSTICA

As variáveis contínuas foram expressas em média  $\pm$  desvio padrão quando apresentaram distribuição normal, e como média e intervalo interquartil quando não apresentaram. O teste de Kolmogorov foi utilizado para verificar a presença de distribuição normal dessas variáveis. A comparação entre elas foi feita através do teste “t” de student para as variáveis paramétricas e do teste de Mann-Whitney para as não-paramétricas. Para todas essas análises, foram considerados valores de p significativos se abaixo de 5%.

As variáveis categóricas foram expressas em percentual e a comparação entre elas foi feita através do teste do Chi-quadrado ou exato de Fisher, considerando estatisticamente significativo um valor de p menor que 5%. Para a

definição de um ponto de corte para o valor de agregação plaquetária foi utilizada a curva ROC.

Um modelo de regressão logística contendo o valor da agregação plaquetária dicotomizada pelo melhor ponto de corte, e todas as variáveis com erro alfa < 10% na análise univariada, foram utilizados para determinar a associação independente da agregação plaquetária de outros fatores que poderiam ter influência sobre a ocorrência de injúria pós angioplastia.

A análise estatística foi feita através do software SPSS (*Statistical Package for Social Sciences*) versão 17.0.

## 5.5) ASPECTOS ÉTICOS

O presente estudo foi aprovado no Comitê de Ética em Pesquisa da Casa de Saúde São José sob o número do parecer 1.133.404 na plataforma Brasil (**ANEXO 3**). Durante o encaminhamento do processo ao CEP foi solicitada a isenção do TCLE, sendo o estudo aceito e aprovado sem ressalvas (**ANEXO 3**).

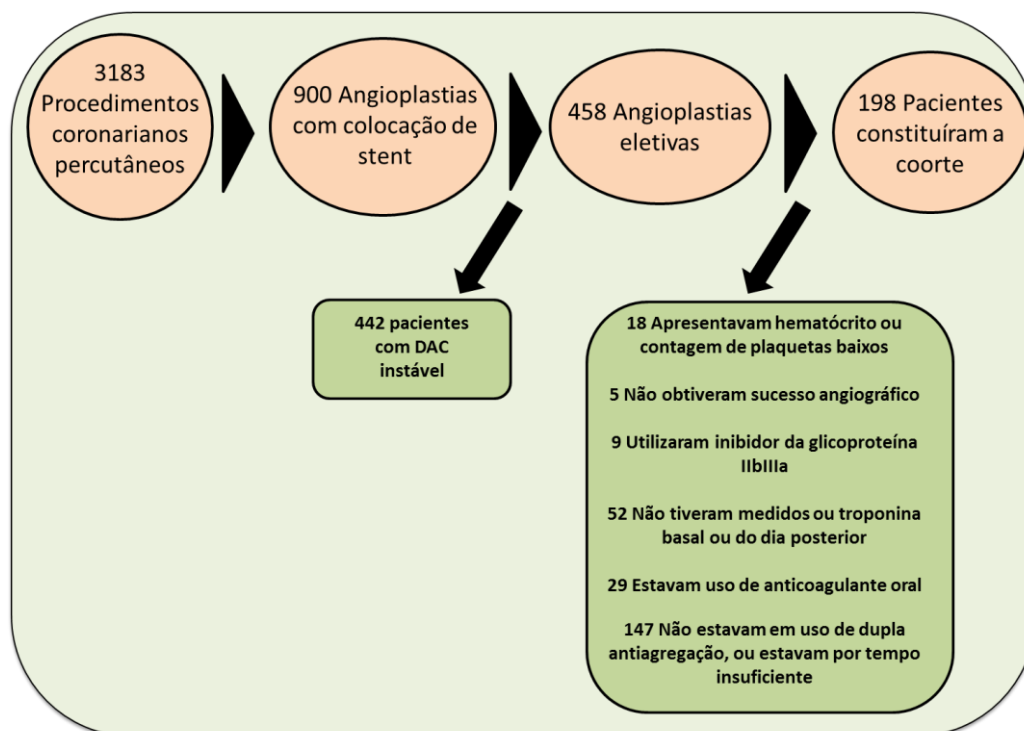
## 6) RESULTADOS

### 6.1) CONSTITUIÇÃO DA COORTE

No período analisado, de janeiro de 2007 a janeiro de 2010, foram realizados 3183 procedimentos coronarianos percutâneos no serviço de hemodinâmica da CSSJ, sendo 900 angioplastias com colocação de stent. Destes, 458 pacientes foram submetidos à angioplastia eletiva, sendo que ao final, 198 (43,2% das

angioplastias realizadas) atenderam aos critérios de inclusão e não apresentavam nenhum dos critérios de exclusão. Os motivos da exclusão estão explicitados na **FIGURA 1**.

**Figura 1: Constituição da coorte**



## 6.2) ANÁLISE EXPLORATÓRIA DESCRITIVA DOS DADOS

### 6.2-1) **DADOS EPIDEMIOLÓGICOS E CLÍNICOS**

A população estudada apresentou média da idade de 66 anos (+/-11) com mediana de 66 anos. Cinquenta e seis por cento dos pacientes (112/198) apresentavam idade acima de 65 anos. Cento e trinta e oito pessoas são do sexo masculino (69,7% - 138/198) e 60 pessoas do sexo feminino (30,3% - 60/198).

As comorbidades mais frequentes foram hipertensão (HAS) e dislipidemia (DLP), com frequência de 72.7% (144/198) e 71,2% (141/198), respectivamente. Dezoito por cento eram diabéticos (36/198), e 82 pacientes eram tabagistas (41%). Oitenta e dois pacientes já tinham DAC conhecida (41%), sendo que 36 pacientes já haviam infartado (18,2%). Dos pacientes com DAC prévia (ou CRVM ou ICP ou IAM prévios), 76 já tinham sido revascularizados, percutânea ou cirurgicamente, antes do estudo. Apenas 4% (8/198) dos pacientes não apresentavam nenhuma comorbidade (IAM prévio, CRVM prévia, ICP prévia, HAS, diabetes melitus - DM, DLP, DPOC ou tabagismo) (TABELA 1).

**TABELA 1. Dados clínicos**

TABELA: DADOS CLÍNICOS						
CARACTERÍSTICAS		FREQUÊNCIA ABSOLUTA	FREQUÊNCIA RELATIVA(%)	MÉDIA	MEDIANA	DP
IDADE				66,34	66	11,08
	Idade <65 anos	86	43,4%			
	Idade entre 65 e 74 anos	58	29,3%			
	Idade entre 75 e 84 anos	45	22,7%			
	Idade >85 anos	9	4,5%			
SEXO	Masculino	138	69,7%			
COMORBIDADES / MEDICAÇÕES						
	IAM prévio	36	18,2%			
	CRVM prévio	28	14,1%			
	ICP prévia	62	31,3%			
	DAC prévia	82	41,4%			
	AVE	7	3,5%			
	HAS	144	72,7%			
	DM	36	18,2%			
	Dislipidemia	141	71,2%			
	DPOC	5	2,5%			
	Tabagismo	82	41,4%			
	Estatina	132	66,7%			
	Inibidor da bomba de prótons	23	11,6%			
	Bloqueador do canal de Ca++	19	9,6%			

**Legenda:** IAM=Infarto Agudo do Miocárdico; CRVM=Cirurgia de Revascularização do Miocárdio; ICP=Angioplastia Coronária Percutânea; DAC=Doença Arterial Coronária; AVE=Acidente Vascular Encefálico; HAS=Hipertensão Arterial Sistêmica; DM=Diabetes; DPOC=Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica; DP=Desvio Padrão.

Quanto ao uso de medicamentos que poderiam interferir no estudo da agregação plaquetária, 66,7% (132/198) estavam em uso de alguma estatina, 11,6% (23/198) em uso de inibidor de bomba de prótons, e apenas 9,6% em uso de bloqueador do canal de cálcio (19/198). O uso de uma dessas três medicações ocorreu em 52% dos casos (103/198), e o uso concomitante de duas ou três destas medicações ocorreu em 15,7 (31/198) e em 1,5 (3/198) por cento dos pacientes, respectivamente. Na presença de uma das três drogas a resistência ocorreu em 36,9% (51/137), valor próximo do encontrado na coorte como um todo. O uso de duas ou três das medicações em conjunto não se traduziu em maior número de pacientes resistentes (38,7% e 33,3%, respectivamente) (**TABELA 1**).

Os valores laboratoriais de base estão representados na **TABELA 2**. Anemia foi vista em 21,4% dos casos pelo laboratório de entrada (42/198), queda expressiva da hemoglobina após o procedimento foi observado em apenas um dos pacientes e reduções maiores que 2mg/dl foram vistas em três pacientes. Qualquer redução nos níveis de hemoglobina de entrada, em relação ao de saída, foi vista em 38,9% (77/198) dos pacientes. Enquanto esta queda de hemoglobina foi observada em 6,5% dos pacientes no maior percentil de resistência, nos pacientes no menor percentil esta queda ocorreu em 15,6% dos casos.

O valor basal de contagem de plaquetas variou de 100 a 431  $10^3$ cels/microl, com mediana de 203, apresentando distribuição normal. Reduções importantes no número basal de plaquetas foram observadas em nove pacientes (4,5%). O maior valor da creatinina observado foi de 1,8mg/dl, sendo que em 90% dos pacientes o valor basal da creatinina foi menor ou

igual a 1,1mg/dl. O *clearence* de creatinina estimado pela fórmula de Cockroft-Gault foi, em média, 87ml/min (+/-30,7), com mediana de 86,4ml/min. Não foi observado variações significativas entre o valor de creatinina de chegada e o de saída (pós-procedimento). Os valores de admissão, em mg/dl, da proteína C reativa (PCR-t) apresentaram média de 0,7 (+/-1,17) e mediana de 0,3, sendo que observou-se valores de saída maiores, com média em 1,3 (+/-1,6) e mediana de 0,8 (TABELA 2).

**TABELA 2. Dados laboratoriais**

TABELA: DADOS LABORATORIAIS					
CARACTERÍSTICAS	FREQUÊNCIA ABSOLUTA	FREQUÊNCIA RELATIVA(%)	MÉDIA	MEDIANA	DP
PLAQUETAS ADMISSÃO (10 <sup>3</sup> cél/mm <sup>3</sup> )			212,16	202,00	60,51
HB ADMISSÃO (mg/dl)			12,84	12,80	2,33
HCT ADMISSÃO (%)			37,56	37,50	4,01
GLICEMIA ADMISSÃO (mg/dl)			109,67	98,00	33,79
PCR-t ADMISSÃO (mg/dl)			0,71	0,30	1,18
CREATININA ADMISSÃO (mg/dl)			0,93	1,00	0,20
PLAQUETAS SAIDA (10 <sup>3</sup> cél/mm <sup>3</sup> )			204,70	197,00	64,80
HB SAIDA (mg/dl)			12,56	12,70	1,50
Hct SAIDA (mg/dl)			37,35	37,50	4,65
PCR-t SAIDA (mg/dl)			1,32	0,80	1,67
CREATININA SAIDA (mg/dl)			0,93	0,90	0,26
<b>AVALIAÇÃO DA INJÚRIA MIOCÁRDICA</b>					
Troponina Chegada (ng/ml)			0,30	0,04	1,01
Troponina saída (ng/ml)			1,72	0,20	4,91
ΔTROPO (ABSOLUTA)			1,53	0,13	4,79
Qualquer elevação de troponina	131	63,9%			
Elevação de 3x o valor basal (com troponina basal normal)	65	31,7%			
Elevação de 5x o valor basal (com troponina basal normal)	51	24,9%			
Elevação de 20% o valor basal (com troponina basal alterada)	47	26,3%			
Injúria Miocárdica	98	47,8%			
<b>AVALIAÇÃO DA RESISTÊNCIA AOS ANTIAGREGANTES</b>					
ADPSCHEGADA (%)			37,31	38	16,33
AACHEGADA (%)			7,74	5	11,45
ADP5>43%	75	37,9%			
AA0,5>20%	13	6,3%			
Qualquer resistência (AAS ou clopidogrel)	80	40,4%			
Dupla resistência (AAS e clopidogrel)	8	4,0%			

**Legenda:** DP=Desvio Padrão; N°=número; HB=Hemoglobina; Hct=Hematocrito; PCR-t=Proteína C Reativa; AAS=Ácido Acetilsalicílico; AA=Acido Araquidônico; ADP=Adenosina Difosfato; TROPO=Troponina.



## 6.2-2) **CARACTERÍSTICAS ANGIOGRÁFICAS**

Em relação às características angiográficas, a frequência de lesões obstrutivas acima de 50% acometendo o tronco da coronária esquerda (TCE) foi de 9,1% dos pacientes (18/198). Lesões obstrutivas da artéria descendente anterior (ADA) ocorreram em 84,3% dos casos (167/198), com acometimento da primeira e segunda diagonais em 49,5% (98/198) e 16% (32/198), respectivamente. Doença arterial coronariana obstrutiva no território da ADA (ou seja, lesões ou da ADA, ou da artéria diagonal 1 - ADg1, ou da artéria diagonal 2 ADg2) ocorreu em 174 pacientes (87,9%). Lesão obstrutiva da artéria circunflexa (ACX) foi vista em 59,1% dos pacientes (117/198), enquanto lesões obstrutivas na primeira e segunda artérias marginais ocorreram em 75 e 28 pacientes, 37,9% e 14,1%, respectivamente. Doença obstrutiva envolvendo o território da artéria circunflexa ocorreu em 66,7% dos casos (132/198) (ou seja, acometimento de ou ACX, ou primeira ou segunda marginais). Doença obstrutiva das artérias coronária direita (CD), descendente posterior (DP) e ventricular posterior (VP), apresentaram frequência relativa de, respectivamente: 54% (107/198), 19,7% (39/198), e 17,2% (34/198). Dos 28 pacientes com revascularização cirúrgica, 16 apresentaram lesão obstrutiva de enxerto (arterial ou venoso), logo 7,8% (16/198) do total dos pacientes. Observou-se que 24,7% (49/198) dos pacientes tinham lesão obstrutiva em apenas um dos vasos, 39,4% (78/198) eram bivasculares e 30,8% eram trivasculares (**TABELA 3**).

Quanto às características das lesões observadas na cineangiocoronariografia, cento e sessenta e oito pacientes (85%)

apresentaram lesão tipo C, 13% (26/198) eram lesões acometendo o óstio, 47% localizaram-se em bifurcação e em dois pacientes havia trombo visível (TABELA 3).

**TABELA 3. Dados angiográficos**

TABELA: DADOS ANGIOGRÁFICOS					
CARACTERÍSTICAS	FREQUÊNCIA ABSOLUTA	FREQUÊNCIA RELATIVA(%)	MÉDIA	MEDIANA	DP
<b>DADOS ANGIOGRÁFICOS</b>					
Duração			60,29	55	31,31
via de acesso femoral	169	85,4%			
ATM máxima			17,05	16	2,69
TCE>50%	18	9,1%			
DA>50%	167	84,3%			
D1>50%	98	49,5%			
D2>50%	32	16,2%			
<i>Lesão obstrutiva no território da DA</i>	174	87,9%			
CX>50%	117	59,1%			
M1>50%	75	37,9%			
M2>50%	28	14,1%			
<i>Lesão obstrutiva no território da CX</i>	132	66,7%			
CD>50%	107	54,0%			
DP>50%	39	19,7%			
VP>50%	34	17,2%			
<i>Lesão obstrutiva no território da CD</i>	112	56,6%			
Enxerto Arterial	8	4,0%			
Enxerto Venoso	10	5,1%			
Enxerto Art. Ou Venoso	2	1,0%			
Lesões Tipo C	168	84,8%			
Trombo Visível	2	1,0%			
Lesão de Óstio	26	13,1%			
Bifurcação	93	47,0%			
Anatomia univascular	49	24,7%			
Anatomia bivascular	78	39,4%			
Anatomia trivascular	61	30,8%			
Lesão de tronco	18	9,1%			

*DP=Desvio Padrão; ATM=Atmosferas; TCE=Tronco de Coronária Esquerda; DA=Descendente Anterior; DG1=Primeira Diagonal; DG2=Segunda Diagonal; CX=Circunflexa; MG1=Primeira Marginal; MG2=Segunda Marginal; CD=Coronária Direita; VP=Ventricular Posterior; DP=Descendente Posterior.*

### 6.2-3) **CARACTERÍSTICAS DAS INTERVENÇÕES CORONÁRIAS PERCUTÂNEAS**

A duração média dos procedimentos foi de 60 minutos (+/-31,53min) com mediana de 55 minutos. A pressão de insuflação máxima utilizada em cada procedimento foi em média 17 atmosferas (ATM) (+/-2,69ATM) com mediana de 16ATM. A principal via de acesso utilizada foi a femoral (169/198 – 85%) (**TABELA 3**).

Foram abordadas 355 lesões, com colocação de 455 stents, que em 95,4% dos casos foram farmacológicos (434/455). A angioplastia apenas com balão foi realizada em nove casos (todos eles receberam ao menos um stent em algum outro vaso). O vaso mais abordado foi a descendente anterior, em 54,5% dos casos (108/198), seguido da coronária direita em 38,9% dos casos (77/198), e da circunflexa em 24,2% (48/198). Em apenas 10 pacientes (5,1%) o tronco da coronária esquerda foi abordado, todos com colocação de stent farmacológico. As artérias diagonais, marginais, descende posterior e ventricular posterior foram abordadas em 21,2 (42/198), 18,7 (37/198), 5,6 (11/198) e 6,1 (13/198) por cento dos casos, respectivamente. Já a abordagem de enxerto venoso ou arterial ocorreu em 7,8% dos casos (16/198) (**TABELA 4**).

Quanto a técnica utilizada na angioplastia em 89,7% dos casos (177/198) foi procedida pré-dilatação da lesão, em 43,9% (87/198) foi feita pós-dilatação, e apenas em 26,8% (55/198) foi colocado o stent sem pré ou pós dilatação. A técnica de *Kissing Wire* foi utilizada em 24,8% (49/198) das angioplastias, e a técnica de *Kissing Baloon* foi realizada em 12,6% das vezes (25/198) (**TABELA 4**).

**TABELA 4. Dados da angioplastia**

TABELA: DADOS DA ANGIOPLASTIA		FREQUÊNCIA ABSOLUTA	FREQUÊNCIA RELATIVA(%)
CARACTERÍSTICAS			
Total de stents colocados		455	
Total de ICP realizadas		355	100%
Total de ICP realizadas com colocação de stent		346	97,46%
Total de ICP com stents, com stent farmacológicos		339	97,98%
Extensão média dos stents colocados	21,53		
Média do Nº stents por vaso abordado	1,32		
Pré - Dilatação		177	89,76%
Pós - Dilatação		87	43,90%
Stent Direto		55	26,83%
<i>Kissing Wire</i>		49	24,88%
<i>Kissing Baloon</i>		25	12,68%
Complicação	Complicação	21	10,24%
	Trombose de stent	2	0,98%
	Espasmo coronário	6	2,93%
	<i>No reflow</i>	2	0,49%
	Dissecção coronaria	11	5,37%

A extensão média dos stents colocados, em mm, foi de 21,53(+/-9,18), com a maior média vista na abordagem dos enxertos arteriais e na ADA, 49 (+/-16,86) e 33,9(+/-10,74), respectivamente. A média de stents colocados por vaso foi de 1,31, variando de 2,3 stents, em média, colocados no ramo VP à 1,00 stent colocado na segunda diagonal e segunda marginal (**TABELA 5**).

A taxa de complicação coronariana relacionada aos procedimentos foi de 10,6% (21/198), sendo a dissecção coronária a complicação mais frequente, ocorrendo em 11 pacientes (5,6%). Outras complicações como trombose de stent, espasmo coronário e o fenômeno de *no reflow*, ocorreram em 2, 6 e 2 pacientes, respectivamente (**TABELA 4**).

**TABELA 5: Descrição quantitativa das angioplastias**

TABELA: DESCRIÇÃO QUANTITATIVA DAS ANGIOPLASTIAS							
Vaso Abordado	Total de Angioplastias (stent+balão)	FR. relativa em relação ao número de abordagens	NºICP com stent	Nº total de stent por vaso	Média do Nºstent por vaso	%ICP com stent farmacológico	Extensão média dos stents (mm)
TCE	10	3%	10	12	1,20	100%	23,90
DA	108	29%	108	149	1,38	99%	33,98
DG1	38	10%	33	35	1,06	97%	21,03
DG2	4	1%	3	3	1,00	100%	23,00
Cx	48	13%	48	55	1,15	98%	23,48
MG1	27	7%	27	30	1,11	100%	21,19
MG2	10	3%	8	8	1,00	100%	22,50
CD	77	21%	76	106	1,41	95%	31,57
VP	12	3%	12	29	2,31	100%	15,75
DP	11	3%	11	12	1,09	100%	21,45
Enxerto arterial	6	2%	6	11	1,86	100%	49,00
Enxerto venoso	4	1%	4	5	1,25	100%	32,50
<b>Total</b>	<b>355</b>	<b>100%</b>	<b>346</b>	<b>455</b>	<b>1,31</b>	<b>99%</b>	<b>21,53</b>

**Legenda:** FR=Frequência Relativa; N=número; PTCA=Angioplastia Coronária Percutânea; TCE=Tronco de Coronária Esquerda; DA=Descendente Anterior; DG1=Primeira Diagonal; DG2=Segunda Diagonal; CX=Circunflexa; MG1=Primeira Marginal; MG2=Segunda Marginal; CD=Coronária Direita; VP=Ventricular Posterior; DP=Descendente Posterior.

#### 6.2-4) RESISTÊNCIA AOS ANTIAGREGANTES

O estudo da resistência com agregometria óptica com ADP 5micromoles identificou 75 pacientes (37,8%) como resistentes ao clopidogrel. A moda dos valores de agregação obtidos foi 51%, sendo a média 37,2% (+/- 16,3) e a mediana de 37,5%. Vinte e cinco por cento dos pacientes apresentaram valor de agregação menor que 26, enquanto àqueles pertencentes ao terceiro quartil apresentaram valor de agregação acima de 50.

Em relação à resistência ao AAS, 13 pacientes preencheram o critério pré-estabelecido de resistência (6,56%). O valor de agregação mais encontrado foi 4, com média de 7,7 (+/-11,4), e mediana de 5. O primeiro e o terceiro quartil foram 3 e 8, respectivamente.

Qualquer uma das resistências esteve presente em 40,4% dos casos (80/198), enquanto 117 (59%) pacientes não apresentaram nenhuma resistência, e apenas oito (4,0%) apresentaram dupla resistência (ao AAS e clopidogrel).

#### 6.2-5) ***INJÚRIA MIOCÁRDICA***

O valor da troponina basal foi em média 0,31ng/dl (+/-1.0), com mediana de 0,04. Os valores da troponina do dia seguinte ao procedimento apresentaram média de 1,73ng/dl (+/-4,9), com mediana de 0,2. Cento e trinta e um pacientes (66,2%) apresentaram elevação do valor da troponina pós-procedimento em comparação com o valor basal. Cinquenta e um (25,8%) pacientes apresentaram injúria miocárdica utilizando o critério pré-estabelecido de injúria com o valor da troponina basal normal. Esse percentual passava para 32,8% (65/198) considerando uma elevação de 3 vezes o valor basal. Quarenta e sete pacientes (23,7%) apresentaram injúria miocárdica pela elevação da troponina em 20% o valor basal, quando esta já mostrava-se alterada. A frequência de injúria miocárdica na coorte, levando em consideração os dois critérios, foi de 49,5% (98/198).

### 6.3) ANÁLISE DA ASSOCIAÇÃO ENTRE OS DADOS

#### 6.3-1) *AGREGAÇÃO PLAQUETÁRIA VERSUS DADOS CLINICOS, LABORATORIAIS E ANGIOGRÁFICOS*

A ocorrência de resistência aos antiagregantes mostrou-se relacionada a alguns subgrupos analisados. A presença de IAM prévio foi uma variável associada à ocorrência de resistência ao clopidogrel com OR:1,52 (IC: 1,40-1,77, 95%,  $p=0,042$ ). Já níveis maiores de glicemia e da proteína C reativa relacionaram-se com a resistência ao clopidogrel ( $p=0,001$  e  $0,009$ , respectivamente), enquanto apenas os níveis de PCR-t estiveram associados à resistência ao AAS ( $p=0,02$ ) (**TABELA 6**). Dentre os dados angiográficos a presença de lesão tipo C mostrou uma tendência de associação à resistência ao clopidogrel [OR:1,73, (IC:1,61-1,95;95%),  $p=0,075$ ].

#### 6.3-2) *AGREGAÇÃO PLAQUETÁRIA VERSUS INJÚRIA MIOCÁRDICA*

No presente estudo não foi observado relação entre resistência aos antiagregantes e injúria miocárdica, mesmo utilizando outros critérios para injúria, tais quais: elevação de mais de 3 vezes o valor basal de troponina, elevação de mais de 3 vezes da CK-MB, e qualquer elevação de MNM. Para aqueles com alguma resistência (seja ao clopidogrel ou ao AAS), a ocorrência de injúria foi de 46,9%, enquanto naqueles sem nenhuma resistência, injúria miocárdica ocorreu em 49,6% dos casos, fornecendo um risco relativo de 0,95 (IC 0,91 – 0,97, 95%).

**TABELA 6 – Análise univariada entre dados clínicos e resistência ao clopidogrel (ADP5>43) e ao AAS (AA0,5>20)**

	RESISTENTE (ADP5)		NÃO RESISTENTE (ADP5)			RESISTENTE (AA)		NÃO RESISTENTE (AA)		PVALOR
	75	37,8%	123	62,1%	PVALOR	13	6,6%	185	93,4%	
Masculino	52	69,3%	86	69,9%	0,931	10	77%	128	69,2%	0,758
IDADE	68	10,5	66	11,4	0,316	64,4	12,9	66,8	10,9	0,533
PESO	79	18,2	77	12,7	0,497	82	12,6	77,2	15,1	0,144
IAM	19	25,3%	17	13,8%	0,042	3	23,1%	33	17,8%	0,709
CRVM	11	14,7%	17	13,8%	0,868	1	7,7%	27	14,6%	0,698
ACP	24	32%	38	30,9%	0,871	5	38,5%	57	30,8%	0,55
AVE	1	1%	6	4,9%	0,257	0	0,0%	7	3,8%	1
HAS	58	77%	86	69,9%	0,256	9	69,2%	135	73,0%	0,753
DM	15	20%	21	17,1%	0,604	3	23,1%	33	17,8%	0,709
Dislipidemia	53	70,7%	88	71,5%	0,895	10	76,9%	131	70,8%	0,761
DPOC	0	0,0%	5	4,1%	0,159	1	7,7%	4	2,2%	0,219
Tabagismo	32	42,7%	50	40,7%	0,78	4	30,8%	78	42,2%	0,42
Uso de Estatina	46	61,3%	86	69,9%	0,214	9	69,2%	123	66,5%	1
Uso de IBP	7	9,3%	16	13,0%	0,434	0	0,0%	23	12,4%	0,176
Uso de Bloqueador de Ca <sup>++</sup>	7	9,3%	12	9,8%	0,922	2	15,4%	17	0,09189189	0,361
Glicemia	103	14	96,5	24,1	0,001	112	14,3	105	8,8	0,12
PCR-t	0,5	1,7	0,3	0,5	0,009	2,2	3,2	0,6	0,8	0,02
Plaquetas	207,5	49,5	216,1	67,8	0,313	205	66,7	213,3	61,2	0,639
Hemoglobina	13,00	3,4	12,8	1,4	0,893	13,3	1,7	12,8	2,3	0,093

**IAM=Infarto Agudo do Miocárdico; CRVM=Cirurgia de Revascularização do Miocárdio; ICP=Angioplastia Coronária Percutânea; DAC=Doença Arterial Coronária; AVE=Acidente Vascular Encefálico; HAS=Hipertensão Arterial Sistêmica; DM=Diabetes; DPOC=Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica; IBP=Inibidor de bomba de prótons; DP=Desvio Padrão; ATM=Atmosferas; N°=número; HB=Hemoglobina; Hct=Hematócrito; PCR-t=Proteína C Reativa; AAS=Ácido Acetilsalicílico; AA=Ácido Araquidônico; AA>0,5>20=Ácido Araquidônico 0,5mg/ml; ADP5>43=Adenosina Difosfato 5micromols.**



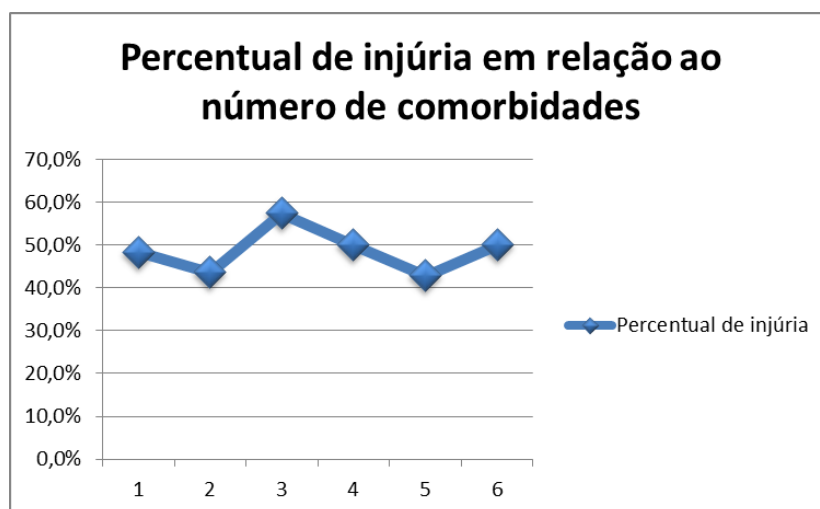
Mesmo quando avaliamos os percentis dos valores de agregação plaquetária basal, tanto no estudo com AA20 (ácido araquidônico 20%), quanto na avaliação pelo ADP5>43, não observamos uma relação entre uma maior resistência (3° e 4° percentis) e injúria miocárdica. Por fim, não houve correlação entre o valor de agregação plaquetária basal (AAS ou clopidogrel) e o valor final da troponina.

Por outro lado, a ausência de resistência também não foi capaz de discriminar um grupo com menor risco para ocorrência de injúria, com risco relativo (RR) de 0,95 (IC 0,92 – 0,98, 95%), sem um p-valor significativo.

### 6.3-3) *DADOS CLÍNICOS E INJÚRIA MIOCÁRDICA*

Não houve relação das características basais dos pacientes, como hipertensão, diabetes, dislipidemia, infarto prévio, tabagismo, ICP ou CRVM prévia com ocorrência de injúria miocárdica (**TABELA 7**). Nem mesmo a presença cumulativa, de duas ou mais destas comorbidades, não influenciou de maneira significativa a ocorrência de injúria miocárdica (**FIGURA 2**).

**FIGURA 2: Percentual de injúria miocárdica após angioplastia por número de comorbidades por paciente.**



**TABELA 7: Análise univariada injúria vs. dados clínicos**

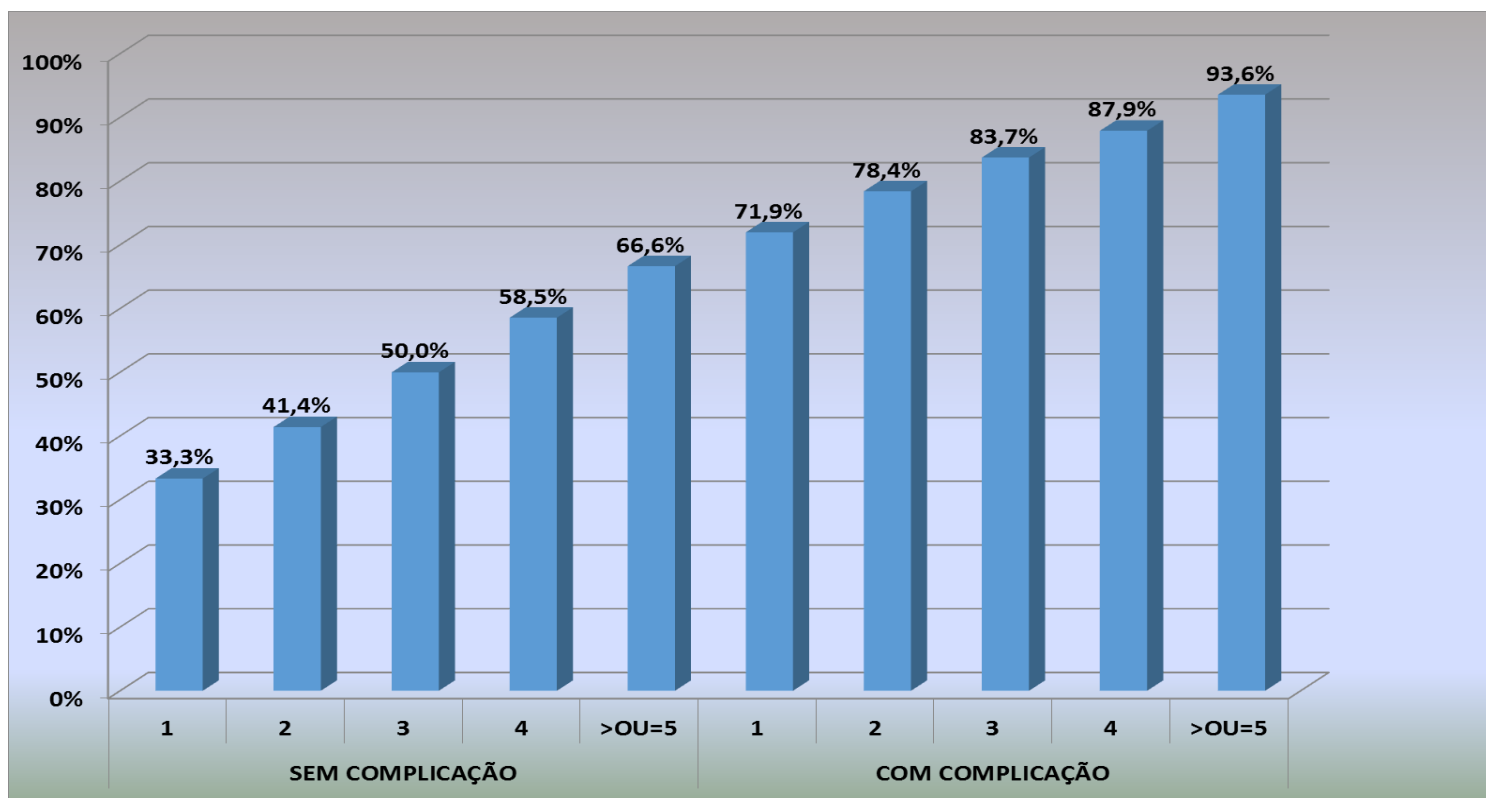
VARIÁVEIS		INJÚRIA MIOCÁRDICA				P-VALOR
		SIM		NÃO		
		96	48,4%	102	51,50%	
IDADE		66,42 (+/-10)		66,6 (+/-11,8)		0,893
SEXO	masculino	65	67,7%	73	71,6%	0,554715
	feminino	31	32,3%	29	28,4%	
IAM previo		17	17,7%	19	18,6%	0,866911
CRVM prévia		17	17,7%	11	10,8%	0,162291
ACP prévia		28	29,2%	34	33,3%	0,527506
AVE		4	4,2%	3	2,9%	0,640734
HAS		70	72,9%	74	72,5%	0,953707
DM		17	17,7%	19	18,6%	0,866911
DISL		69	71,9%	72	70,6%	0,841592
DPOC		3	3,1%	2	2,0%	0,601781
TAB		41	42,7%	41	40,2%	0,719841
Estatina		62	64,6%	70	68,6%	0,546309
IBP		9	9,4%	14	13,7%	0,339666
BCC		10	10,4%	9	8,8%	0,703663
Plaquetas		209 (+/-54,1)		214,5 (+/-66,4)		0,53
PCR-t	p25	0,2		0,2		0,22
	p75	0,6		0,8		
Glicemia	p25	89		90		0,361
	p75	119		123		
Creatinina	p25	0,7		0,8		0,8104
	p75	1		1		
Hemoglobina	p25	11,8		12,15		0,655
	p75	13,8		13,65		

**IAM=Infarto Agudo do Miocárdico; CRVM=Cirurgia de Revascularização do Miocárdio; ICP=Angioplastia Coronária Percutânea; AVE=Acidente Vascular Encefálico; HAS=Hipertensão Arterial Sistêmica; DM=Diabetes; DPOC=Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica; TAB=Tabagismo; IBP= Inibidor de bomba de prótons. BCC=Bloqueador do canal de cálcio; PCR-t=Proteína C Reativa.**

### 6.3-4) DADOS ANGIOGRÁFICOS E INJÚRIA MIOCÁRDICA

A injúria miocárdica foi associada aos fatores do procedimento em si, como número de stents colocados, duração do procedimento, as complicações ocorridas no procedimento, a pressão de insuflação utilizada e a realização de pré ou pós dilatação. O OR de complicação para ocorrência de injúria miocárdica foi de 5,74 (IC:1,85 - 17,74, 95%,  $p=0,021$ ). Na análise multivariada a presença de complicação teve OR de 5,13 (IC:1,63 - 16,1, 95%,  $p=0,005$ ), e o número de stents teve OR de 1,41 (IC:1,06 - 1,84, 95%,  $p=0,016$ ). Observou-se uma contribuição cumulativa no risco de desenvolver injúria conforme a presença ou não de complicação e número de stents colocados (**FIGURA 3**).

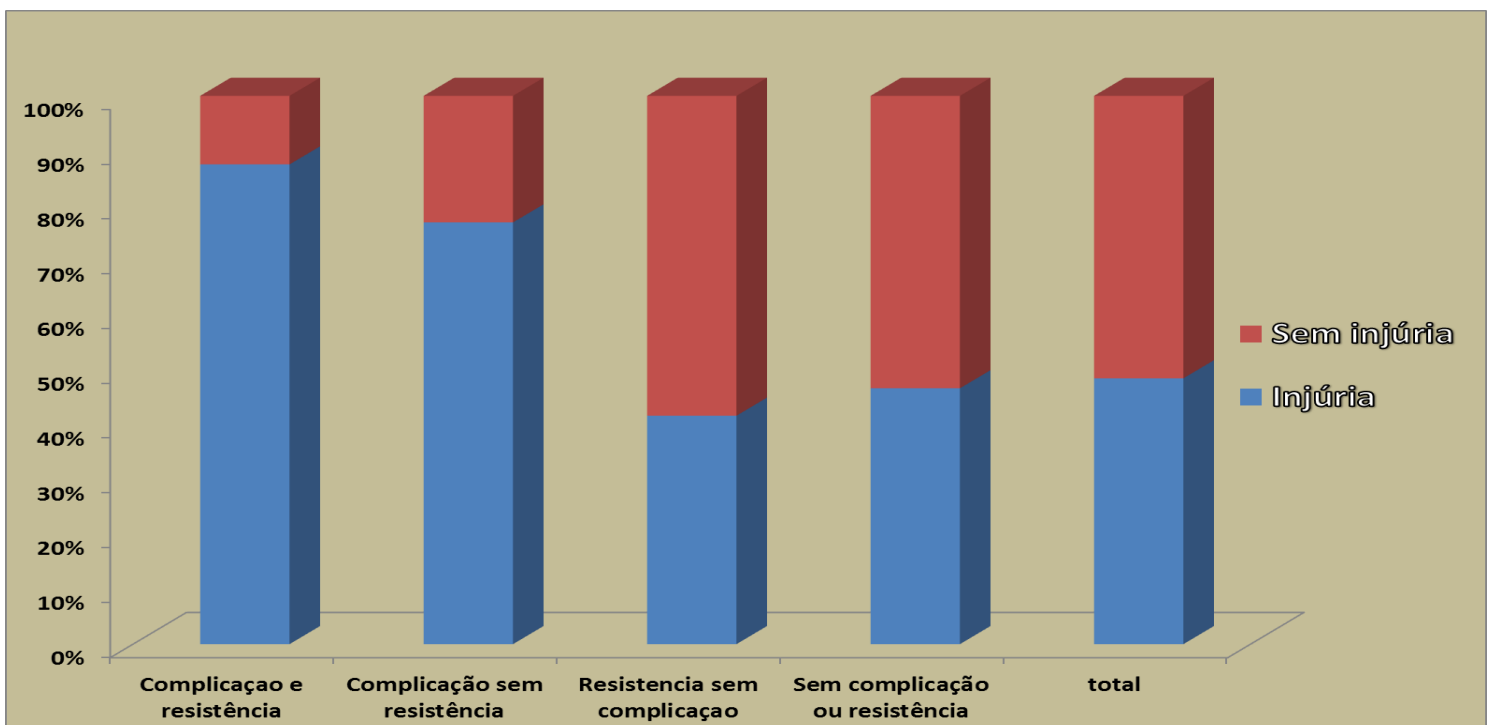
**FIGURA 3: Percentual de injúria conforme presença de complicação e número de stents colocados.**



### 6.3-5) RESISTÊNCIA AOS ANTIAGREGANTES VERSUS DADOS ANGIOGRÁFICOS E INJÚRIA MIOCÁRDICA

Não houve relação entre resistência aos antiagregantes (seja ao clopidogrel, seja ao AAS) e injúria miocárdica, e, dentre os dados angiográficos, a complicação coronária foi o fator com maior grau de relação com desenvolvimento de injúria miocárdica pós angioplastia. Foi analisado, entretanto, se a presença de resistência é um fator que contribui de maneira aditiva para injúria miocárdica, nos pacientes que sofreram algum tipo de complicação durante o procedimento (**FIGURA 4**). Observamos assim que, seja na presença ou ausência de complicação coronária, a presença de resistência não tem impacto significativo sobre a ocorrência de injúria miocárdica.

**FIGURA 4: Percentual de injúria na presença de resistência e complicação.**

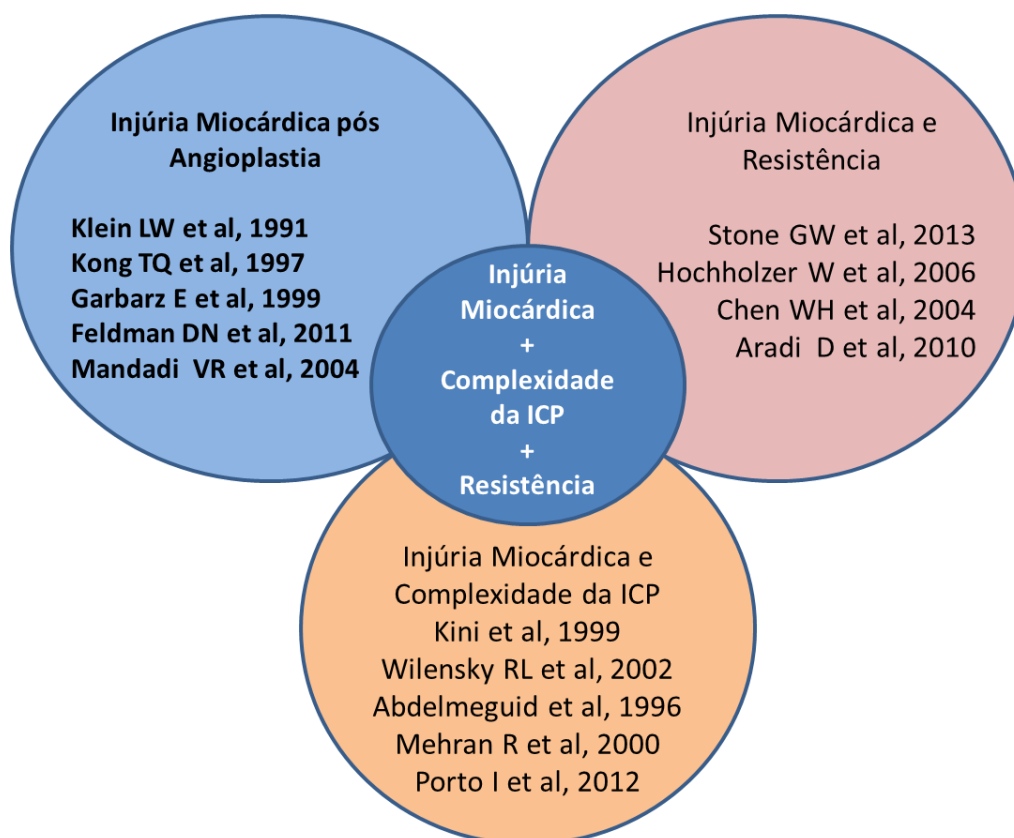


## 7) DISCUSSÃO

O presente estudo se propôs a avaliar a relação entre a resistência aos antiagregantes e a injúria miocárdica, levando em consideração características clínicas, laboratoriais e angiográficas de uma coorte de pacientes submetidos à angioplastia eletiva. Nesse sentido, temos estudos que avaliaram a resistência aos antiagregantes em relação à injúria miocárdica, mas não especificaram com detalhes as características angiográficas da população estudada (95, 108, 109, 120). Por outro lado temos evidências quanto à relação da injúria frente características angiográficas de pacientes submetidos à angioplastia, porém sem especificar a presença ou não de resistência aos antiagregantes (78, 79, 90, 121). Desta forma, os dados aqui apresentados tentam buscar averiguar a real associação entre resistência aos antiagregantes e injúria miocárdica, frente dados clínicos, laboratoriais e angiográficos de pacientes submetidos à angioplastia eletiva **(FIGURA 5)**.

Sob esta perspectiva os principais achados deste estudo são: 1) Foi observado forte relação entre ocorrência de complicações coronárias durante a angioplastia e injúria miocárdica; 2) Não foi verificada associação entre características próprias do indivíduo, tais como comorbidades, padrão laboratorial de base e aspectos angiográficos basais, e injúria miocárdica; 3) Não foi detectada associação entre resistência aos antiagregantes e injúria miocárdica.

**FIGURA 5. Estudos sobre injúria miocárdica após angioplastia em relação à presença de resistência aos antiagregantes e complexidade das lesões coronarianas abordadas.**



De fato, dado a importância da angioplastia coronariana atualmente, têm-se poucos estudos na literatura que avaliam o impacto de algumas características básicas de um procedimento coronariano percutâneo sobre a injúria miocárdica. Um exemplo é a carência na avaliação da importância da ocorrência de complicações sobre a mionecrose. Assim, Klein *et al*, no primeiro estudo acerca da relevância clínica da elevação de marcadores de necrose miocárdica (MNM) após angioplastia, excluíram de suas análises pacientes que apresentaram complicação durante o procedimento, e concluíram que pacientes com maiores elevações dos MNM estão sob maior risco de eventos isquêmicos pós-angioplastia (77). Já Abdelmeguid *et al*,

ao incluir em suas análises, as complicações coronárias ocorridas durante o procedimento, revelam uma relação clara entre a elevação enzimática e tais complicações (OR:2,63, IC:1,77 – 3,89; 95%;  $p < 0,0001$ ) (78). Nesta mesma linha, e utilizando como marcador a troponina, Garbarz e colaboradores, também mostraram uma forte relação entre a ocorrência de complicação e injúria miocárdica (59% no grupo com complicação vs 29% no grupo sem complicação;  $p = 0.004$ ) (122). Corroborando com estes achados, Mandadi *et al*, estudando 405 pacientes, consecutivamente, submetidos à angioplastia eletiva, observaram taxa de injúria miocárdica de 27%, com relação direta desta com complicações ocorridas durante o procedimento (123). Estes dados são compatíveis com os achados da coorte aqui estudada, na qual complicação coronária mostrou-se uma variável de risco independente para a ocorrência de injúria miocárdica (OR:5,13; IC:1,63 - 16,1, 95%,  $p=0,005$ ) (**FIGURA 4**).

Entretanto, há de se considerar que os resultados advindos da angioplastia podem ser reflexos das características basais da população estudada, em especial a injúria miocárdica, que varia, significativamente, conforme o critério utilizado. Por exemplo, em nosso estudo a taxa de injúria miocárdica, quando o paciente apresentava valores basais de troponina dentro da normalidade, foi de 31,3% (considerando a elevação de 3x o valor basal), valor próximo ao observado em diversos trabalhos estudados por Lansky em sua revisão sobre o tema (87). Já considerando a definição utilizada no presente estudo, mais ampla e atual, a prevalência de injúria miocárdica foi de 49,5%. Este percentual é um pouco acima da prevalência (37,3%) encontrada por Feldman e colaboradores. em metanálise recente que avaliou a presença de injúria em mais de 22.353 pacientes submetidos

à angioplastia não emergencial (124). Uma explicação para este fato pode residir, justamente, nas peculiaridades clínicas, laboratoriais e angiográficas da coorte.

Em uma avaliação de mais de 100.000 angioplastias, a média de idade foi de 64 anos (+/-12), a prevalência de IAM prévio na população estudada foi de 29%, diabetes foi visto em 26% dos casos, ICP prévio em 32% e CRVM prévia em 19%, com colocação de stent em 77% dos casos (76). Em um segundo registro de mais de 500.000 pacientes submetidos à angioplastia, com doença coronariana estável e instável, com idade média de 64(+/-12) anos, a população do estudo apresentou prevalência de IAM prévio de 29,1%, presença de diabetes em 31% dos casos, doença cerebrovascular prévia em 11%, ICP prévia em 36% dos casos, e abordagem de mais de um vaso em 14% dos casos (88). Neste segundo registro diabetes (DM em uso de insulina OR:1,78 [IC:1,53-2,07;95%]; DM sem uso de insulina OR:1,11 [IC:1,25-2,47;95%]) e doença cerebrovascular (OR:1,26 [IC:1,11-1,44]) mostraram relação com mortalidade intra-hospitalar. Em nossa coorte a idade média foi de 66,6 anos (+/-11), com 18,2% dos pacientes apresentando IAM prévio, 18,2% com diabetes, 31,3% com ICP prévia, 14,1% CRVM prévia e apenas 3,5% com história de AVE prévio. Contudo, o número de abordagens de mais de um vaso representou 56% dos casos, com média de vasos abordados por paciente de 1,74. Este dado sugere que, apesar de um perfil clínico com menos comorbidades (DM, AVE, ICP, CRVM e IAM prévio) em comparação à população submetida à ICP nestes dois grandes registros, nossa coorte apresenta pacientes com coronariopatia mais avançada, o que poderia explicar o achado de uma prevalência de injúria miocárdica maior do que observada na literatura.

Kini *et al*, já haviam chamado a atenção sobre a importância da anatomia multiarterial e das complexidades da lesão para o risco de ocorrência de injúria



miocárdica (121). Porém, se são a anatomia coronariana multiarterial e a complexidade das lesões em si, ou se é a potencial dificuldade que elas acarretam aos procedimentos, a verdadeira explicação para maior prevalência de injúria miocárdica neste perfil de população, ainda não é totalmente estabelecido. Em nossa coorte, 39,9% dos pacientes possuíam lesão de tronco ou eram triarteriais e 85% das lesões eram tipo C, porém nenhuma dessas duas características no presente estudo mostrou relação com a ocorrência de injúria miocárdica. O que reforça a tese de que a relação entre características angiográficas e injúria miocárdica ainda não é um consenso são os dados contraditórios extraídos da literatura. No estudo de Kini, 1625 pacientes submetidos à angioplastia (com ou sem colocação de stent) foram avaliados quanto aos determinantes da elevação de marcadores de necrose miocárdica (no caso, a CK-MB). Neste estudo doença multiarterial e lesões do tipo B2 e C tiveram OR de 1,31 (IC:1,09-1,82, 95%, p:0,04) e 1,83 (IC:1,08-3,68, 95%, p:0,01) para injúria miocárdica, respectivamente. Entretanto, no estudo conduzido por Porto e colaboradores, utilizando tomografia de coerência óptica em pacientes submetidos à angioplastia eletiva, para avaliação da influência das características da placa sobre a ocorrência de infarto per-procedimento, não foram observadas tais associações (125).

Assim, mais do que uma anatomia multiarterial e complexa, a carga aterosclerótica, que caracteriza-se pela ideia de uma DAC difusa com grande potencial trombótico, está bem delineada como fator relacionado à injúria miocárdica pós angioplastia. Medida de várias maneiras (ultrassom coronariano, tomografia de coerência óptica), a carga aterosclerótica vem sendo cada vez mais apontada como fator central na ocorrência de injúria miocárdica após angioplastia eletiva. Abdelmeguid *et al.* já haviam mostrado que a morfologia da placa avaliada pela

cineangiocoronariografia convencional tem relação com injúria miocárdica (78). Mehran *et al*, utilizando a técnica de ultrassom coronariano em 2256 pacientes mostraram que a presença de placas extensas, calcificadas com presença de trombo ocorreram mais frequentemente nos pacientes com maiores elevações de CKMB (126). Em um trabalho mais recente, de Porto e colaboradores, na era da dupla antiagregação e dos stents farmacológicos, as características das lesões coronarianas avaliadas pela tomografia de coerência óptica, mostraram forte relação entre as características da placa e infarto miocárdico tipo IV (125). Em nossa coorte, não avaliamos diretamente a carga aterosclerótica através da análise de métodos como ultrassom coronário ou tomografia de coerência óptica, contudo, observamos associação entre tempo do procedimento, extensão total do stent, número de stent colocado por paciente, necessidade de pré e pós dilatação e de maiores pressões de insuflação, com injúria miocárdica. Estas variáveis em conjunto fornecem dados indiretos sobre a carga aterosclerótica e a extensão da doença coronariana, estando, portanto em acordo com os achados da literatura relacionando a carga aterosclerótica e extensão da doença coronariana com injúria miocárdica.

Outros fatores descritos na literatura como implicados em maior risco para o desenvolvimento de injúria miocárdica pós-angioplastia, mas com menor robustez dos dados, são: idade acima de 60 anos, hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia, diabetes, e elevação da PCR-t (92). No presente trabalho não foi observada relação entre tais características clínicas e injúria miocárdica. Da mesma forma, nenhum dado laboratorial de base esteve relacionado. O valor da PCR-t de saída apresentou média mais elevada que o valor de entrada, corroborando que a angioplastia é um insulto, inflamatório a parte, e, indo um pouco mais além, que esta inflamação toma

parte no processo por trás da ocorrência de injúria miocárdica per-angioplastia, entretanto essa análise não fazia parte do objetivo de nosso trabalho.

Ao longo do tempo, o entendimento sobre os processos que levam a ocorrência de injúria miocárdica durante a angioplastia foi sendo enriquecido por diversas evidências, seja na pesquisa básica ou na pesquisa clínica. A partir do uso corrente da dupla antiagregação, ganhou interesse especial o estudo da influência da resistência aos antiagregantes na injúria miocárdica. Em metanálise conduzida por Aradi e colaboradores, o significado prognóstico da resistência ao clopidogrel foi avaliado em 9187 pacientes submetidos à angioplastia. Neste estudo a prevalência média de resistência utilizando a agregometria óptica foi de 28,3% (20,5 à 36,1%), com elevação de 3 vezes o risco de ocorrência de infarto não fatal na presença de resistência (OR:3, IC:2,26 – 3,99; 95%,  $p < 0,00001$ ) (120). Já o impacto da resistência ao AAS foi analisado por Chen *et al*, que identificaram a presença de resistência como preditor de risco independente para injúria miocárdica em 151 pacientes submetidos à angioplastia eletiva (95). Em comparação, na presente coorte, a prevalência da resistência ao clopidogrel e ao AAS foram, respectivamente, de 38,3% e 6,5%, e não foi observado relação entre a presença de resistência e a ocorrência de elevação de marcadores de necrose miocárdica.

Realmente, os dados na literatura sobre o papel da resistência aos antiagregantes na injúria miocárdica relacionada à angioplastia são conflitantes. Trabalho recente, em pacientes submetidos à angioplastia eletiva, em uso de dupla antiagregação e doença coronariana estável, não mostrou relação entre resistência e injúria. Neste estudo, envolvendo 891 pacientes com MNM basais normais, foi avaliado a resistência ao clopidogrel e ao AAS através do teste verify-now. A análise multivariada dos dados revelou que o comprimento total de stents colocados e a

presença de DM e ICP prévias associaram-se a ocorrência de mionecrose, contudo a presença de resistência não foi preditora de injúria miocárdica (127).

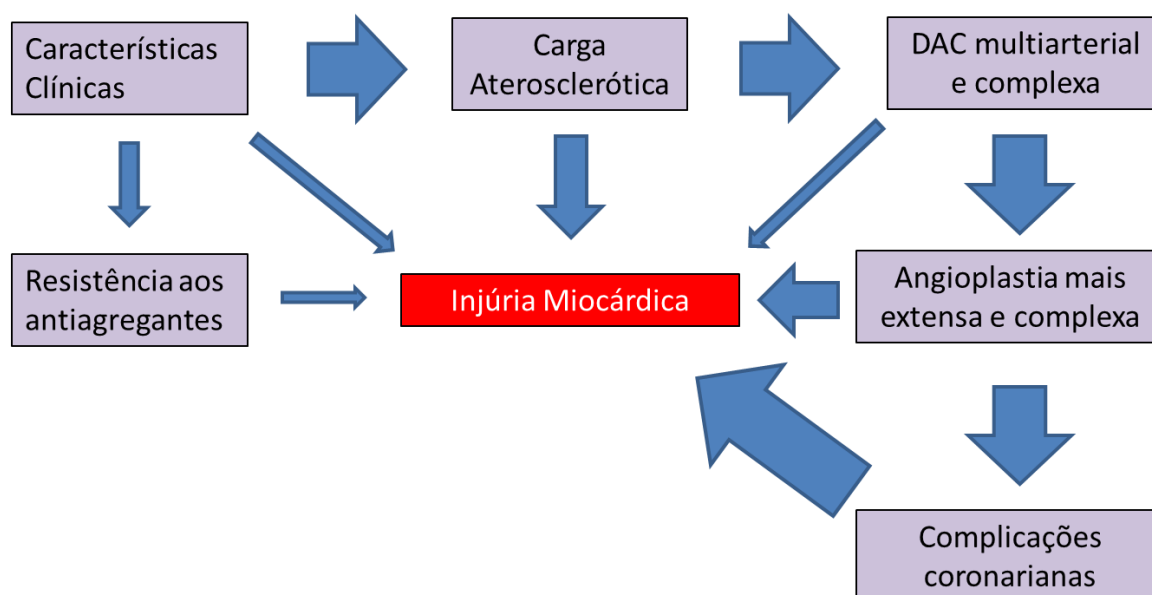
Steinhubl sublinha 3 razões para a dificuldade da resistência aos antiagregantes ser um fator preditor de risco independente para eventos trombóticos: 1) Existe uma grande variedade de métodos para avaliar resistência, e cada um deles, quantifica uma parte específica e diferente do processo de agregação, e, apesar disso, retorna uma informação final única: presença ou não de resistência; 2) A capacidade de agregação de uma determinada substância *ex-vivo*, não, necessariamente, relaciona-se a sua eficácia antitrombótica clínica (redução de desfechos clínicos relevantes); 3) Os testes de avaliação de resistência não levam em consideração a miríade de substâncias que tomam parte do processo trombótico, e, também não levam em conta como essas substâncias estão presentes de maneira extremamente diversa em cada situação clínica avaliada (128). No caso da injúria miocárdica associada à angioplastia eletiva, acrescenta-se o fato de as características angiográficas e a presença ou não de complicações ganharem pouca atenção na análise dos dados dos trabalhos referentes ao tema.

No estudo ARMYDA-PROVE, 732 pacientes submetidos à angioplastia eletiva foram avaliados quanto a resistência ao clopidogrel através do teste *Verifynow*, sendo observado que os pacientes com reatividade plaquetária alta apresentaram maior taxa de eventos isquêmicos, entre eles injúria miocárdica durante angioplastia (129). Em uma análise cuidadosa dos dados angiográficos, chama atenção o fato de cerca de 60% das lesões tratadas serem do tipo B2/C e a taxa de oclusão de ramo lateral ser de apenas 2%. Muramatsu *et al*, em estudo comparando dois tipos de stent, apresentaram, em sua população, 51% de lesões do tipo B2/C, com 5% de incidência de oclusão de ramo lateral após angioplastia. Neste estudo, enquanto o

grupo com oclusão de ramo apresentou elevação de CKMB maior que 3x o limite de referência em 17% dos casos, apenas 0,7% daqueles sem oclusão de ramo apresentaram injúria por esse critério (130). Mais uma vez observamos que, nos estudos existentes, a questão da injúria miocárdica pós-angioplastia foi abordada sem levar em consideração o verdadeiro peso de todos os fatores potencialmente envolvidos.

Em suma, no presente estudo características específicas da angioplastia relacionaram-se com a ocorrência de injúria miocárdica, quais sejam: complicações coronárias do procedimento, comprimento e número total de stents colocados, duração do procedimento, realização de pré ou pós-dilatação e pressão de insuflação. Apesar de contribuírem em conjunto para a carga aterosclerótica, e, muito provavelmente com isso, elevarem o risco de injúria miocárdica per angioplastia, as características clínicas basais, como comorbidades, perfil laboratorial e anatomia coronariana não foram preditores independentes para ocorrência de mionecrose. Não foi observado tampouco, relação entre resistência aos antiagregantes e injúria miocárdica. Não há dúvida, que todas estas características tomam parte no processo de lesão miocárdica durante uma angioplastia, porém, dentro do encadeamento lógico dos contribuintes deste processo, apenas variáveis relacionadas ao procedimento em si mostraram-se, consistentemente, associadas à injúria miocárdica per procedimento, em especial, a ocorrência de complicações (**FIGURA 6**).

**FIGURA 6: Encadeamento lógico dos fatores envolvidos na injúria miocárdica e importância de cada um no processo**



## 8) LIMITAÇÕES

Trata-se de um estudo retrospectivo, o que reduz o poder estatístico das associações encontradas, feito a partir de dados de uma única instituição, restringindo a capacidade de generalização de qualquer conclusão aqui encontrada.

O diagnóstico de injúria miocárdica definido pela elevação de 5 vezes o valor basal da troponina deve ser utilizado quando esta é ultrasensível, o que não foi o caso do presente estudo, apesar de, mesmo fazendo análise com diferentes critérios de injúria, não ser observada relação entre mionecrose e resistência aos antiagregantes.

Não houve avaliação variabilidade inter, nem intra-observador na coleta de dados angiográficos, ainda que esta coleta tenha sido feita por hemodinamicistas experientes.

Outro ponto importante foi a ausência da análise angiográfica quanto a presença de oclusão de ramo lateral durante o procedimento. Isso porque, a oclusão de ramo é um fator amplamente respaldado na literatura como responsável pela injúria miocárdica relacionada à angioplastia. Ainda assim, isso não diminui os nossos resultados, já que a presença dessa análise, somente tornaria ainda mais evidente a relação entre complicação e injúria miocárdica.

## **9) CONCLUSÃO**

Não foi observada relação entre resistência aos antiagregantes e a ocorrência de injúria miocárdica.

A presença de resistência aos antiagregantes foi maior nos paciente com história de IAM prévio, e nos pacientes com maiores níveis de glicemia e PCR-t.

A ocorrência de complicação durante o procedimento, o número de *stents* colocados, o comprimento total dos *stents* colocados, pressões de insuflação maiores, e a realização de pré ou pós dilatação durante o procedimento, foram fatores relacionados à ocorrência de injúria miocárdica após angioplastia.

## 10) REFERÊNCIAS:

1. Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, Carnethon M, Dai S, De Simone G, et al. Executive summary: heart disease and stroke statistics--2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2010;121(7):948-54.
2. Nicholas M, Townsend N, Scarborough P, Rayner M. Cardiovascular disease in Europe 2014: epidemiological update. *Eur Heart J*. 2014.
3. Mansur Ade P, Favarato D. Mortality due to cardiovascular diseases in Brazil and in the metropolitan region of Sao Paulo: a 2011 update. *Arq Bras Cardiol*. 2012;99(2):755-61.
4. Soares GP, Klein CH, Silva NA, Oliveira GM. Evolution of Cardiovascular Diseases Mortality in the Counties of the State of Rio de Janeiro from 1979 to 2010. *Arq Bras Cardiol*. 2015;104(5):356-65.
5. Nauta ST, Deckers JW, Akkerhuis M, Lenzen M, Simoons ML, van Domburg RT. Changes in clinical profile, treatment, and mortality in patients hospitalised for acute myocardial infarction between 1985 and 2008. *PLoS One*. 2011 [acesso em out 2013]; 6(11) Disponível em: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0026917>.
6. Goldberg RJ, Spencer FA, Gore JM, Lessard D, Yarzebski J. Thirty-year trends (1975 to 2005) in the magnitude of, management of, and hospital death rates associated with cardiogenic shock in patients with acute myocardial infarction: a population-based perspective. *Circulation*. 2009;119(9):1211-9.
7. Cutlip DE, Chauhan MS, Baim DS, Ho KK, Popma JJ, Carrozza JP, et al. Clinical restenosis after coronary stenting: perspectives from multicenter clinical trials. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40(12):2082-9.
8. Mehta NJ, Khan IA. Cardiology's 10 greatest discoveries of the 20th century. *Tex Heart Inst J*. 2002;29(3):164-71.
9. Grüntzig AR, Senning A, Siegenthaler WE. Nonoperative dilatation of coronary-artery stenosis: percutaneous transluminal coronary angioplasty. *N Engl J Med*. 1979;301(2):61-8.
10. Kolh P, Windecker S, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, Falk V, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: the Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur J Cardiothorac Surg*. 2014;46(4):517-92.
11. Piegas LS, Haddad N. Percutaneous coronary intervention in Brazil: results from the Brazilian Public Health System. *Arq Bras Cardiol*. 2011;96(4):317-24.
12. Testa L, Van Gaal WJ, Biondi Zoccai GG, Agostoni P, Latini RA, Bedogni F, et al. Myocardial infarction after percutaneous coronary intervention: a meta-analysis of troponin elevation applying the new universal definition. *QJM*. 2009;102(6):369-78.
13. Collaboration AT. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*. 2002;324(7329):71-86.
14. Steinhubl SR. Historical observations on the discovery of platelets, platelet function testing and the first antiplatelet agent. *Curr Drug Targets*. 2011;12(12):1792-804.
15. QUICK AJ. Studies on the enigma of the hemostatic dysfunction of hemophilia. *Am J Med Sci*. 1947;214(3):272-80.
16. Price MJ, Berger PB, Teirstein PS, Tanguay JF, Angiolillo DJ, Spriggs D, et al. Standard- vs high-dose clopidogrel based on platelet function testing after percutaneous coronary intervention: the GRAVITAS randomized trial. *JAMA*. 2011;305(11):1097-105.



17. Patti G, Nusca A, Mangiacapra F, Gatto L, D'Ambrosio A, Di Sciascio G. Point-of-care measurement of clopidogrel responsiveness predicts clinical outcome in patients undergoing percutaneous coronary intervention results of the ARMYDA-PRO (Antiplatelet therapy for Reduction of MYocardial Damage during Angioplasty-Platelet Reactivity Predicts Outcome) study. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(14):1128-33.
18. Chen Y, Zhang Y, Tang Y, Huang X, Xie Y. High-maintenance-dose clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2013 [acesso em mar 2014]; 8(10) Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0061305/>.
19. Varenhorst C, Koul S, Erlinge D, Lagerqvist B, Siegbahn A, Wallentin L, et al. Relationship between clopidogrel-induced platelet P2Y12 inhibition and stent thrombosis or myocardial infarction after percutaneous coronary intervention-a case-control study. *Am Heart J*. 2011;162(2):363-71.
20. Lloyd-Jones DM, Larson MG, Beiser A, Levy D. Lifetime risk of developing coronary heart disease. *Lancet*. 1999;353(9147):89-92.
21. CENSO DEMOGRÁFICO 2010. Estatísticas de gênero : uma análise dos resultados do censo demográfico 2010. Rio de Janeiro: IBGE, 2014. Acompanha 1 CD-rom. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br/apps/snig/v1/publicacao.html> . Acesso em: out. 2013.
22. Kuliczowski W, Witkowski A, Polonski L, Watala C, Filipiak K, Budaj A, et al. Interindividual variability in the response to oral antiplatelet drugs: a position paper of the Working Group on antiplatelet drugs resistance appointed by the Section of Cardiovascular Interventions of the Polish Cardiac Society, endorsed by the Working Group on Thrombosis of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2009;30(4):426-35.
23. 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.
24. Faxon DP, Fuster V, Libby P, Beckman JA, Hiatt WR, Thompson RW, et al. Atherosclerotic Vascular Disease Conference: Writing Group III: pathophysiology. *Circulation*. 2004;109(21):2617-25.
25. FRENCH JE, MACFARLANE RG, SANDERS AG. THE STRUCTURE OF HAEMOSTATIC PLUGS AND EXPERIMENTAL THROMBI IN SMALL ARTERIES. *Br J Exp Pathol*. 1964;45:467-74.
26. HUGUES J. [Binding of platelets to collagen]. *C R Seances Soc Biol Fil*. 1960;154:866-8.
27. McDonald L. Thrombosis in coronary heart disease. *Br Heart J*. 1968;30(2):151-67.
28. Emmons PR, Harrison MJ, Honour AJ, Mitchell JR. Effect of dipyridamole on human platelet behaviour. *Lancet*. 1965;2(7413):603-6.
29. Hampton JR, Mitchell JR. Effect of aggregating agents on the electrophoretic mobility of human platelets. *Br Med J*. 1966;1(5495):1074-7.
30. BORN GV. Aggregation of blood platelets by adenosine diphosphate and its reversal. *Nature*. 1962;194:927-9.
31. Seaman AJ, Lutcher CL, Moffat CA, Hueber BE. Induced intravascular thromboembolic phenomena. Direct observation in the living extracorporeal eye. *Arch Intern Med*. 1967;119(6):600-4.
32. Hamberg M, Svensson J, Wakabayashi T, Samuelsson B. Isolation and structure of two prostaglandin endoperoxides that cause platelet aggregation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1974;71(2):345-9.

33. Smith JB, Ingerman C, Kocsis JJ, Silver MJ. Formation of an intermediate in prostaglandin biosynthesis and its association with the platelet release reaction. *J Clin Invest.* 1974;53(5):1468-72.
34. Weiss HJ, Aledort LM, Kochwa S. The effect of salicylates on the hemostatic properties of platelets in man. *J Clin Invest.* 1968;47(9):2169-80.
35. O'Brien JR. Effect of salicylates on human platelets. *Lancet.* 1968;1(7557):1431.
36. Zucker MB, Peterson J. Inhibition of adenosine diphosphate-induced secondary aggregation and other platelet functions by acetylsalicylic acid ingestion. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1968;127(2):547-51.
37. Thebault JJ, Blatrix CE, Blanchard JF, Panak EA. Effects of ticlopidine, a new platelet aggregation inhibitor in man. *Clin Pharmacol Ther.* 1975;18(4):485-90.
38. Gachet C, Stierlé A, Cazenave JP, Ohlmann P, Lanza F, Bouloux C, et al. The thienopyridine PCR 4099 selectively inhibits ADP-induced platelet aggregation and fibrinogen binding without modifying the membrane glycoprotein IIb-IIIa complex in rat and in man. *Biochem Pharmacol.* 1990;40(2):229-38.
39. Féliste R, Delebassée D, Simon MF, Chap H, Defreyn G, Vallée E, et al. Broad spectrum anti-platelet activity of ticlopidine and PCR 4099 involves the suppression of the effects of released ADP. *Thromb Res.* 1987;48(4):403-15.
40. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet.* 1988;2(8607):349-60.
41. 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.
42. Fox KA, Mehta SR, Peters R, Zhao F, Lakkis N, Gersh BJ, et al. Benefits and risks of the combination of clopidogrel and aspirin in patients undergoing surgical revascularization for non-ST-elevation acute coronary syndrome: the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent ischemic Events (CURE) Trial. *Circulation.* 2004;110(10):1202-8.
43. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, López-Sendón JL, Montalescot G, Theroux P, et al. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med.* 2005;352(12):1179-89.
44. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT, 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.
45. Schwartz L, Bourassa MG, Lespérance J, Aldridge HE, Kazim F, Salvatori VA, et al. Aspirin and dipyridamole in the prevention of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *N Engl J Med.* 1988;318(26):1714-9.
46. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, Casey DE, Ganiats TG, Holmes DR, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients with Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64(24):e139-228.
47. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE, 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. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(4):e78-140.
48. Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blömmström-Lundqvist C, Borger MA, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J.* 2012;33(20):2569-619.

49. CRAVEN LL. Experiences with aspirin (Acetylsalicylic acid) in the nonspecific prophylaxis of coronary thrombosis. *Miss Valley Med J.* 1953;75(1):38-44.
50. FitzGerald GA, Oates JA, Hawiger J, Maas RL, Roberts LJ, Lawson JA, et al. Endogenous biosynthesis of prostacyclin and thromboxane and platelet function during chronic administration of aspirin in man. *J Clin Invest.* 1983;71(3):676-88.
51. Patrignani P, Filabozzi P, Patrono C. Selective cumulative inhibition of platelet thromboxane production by low-dose aspirin in healthy subjects. *J Clin Invest.* 1982;69(6):1366-72.
52. Fitzgerald DJ, Roy L, Catella F, FitzGerald GA. Platelet activation in unstable coronary disease. *N Engl J Med.* 1986;315(16):983-9.
53. Lewis HD, Davis JW, Archibald DG, Steinke WE, Smitherman TC, Doherty JE, et al. Protective effects of aspirin against acute myocardial infarction and death in men with unstable angina. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med.* 1983;309(7):396-403.
54. Cairns JA, Gent M, Singer J, Finnie KJ, Froggatt GM, Holder DA, et al. Aspirin, sulfipyrazone, or both in unstable angina. Results of a Canadian multicenter trial. *N Engl J Med.* 1985;313(22):1369-75.
55. Wallentin LC. Aspirin (75 mg/day) after an episode of unstable coronary artery disease: long-term effects on the risk for myocardial infarction, occurrence of severe angina and the need for revascularization. Research Group on Instability in Coronary Artery Disease in Southeast Sweden. *J Am Coll Cardiol.* 1991;18(7):1587-93.
56. Smith SC, Feldman TE, Hirshfeld JW, Jacobs AK, Kern MJ, King SB, et al. ACC/AHA/SCAI 2005 guideline update for percutaneous coronary intervention: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/SCAI Writing Committee to Update 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention). *Circulation.* 2006;113(7):e166-286.
57. Kanaan M, Seth M, Aronow HD, Wohms D, Share D, Gurm HS, et al. The clinical outcomes of percutaneous coronary intervention performed without pre-procedural aspirin. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(22):2083-9.
58. T A. Clinical evaluation of ticlopidine in the inhibition of platelet function — a multiclinic double blind study in comparison with aspirin. In: Kuramoto A YK, Sakuragawa N, Maekawa T, editor. *Thrombosis and Haemostasis* 1981. p. 410.
59. McTavish D, Faulds D, Goa KL. Ticlopidine. An updated review of its pharmacology and therapeutic use in platelet-dependent disorders. *Drugs.* 1990;40(2):238-59.
60. Serruys PW, Strauss BH, Beatt KJ, Bertrand ME, Puel J, Rickards AF, et al. Angiographic follow-up after placement of a self-expanding coronary-artery stent. *N Engl J Med.* 1991;324(1):13-7.
61. Colombo A, Hall P, Nakamura S, Almagor Y, Maiello L, Martini G, et al. Intracoronary stenting without anticoagulation accomplished with intravascular ultrasound guidance. *Circulation.* 1995;91(6):1676-88.
62. Van Belle E, McFadden EP, Lablanche JM, Bauters C, Hamon M, Bertrand ME. Two-pronged antiplatelet therapy with aspirin and ticlopidine without systemic anticoagulation: an alternative therapeutic strategy after bailout stent implantation. *Coron Artery Dis.* 1995;6(4):341-5.
63. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med.* 2006;354(16):1706-17.

64. Leon MB, Baim DS, Popma JJ, Gordon PC, Cutlip DE, Ho KK, et al. A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting. Stent Anticoagulation Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med*. 1998;339(23):1665-71.
65. Bertrand ME, Legrand V, Boland J, Fleck E, Bonnier J, Emmanuelson H, et al. Randomized multicenter comparison of conventional anticoagulation versus antiplatelet therapy in unplanned and elective coronary stenting. The full anticoagulation versus aspirin and ticlopidine (fantastic) study. *Circulation*. 1998;98(16):1597-603.
66. Urban P, Macaya C, Rupprecht HJ, Kiemeneij F, Emanuelsson H, Fontanelli A, et al. Randomized evaluation of anticoagulation versus antiplatelet therapy after coronary stent implantation in high-risk patients: the multicenter aspirin and ticlopidine trial after intracoronary stenting (MATTIS). *Circulation*. 1998;98(20):2126-32.
67. Bertrand ME, Rupprecht HJ, Urban P, Gershlick AH, Investigators C. Double-blind study of the safety of clopidogrel with and without a loading dose in combination with aspirin compared with ticlopidine in combination with aspirin after coronary stenting : the clopidogrel aspirin stent international cooperative study (CLASSICS). *Circulation*. 2000;102(6):624-9.
68. Mohammad RA, Goldberg T, Dorsch MP, Cheng JW. Antiplatelet therapy after placement of a drug-eluting stent: a review of efficacy and safety studies. *Clin Ther*. 2010;32(14):2265-81.
69. Lagerqvist B, Carlsson J, Fröbert O, Lindbäck J, Scherstén F, Stenestrand U, et al. Stent thrombosis in Sweden: a report from the Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry. *Circ Cardiovasc Interv*. 2009;2(5):401-8.
70. van Werkum JW, Heestermans AA, Zomer AC, Kelder JC, Suttorp MJ, Rensing BJ, et al. Predictors of coronary stent thrombosis: the Dutch Stent Thrombosis Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(16):1399-409.
71. SONES FM, SHIREY EK. Cine coronary arteriography. *Mod Concepts Cardiovasc Dis*. 1962;31:735-8.
72. Mueller RL, Sanborn TA. The history of interventional cardiology: cardiac catheterization, angioplasty, and related interventions. *Am Heart J*. 1995;129(1):146-72.
73. Cannan CR, Yeh W, Kelsey SF, Cohen HA, Detre K, Williams DO. Incidence and predictors of target vessel revascularization following percutaneous transluminal coronary angioplasty: a report from the National Heart, Lung, and Blood Institute Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty Registry. *Am J Cardiol*. 1999;84(2):170-5.
74. Sigwart U, Puel J, Mirkovitch V, Joffre F, Kappenberger L. Intravascular stents to prevent occlusion and restenosis after transluminal angioplasty. *N Engl J Med*. 1987;316(12):701-6.
75. Weintraub WS, Mahoney EM, Ghazzal ZM, King SB, Culler SD, Morris DC, et al. Trends in outcome and costs of coronary intervention in the 1990s. *Am J Cardiol*. 2001;88(5):497-503.
76. Anderson HV, Shaw RE, Brindis RG, Hewitt K, Krone RJ, Block PC, et al. A contemporary overview of percutaneous coronary interventions. The American College of Cardiology-National Cardiovascular Data Registry (ACC-NCDR). *J Am Coll Cardiol*. 2002;39(7):1096-103.
77. Klein LW, Kramer BL, Howard E, Lesch M. Incidence and clinical significance of transient creatine kinase elevations and the diagnosis of non-Q wave myocardial infarction associated with coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol*. 1991;17(3):621-6.
78. Abdelmeguid AE, Topol EJ, Whitlow PL, Sapp SK, Ellis SG. Significance of mild transient release of creatine kinase-MB fraction after percutaneous coronary interventions. *Circulation*. 1996;94(7):1528-36.

79. Kong TQ, Davidson CJ, Meyers SN, Tauke JT, Parker MA, Bonow RO. Prognostic implication of creatine kinase elevation following elective coronary artery interventions. *JAMA*. 1997;277(6):461-6.
80. Alpert JS, Thygesen K, Antman E, Bassand JP. Myocardial infarction redefined--a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36(3):959-69.
81. Ioannidis JP, Karvouni E, Katritsis DG. Mortality risk conferred by small elevations of creatine kinase-MB isoenzyme after percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42(8):1406-11.
82. Thygesen K, Alpert JS, White HD, Jaffe AS, Apple FS, Galvani M, et al. Universal definition of myocardial infarction. *Circulation*. 2007;116(22):2634-53.
83. Selvanayagam JB, Porto I, Channon K, Petersen SE, Francis JM, Neubauer S, et al. Troponin elevation after percutaneous coronary intervention directly represents the extent of irreversible myocardial injury: insights from cardiovascular magnetic resonance imaging. *Circulation*. 2005;111(8):1027-32.
84. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Circulation*. 2012;126(16):2020-35.
85. Thygesen K, Mair J, Giannitsis E, Mueller C, Lindahl B, Blankenberg S, et al. How to use high-sensitivity cardiac troponins in acute cardiac care. *Eur Heart J*. 2012;33(18):2252-7.
86. Leonardi S, Truffa AA, Neely ML, Tricoci P, White HD, Gibson CM, et al. A novel approach to systematically implement the universal definition of myocardial infarction: insights from the CHAMPION PLATFORM trial. *Heart*. 2013;99(17):1282-7.
87. Lansky AJ, Stone GW. Periprocedural myocardial infarction: prevalence, prognosis, and prevention. *Circ Cardiovasc Interv*. 2010;3(6):602-10.
88. Peterson ED, Dai D, DeLong ER, Brennan JM, Singh M, Rao SV, et al. Contemporary mortality risk prediction for percutaneous coronary intervention: results from 588,398 procedures in the National Cardiovascular Data Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(18):1923-32.
89. Miller WL, Garratt KN, Burritt MF, Lennon RJ, Reeder GS, Jaffe AS. Baseline troponin level: key to understanding the importance of post-PCI troponin elevations. *Eur Heart J*. 2006;27(9):1061-9.
90. Wilensky RL, Selzer F, Johnston J, Laskey WK, Klugherz BD, Block P, et al. Relation of percutaneous coronary intervention of complex lesions to clinical outcomes (from the NHLBI Dynamic Registry). *Am J Cardiol*. 2002;90(3):216-21.
91. Prasad A, Herrmann J. Myocardial infarction due to percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med*. 2011;364(5):453-64.
92. Herrmann J. Peri-procedural myocardial injury: 2005 update. *Eur Heart J*. 2005;26(23):2493-519.
93. Zhou L, Schmaier AH. Platelet aggregation testing in platelet-rich plasma: description of procedures with the aim to develop standards in the field. *Am J Clin Pathol*. 2005;123(2):172-83.
94. Gum PA, Kottke-Marchant K, Welsh PA, White J, Topol EJ. A prospective, blinded determination of the natural history of aspirin resistance among stable patients with cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(6):961-5.
95. Chen WH, Lee PY, Ng W, Tse HF, Lau CP. Aspirin resistance is associated with a high incidence of myonecrosis after non-urgent percutaneous coronary intervention despite clopidogrel pretreatment. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(6):1122-6.

96. Eikelboom JW, Hankey GJ, Thom J, Bhatt DL, Steg PG, Montalescot G, et al. Incomplete inhibition of thromboxane biosynthesis by acetylsalicylic acid: determinants and effect on cardiovascular risk. *Circulation*. 2008;118(17):1705-12.
97. Voora D, Horton J, Shah SH, Shaw LK, Newby LK. Polymorphisms associated with in vitro aspirin resistance are not associated with clinical outcomes in patients with coronary artery disease who report regular aspirin use. *Am Heart J*. 2011;162(1):166-72.e1.
98. Tantry US, Bliden KP, Gurbel PA. Overestimation of platelet aspirin resistance detection by thrombelastograph platelet mapping and validation by conventional aggregometry using arachidonic acid stimulation. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(9):1705-9.
99. Grosser T, Fries S, Lawson JA, Kapoor SC, Grant GR, Fitzgerald GA. Response to letters regarding article, "Drug resistance and pseudo-resistance: an unintended consequence of enteric coating aspirin". *Circulation*. 2013 [acesso em mar 2014]; 128(12) Disponível em: <http://circ.ahajournals.org/content/128/12/e191.full>.
100. Peace A, McCall M, Tedesco T, Kenny D, Conroy RM, Foley D, et al. The role of weight and enteric coating on aspirin response in cardiovascular patients. *J Thromb Haemost*. 2010;8(10):2323-5.
101. Lordkipanidzé M, Pharand C, Schampaert E, Turgeon J, Palisaitis DA, Diodati JG. A comparison of six major platelet function tests to determine the prevalence of aspirin resistance in patients with stable coronary artery disease. *Eur Heart J*. 2007;28(14):1702-8.
102. Gurbel PA, Bliden KP, DiChiara J, Newcomer J, Weng W, Neerchal NK, et al. Evaluation of dose-related effects of aspirin on platelet function: results from the Aspirin-Induced Platelet Effect (ASPECT) study. *Circulation*. 2007;115(25):3156-64.
103. Fitzgerald DJ, Maree A. Aspirin and clopidogrel resistance. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2007:114-20.
104. Lev EI. Aspirin resistance transient laboratory finding or important clinical entity? *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(8):678-80.
105. Hagihara K, Kazui M, Kurihara A, Yoshiike M, Honda K, Okazaki O, et al. A possible mechanism for the differences in efficiency and variability of active metabolite formation from thienopyridine antiplatelet agents, prasugrel and clopidogrel. *Drug Metab Dispos*. 2009;37(11):2145-52.
106. Mallouk N, Labruyère C, Reny JL, Chapelle C, Piot M, Fontana P, et al. Prevalence of poor biological response to clopidogrel: a systematic review. *Thromb Haemost*. 2012;107(3):494-506.
107. Bonello L, Tantry US, Marcucci R, Blindt R, Angiolillo DJ, Becker R, et al. Consensus and future directions on the definition of high on-treatment platelet reactivity to adenosine diphosphate. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(12):919-33.
108. Hochholzer W, Trenk D, Bestehorn HP, Fischer B, Valina CM, Ferenc M, et al. Impact of the degree of peri-interventional platelet inhibition after loading with clopidogrel on early clinical outcome of elective coronary stent placement. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(9):1742-50.
109. Stone GW, Witzenbichler B, Weisz G, Rinaldi MJ, Neumann FJ, Metzger DC, et al. Platelet reactivity and clinical outcomes after coronary artery implantation of drug-eluting stents (ADAPT-DES): a prospective multicentre registry study. *Lancet*. 2013;382(9892):614-23.
110. Collet JP, Cuisset T, Rangé 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.
111. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, Bailey SR, Bittl JA, Cercek B, et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention: a report of the

American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *Circulation*. 2011;124(23):e574-651.

112. Hicks KA, Tcheng JE, Bozkurt B, Chaitman BR, Cutlip DE, Farb A, et al. 2014 ACC/AHA Key Data Elements and Definitions for Cardiovascular Endpoint Events in Clinical Trials: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Data Standards (Writing Committee to Develop Cardiovascular Endpoints Data Standards). *Circulation*. 2015;132(4):302-61.

113. Paniccia R, Priora R, Liotta AA, Abbate R. Platelet function tests: a comparative review. *Vasc Health Risk Manag*. 2015;11:133-48.

114. Ellis SG, Vandormael MG, Cowley MJ, DiSciascio G, Deligonul U, Topol EJ, et al. Coronary morphologic and clinical determinants of procedural outcome with angioplasty for multivessel coronary disease. Implications for patient selection. Multivessel Angioplasty Prognosis Study Group. *Circulation*. 1990;82(4):1193-202.

115. Dorros G, Cowley MJ, Simpson J, Bentivoglio LG, Block PC, Bourassa M, et al. Percutaneous transluminal coronary angioplasty: report of complications from the National Heart, Lung, and Blood Institute PTCA Registry. *Circulation*. 1983;67(4):723-30.

116. Cutlip DE, Windecker S, Mehran R, Boam A, Cohen DJ, van Es GA, et al. Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions. *Circulation*. 2007;115(17):2344-51.

117. Ramjane K, Han L, Jin C. The diagnosis and treatment of the no-reflow phenomenon in patients with myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention. *Exp Clin Cardiol*. 2008;13(3):121-8.

118. Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, Gibson CM, Caixeta A, Eikelboom J, et al. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium. *Circulation*. 2011;123(23):2736-47.

119. Díez JG, Medina HM, Cheong BY, O'Meallie L, Ferguson JJ. Safety of enoxaparin versus unfractionated heparin during percutaneous coronary intervention. *Tex Heart Inst J*. 2009;36(2):98-103.

120. Aradi D, Komócsi A, Vorobcsuk A, Rideg O, Tokés-Füzesi M, Magyarlaki T, et al. Prognostic significance of high on-clopidogrel platelet reactivity after percutaneous coronary intervention: systematic review and meta-analysis. *Am Heart J*. 2010;160(3):543-51.

121. Kini A, Marmur JD, Kini S, Dangas G, Cocke TP, Wallenstein S, et al. Creatine kinase-MB elevation after coronary intervention correlates with diffuse atherosclerosis, and low-to-medium level elevation has a benign clinical course: implications for early discharge after coronary intervention. *J Am Coll Cardiol*. 1999;34(3):663-71.

122. Garbarz E, Iung B, Lefevre G, Makita Y, Farah B, Michaud P, et al. Frequency and prognostic value of cardiac troponin I elevation after coronary stenting. *Am J Cardiol*. 1999;84(5):515-8.

123. Mandadi VR, DeVoe MC, Ambrose JA, Prakash AM, Varshneya N, Gould RB, et al. Predictors of troponin elevation after percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2004;93(6):747-50.

124. Feldman DN, Kim L, Rene AG, Minutello RM, Bergman G, Wong SC. Prognostic value of cardiac troponin-I or troponin-T elevation following nonemergent percutaneous coronary intervention: a meta-analysis. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2011;77(7):1020-30.

125. Porto I, Di Vito L, Burzotta F, Niccoli G, Trani C, Leone AM, et al. Predictors of periprocedural (type IVa) myocardial infarction, as assessed by frequency-domain optical coherence tomography. *Circ Cardiovasc Interv*. 2012;5(1):89-96, S1-6.

126. Mehran R, Dangas G, Mintz GS, Lansky AJ, Pichard AD, Satler LF, et al. Atherosclerotic plaque burden and CK-MB enzyme elevation after coronary interventions : intravascular ultrasound study of 2256 patients. *Circulation*. 2000;101(6):604-10.
127. Legrand V, Cuisset T, Chenu P, Vrolix M, Martinez C, Dens J, et al. Platelet reactivity and cardiovascular events after percutaneous coronary intervention in patients with stable coronary artery disease: the Stent Thrombosis In Belgium (STIB) trial. *EuroIntervention*. 2014;10(2):204-11.
128. Steinhubl SR. The illusion of "optimal" platelet inhibition. *JACC Cardiovasc Interv*. 2012;5(3):278-80.
129. Mangiacapra F, Patti G, Barbato E, Peace AJ, Ricottini E, Vizzi V, et al. A therapeutic window for platelet reactivity for patients undergoing elective percutaneous coronary intervention: results of the ARMYDA-PROVE (Antiplatelet therapy for Reduction of MYocardial Damage during Angioplasty-Platelet Reactivity for Outcome Validation Effort) study. *JACC Cardiovasc Interv*. 2012;5(3):281-9.
130. Muramatsu T, Onuma Y, García-García HM, Farooq V, Bourantas CV, Morel MA, et al. Incidence and short-term clinical outcomes of small side branch occlusion after implantation of an everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffold: an interim report of 435 patients in the ABSORB-EXTEND single-arm trial in comparison with an everolimus-eluting metallic stent in the SPIRIT first and II trials. *JACC Cardiovasc Interv*. 2013;6(3):247-57.



## ANEXO 1

### FICHA DE COLETA DE DADOS CLÍNICOS

#### INJÚRIA DO MIOCÁRDIO APÓS ANGIOPLASTIA ELETIVA E SUA RELAÇÃO COM A RESISTÊNCIA AOS ANTIAGREGANTES, CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, LABORATORIAIS E ANGIOGRÁFICAS

##### A – Identificação:

Nome: \_\_\_\_\_ Prontuário: \_\_\_\_\_ Nº Atendimento: \_\_\_\_\_  
Data de Nascimento: \_\_/\_\_/\_\_ (dd / mm / aaaa) 99/99/9999 .NI  
Data de procedimento: \_\_/\_\_/\_\_ (dd / mm / aaaa) 99/99/9999 .NI Idade: \_\_\_\_\_ anos  
Cor da pele: 1.branca 2.negra 9.NI Sexo: 1.M 2.F

##### B – Características clínicas pré-procedimento:

Peso: \_\_\_\_\_

Altura: \_\_\_\_\_

##### C – Antecedentes e fatores de risco:

Diagnósticos de base e comorbidades:

(Ex)Tabagismo	1.Sim 2.Não	HAS	1.Sim 2.Não
Dislipidemia	1.Sim 2.Não	DM	1.Sim 2.Não
IAM prévio*	1.Sim 2.Não	ICP prévio*	1.Sim 2.Não
CRM prévia*	1.Sim 2.Não	IRC	1.Sim 2.Não
DPOC	1.Sim 2.Não		
Medicamentos em uso na admissão:			
Estatina:	1.Sim 2.Não	Antagonista de Ca <sup>2+</sup> :	1.Sim 2.Não
Inibidor de bomba H <sup>+</sup> :	1.Sim 2.Não		

##### D – Exames laboratoriais à admissão na UCO (Até 1h após o procedimento):

Hematócrito:	_____	Hemoglobina:	_____
Plaqueta:	_____	Glicemia	_____
PCR-t:	_____	Creatinina:	_____
CK-MB:	_____	Estudo de Agregação (AA0,5>20):	_____
Troponina I:	_____	Estudo de Agregação( ADP5>43):	_____

##### E – Exames laboratoriais às 06:00 do dia seguinte ao procedimento:

Hematócrito:	_____	Hemoglobina:	_____
Plaqueta:	_____	Glicemia	_____
PCR-t	_____	Creatinina:	_____
CK-MB:	_____	Estudo de Agregação (AA0,5>20):	_____
Troponina I:	_____	Estudo de Agregação( ADP5>43):	_____

## ANEXO 2

### FICHA DE COLETA DE DADOS ANGIOGRÁFICOS

#### INJÚRIA DO MIOCÁRDIO APÓS ANGIOPLASTIA ELETIVA E SUA RELAÇÃO COM A RESISTÊNCIA AOS ANTIAGREGANTES, CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, LABORATORIAIS E ANGIOGRÁFICAS

<b>Procedimento:</b>		<b>Nº do atendimento:</b> _____		<b>Nº do exame:</b> _____	
Data: ___/___/___ (dd / mm / aaaa) 99/99/9999 .NI		Via de acesso: 1. Femoral      2. Radial			
Pressão de insuflação: _____		Tempo do procedimento: _____			
<b>Grau de lesão / Tipo de Lesão:</b>		<b>Grau de lesão</b>		<b>Tipo de Lesão</b>	
Tronco:	___ ___	M1:	___ ___	1.0 a 49% (normal, leve)	Não C
ACDA:	___ ___	M2:	___ ___	2.50 a 69% (moderada)	C
D1:	___ ___	ACD:	___ ___	3.70 a 99% (grave)	
D2:	___ ___	DP:	___ ___	4.100% (oclusão)	
ACx:	___ ___	VP:	___ ___	9.NI	
Enxerto venoso:	___ ___	Enxerto arterial:	___ ___		
<b>Características específicas das lesões:</b>		Trombo visível 1.Sim 2.Não	Lesão de Óstio 1.Sim 2.Não	Bifurcação 1.Sim 2.Não	
<b>Dados sobre a Angioplastia Coronária Percutânea</b>					
<b>Vasos abordados:</b>	<b>Uso de stent</b>	<b>Extensão</b>	<b>Stent farmacológico</b>	<b>Nº de stents</b>	
Tronco:	1.Sim 2.Não	_____	1.Sim 2.Não	_____	
ACDA:	1.Sim 2.Não	_____	1.Sim 2.Não	_____	
D1:	1.Sim 2.Não	_____	1.Sim 2.Não	_____	
D2:	1.Sim 2.Não	_____	1.Sim 2.Não	_____	
ACx:	1.Sim 2.Não	_____	1.Sim 2.Não	_____	
M1:	1.Sim 2.Não	_____	1.Sim 2.Não	_____	
M2:	1.Sim 2.Não	_____	1.Sim 2.Não	_____	
ACD:	1.Sim 2.Não	_____	1.Sim 2.Não	_____	
DP:	1.Sim 2.Não	_____	1.Sim 2.Não	_____	
VP:	1.Sim 2.Não	_____	1.Sim 2.Não	_____	
Enxerto venoso	1.Sim 2.Não	_____	1.Sim 2.Não	_____	
Enxerto arterial	1.Sim 2.Não	_____	1.Sim 2.Não	_____	
<b>Técnica Utilizada:</b>					
<i>Pré-dilatação</i>	<i>Pós-dilatação</i>	<i>Stent Direto</i>	<i>Kissing-baloon</i>	<i>Kissing-Wire</i>	
<b>Complicações per-procedimento:</b>					
Espasmo coronário:	1.Sim 2.Não	Trombose de stent:		1.Sim 2.Não	
No reflow:	1.Sim 2.Não	Dissecção coronária:		1.Sim 2.Não	

## ANEXO 3

COMITÊ DE ÉTICA EM  
PESQUISAS - CASA DE SAÚDE  
SÃO JOSÉ/ ASSOCIAÇÃO



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** INJÚRIA DO MIOCÁRDIO PÓS-ANGIOPLASTIA ELETIVA: PAPEL DA RESISTÊNCIA AOS ANTIAGREGANTES

**Pesquisador:** Vinícius de Franceschi dos Santos

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 45940215.0.0000.5664

**Instituição Proponente:** ASSOCIACAO CONGREGACAO DESANTA CATARINA

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 1.133.404

**Data da Relatoria:** 30/06/2015

#### **Apresentação do Projeto:**

Trata-se de um projeto de pesquisa de análise retrospectiva de banco de dados de pacientes com internação eletiva para angioplastia coronariana. Foi utilizada uma coorte de pacientes já estudada em outra pesquisa, com outros objetivos, e com aprovação de outro CEP.

#### **Objetivo da Pesquisa:**

Avaliar se pacientes que apresentam resistência aos antiplaquetários (AAS/Clopidogrel), medida por agregometria óptica, desenvolvem mais infarto pós procedimento do que pacientes sem resistência. Objetivo secundário: avaliar quais os preditores de elevação enzimática pós procedimento.

#### **Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Não existem riscos para o sujeito da pesquisa uma vez que foi uma análise retrospectiva de banco de dados. Potenciais benefícios seriam na confirmação da hipótese ajustar dose ou tipo do antiagregante plaquetário afim de evitar injúria miocárdica.

#### **Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Os termos de apresentação obrigatória estão conformes.

#### **Recomendações:**

#### **Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Não existem inadequações.

#### **Situação do Parecer:**

Aprovado

## Anexo 4



# Sistema de Envio de Artigos

Arquivos Brasileiros de Cardiologia

**Menu Autor**

- Envio de Artigos
- Artigos Enviados
- Artigos Pendentes
- Caixa de Mensagens
- Fale conosco
- Alteração cadastral
- Sair do Sistema

**Formulários**

- Conflito de Interesses
- Contribuição dos Autores
- Transferência de Direitos Autorais
- Normas para Publicação

**Conheça**  
as novas normas  
para formatação de  
publicações

✉ [Você tem 0 mensagem\(ns\) não lida\(s\)](#)

Mensagem

**INJÚRIA DO MIOCÁRDIO APÓS ANGIOPLASTIA ELETIVA E SUA RELAÇÃO COM A RESISTÊNCIA AOS ANTIAGREGANTES**

Prezado(a) Dr(a).VINICIUS DE FRANCESCHI DOS SANTOS

Seu manuscrito "INJÚRIA DO MIOCÁRDIO APÓS ANGIOPLASTIA ELETIVA E SUA RELAÇÃO COM A RESISTÊNCIA AOS ANTIAGREGANTES" foi recebido pelos Arquivos Brasileiros de Cardiologia e encaminhado para avaliação do Conselho Editorial do periódico

Por favor, aguarde nosso posicionamento acerca da possibilidade de inclusão do trabalho no processo de revisão da revista.

Cordialmente,

Os Editores

Para entrar na área de autores do Sistema de Envio de Artigos clique no link: [http://publicacoes.cardiol.br/pub\\_abc/login\\_autor.asp](http://publicacoes.cardiol.br/pub_abc/login_autor.asp).

Enviado em: 28/07/2015 Lido em: //