

André Franci

**Avaliação da agregabilidade plaquetária e níveis plasmáticos de adenosina em
pacientes com doença arterial coronária estável e doença renal crônica em
regime de dupla antiagregação plaquetária com ácido acetilsalicílico
em associação com clopidogrel ou ticagrelor**

São Paulo

2024

André Franci

Avaliação da agregabilidade plaquetária e níveis plasmáticos de adenosina em pacientes com doença arterial coronária estável e doença renal crônica em regime de dupla antiagregação plaquetária com ácido acetilsalicílico em associação com clopidogrel ou ticagrelor

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do título
de Doutor em Ciências
Programa de Cardiologia
Orientador: Prof. Dr. José Carlos Nicolau

São Paulo

2024

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Franci, André

Avaliação da agregabilidade plaquetária e níveis plasmáticos de adenosina em pacientes com doença arterial coronária estável e doença renal crônica em regime de dupla antiagregação plaquetária com ácido acetilsalicílico em associação com clopidogrel ou ticagrelor / André Franci; José Carlos Nicolau, orientador. -- São Paulo, 2024.

Tese (Doutorado) - Programa de Cardiologia. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 2024.

1. Alta reatividade plaquetária residual 2. Inibidores P2Y12 3. Doença da artéria coronariana 4. Doença renal crônica 5. Clopidogrel 6. Ticagrelor I. Nicolau, José Carlos, orient. II. Título

USP/FM/DBD-059/24

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento de sua publicação:

Referências: adaptado de International Committee of Medical Journals Editors (Vancouver)

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A.L.Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com List of Journals Indexed in Index Medicus.

“Simplicity is the ultimate sophistication”

Leonardo da Vinci

Trabalho realizado na Unidade Clínica de Coronariopatia Aguda
do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo

Financiado pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP)

Registro no www.clinicaltrials.gov: NCT03039205

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	1
1.1 Definições e prognósticos da doença arterial coronária e da insuficiência renal crônica	1
1.2 Relação entre DRC e DAC	3
1.3 DRC e Síndromes Coronárias Agudas (SCA)	4
1.4 Exclusão de pacientes com DRC dos estudos clínicos com desfechos cardiovasculares	4
1.5 Antiagregantes plaquetários em pacientes com DRC e SCA	6
2 OBJETIVOS	10
2.1 Objetivo primário	10
2.2 Objetivos secundários	10
3 MÉTODOS	13
3.1 Desenho do estudo	13
3.2 Casuística	15
3.2.1 Cálculo amostral	15
3.2.2 Critérios de elegibilidade	15
3.3 Procedimentos	16
3.3.1 Coleta de sangue	16
3.3.2 Descrição sucinta das metodologias empregadas nos testes laboratoriais	17
3.4 Análises estatísticas	20
3.5 Questões éticas	21
4 RESULTADOS	22
4.1 Recrutamento e fluxo de participantes	22
4.2 Características basais da população estudada	24
4.3 Objetivo primário: Comparação do nível de inibição da agregabilidade plaquetária entre os 4 grupos estudados pelo método <i>VerifyNow</i> P2Y ₁₂ [®]	33
4.4 Objetivos secundários	36
4.4.1 Comparação dos níveis de inibição da agregabilidade plaquetária com o método Multiplate ADP - Roche [®] entre os 4 grupos estudados	36
4.4.2 Comparação dos níveis de adenosina plasmática entre os 4 grupos estudados	39
4.4.3 Diâmetro das partículas de HDL e transferência de lipídeos para o HDL	39
4.4.4 Análise de subgrupos de pacientes randomizados para clopidogrel e a associação com o risco de ARPR	40
4.4.5 Análise da associação entre medicações e ARPR em pacientes randomizados para clopidogrel	41
5 DISCUSSÃO	42
5.1 Limitações	45
6 CONCLUSÃO	45
7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	46

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Ilustração do regime de administração das medicações do protocolo de estudo	14
Figura 2. Fluxograma do processo de recrutamento, alocação, seguimento e análise de dados (CONSORT)	23
Figura 3. Delta de agregabilidade plaquetária pelo método VerifyNow-ADP (Delta VNow) nos grupos estudados	34
Figura 4. Porcentagem de inibição plaquetária avaliada pelo método VerifyNow-ADP (%Inib-VNow) nos grupos estudados	35
Figura 5. Proporção de pacientes com alta reatividade plaquetária residual (ARPR) pelo VerifyNow nos grupos estudados	35
Figura 6. Delta de agregabilidade plaquetária pelo método Multiplate-ADP (Delta MP) nos grupos estudados	37
Figura 7. Porcentagem de inibição plaquetária avaliada pelo método Multiplate-ADP (%Inib-MP) nos grupos estudados	38
Figura 8. Proporção de pacientes com alta reatividade plaquetária residual (ARPR) pelo Multiplate nos grupos estudados	38

LISTA DE TABELAS

Tabela 1a. Características basais da população global do estudo e nos grupos FRN e DRC	25
Tabela 1b. Características basais da população incluída na análise “por protocolo” e nos grupos FRN e DRC	26
Tabela 1c. Características basais da população incluída na análise “por protocolo” e nos grupos randomizados para clopidogrel e ticagrelor	27
Tabela 2a. Medicamentos basais utilizadas pela população total do estudo e nos grupos FRN e DRC	28
Tabela 2b. Medicamentos basais utilizadas pela população incluída na análise “por protocolo” e nos grupos FRN e DRC	28
Tabela 2c. Medicamentos basais utilizadas pela população incluída na análise “por protocolo” e nos grupos randomizados para clopidogrel e ticagrelor	29
Tabela 3a. Exames laboratoriais basais e fração de ejeção do ventrículo esquerdo na população global do estudo e nos grupos FRN e DRC	30
Tabela 3b. Exames laboratoriais basais e fração de ejeção do ventrículo esquerdo na população incluída na análise "por protocolo" e nos grupos FRN e DRC	31
Tabela 3c. Exames laboratoriais basais e fração de ejeção do ventrículo esquerdo na população incluída na análise "por protocolo" e nos grupos randomizados para clopidogrel e ticagrelor	32
Tabela 4. Agregabilidade plaquetária pelo método VerifyNow nos 4 grupos estudados	34
Tabela 5. Agregabilidade plaquetária pelo método Multiplate nos 4 grupos estudados	37
Tabela 6. Associação entre subgrupos de pacientes e ARPR (análise univariada)	40
Tabela 7. Associação entre medicamentos e ARPR (análise univariada)	41

Resumo

Franci A. Avaliação da agregabilidade plaquetária e níveis plasmáticos de adenosina em pacientes com doença arterial coronária estável e doença renal crônica em regime de dupla antiagregação plaquetária com ácido acetilsalicílico em associação com clopidogrel ou ticagrelor [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2024.

Introdução: Pacientes com doença arterial coronariana (DAC) em uso de antiagregantes plaquetários inibidores P2Y12 e que mantêm alta reatividade plaquetária residual (ARPR) apresentam um maior risco para a ocorrência de eventos isquêmicos. A doença renal crônica (DRC) é considerada um importante fator de risco para ARPR em pacientes em uso de clopidogrel e no estudo PLATO, o ticagrelor comparado ao clopidogrel foi associado a uma redução numericamente maior de eventos isquêmicos e mortalidade em pacientes com DRC, em comparação aos pacientes com função renal normal (FRN). **Objetivo:** Analisar se a reatividade plaquetária com clopidogrel e ticagrelor é influenciada pela presença de DRC. **Métodos:** Pacientes com DAC estável (síndrome coronária aguda há mais de 1 ano) foram incluídos em um estudo randomizado, duplo-cego e placebo-controlado. Pacientes com FRN e DRC foram pareados por idade, sexo e peso e randomizados para tratamento com clopidogrel ou ticagrelor por 7 dias. A reatividade plaquetária basal e pós-tratamento foi medida pelo método VerifyNow™ P2Y12 (VNow) e a proporção de pacientes com ARPR (VNow \geq 208 PRU) foi comparada entre os grupos. **Resultados:** A média de idade da população foi de 71 ± 5 anos, 29% eram mulheres e as medianas das taxas de filtração glomerular nos grupos FRN e DRC foram de 80 (68 - 94) e 41 (35 - 52) ml/min/1,73 m², respectivamente. A proporção de pacientes randomizados para clopidogrel com ARPR foi de 21% e 50% nos grupos FRN e DRC, respectivamente ($p < 0,01$). A ARPR com ticagrelor foi semelhante e $< 5\%$ em ambos os grupos. **Conclusões:** A ARPR em pacientes com DRC em uso de clopidogrel é significativamente maior que em pacientes com FRN e isso poderia explicar, em parte, o maior risco de eventos isquêmicos nesta população. A ARPR com ticagrelor é baixa, independentemente da função renal.

Palavras-chave: 1. Alta reatividade plaquetária residual 2. Inibidores P2Y12 3. Doença da artéria coronariana 4. Doença renal crônica 5. Clopidogrel 6. Ticagrelor.

Abstract

Franci A. High platelet reactivity with clopidogrel vs ticagrelor in patients with and without chronic kidney disease: A randomized controlled trial [thesis]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2024.

Background: Patients with coronary artery disease taking P2Y12-inhibitors who maintain high platelet reactivity (HPR) are at increased risk for ischemic events. Chronic kidney disease (CKD) is considered a major risk factor for HPR in patients taking clopidogrel. In the PLATO trial, ticagrelor compared to clopidogrel was associated with a numerically greater reduction in ischemic events and mortality in CKD patients, in comparison with patients without CKD. **Objective:** To analyze if platelet reactivity with clopidogrel and ticagrelor was influenced by the presence of CKD. **Methods:** Stable patients (n=106) with previous ACS were enrolled in a double-blind, double-dummy, randomized controlled trial. CKD and non-CKD patients were paired by age, sex and weight, and randomized to clopidogrel or ticagrelor. Baseline and post-treatment platelet reactivity was measured by VerifyNow™ P2Y12 assay (VNow) and the proportion of patients with HPR (VNow \geq 208 PRU) was compared between groups. **Results:** The mean age of the population was 71 ± 5 years, 29% were women and the median glomerular filtration rates in the non-CKD and CKD groups were 80 (68 - 94) and 41 (35 - 52) ml/min/1.73 m², respectively. The proportion of patients randomized to clopidogrel with HPR was 21% and 50% in non-CKD and CKD groups, respectively (p<0.01) and HPR with ticagrelor were similar and <5% in both groups. **Conclusions:** HPR in CKD patients taking clopidogrel is significantly higher than in non-CKD patients and this could explain, in part, the higher risk for ischemic events in this population. HPR with ticagrelor is low, regardless of kidney function.

Keywords: 1. Platelet reactivity 2. P2Y12 Inhibitors 3. Coronary artery disease 4. Chronic kidney disease 5. Clopidogrel 6. Ticagrelor

1. Introdução

As doenças crônicas não-transmissíveis, que incluem doenças cardiovasculares (DCV), pulmonares, renais crônicas, diabetes e câncer, são responsáveis por mais de 70% dos óbitos globais.¹ Cerca de metade desses óbitos são decorrentes das DCV, que apresentam, ainda, elevada morbidade relacionada principalmente à insuficiência cardíaca e sequelas motoras e/ou cognitivas em pacientes que sofrem um acidente vascular cerebral (AVC).

1.1 Definições e prognósticos da doença arterial coronária e da doença renal crônica

A forma mais prevalente de apresentação das DCV é a doença arterial coronária (DAC), caracterizada pelo desenvolvimento de placas ateroscleróticas no interior das artérias coronárias, frequentemente levando à obstrução do fluxo sanguíneo com conseqüente desenvolvimento de angina, infarto agudo do miocárdio (IAM), insuficiência cardíaca (IC) ou morte súbita. O processo aterosclerótico pode ser influenciado por terapias farmacológicas e modificações do estilo de vida, e intervenções invasivas podem ser indicadas para o tratamento das obstruções coronárias com restrição ao fluxo sanguíneo coronariano decorrentes das mesmas. A DAC pode se desenvolver de forma silenciosa por longos períodos, mas eventualmente pode evoluir com quadros instáveis, geralmente em decorrência de evento aterotrombótico, caracterizado pela erosão ou ruptura de placa aterosclerótica. Do ponto de vista clínico, existem várias formas de apresentação dos pacientes com DAC, desde pacientes assintomáticos com placas ateroscleróticas não-obstrutivas identificadas em exames de imagem, pacientes com DAC sem obstruções coronárias importantes, porém, com evidência de isquemia miocárdica em

exames de avaliação funcional (isquemia microvascular), até pacientes com DAC estabelecida e evento aterotrombótico prévio.² Diante das diferentes formas de apresentação da DAC, o risco de óbito ou ocorrência de eventos cardiovasculares futuros é muito variável.³ Assim, é fundamental a aplicação de escores para a estratificação do risco de eventos cardiovasculares nessa população. O Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC)⁴ preconiza a aplicação do Escore de Risco Global (ERG) de Framingham.⁵ O ERG fornece uma estimativa da ocorrência de eventos coronarianos, cerebrovasculares, doença arterial periférica ou insuficiência cardíaca em 10 anos, e classifica os pacientes em 4 faixas de risco: baixo risco (<5% de eventos em 10 anos), risco intermediário (5 a 10% em mulheres e 5 a 20% em homens), risco alto (>10% em mulheres e >20% em homens) e risco muito alto (pacientes já com aterosclerose significativa – $\geq 50\%$ obstrução – com ou sem eventos clínicos em território coronariano, cerebrovascular ou vascular periférico). As Sociedades Americanas de Cardiologia (*American College of Cardiology* e *American Heart Association*) recomendam outros escores com o mesmo objetivo.⁶

A doença renal crônica (DRC), conforme a definição da KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes), consiste na alteração da estrutura ou da função renal, avaliada pela taxa de filtração glomerular (TFG) ou nível de albuminúria, que persiste por mais de 3 meses, gerando impactos à saúde do indivíduo.⁷

Há mais de 20 anos, subanálise do Estudo de Framingham, com mediana de 11 anos de seguimento, já demonstrava uma correlação independente entre DRC em estágio inicial e maior mortalidade em pacientes do sexo masculino. Entre as 709 mortes registradas nessa população, apenas 3 foram atribuídas à

falência renal.⁸ Em meta-análise que incluiu 37 estudos e mais de 1,3 milhão de pacientes, a presença de DRC estágios 3 e 4 se associou a um risco 3 vezes maior de óbito em 48 meses de seguimento, com aumento exponencial do risco conforme piora progressiva da função renal.⁹ Adicionalmente, duas outras meta-análises, com mais de 1 milhão de pacientes cada, mostraram que tanto a DRC quanto a albuminúria são fortes preditores de mortalidade, independente da presença de hipertensão ou diabetes.^{10,11}

1.2 Relação entre DRC e DAC

Apesar de diversos fatores de risco estarem relacionados tanto à DRC quanto à DAC, a presença isolada desses fatores de risco não explica o aumento expressivo da mortalidade e eventos cardiovasculares em pacientes com DRC.

A relação entre DRC e DAC é complexa, pois além dos fatores de risco tradicionais, reconhecem-se outros “não-tradicionais” como anemia, estresse oxidativo, calcificações vasculares, remodelamento arterial e toxinas urêmicas, que têm sido relacionadas a alterações inflamatórias, aumento da síntese de colágeno e disfunção endotelial. Por outro lado, existem evidências clínicas de que a DRC é um fator de risco independente tanto para o desenvolvimento quanto progressão da DAC, além de se associar a maior incidência de eventos cardiovasculares e óbito.¹² Cerca de uma em cada sete pessoas no mundo padecem de DRC, e nesses pacientes as DCV são a principal causa de morbimortalidade. Pacientes com TFG <60 ml/min/1,73m² (DRC estágios 3 a 5) têm risco entre 2 e 16 vezes maior para a ocorrência de eventos cardiovasculares graves comparados a pacientes com TFG ≥ 60 ml/min/1,73m².¹³ Importante, esses pacientes têm um risco maior de falecerem em decorrência de DCV do que de evoluírem para a forma terminal da DRC.¹⁴

Nos estágios moderados e graves, a DRC tem impacto equivalente à própria DAC em termos de aumento do risco de óbito.⁹

1.3 DRC e Síndromes Coronárias Agudas (SCA)

Cerca de 35% a 40% dos pacientes admitidos por SCA têm algum grau de disfunção renal.^{15,16} A DRC não está apenas associada a pior prognóstico em pacientes com SCA, mas também a maior risco de sangramento, o que pode comprometer a relação risco-benefício da terapia antiplaquetária, um dos principais pilares do tratamento das SCA.^{17,18} A DRC, mesmo em estágios iniciais, aumenta o risco de IAM e óbito entre os diferentes tipos de apresentação das SCA, e esse risco é diretamente proporcional ao grau de disfunção renal.¹⁹ Os mecanismos responsáveis pelo aumento na taxa de eventos nesta população não estão completamente elucidados. Porém, a aterosclerose acelerada, o estresse oxidativo, a inflamação e o aumento da agregabilidade plaquetária, assim como a subutilização de terapias antitrombóticas e procedimentos invasivos, são alguns dos mecanismos propostos.^{18,20}

1.4 Exclusão de pacientes com DRC dos estudos clínicos com desfechos cardiovasculares

Apesar do alto risco cardiovascular, os pacientes com DRC são frequentemente excluídos de estudos clínicos que avaliam desfechos cardiovasculares.²¹ Duas revisões sistemáticas publicadas há 15 anos já mostravam que até 80% dos maiores estudos clínicos randomizados envolvendo pacientes com DAC, IAM e IC excluía pacientes com DRC.^{22,23} Apesar do apelo dos autores para um aumento da inclusão dessa população de alto risco nos

estudos clínicos com DCV, uma nova publicação de 2016 mostrou que entre os 10 periódicos científicos com maior fator de impacto, 57% dos estudos com desfechos clínicos envolvendo pacientes com SCA e IC excluíam pacientes com DRC.²⁴

Diversas razões contribuem para a não inclusão de pacientes com DRC em estudos clínicos. Dentre elas, incluem-se a potencial redução dos efeitos dos tratamentos, o alto risco de eventos clínicos não-modificáveis, a fisiopatologia complexa com muitos potenciais mecanismos contribuindo para o desenvolvimento e progressão das DCV, preocupações com segurança e dificuldade de recrutamento e retenção desses pacientes nos estudos. Ademais, mesmo as DCV sendo a principal causa de óbito em pacientes com DRC, outras condições como o câncer, doenças pulmonares e infecciosas, também respondem por uma proporção substancial de mortes nessa população. Essas condições desencorajam a inclusão de pacientes com DRC em estudos que avaliam desfechos cardiovasculares porque é menos provável que as terapias direcionadas para a redução de eventos cardiovasculares mostrem algum efeito também na redução de eventos não-cardiovasculares.²⁵

Por outro lado, duas publicações recentes, onde foram analisados como objetivo primário desfechos cardiovasculares, exemplificam a importância da inclusão de pacientes com DRC nesses estudos. O primeiro deles, ISCHEMIA-CKD, foi publicado em 2020.²⁶ Incluiu quase 800 pacientes com DRC grave e isquemia miocárdica moderada a grave em testes de estresse, randomizados para estratégia inicial invasiva ou conservadora; ao final, não demonstrou diferenças significativas nas incidências de IAM ou óbito entre as duas estratégias testadas. Já o estudo FIGARO-DKD,²⁷ incluiu > 7.000 pacientes

diabéticos com DRC e demonstrou benefício do uso do antagonista de receptor mineralocorticóide finerenone na redução de eventos cardiovasculares.

1.5 Antiagregantes plaquetários em pacientes com DRC e SCA

A terapia antiplaquetária é de importância primordial no tratamento das SCA,²⁸ porém o seu benefício em pacientes com DRC não está bem estabelecido.²⁹ Novamente, o fato dessa população ser frequentemente excluída ou sub-representada nos grandes ensaios clínicos faz com que a indicação para o seu uso seja frequentemente extrapolada a partir de estudos em pacientes com função renal preservada, ou por análises de subgrupos de grandes estudos clínicos randomizados, ou ainda considerando-se estudos observacionais e de farmacocinética/farmacodinâmica.

Em meta-análise que incluiu 40 estudos clínicos com > 20.000 pacientes, Palmer et al.³⁰ sumarizaram os benefícios e riscos do uso de antiagregantes plaquetários em pacientes com DRC, focando na ocorrência de eventos cardiovasculares, mortalidade por qualquer causa e sangramento. Ao final, demonstraram que: 1) a evidência para o uso de antiagregantes plaquetários em pacientes com DRC e DCV é de baixa qualidade; 2) nos pacientes com SCA em uso de ácido acetil salicílico (AAS), a adição de clopidogrel ou inibidor da glicoproteína IIb/IIIa tem pouco ou nenhum impacto na redução da incidência de IAM, morte cardiovascular, mortalidade global ou necessidade de revascularização miocárdica; 3) houve aumento na incidência de sangramentos maiores em pacientes com DRC e SCA e naqueles submetidos à intervenção coronariana percutânea (ICP) de alto risco tratados com terapia de dupla antiagregação plaquetária, quando comparados a pacientes sem DRC.

No estudo PLATO³¹ – "Ticagrelor versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes" – o ticagrelor, um inibidor reversível do receptor P2Y₁₂ com início de ação mais rápido e poder antiagregante maior, foi comparado ao clopidogrel em > 18.000 pacientes com SCA de alto risco. Nesta publicação inicial, pacientes que receberam ticagrelor tiveram redução de 16% ($p < 0,001$) no risco de ocorrência do desfecho primário composto de morte por causas vasculares, IAM ou AVC, não se observando diferenças significativas entre os grupos em relação à incidência de sangramentos maiores. Na análise de desfechos secundários, houve uma redução significativa na ocorrência de óbitos por causas vasculares e mortalidade por quaisquer causas, isoladamente, em favor do grupo ticagrelor em relação ao grupo clopidogrel. Entre os critérios de alto risco utilizados na seleção dos pacientes para o estudo, incluía-se a TFG < 60 ml/min/1,73m².

Nesse estudo, uma das subanálises pré-especificadas foi relacionada à função renal, e mereceu uma publicação específica, onde foram comparados os resultados dos grupos ticagrelor e clopidogrel nos 3.237 pacientes que apresentavam DRC (definida como TFG < 60 ml/min/1,73m²), em relação a 11.965 pacientes que apresentavam função renal normal (TFG ≥ 60 ml/min/1,73m²). Os resultados sugerem que o benefício do ticagrelor em relação à meta principal do estudo (desfecho composto de óbito cardiovascular, IAM ou AVC) ou óbito por qualquer causa possa ser ainda maior em pacientes com DRC, em relação àqueles com função renal normal (FRN).³² Levando-se em conta a TFG estimada pela fórmula de Cockcroft-Gault,³³ obteve-se para o desfecho composto de óbito cardiovascular, óbito ou IAM, um "hazard ratio" (HR) = 0,77 no grupo DRC vs. HR = 0,90 no grupo FRN, respectivamente (p -interação=0,13); já para o desfecho de óbito por qualquer causa, os HRs foram de 0,72 e 0,89,

respectivamente (p-interação=0,16). Por outro lado, considerando-se a TFG estimada pela fórmula MDRD,³⁴ demonstrou-se: HR=0,71 vs. HR=0,90, respectivamente, para o desfecho composto (p-interação=0,03) e HR=0,64 vs. HR=0,91, respectivamente, para óbito global (p-interação=0,02). Interessantemente, não houve diferença significativa entre os grupos no que refere a sangramentos graves.

Duas hipóteses foram consideradas para justificar esses resultados. A primeira sugere que, por conta da inibição plaquetária mais potente e consistente demonstrada para o ticagrelor, em comparação ao clopidogrel, haveria redução mais efetiva de eventos isquêmicos no grupo de pacientes com maior risco para eventos trombóticos, como é o caso daqueles com DRC. Por outro lado, dados de literatura obtidos com diferentes populações e métodos distintos de avaliação da agregabilidade plaquetária sugerem que a ação do clopidogrel é afetada importantemente e de forma negativa em pacientes com DRC (menor efeito antiagregante nos pacientes com disfunção renal).³⁵ Contrariamente, a literatura sugere que não existe diferença em relação à potência antiagregante do ticagrelor quando comparados pacientes com ou sem disfunção renal.³⁶

A segunda hipótese contempla possíveis efeitos pleiotrópicos do ticagrelor que, além de inibir reversivelmente os receptores P2Y₁₂, tem sido relacionado à elevação dos níveis séricos de adenosina, tanto por meio da inibição de sua recaptção pelos eritrócitos, quanto pelo aumento da liberação de ATP pelos mesmos, convertido em adenosina por meio das ecto-ATPases. Um aumento nas concentrações de adenosina circulante poderia melhorar a perfusão miocárdica por meio de vasodilatação coronariana, e este efeito poderia ser mais pronunciado em pacientes com disfunção renal.^{37,38}

Assim, o presente projeto se propôs a investigar prioritariamente a agregabilidade plaquetária e níveis plasmáticos de adenosina em pacientes com ou sem disfunção renal utilizando AAS em associação com clopidogrel ou ticagrelor. Do que seja do nosso conhecimento, é o primeiro estudo a testar tais hipóteses em uma mesma população utilizando a mesma metodologia.

2 Objetivos

2.1 Objetivo primário

Comparar o nível de inibição da agregabilidade plaquetária, avaliada pelo método *VerifyNow* P2Y₁₂[®], em pacientes coronariopatas estáveis com ou sem disfunção renal, submetidos a tratamento com AAS em associação a clopidogrel ou ticagrelor.

2.2 Objetivos secundários

- a) Analisar o objetivo primário do estudo pelo método de agregometria por bioimpedância de múltiplos detectores (Multiplate ADP - Roche[®]);
- b) Comparar os níveis de adenosina, avaliada por técnica de cromatografia líquida isocrática de alto desempenho,³⁹ em pacientes coronariopatas estáveis com ou sem disfunção renal, em uso de AAS em associação com clopidogrel ou ticagrelor.
- c) Analisar, nos diferentes grupos estudados, os seguintes parâmetros:
 - Hemograma completo;
 - Coagulograma (TP e TTPa);
 - Ureia;
 - Creatinina;
 - Glicemia de jejum;
 - Hemoglobina glicada;
 - Colesterol total;
 - LDL-colesterol;

- HDL-colesterol;
- Colesterol não-HDL;
- Triglicérides;
- Lipoproteína (a);
- Proteína C reativa ultrasensível (PCR-us);
- Transferência de lipídeos (colesterol esterificado e não-esterificado) para o HDL;
- Diâmetro das partículas de HDL.

d) Analisar o objetivo primário do estudo nos diferentes subgrupos:

- Sexo (masculino/feminino);
- Diabetes (sim ou não);
- Tabagismo atual (sim ou não);
- Hipertensão arterial (sim ou não);
- Níveis de LDL (<70 ou \geq 70 mg/dl);
- Idosos e não-idosos (\geq ou <75 anos);
- Peso (< ou \geq 60 kg);
- IMC (<30 ou \geq 30kg/m²);
- TFG (MDRD \geq 60 ml/min/m², <60 a 30 ml/min e <30 ml/min/m²).

e) Analisar, nos diferentes grupos estudados, a influência dos seguintes medicamentos na agregabilidade plaquetária:

- Inibidores da enzima conversora de angiotensina ou bloqueadores dos receptores AT1 da angiotensina II;
- Hipoglicemiante oral;
- Insulina;
- Betabloqueador;
- Inibidor de bomba de prótons.

3. Métodos

3.1 Desenho do estudo

Estudo clínico randomizado, duplo-cego, com grupos diferenciados pela presença de DRC (TFG <60 ml/min/m²) ou função renal normal (FRN), com TFG ≥ 60 ml/min/m² estimada pela fórmula MDRD. Os pacientes incluídos nos grupos DRC e FRN foram pareados por idade, sexo e peso. Pacientes com SCA prévia (há pelo menos 1 ano), estáveis clinicamente e em seguimento ambulatorial de rotina foram selecionados para participação no estudo. Os pacientes incluídos em cada grupo foram randomizados na razão 1:1 de forma duplo-cega para receberem um dos seguintes tratamentos durante 8 ± 2 dias: 1) Clopidogrel 600 mg (ataque) seguido por 75 mg uma vez ao dia ou 2) Ticagrelor 180 mg (ataque) seguido por 90 mg duas vezes ao dia. (Figura 1) Todos os pacientes foram incluídos após os devidos esclarecimentos e a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Na visita inicial do estudo (V1), os pacientes foram, inicialmente, submetidos à consulta médica em que eram questionados sobre suas comorbidades e medicações de uso contínuo, verificados os sinais vitais e revisados quanto ao preenchimento dos critérios de inclusão no estudo, além da confirmação da inexistência de quaisquer critérios de exclusão. Em seguida, foram submetidos à coleta de material para avaliação laboratorial antes de serem randomizados. A dose de ataque das medicações testadas no estudo foi ingerida logo após a randomização, e foi feita a orientação da forma correta de utilização das medicações do estudo até a data do retorno (inclusive com a orientação de ingerir as medicações do protocolo na manhã da visita final do estudo). Na visita de encerramento do estudo (V2), os pacientes foram questionados sobre eventuais efeitos adversos, com um questionamento

objetivo acerca da presença ou não de dispneia, e nova coleta de sangue foi realizada.

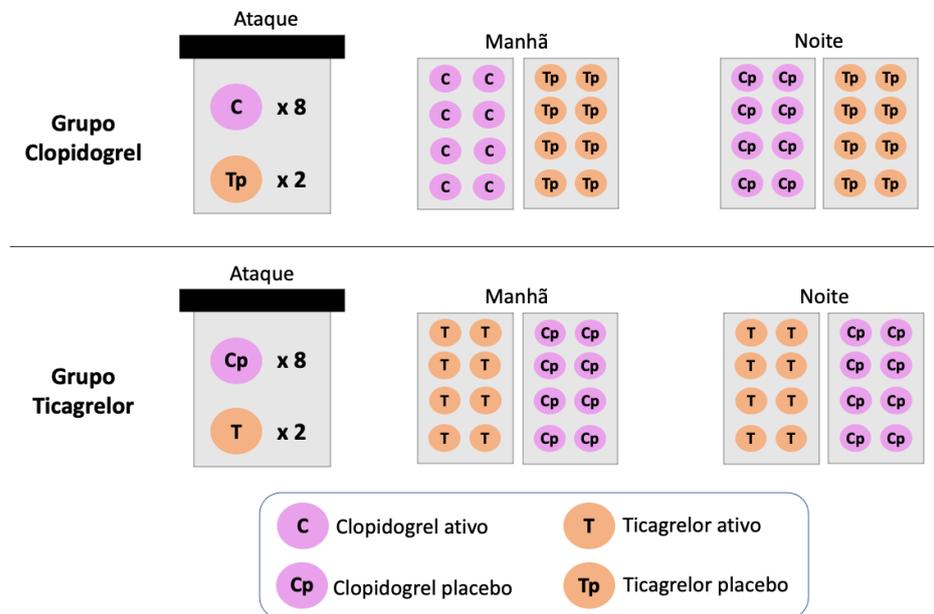


Figura 1. Ilustração do regime de administração das medicações do protocolo de estudo. A dose de ataque com 10 comprimidos era administrada logo após a coleta dos exames realizados na visita 1. Em seguida, os pacientes recebiam 2 cartelas com comprimidos para serem tomados no período da manhã e mais 2 cartelas com comprimidos para serem ingeridos no período da noite. Todos eram orientados a tomar 1 cp rosa e 1 cp laranja de cada cartela nos respectivos períodos.

3.2 Casuística

3.2.1 Cálculo amostral

Para a realização do cálculo amostral foram considerados dados de literatura que mostraram média de unidades de reatividade plaquetária (PRU) em pacientes sem disfunção renal de 230 ± 70 quando com o uso de clopidogrel e de 50 ± 30 quando com o uso do ticagrelor, resultando em uma diferença de 180 PRU entre os dois medicamentos.^{40,41} A hipótese testada é de que haveria um aumento de 30% nesta diferença entre clopidogrel e ticagrelor no grupo de pacientes com disfunção renal, de tal modo que, para uma diferença de 234 ± 70 PRU, seria necessário a inclusão de 50 pacientes em cada grupo, considerando-se poder de 90% e alfa 0,01. Levando-se conta possíveis dificuldades técnicas e perdas, a programação foi incluir um total de 112 pacientes (56 no grupo com disfunção renal e outros 56 no grupo sem disfunção renal).

3.2.2 Critérios de elegibilidade

a) Critérios de inclusão:

- Idade > 18 anos;
- Uso crônico de AAS há pelo menos 7 dias anteriores à randomização;
- Doença arterial coronária documentada por angiografia coronariana;
- Mínimo de 1 ano do último episódio de SCA;
- Concordância em assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

b) Critérios de exclusão:

- AVC isquêmico ou hemorrágico prévio;
- Anticoagulação oral nos últimos 30 dias;
- Uso de dupla antiagregação plaquetária nos últimos 30 dias;
- Uso de AINEs e/ou dipiridamol nos últimos 30 dias;
- Necessidade de utilização de inibidor de bomba de prótons;
- Disfunção plaquetária conhecida ou plaquetas $<100.000/\mu\text{L}$ ou $>450.000/\mu\text{L}$;
- Necessidade de procedimentos dialíticos;
- Doença terminal com expectativa de vida <1 ano;
- Hepatopatia ou distúrbio da coagulação conhecidos;
- Recusa em assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

3.3 Procedimentos

3.3.1 Coleta de sangue

As amostras sanguíneas foram coletadas entre 10h e 13 h (de 4 a 6 horas após a ingestão da medicação), com o paciente em jejum de 12 horas, por meio de punção venosa antecubital com agulha de 21G a vácuo e tempo de garroteamento inferior a 1 minuto. Os testes de avaliação da função plaquetária foram realizados entre 30 minutos e 2 horas após a coleta. As demais amostras foram centrifugadas a 3.000 rpm, o plasma separado, armazenado em alíquotas e congelado a -80°C para análises subsequentes.

3.3.2 Descrição sucinta das metodologias empregadas nos testes laboratoriais

a) VerifyNowP2Y12®: teste que avalia a agregação plaquetária por meio da transluminescência óptica. O sangue total é transferido para recipientes cobertos por fibrinogênio e ADP. À medida que a agregação ocorre, o sistema converte a luminosidade transmitida em Unidades de Reação ao P2Y12 (*P2Y12 Reaction Unit – PRU*). Quanto maior a agregação, maior o resultado em PRU.

b) Multiplate® (Multiple Electrode Aggregometry – Roche Diagnostics, Suíça): a coleta de sangue ocorre nos mesmos moldes descritos acima, com exceção dos tubos de armazenamento, que contém hirudina ao invés de citrato. O *Multiplate®* analisa a função plaquetária em sangue total a 37°C por meio da ligação das plaquetas a eletrodos metálicos, levando a mudanças na condutância elétrica (ou impedância), após a ativação da mesma via receptores do ADP pelo ADP (ADP-Test). Os resultados são obtidos em velocidade de agregação ou área sob a curva (AUC) e, quanto maiores, maior a agregabilidade plaquetária.^{42,43}

c) Adenosina plasmática: um volume de 7,5 mL de sangue é coletado diretamente em uma seringa heparinizada de 10 mL contendo 2,5 mL de solução fixadora com inibidores da formação e degradação da adenosina (100 µmol/L dipiridamol e 2,5 µmol/L EHNA). A mistura do sangue com a solução fixadora ocorre pelo efeito de sucção durante a coleta. Imediatamente após, o sangue é centrifugado (0°C, 3.000 rpm por 20 min), e o plasma é removido e desproteínizado por meio de nova centrifugação (20°C, 3.000 rpm por 45 min) utilizando-se um cone com membrana de ultrafiltração para 25.000 de massa

molecular. A concentração plasmática de adenosina é determinada por técnica de cromatografia líquida isocrática de alto desempenho e os resultados expressos em nmol/L.

d) Glicemia: dosada por método enzimático automatizado, utilizando-se kit específico para o equipamento automatizado Dimension RXL, Siemens Healthcare (Newark, USA). Valores de referência: 70 - 99 mg/dL.

e) Hemoglobina Glicada: dosada pelo método Imunoturbidimétrico, certificado pelo National Glycohemoglobin Standardization Program, utilizando-se o kit *Flex Reagent Cartridge*, equipamento Dimension RXL, Siemens Healthcare (Newark, USA). Valores de referência: 4,8 - 6,0%.

f) Colesterol total: dosado por método colorimétrico enzimático, utilizando-se o kit *Flex Reagent Cartridge*, equipamento Dimension RXL, Siemens Healthcare (Newark, USA). Valor de referência: < 200 mg/dL.

g) HDL Colesterol: dosado por método colorimétrico enzimático homogêneo, utilizando-se o kit *Flex Reagent Cartridge*, equipamento Dimension RXL, Siemens Healthcare (Newark, USA). Valor de referência: ≥ 40 mg/dL.

h) Diâmetro do HDL: o tamanho do HDL medido por meio do dispersor de luz a laser, como descrito por Lima & Maranhão,⁴⁴ utilizando o Zetapals ZETA Potencial Analyzer (Brookhaven, Holville, NY).

i) LDL Colesterol: estimado pela equação de Friedewald. Valores de referência: <100 mg/dL – ótimo; 100 - 129 mg/dL – desejável; 130 - 159 mg/dL – limítrofe; 160 - 189 mg/dL – alto; \geq 190 mg/dL – muito alto.

j) Triglicérides: dosado por método colorimétrico enzimático, utilizando-se o kit *Flex Reagent Cartridge*, equipamento Dimension RXL, Siemens Healthcare (Newark, USA). Valores de referência: <150 mg/dL – ótimo; 150 - 199 mg/dL – limítrofe; 200 - 499 mg/dL – alto; \geq 500 mg/dL – muito alto.

k) Teste da transferência de lipídeos para o HDL: nanoemulsões lipídicas radioativamente marcadas contendo oleato de ^3H -colesterol e ^{14}C -fosfatidilcolina ou ^3H -trioleína e ^{14}C -colesterol foram incubadas com o plasma dos pacientes do estudo durante 1h a 37°C. Após precipitação química da nanoemulsão e das lipoproteínas apoB, a porcentagem (%) de lipídios transferidos para HDL foi quantificada no sobrenadante contendo HDL, conforme técnica descrita por Lo Prete e cols.⁴⁵

l) PCR ultrasensível (PCR-us): determinada por imunonefelometria utilizando-se o Kit CardioPhase® (Siemens Healthcare Diagnostics, Deerfield, IL, EUA), por meio do equipamento Dimension RXL, Siemens Healthcare (Newark, USA). Valores de referência < 1,0 mg/L.

3.4 Análises estatísticas

Os dados estão apresentados como número absoluto e percentual, quando variáveis categóricas, e média \pm desvio-padrão ou mediana (percentis 25 e 75), de acordo com a distribuição Gaussiana ou não-Gaussiana, respectivamente, para as variáveis contínuas. As variáveis categóricas foram comparadas entre os grupos com a utilização do teste do qui-quadrado ou teste exato de Fisher quando indicado. Para comparações entre proporções de amostras pareadas foi utilizado o teste de McNemar.

Os testes de Kolmogorov-Smirnov ou Shapiro-Wilk, quando apropriado, foram utilizados para analisar a normalidade (ou não) das variáveis contínuas. Na comparação entre amostras independentes foram utilizados os testes t-Student para variáveis com distribuição Gaussiana ou Mann-Whitney para variáveis com distribuição não-Gaussiana. Para comparação entre amostras pareadas foram utilizados teste t-Student (se distribuição Gaussiana) ou teste de Wilcoxon (se distribuição não-Gaussiana).

As análises das metas secundárias foram realizadas com a utilização de modelos uni e multivariados (qui-quadrado, t-Student, testes não paramétricos e modelos de regressão logística, conforme indicado). As análises de sub-grupos utilizarão teste de regressão logística no sentido de avaliar eventual influência dos mesmos nos resultados da meta principal (interação).

Por motivos óbvios somente os pacientes que completaram o seguimento no protocolo foram considerados para análise do objetivo principal do estudo (análise por protocolo). Os pacientes que interromperam o tratamento precocemente (por decisão do paciente ou por algum efeito adverso relacionado à utilização dos medicamentos do estudo) foram excluídos da análise do objetivo principal.

O programa estatístico utilizado foi o SPSS (Statistical Package for Social Sciences), versão 25 para MacOS, e foram considerados estatisticamente significativos os resultados com valor de p inferior a 0,05 bicaudal.

3.5 Questões éticas

Este protocolo está em acordo com as recomendações contidas na declaração de Helsinki e foi aprovado, juntamente com o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), pela Comissão Científica do InCor sob o número 4086/14/066 e pela Comissão de Ética em Pesquisa do HC/FMUSP (CAAE 35079514.8.0000.0068). Todos os voluntários foram devidamente esclarecidos sobre o protocolo experimental. A assinatura de duas vias do TCLE, após leitura e compreensão integral do mesmo foi o primeiro procedimento realizado para cada paciente participante da pesquisa. O protocolo foi registrado na plataforma *www.clinicaltrials.gov* com o ID NCT03039205.

4. Resultados

4.1 Recrutamento e fluxo de participantes

Entre Novembro de 2017 e Dezembro de 2019 foram analisados 1.251 prontuários de pacientes com antecedente de SCA em seguimento ambulatorial regular pelo InCor-FMUSP. Como pode ser visto na Figura 2, do total de pacientes analisados 706 apresentavam critérios de exclusão para participação no estudo, a maioria por uso de anticoagulação oral, seguido de antecedente de AVC. Dos 545 pacientes que preenchiam os critérios de inclusão e não apresentavam quaisquer critérios de exclusão, muitos já participavam de outros protocolos institucionais ou apresentavam oscilações nos valores de creatinina que impediam uma classificação clara e consistente quanto à função renal. Ao final, 112 pacientes foram incluídos no estudo. Destes 112 pacientes, 56 apresentavam TFG < 60 ml/min (grupo DRC) e 56 pacientes apresentavam TFG \geq 60 ml/min (grupo FRN). Todos os pacientes, de ambos os grupos, foram randomizados na razão 1:1 para tratamento com clopidogrel ou ticagrelor. Ao final da alocação dos pacientes, 4 grupos foram analisados:

- Pacientes com DRC randomizados para clopidogrel (DRC-C)
- Pacientes com DRC randomizados para ticagrelor (DRC-T)
- Pacientes com FRN randomizados para clopidogrel (FRN-C)
- Pacientes com FRN randomizados para ticagrelor (FRN-T)

Não houve perdas de seguimento, porém 5 pacientes do grupo DRC e 1 paciente do grupo FRN descontinuaram o uso da medicação do estudo. Todos os pacientes que não toleraram a medicação tinham sido randomizados para ticagrelor e o motivo para a suspensão do tratamento foi dispneia limitante.

(Figura 2) Considerou-se para as análises do objetivo principal os 106 pacientes que toleraram o uso da medicação durante todo o período de seguimento do estudo, análise “por protocolo” (51 pacientes no grupo DRC e 55 pacientes no grupo FRN).

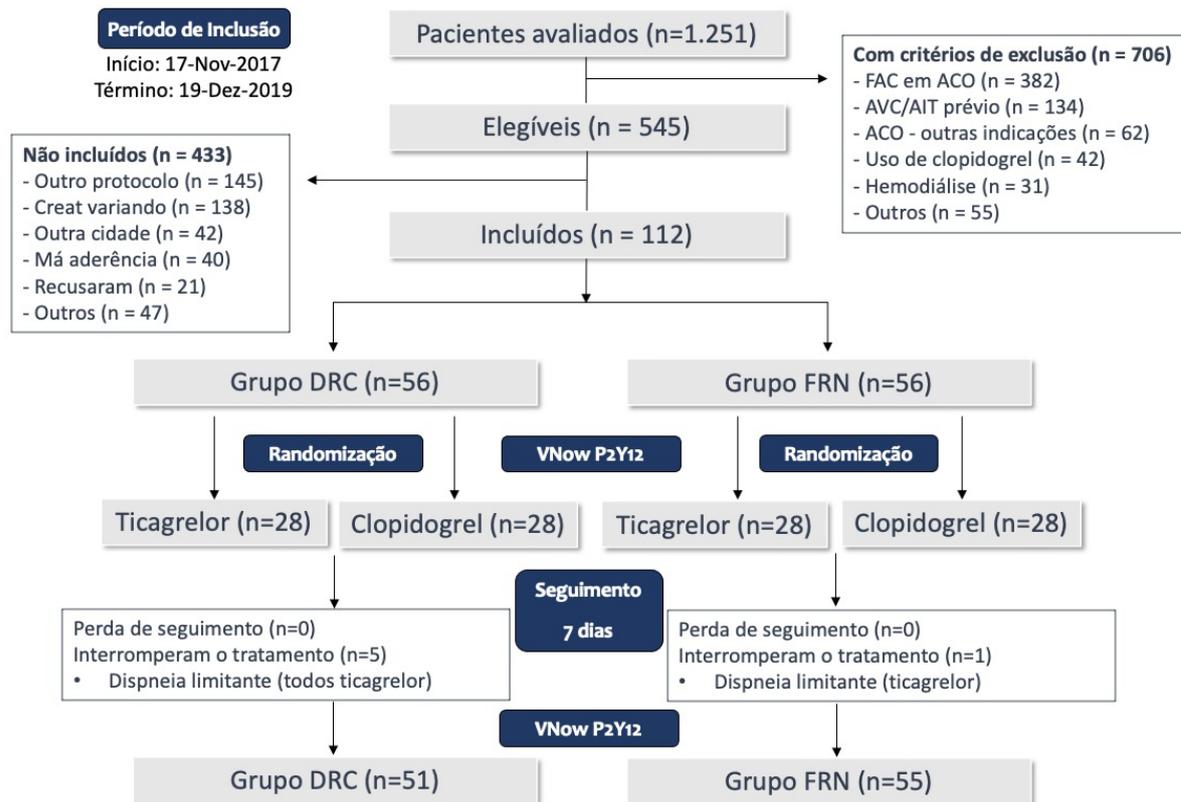


Figura 2. Fluxograma do processo de recrutamento, alocação, seguimento e análise de dados (CONSORT).

4.2 Características basais da população estudada

São apresentadas as características basais do total da população (n=112) e os grupos de pacientes com FRN e DRC na tabela 1a e dos pacientes incluídos na análise “por protocolo” (n=106) na tabela 1b. Os grupos foram bem balanceados entre si em relação aos dados demográficos, antropométricos, antecedentes e fatores de risco cardiovasculares tanto na população global incluída (Tabela 1a), quanto na população de pacientes “por protocolo” (Tabela 1b). Na tabela 1c, os mesmos parâmetros são mostrados conforme a randomização dos pacientes para clopidogrel ou ticagrelor.

Tabela 1a. Características basais da população global do estudo e nos grupos FRN e DRC.

	Total (n = 112)	FRN (n = 56)	DRC (n = 56)	p*
Sexo feminino - n (%)	32 (28,6)	16 (28,6)	16 (28,6)	1,00
Idade (anos)	71,2 ± 4,6	71,7 ± 4,7	70,6 ± 4,5	0,22
IMC (Kg/m ²)	27,6 ± 3,5	27,6 ± 3,7	27,5 ± 3,3	0,89
HAS (%)	101 (90,2)	50 (89,3)	51 (91,1)	0,75
DM (%)	55 (49,1)	24 (42,9)	31 (55,4)	0,19
DLP (%)	95 (84,8)	45 (80,4)	50 (89,3)	0,19
TBG atual (%)	11 (9,8)	7 (12,5)	4 (7,1)	0,34
IAM prévio (%)	110 (98,2)	54 (96,4)	56 (100)	0,15
ICP prévia (%)	79 (70,5)	40 (71,4)	39 (69,6)	0,84
CRM prévia (%)	40 (35,7)	19 (33,9)	21 (37,5)	0,69
Uso de café (%)	99 (88,4)	51 (91,1)	48 (85,7)	0,38

FRN: grupo de pacientes com função renal normal; DRC: grupo de pacientes com doença renal crônica; IMC: índice de massa corpórea; HAS: hipertensão arterial sistêmica, DM: diabetes mellitus; DLP: dislipidemia; TBG: tabagismo; IAM: infarto agudo do miocárdio; ICP: intervenção coronária percutânea; CRM: cirurgia de revascularização miocárdica. *valor de p para comparação entre os grupos FRN e DRC.

Tabela 1b. Características basais da população incluída na análise “por protocolo” e nos grupos FRN e DRC.

	Total (n = 106)	FRN (n = 55)	DRC (n = 51)	p*
Sexo feminino - n (%)	29 (27,4)	16 (29,1)	13 (25,5)	0,68
Idade (anos)	71,2 ± 4,6	71,1 ± 4,6	71,4 ± 4,6	0,75
IMC (Kg/m ²)	27,5 ± 3,5	27,6 ± 3,7	27,7 ± 3,5	0,77
HAS (%)	97 (91,5)	50 (90,9)	47 (92,2)	0,82
DM (%)	52 (49,1)	23 (41,8)	29 (56,9)	0,12
DLP (%)	91 (85,8)	44 (80,0)	47 (92,2)	0,07
TBG atual (%)	10 (9,4)	7 (12,7)	3 (5,9)	0,23
IAM prévio (%)	104 (98,1)	53 (96,4)	51 (100)	0,17
ICP prévia (%)	75 (70,8)	39 (70,9)	36 (70,6)	0,97
CRM prévia (%)	37 (34,9)	19 (34,5)	18 (35,3)	0,97
Uso de café (%)	94 (88,7)	51 (92,7)	43 (84,3)	0,17

FRN: grupo de pacientes com função renal normal; DRC: grupo de pacientes com doença renal crônica; IMC: índice de massa corpórea; HAS: hipertensão arterial sistêmica, DM: diabetes mellitus; DLP: dislipidemia; TBG: tabagismo; IAM: infarto agudo do miocárdio; ICP: intervenção coronária percutânea; CRM: cirurgia de revascularização miocárdica. *valor de p para comparação entre os grupos FRN e DRC.

Tabela 1c. Características basais da população incluída na análise “por protocolo” do estudo e nos grupos randomizados para clopidogrel e ticagrelor.

	Total n = 106	Clopidogrel n = 56	Ticagrelor n = 50	p*
Sexo feminino - n (%)	29 (27,4)	16 (28,6)	13 (26,0)	0,77
Idade - anos	71,2 ± 4,6	71,7 ± 4,7	70,7 ± 4,4	0,27
IMC - Kg/m ²	27,5 ± 3,5	27,6 ± 3,7	27,6 ± 3,3	0,99
HAS (%)	97 (91,5)	49 (87,5)	48 (96,0)	0,12
DM (%)	52 (49,1)	27 (48,2)	25 (50,0)	0,85
DLP (%)	91 (85,8)	50 (89,3)	41 (82,0)	0,28
DRC - n (%)	51 (48,1)	28 (50,0)	23 (46,0)	0,68
TBG atual (%)	10 (9,4)	3 (5,4)	7 (14,0)	0,13
IAM prévio (%)	104 (98,1)	55 (98,2)	49 (98,0)	0,94
ICP prévia (%)	75 (70,8)	41 (73,2)	34 (68,0)	0,56
CRM prévia (%)	37 (34,9)	19 (33,9)	18 (36,0)	0,82
Uso de café (%)	94 (88,7)	48 (85,7)	46 (92,0)	0,37

IMC: índice de massa corpórea; HAS: hipertensão arterial sistêmica, DM: diabetes mellitus; DLP: dislipidemia; DRC: doença renal crônica; TBG: tabagismo; IAM: infarto agudo do miocárdio; ICP: intervenção coronária percutânea; CRM: cirurgia de revascularização miocárdica. *valor de p para comparação entre os grupos clopidogrel e ticagrelor.

Em relação às medicações basais em uso durante a visita de randomização, notou-se menor utilização de iECA/BRA nos pacientes do grupo DRC, tanto na população total (Tabela 2a) quanto na população “por protocolo” (Tabela 2b). A taxa de utilização das demais medicações se mostrou balanceada entre os grupos. A tabela 2c mostra as medicações basais utilizadas pelos pacientes randomizados para clopidogrel ou ticagrelor, sem diferenças significativas entre os grupos.

Tabela 2a. Medicções basais utilizadas pela população total do estudo e nos grupos FRN e DRC.

	Total (n = 112)	FRN (n = 56)	DRC (n = 56)	p*
AAS (%)	112 (100)	56 (100)	56 (100)	1,00
Estatina (%)	111 (99,1)	55 (98,2)	56 (100)	0,32
Betabloqueador (%)	107 (95,5)	53 (94,6)	54 (96,4)	0,65
iECA / BRA (%)	85 (75,9)	50 (89,3)	35 (62,5)	<0,01
BCC (%)	39 (34,8)	17 (30,4)	22 (39,3)	0,32
Hipoglicemiante Oral (%)	56 (50,0)	29 (51,8)	27 (48,2)	0,71
Insulina (%)	18 (16,1)	9 (16,1)	9 (16,1)	1,00
IBP (%)	44 (39,3)	24 (42,9)	20 (35,7)	0,44

FRN: grupo de pacientes com função renal normal; DRC: grupo de pacientes com doença renal crônica; AAS: ácido acetilsalicílico; iECA: inibidores da enzima de conversão da angiotensina-II; BRA: bloqueadores do receptor da angiotensina-II; BCC: bloqueadores de canais de cálcio; IBP: inibidores de bomba de prótons. *valor de p para comparação entre os grupos FRN e DRC.

Tabela 2b. Medicções basais utilizadas pela população incluída na análise “por protocolo” e nos grupos FRN e DRC.

	Total (n = 106)	FRN (n = 55)	DRC (n = 51)	p*
AAS (%)	106 (100)	55 (100)	51 (100)	1,00
Estatina (%)	105 (99,1)	54 (98,2)	51 (100)	0,33
Betabloqueador (%)	101 (95,3)	52 (94,5)	49 (96,1)	0,71
iECA / BRA (%)	83 (78,3)	50 (90,9)	33 (64,7)	<0,01
BCC (%)	37 (34,9)	17 (30,9)	20 (39,2)	0,37
Hipoglicemiante Oral (%)	54 (50,9)	28 (50,9)	26 (51,0)	0,99
Insulina (%)	16 (15,1)	9 (16,4)	7 (13,7)	0,70
IBP (%)	40 (37,7)	24 (43,6)	16 (31,4)	0,19

FRN: grupo de pacientes com função renal normal; DRC: grupo de pacientes com doença renal crônica; AAS: ácido acetilsalicílico; iECA: inibidores da enzima de conversão da angiotensina-II; BRA: bloqueadores do receptor da angiotensina-II; BCC: bloqueadores de canais de cálcio; IBP: inibidores de bomba de prótons. *valor de p para comparação entre os grupos FRN e DRC.

Tabela 2c. Medicções basais utilizadas pela população incluída na análise “por protocolo” do estudo e nos grupos randomizados para clopidogrel e ticagrelor.

	Total n = 106	Clopidogrel n = 56	Ticagrelor n = 50	p*
AAS (%)	106 (100)	56 (100)	50 (100)	1,00
Estatina (%)	105 (99,1)	55 (98,2)	50 (100)	0,34
Betabloqueador (%)	101 (95,3)	52 (92,9)	49 (98,0)	0,21
iECA / BRA (%)	83 (78,3)	45 (80,4)	38 (76,0)	0,59
BCC (%)	37 (34,9)	20 (35,7)	17 (34,0)	0,85
Hipoglicemiante Oral (%)	54 (50,9)	25 (44,6)	29 (58,0)	0,17
Insulina (%)	16 (15,1)	10 (17,9)	6 (12,0)	0,40
IBP (%)	40 (37,7)	22 (39,3)	18 (36,0)	0,73

AAS: ácido acetilsalicílico; iECA: inibidores da enzima de conversão da angiotensina-II; BRA: bloqueadores do receptor da angiotensina-II; BCC: bloqueadores de canais de cálcio; IBP: inibidores de bomba de prótons. *valor de p para comparação entre os grupos clopidogrel e ticagrelor.

Nas tabelas 3a (população total) e 3b (população por protocolo), são detalhados os resultados de exames laboratoriais colhidos na visita de randomização (V1), e fração de ejeção do ventrículo esquerdo. O grupo FRN apresentou valores mais altos de hemoglobina e TFG e valores menores de PCRus, ureia, creatinina e triglicérides, comparado ao grupo DRC. A fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) foi maior no grupo FRN em relação ao grupo DRC. A tabela 3c mostra os mesmos parâmetros conforme a randomização dos pacientes para clopidogrel ou ticagrelor.

Tabela 3a. Exames laboratoriais basais e fração de ejeção do ventrículo esquerdo na população global do estudo e nos grupos FRN e DRC.

	Total (n = 112)	FRN (n = 56)	DRC (n = 56)	p*
VNow-ADP-1 (PRU)	247 ± 40	241 ± 36	252 ± 42	0,15
MP-ADP-1 (AUC)	73 ± 21	74 ± 20	72 ± 22	0,55
Hemoglobina (g/dL)	14,0 (13,0 - 14,8)	14,1 (13,4 - 15,4)	13,9 (12,6 - 14,4)	0,03
Leucócitos (x10 ³ /mm ³)	7,3 (6,0 - 8,5)	7,3 (6,1 - 8,5)	7,3 (6,0 - 8,5)	0,81
Plaquetas (x10 ³ /mm ³)	196 (170 - 228)	194 (172 - 225)	197 (161 - 231)	0,87
FPI (%)	4,6 (3,2 - 6,9)	4,7 (3,4 - 7,2)	4,1 (3,0 - 6,5)	0,40
TP (seg)	11,4 (10,9 - 11,9)	11,5 (11,1 - 12,0)	11,4 (10,8 - 11,9)	0,27
TTPa (seg)	28,1 (26,1 - 30,9)	28 (26 - 30,7)	28,5 (26 - 31,7)	0,35
PCRus (mg/L)	1,2 (0,5 - 3,8)	0,77 (0,35 - 2,22)	1,54 (0,85 - 5,62)	<0,01
Ureia (mg/dL)	46 (34 - 59)	37 (29 - 44)	58 (47 - 74)	<0,01
Creatinina (mg/dL)	1,13 (0,95 - 1,70)	0,97 (0,84 - 1,07)	1,69 (1,30 - 1,97)	<0,01
TFG MDRD (ml/min)	61 (41 - 81)	80 (68 - 94)	41 (35 - 52)	<0,01
Glicemia jejum (mg/dL)	108 (95 - 122)	108 (96 - 118)	106 (93 - 132)	0,91
HbA1C (%)	6,1 (5,7 - 6,7)	6,1 (5,7 - 6,6)	6,1 (5,7 - 6,7)	0,69
Lp(a) (mg/dL)	26 (10 - 61)	23 (10 - 46)	32 (10 - 64)	0,29
CT (mg/dL)	145 (127 - 170)	148 (125 - 166)	144 (129 - 172)	0,66
LDL (mg/dL)	77 (59 - 97)	78 (59 - 94)	75 (60 - 98)	0,78
HDL (mg/dL)	43 (37 - 50)	42 (37 - 50)	43 (36 - 50)	0,93
Não-HDL (mg/dL)	101 (82 - 124)	100 (79 - 124)	102 (84 - 126)	0,62
TG (mg/dL)	109 (77 - 160)	98 (73 - 132)	134 (77 - 181)	0,02
FEVE (%)	50 ± 12	54 ± 11	46 ± 11	<0,01

FRN: grupo de pacientes com função renal normal; DRC: grupo de pacientes com doença renal crônica; VNow: teste de agregabilidade plaquetária VerifyNow; ADP: adenosina difosfato; MP: teste de agregabilidade plaquetária Multiplate; FPI: fração de plaquetas imaturas; TP: tempo de protrombina; TTPa: tempo de tromboplastina ativada; PCR: proteína C-reativa; TFG MDRD: taxa de filtração glomerular calculada pela fórmula MDRD; HbA1C: hemoglobina glicada; Lp(a): lipoproteína (a); CT: colesterol total; LDL: colesterol de baixa densidade; HDL: colesterol de alta densidade; TG: triglicérides; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo.
*valor de p para comparação entre os grupos FRN e DRC.

Tabela 3b. Exames laboratoriais basais e fração de ejeção do ventrículo esquerdo na população incluída na análise "por protocolo" e nos grupos FRN e DRC.

	Total	FRN	DRC	
	(n = 106)	(n = 55)	(n = 51)	p*
	Valor	Valor	Valor	
VNow-ADP-1 (PRU)	246 ± 39	242 ± 36	251 ± 41	0,08
MP-ADP-1 (AUC)	73 ± 21	74 ± 20	72 ± 23	0,57
Hemoglobina (g/dL)	14,0 (13,0 - 14,9)	14,1 (13,4 - 15,4)	13,9 (12,6 - 14,4)	0,03
Leucócitos (x10 ³ /mm ³)	7,3 (6,0 - 8,4)	7,3 (6,1 - 8,5)	7,3 (6,0 - 8,5)	0,81
Plaquetas (x10 ³ /mm ³)	195 (170 - 227)	194 (172 - 225)	197 (161 - 231)	0,87
FPI (%)	4,6 (3,2 - 6,8)	4,7 (3,4 - 7,2)	4,1 (3,0 - 6,5)	0,40
TP (seg)	11,4 (10,9 - 12,0)	11,5 (11,1 - 12,0)	11,4 (10,8 - 11,9)	0,27
TTPa (seg)	28,2 (26,2 - 30,9)	28 (26 - 30,7)	28,5 (26 - 31,7)	0,35
PCRus (mg/L)	1,2 (0,5 - 3,8)	0,77 (0,35 - 2,22)	1,54 (0,85 - 5,62)	<0,01
Ureia (mg/dL)	45 (34 - 58)	37 (29 - 44)	58 (47 - 74)	<0,01
Creatinina (mg/dL)	1,12 (0,95 - 1,66)	0,97 (0,84 - 1,07)	1,69 (1,30 - 1,97)	<0,01
TFG MDRD (ml/min)	64 (42 - 84)	80 (68 - 94)	41 (35 - 52)	<0,01
Glicemia jejum (mg/dL)	108 (94 - 122)	108 (96 - 118)	106 (93 - 132)	0,91
HbA1C (%)	6,1 (5,7 - 6,7)	6,1 (5,7 - 6,6)	6,1 (5,7 - 6,7)	0,69
Lp(a) (mg/dL)	26 (10 - 62)	23 (10 - 46)	32 (10 - 64)	0,29
CT (mg/dL)	145 (127 - 167)	148 (125 - 166)	144 (129 - 172)	0,66
LDL (mg/dL)	77 (60 - 96)	78 (59 - 94)	75 (60 - 98)	0,78
HDL (mg/dL)	42 (37 - 50)	42 (37 - 50)	43 (36 - 50)	0,93
Não-HDL (mg/dL)	101 (82 - 123)	100 (79 - 124)	102 (84 - 126)	0,62
TG (mg/dL)	107 (74 - 157)	98 (73 - 132)	134 (77 - 181)	0,02
FEVE (%)	50 ± 11	54 ± 11	46 ± 11	<0,01

FRN: grupo de pacientes com função renal normal; DRC: grupo de pacientes com doença renal crônica; VNow: teste de agregabilidade plaquetária VerifyNow; ADP: adenosina difosfato; MP: teste de agregabilidade plaquetária Multiplate; FPI: fração de plaquetas imaturas; TP: tempo de protrombina; TTPa: tempo de trombolastina ativada; PCR: proteína C-reativa; TFG MDRD: taxa de filtração glomerular calculada pela fórmula MDRD; HbA1C: hemoglobina glicada; Lp(a): lipoproteína (a); CT: colesterol total; LDL: colesterol de baixa densidade; HDL: colesterol de alta densidade; TG: triglicérides; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo. *valor de p para comparação entre os grupos FRN e DRC.

Tabela 3c. Exames laboratoriais basais e fração de ejeção do ventrículo esquerdo na população incluída na análise "por protocolo" e nos grupos randomizados para clopidogrel e ticagrelor.

	Clopidogrel	Ticagrelor	
	n = 56	n = 50	p
VNow-ADP-1 - PRU	251 ± 39	245 ± 41	0,70
MP-ADP-1 - AUC	71 ± 20	76 ± 23	0,46
Hemoglobina (g/dL)	13,7 (12,9 - 14,5)	14,0 (12,9 - 15,1)	0,46
Leucócitos (x10 ³ /mm ³)	7,2 (5,7 - 8,1)	7,8 (6,5 - 8,7)	0,31
Plaquetas (x10 ³ /mm ³)	196 (165 - 234)	202 (175 - 228)	0,93
FPI (%)	5,1 (3,1 - 6,7)	4,4 (3,2 - 7,4)	0,99
TP (seg)	11,4 (11,0 - 11,9)	11,5 (11,0 - 12,1)	0,83
TTPa (seg)	28,0 (26,1 - 30,8)	28,3 (26,0 - 30,9)	0,47
PCRus (mg/L)	1,12 (0,50 - 5,60)	1,21 (0,71 - 3,40)	0,25
Ureia (mg/dL)	44 (37 - 62)	49 (31 - 60)	0,81
Creatinina (mg/dL)	1,13 (0,98 - 1,70)	1,07 (0,90 - 1,64)	0,49
TFG MDRD (ml/min)	57 (39 - 78)	67 (42 - 88)	0,52
Glicemia jejum (mg/dL)	103 (96 - 127)	112 (98 - 122)	0,33
HbA1C (%)	6,0 (5,7 - 6,6)	6,2 (5,7 - 6,7)	0,82
Lp(a) (mg/dL)	29 (12 - 64)	19 (7 - 55)	0,16
CT (mg/dL)	150 (131 - 171)	141 (123 - 166)	0,30
LDL (mg/dL)	78 (68 - 105)	74 (58 - 89)	0,22
HDL (mg/dL)	44 (38 - 52)	42 (37 - 50)	0,25
Não-HDL (mg/dL)	106 (86 - 129)	99 (82 - 111)	0,49
TG (mg/dL)	114 (75 - 153)	112 (77 - 169)	0,50
FEVE (%)	50 ± 10	50 ± 12	0,69

VNow: teste de agregabilidade plaquetária VerifyNow; ADP: adenosina difosfato; MP: teste de agregabilidade plaquetária Multiplate; FPI: fração de plaquetas imaturas; TP: tempo de protrombina; TTPa: tempo de tromboplastina ativada; PCR: proteína C-reativa; TFG MDRD: taxa de filtração glomerular calculada pela fórmula MDRD; HbA1C: hemoglobina glicada; Lp(a): lipoproteína (a); CT: colesterol total; LDL: colesterol de baixa densidade; HDL: colesterol de alta densidade; TG: triglicérides; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo.

4.3 Objetivo primário: Comparação do nível de inibição da agregabilidade plaquetária entre os 4 grupos estudados pelo método *VerifyNow P2Y₁₂*[®]

Diversas métricas foram utilizadas na análise do objetivo primário do estudo, sumarizadas na tabela 4: a) valores basais pré-tratamento (VNow-ADP-1) e valores após 1 semana de tratamento (VNow-ADP-2); b) diferença entre VNow-ADP-1 e VNow-ADP-2 (Delta-VNow); c) porcentagem de inibição da agregabilidade plaquetária (%Inib-VNow), obtida pela fórmula: $(VNow-ADP-1 - VNow-ADP-2) / VNow-ADP-1 \times 100$ e d) comparação das incidências de pacientes com alta reatividade plaquetária residual (ARPR-VNow) entre os grupos, considerando-se valores do VNow-ADP-2 ≥ 208 PRU como ponto de corte.⁴⁶

Como se nota, os grupos eram bem balanceados em relação à agregabilidade plaquetária basal (VNow-ADP-1), mas como esperado, pacientes randomizados para ticagrelor apresentaram níveis significativamente menores de agregação plaquetária em comparação aos pacientes tratados com clopidogrel, tanto no grupo FRN ($p < 0,01$), quanto no grupo DRC ($p < 0,01$) (Tabela 4). Os pacientes randomizados para ticagrelor tiveram valores significativamente maiores de Delta-VNow e de %Inib-VNow em comparação ao clopidogrel, tanto no grupo FRN quanto DRC (Figuras 3 e 4). Pacientes em uso de clopidogrel apresentaram altas taxas de ARPR em ambos os grupos, mas que foram significativamente maiores no grupo DRC em comparação ao grupo FRN (50,0% vs 21,4%; $p = 0,03$). Apenas 1 paciente em uso ticagrelor apresentou ARPR (Figura 5).

Tabela 4. Agregabilidade plaquetária pelo método VerifyNow nos 4 grupos estudados.

	FRN-C (n = 28)	FRN-T (n = 27)	DRC-C (n = 28)	DRC-T (n = 23)	p*
VNow-ADP-1	247 (218 - 267)	237 (213 - 267)	263 (218 - 286)	256 (229 - 274)	0,42
VNow-ADP-2	181 (117 - 205)	36 (24 - 55)	207 (175 - 241)	35 (9 - 65)	<0,01
Delta-VNow	67 (26 - 112)	188 (174 - 230)	47 (25 - 95)	215 (168 - 239)	<0,01
%Inib-VNow	27 (12 - 50)	84 (77 - 90)	20 (9 - 34)	87 (73 - 96)	<0,01
APPR - n (%)	6 (21,4)	1 (3,7)	14 (50,0)	0 (0)	<0,01

FRN-C: grupo função renal normal + clopidogrel; FRN-T: grupo função renal normal + ticagrelor; DRC-C: grupo doença renal crônica + clopidogrel; DRC-T: grupo doença renal crônica + ticagrelor; VNow-ADP-1: agregabilidade plaquetária basal com VerifyNow-ADP, em PRU; VNow-ADP-2: agregabilidade plaquetária com VerifyNow-ADP após a randomização para clopidogrel ou ticagrelor, em PRU; Delta-VNow: diferença entre o valor inicial e o final do VNow-ADP, em PRU; %Inib-VNow: porcentagem de inibição da agregabilidade plaquetária, obtida pela fórmula: $\text{VNow-ADP-1} - \text{VNow-ADP-2} / \text{VNow-ADP-1} \times 100$; ARPR-VNow: alta reatividade plaquetária residual pelo VerifyNow (≥ 208 PRU). *para valores de p referentes à comparação entre 2 grupos: consultar figuras 3, 4 e 5.

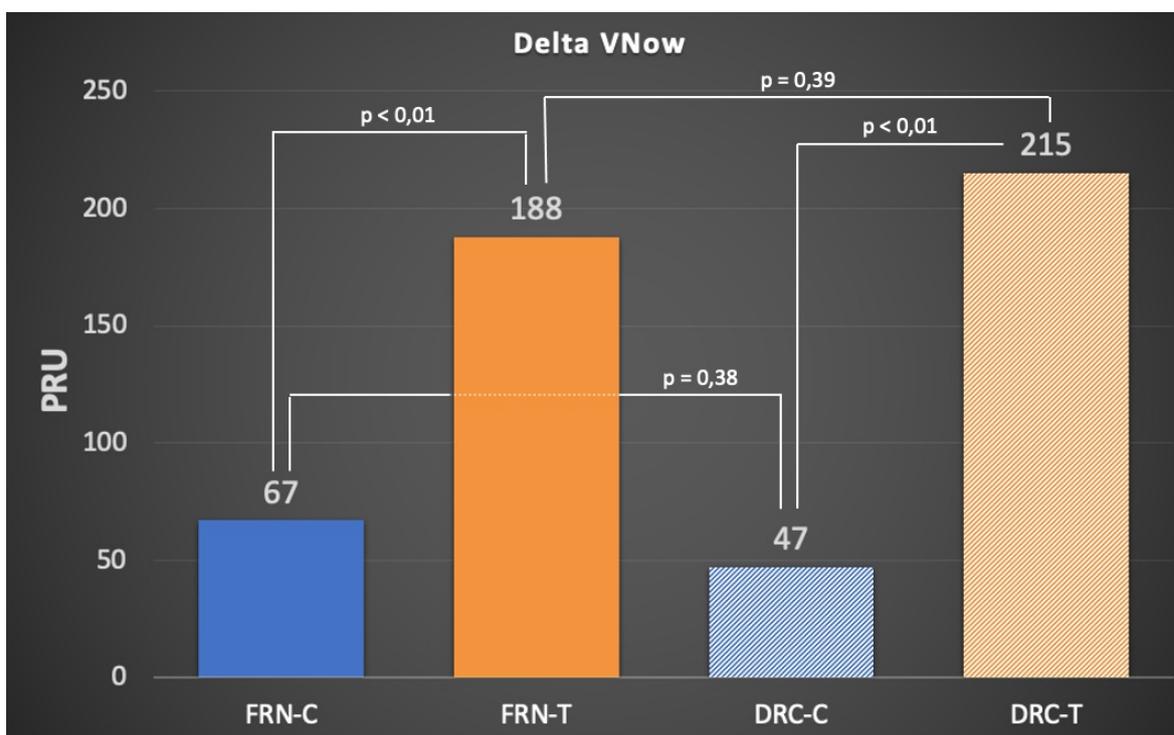


Figura 3. Delta de agregabilidade plaquetária pelo método VerifyNow-ADP (Delta VNow) nos grupos estudados. FRN-C: grupo função renal normal + clopidogrel; FRN-T: grupo função renal normal + ticagrelor; DRC-C: grupo com doença renal crônica + clopidogrel; DRC-T: grupo com doença renal crônica + ticagrelor.

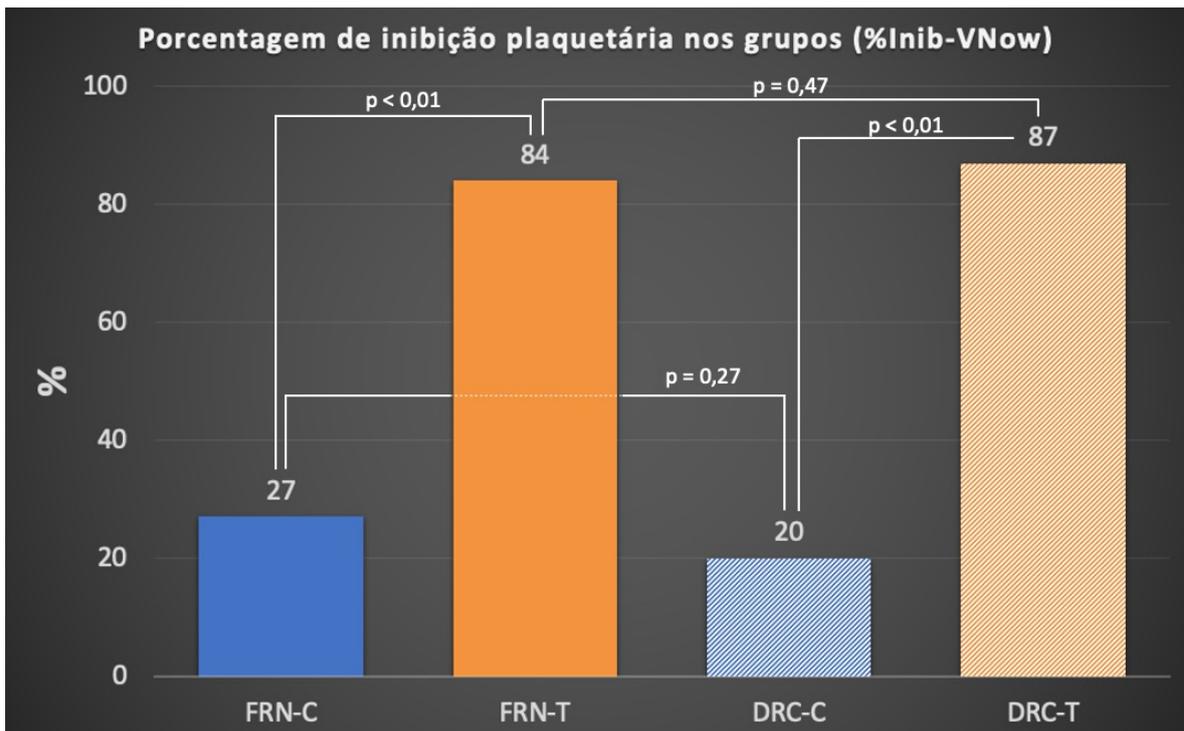


Figura 4. Porcentagem de inibição plaquetária avaliada pelo método VerifyNow-ADP (%Inib-VNow) nos grupos estudados. FRN-C: grupo função renal normal + clopidogrel; FRN-T: grupo função renal normal + ticagrelor; DRC-C: grupo com doença renal crônica + clopidogrel; DRC-T: grupo com doença renal crônica + ticagrelor.

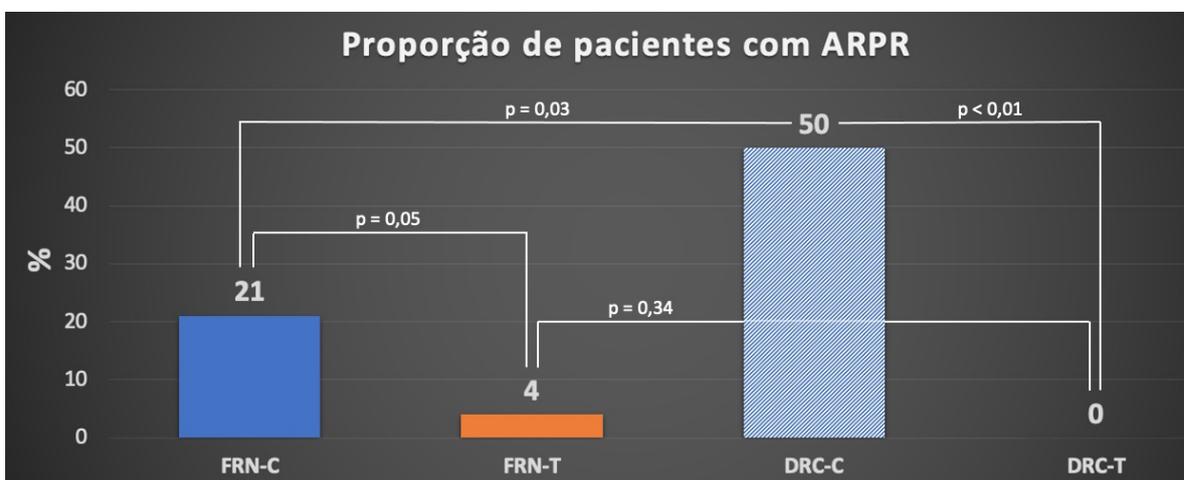


Figura 5. Proporção de pacientes com alta reatividade plaquetária residual (ARPR) pelo VerifyNow nos grupos estudados. FRN-C: grupo função renal normal + clopidogrel; FRN-T: grupo função renal normal + ticagrelor; DRC-C: grupo com doença renal crônica + clopidogrel; DRC-T: grupo com doença renal crônica + ticagrelor.

4.4 Objetivos secundários

4.4.1 Comparação dos níveis de inibição da agregabilidade plaquetária com o método Multiplate ADP - Roche® entre os 4 grupos estudados.

Não foram observadas diferenças entre os grupos na agregabilidade plaquetária basal pelo método Multiplate ADP - Roche®. No entanto, pacientes randomizados para ticagrelor apresentaram níveis significativamente menores de agregação plaquetária em comparação aos pacientes tratados com clopidogrel, tanto no grupo FRN ($p=0,01$), quanto no grupo DRC ($p=0,04$) (Tabela 5). O Delta-MP de pacientes em uso de clopidogrel foi significativamente menor no grupo DRC em comparação ao grupo FRN ($p=0,01$). Nos pacientes com DRC, aqueles randomizados para clopidogrel tiveram Delta-MP e %Inib-MP significativamente menores que os pacientes randomizados para ticagrelor (Figuras 6 e 7). Apesar da diferença numérica, não foi observada diferença significativa na proporção de pacientes com ARPR pelo Multiplate entre os grupos (Figura 8).

Tabela 5. Agregabilidade plaquetária pelo método Multiplate nos 4 grupos estudados.

	FRN-C (n = 26)	FRN-T (n = 25)	DRC-C (n = 27)	DRC-T (n = 20)	p*
MP-ADP-1 - AUC	77 (58 - 84)	70 (59 - 87)	65 (51 - 90)	81 (65 - 94)	0,38
MP-ADP-2 - AUC	38 (33 - 46)	28 (22 - 43)	33 (25 - 62)	25 (19 - 39)	0,01
Delta MP - AUC	32 (24 - 42)	36 (33 - 55)	18 (8 - 34)	51 (26 - 61)	<0,01
%Inib-MP (%)	46 (36 - 53)	55 (51 - 71)	39 (9 - 59)	65 (48 - 77)	<0,01
ARPR-MP - n (%)	5 (20)	2 (9)	11 (41)	4 (20)	0,05

FRN-C: grupo função renal normal + clopidogrel; FRN-T: grupo função renal normal + ticagrelor; DRC-C: grupo com doença renal crônica + clopidogrel; DRC-T: grupo com doença renal crônica + ticagrelor. MP-ADP-1: agregabilidade plaquetária basal avaliada com o Multiplate-ADP; MP-ADP-2: agregabilidade plaquetária com Multiplate-ADP após a randomização para clopidogrel ou ticagrelor; Delta MP: diferença entre o valor inicial e o final do Multiplate-ADP; %Inib-MP: porcentagem de inibição da agregabilidade plaquetária, obtida pela fórmula: $\text{MP-ADP-1} - \text{MP-ADP-2} / \text{MP-ADP-1} \times 100$; ARPR-MP: alta reatividade plaquetária residual pelo Multiplate ($\text{MP-ADP-2} \geq 46$ AUC). *para valores de p referentes à comparação entre 2 grupos: consultar figuras 6, 7 e 8.

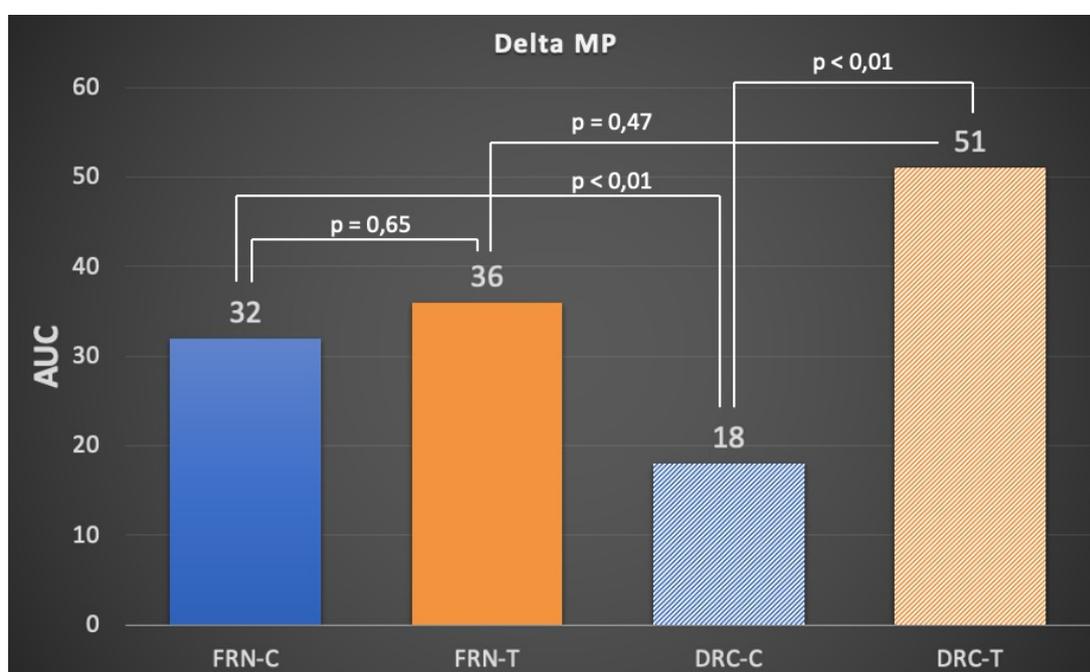


Figura 6. Delta de agregabilidade plaquetária pelo método Multiplate-ADP (Delta MP) nos grupos estudados. FRN-C: grupo função renal normal + clopidogrel; FRN-T: grupo função renal normal + ticagrelor; DRC-C: grupo com doença renal crônica + clopidogrel; DRC-T: grupo com doença renal crônica + ticagrelor.

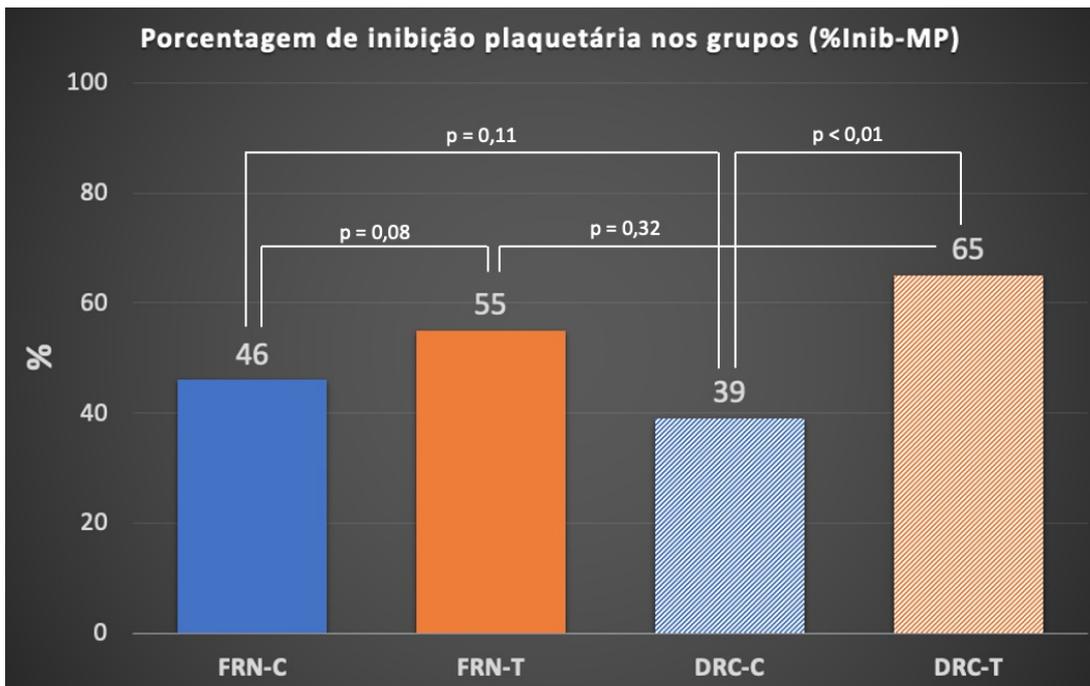


Figura 7. Porcentagem de inibição plaquetária avaliada pelo método Multiplate-ADP (%Inib-MP) nos grupos estudados. FRN-C: grupo função renal normal + clopidogrel; FRN-T: grupo função renal normal + ticagrelor; DRC-C: grupo com doença renal crônica + clopidogrel; DRC-T: grupo com doença renal crônica + ticagrelor.

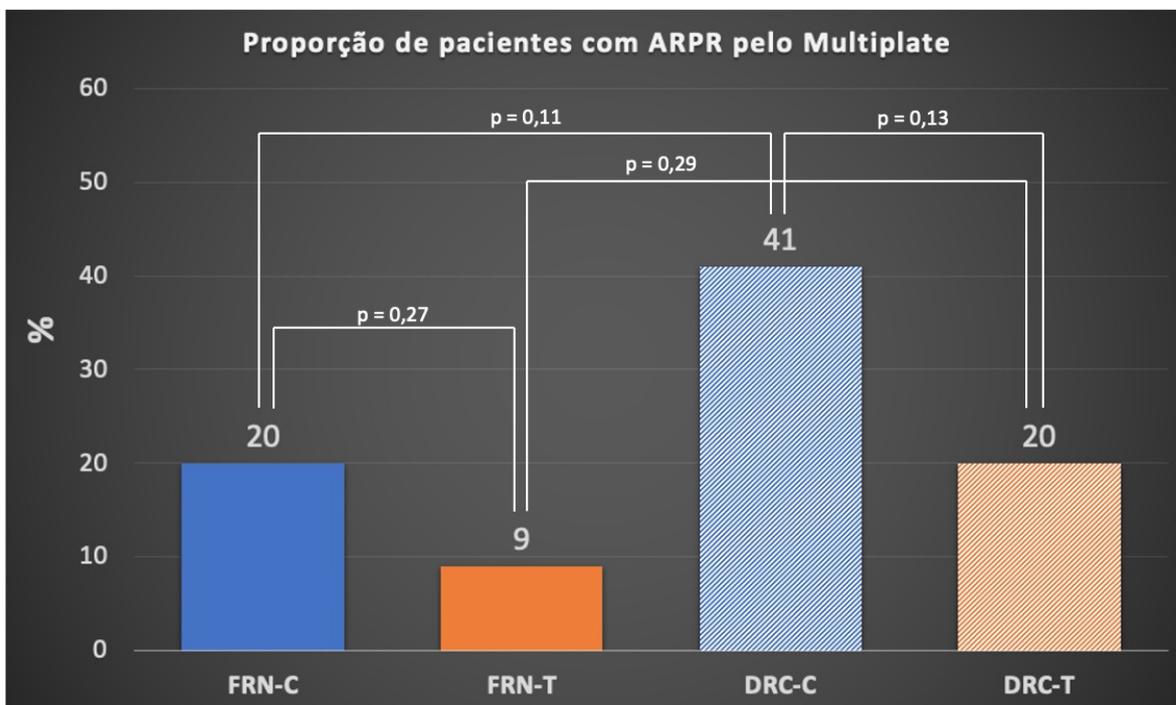


Figura 8. Proporção de pacientes com alta reatividade plaquetária residual (ARPR) pelo Multiplate nos grupos estudados. FRN-T: grupo função renal normal + ticagrelor; DRC-T: grupo com doença renal crônica + ticagrelor; FRN-C: grupo função renal normal + clopidogrel; DRC-C: grupo com doença renal crônica + clopidogrel.

4.4.2 Comparação dos níveis de adenosina plasmática entre os 4 grupos estudados

Não foi observada nenhuma diferença significativa nos valores de adenosina plasmática entre os grupos, tanto nos valores basais (ADO-1) quanto no pós-tratamento (ADO-2). A mediana dos valores de ADO-2 foi de 89 (58 - 132) nmol/L no grupo randomizado para clopidogrel e 99 (65 - 184) nmol/L no grupo ticagrelor. No entanto, apesar de um aumento relativo de 11% no grupo ticagrelor, não houve significância estatística para essa diferença ($p=0,347$). Também não foi observada diferença significativa tanto nos valores de ADO-1 quanto ADO-2 entre pacientes com FRN ou DRC, $p=0,753$ e $p=0,274$, respectivamente. Frente à grande dispersão dos valores de adenosina plasmática, não foram realizadas outras análises com esse parâmetro.

4.4.3 Diâmetro das partículas de HDL e transferência de lipídeos para o HDL

A mediana do diâmetro, em nanômetros, das partículas de HDL não foi significativamente diferente entre os pacientes randomizados para clopidogrel ou ticagrelor, tanto nas medidas pré- [8,9 (8,7 - 9,3) vs 8,9 (8,7 - 9,1); $p=0,51$] quanto pós-tratamento [8,9 (8,8 - 9,1) vs 9,0 (8,8 - 9,2); $p=0,22$]. Também não houve diferenças entre as medidas pré- e pós-tratamento no grupo clopidogrel ($p=0,31$) ou ticagrelor ($p=0,60$).

As porcentagens de transferência de lipídeos para o HDL foram avaliadas com colesterol esterificado (CE) e colesterol não-esterificado (CNE) e não houve diferença significativa entre os grupos clopidogrel e ticagrelor. Na avaliação pré-tratamento, a porcentagem de transferência de CE foi de 3,0 (2,7 - 3,2) vs 3,0 (2,8 - 3,3), $p=0,65$ e de CNE foi de 3,4 (3,0 - 3,8) vs 3,4 (3,1 - 3,7), $p=0,68$ nos grupos clopidogrel e ticagrelor, respectivamente. Também não houve diferenças entre as medidas pré- e pós-tratamento tanto com clopidogrel ($p=0,51$ para CE e $p=0,81$ para CNE) quanto ticagrelor ($p=0,13$ para CE e $p=0,20$ para CNE).

4.4.4 Análise de subgrupos de pacientes randomizados para clopidogrel e a associação com o risco de ARPR

Um modelo de regressão logística foi aplicado para avaliar possíveis associações entre determinados subgrupos de pacientes e um maior risco de ARPR no grupo randomizado para clopidogrel. Essa análise não foi realizada no grupo ticagrelor, pois apenas um paciente apresentou ARPR. A tabela 6 mostra os dados da análise univariada, em que a presença de DRC (TFG < 60 ml/min/m²) foi associada a um risco quase 4 vezes maior de ARPR. Em um modelo multivariado, com inclusão de todos os subgrupos de pacientes analisados na tabela 6, as presenças de DRC e LDL ≥ 70 mg/dL foram independentemente associadas com ARPR, com OR 3,3, IC 95% 1,1 - 9,6, p=0,023 para DRC e OR 3,5, IC 95% 1,04 - 12,0, p=0,027 para LDL ≥ 70 mg/dL.

Tabela 6. Associação entre subgrupos de pacientes e ARPR (análise univariada)

	OR	IC 95%	p
Sexo feminino	2,3	0,7 - 7,7	0,16
Idade ≥ 75 anos	1,3	0,4 - 4,3	0,69
Peso ≥ 60 kg	3,1	0,3 - 28,3	0,32
IMC ≥ 30 mg/kg ²	1,3	0,3 - 5,1	0,76
LDL ≥ 70 mg/dL	2,3	0,6 - 8,2	0,22
HAS	3,8	0,4 - 34,1	0,23
DM	2,1	0,7 - 6,4	0,19
TBG	0,9	0,1 - 10,5	0,93
TFG < 60 ml/min/m ²	3,7	1,1 - 11,8	0,03

OR: "odds ratio" (razão de chance); IC 95%: intervalo de confiança de 95%; IMC: índice de massa corpórea; LDL: lipoproteína de baixa densidade; HAS: hipertensão arterial sistêmica, DM: diabetes mellitus; TBG: tabagismo; TFG: taxa de filtração glomerular estimada pela fórmula MDRD.

4.4.5 Análise da associação entre medicações e ARPR em pacientes randomizados para clopidogrel

Nenhuma das medicações avaliadas foi significativamente associada com a presença de ARPR, conforme mostrado na tabela 7.

Tabela 7. Associação entre medicações e ARPR (análise univariada)

	OR	IC 95%	p
iECA / BRA	1,6	0,4 - 7,0	0,52
Betabloqueador	1,7	0,2 - 17,8	0,65
Hipoglicemiante oral	1,0	0,3 - 3,0	0,97
Insulina	1,3	0,3 - 5,1	0,76
IBP	1,4	0,5 - 4,4	0,52

ARPR: alta reatividade plaquetária residual; OR: "odds ratio" (razão de chance); IC 95%: intervalo de confiança de 95%; iECA: inibidores da enzima de conversão da angiotensina-II; BRA: bloqueadores do receptor da angiotensina-II; IBP: inibidores de bomba de prótons.

5. Discussão

Até onde é do nosso conhecimento, este é o maior estudo clínico randomizado com o objetivo de comparar a resposta antiplaquetária ao tratamento com dois inibidores P2Y₁₂ (clopidogrel e ticagrelor) em pacientes com DAC estável e FRN ou DRC. Nosso estudo sugere que a influência da DRC na resposta antiplaquetária é mais pronunciada em pacientes em uso de clopidogrel em comparação àqueles em uso de ticagrelor.

Existe uma complexa interrelação entre DRC, ARPR e risco cardiovascular em pacientes com DAC em uso de dupla antiagregação plaquetária, que se torna ainda maior ao considerarmos a utilização dos antiagregantes plaquetários de nova geração como prasugrel e ticagrelor.

Se por um lado, a associação entre DRC e o aumento da ocorrência de eventos cardiovasculares, incluindo mortalidade cardiovascular, já está amplamente demonstrada,⁸⁻¹¹ embora existam muitos estudos e meta-análises mostrando uma associação entre ARPR e eventos cardiovasculares,⁴⁷⁻⁵⁰ dados com resultados conflitantes também foram publicados.⁵¹⁻⁵² A heterogeneidade desses resultados pode estar relacionada ao uso de diferentes metodologias para avaliar a agregabilidade plaquetária, incluindo diferentes valores de corte para a definição de ARPR, bem como o momento da realização desta avaliação e também o perfil de risco dos pacientes incluídos em cada um desses estudos.⁵³⁻⁵⁴

No mesmo sentido, estudos farmacodinâmicos mostraram resultados discordantes acerca da DRC como um fator de risco independente e determinante de ARPR em pacientes em uso de clopidogrel, apesar de os

resultados terem sido unânimes em modelos não ajustados.⁵⁵ Em estudo transversal publicado por Angiolillo e cols.⁵⁶ analisando pacientes com diabetes mellitus em uso de dupla antiagregação plaquetária (AAS + clopidogrel), aqueles com DRC moderada/grave tiveram maior probabilidade de apresentar ARPR, mesmo após múltiplos ajustes para possíveis fatores de confusão. Uma análise post hoc do registro ADAPT-DES⁵⁷ comparou a prevalência de ARPR avaliada pelo VNow em 8.582 pacientes tratados com dupla antiagregação plaquetária (AAS + clopidogrel) após serem submetidos a ICP. Nesta população, a ARPR foi mais comum entre os pacientes com DRC em comparação aos pacientes sem DRC e a prevalência da ARPR aumentou de forma progressiva à medida que a função renal piorava. No entanto, após os ajustes das análises multivariadas, essa associação perdeu significância estatística, sugerindo que fatores de risco mais prevalentes em pacientes com DRC poderiam ser responsáveis pela ARPR nesta população. É importante ressaltar que Li e cols.⁵⁸ mostraram que, embora a relação entre ARPR e eventos isquêmicos maiores fosse consistente em todos os estratos de DRC, sem interação significativa entre pacientes com ou sem DRC, a adição de reatividade plaquetária à TFG melhorou a área sob a curva do modelo de preditivo para ocorrência desses eventos isquêmicos.

Do ponto de vista clínico, existem algumas evidências indiretas provenientes de análises de subgrupos de ensaios clínicos que apoiam os resultados dos estudos farmacodinâmicos sobre o impacto da DRC na resposta antiplaquetária ao clopidogrel. Em uma subanálise do ensaio CREDO, o clopidogrel comparado ao placebo foi associado à redução significativa no desfecho composto de morte, infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral em pacientes com função renal normal (10,4% vs 4,4%, HR = 0,42, IC 95% 0,26 - 0,69, $p < 0,01$), mas não naqueles com DRC leve ou moderada.⁵⁹ No estudo

CHARISMA, pacientes com diabetes mellitus e DRC que receberam clopidogrel tiveram um aumento na mortalidade cardiovascular e por todas as causas em comparação aos randomizados para placebo (HR = 1,86, IC 95% 1,11 - 3,12, p-interação = 0,02).⁶⁰ Uma meta-análise publicada por Palmer et al, com quase 10.000 pacientes, concluiu que a dupla antiagregação plaquetária (basicamente aspirina mais clopidogrel ou inibidores IIb/IIIa) em pacientes com DRC teve pouco ou nenhum efeito na redução de eventos isquêmicos como infarto do miocárdio e mortalidade cardiovascular, mas aumentou significativamente os riscos de sangramento.³⁰

Por outro lado, a análise de subgrupo pré-especificada do estudo PLATO, publicada por James et al.³² sugere uma superioridade ainda maior do ticagrelor sobre o clopidogrel em pacientes com DRC em comparação aos pacientes com FRN. Finalmente, os nossos dados sobre resposta antiplaquetária e prevalência de ARPR sugerem uma maior influência da presença de DRC em pacientes em uso de clopidogrel em comparação ao ticagrelor, o que pode explicar, pelo menos parcialmente, a superioridade deste último sobre o primeiro medicamento na população de pacientes com DRC.

Limitações

Existem algumas limitações em nosso estudo que devem ser reconhecidas. Foram incluídos apenas pacientes com DAC crônica, pelo menos 1 ano após sua última internação por SCA, portanto esses resultados podem não se aplicar a pacientes com menos de 1 ano após uma SCA. A relação albumina/creatinina urinária não foi coletada e eventualmente poderia alterar a classificação de alguns pacientes inicialmente considerados no grupo FRN apenas pela estimativa de sua TFG. Finalmente, os resultados sobre a agregabilidade plaquetária com ticagrelor não devem ser extrapolados para outros novos medicamentos antiplaquetários, como o prasugrel ou o cangrelor, uma vez que existem muitas diferenças farmacológicas entre eles, incluindo efeitos pleiotrópicos não relacionados à ação antiplaquetária dos mesmos.

6. Conclusão

A presença de DRC diminuiu significativamente a resposta antiplaquetária ao clopidogrel, levando a uma maior prevalência de ARPR nesta população, o que não ocorre com o uso de ticagrelor.

7. Referências bibliográficas:

1. **World Health Organization** - Noncommunicable diseases [Internet]. [cited 2021 Sep 10]. Available from: https://www.who.int/health-topics/noncommunicable-diseases#tab=tab_1
2. **Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, et al.** 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2020;41(3):407-477. Erratum in: *Eur Heart J.* 2020;41(44):4242.
3. **Précoma DB, Oliveira GMM, Simão AF, Dutra OP, Coelho OR, Izar MCO, et al.** Atualização da Diretriz de Prevenção Cardiovascular da Sociedade Brasileira de Cardiologia – 2019. *Arq Bras Cardiol.* 2019;113(4):787-891.
4. **Faludi AA, Izar MCO, Saraiva JFK, Chacra APM, Bianco HT, Afiune A Neto, et al.** Sociedade Brasileira de Cardiologia. Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose – 2017. *Arq Bras Cardiol.* 2017;109(2 Suppl 1):1-76.
5. **D'Agostino RB Sr, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, et al.** General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2008;117(6):743-53.
6. **Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, et al.** 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2019;140(11):e596-e646. Erratum in: *Circulation.* 2019;140(11):e649-e650. Erratum in: *Circulation.* 2020;141(4):e60. Erratum in: *Circulation.* 2020;141(16):e774.
7. **Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group.** KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney inter., Suppl.* 2013;3: 1–150.
8. **Culleton BF, Larson MG, Wilson PW, Evans JC, Parfrey PS, Levy D.** Cardiovascular disease and mortality in a community-based cohort with mild renal insufficiency. *Kidney Int.* 1999;56(6):2214-9.
9. **Tonelli M, Wiebe N, Culleton B, House A, Rabbat C, Fok M, et al.** Chronic kidney disease and mortality risk: a systematic review. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17(7):2034-47.
10. **Mahmoodi BK, Matsushita K, Woodward M, Blankestijn PJ, Cirillo M, Ohkubo T, et al.** Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without hypertension: a meta-analysis. *Lancet.* 2012;380(9854):1649-61. Erratum in: *Lancet.* 2012;380(9854):1648.
11. **Fox CS, Matsushita K, Woodward M, Biló HJ, Chalmers J, Heerspink HJ, et al.** Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without

-
- diabetes: a meta-analysis. *Lancet*. 2012;380(9854):1662-73. Erratum in: *Lancet*. 2013;381(9864):374.
12. **Coyle M, Flaherty G, Jennings C.** A critical review of chronic kidney disease as a risk factor for coronary artery disease. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2021;35:1008-22.
 13. **Mathew RO, Bangalore S, Lavelle MP, Pellikka PA, Sidhu MS, Boden WE, et al.** Diagnosis and management of atherosclerotic cardiovascular disease in chronic kidney disease: a review. *Kidney Int*. 2017;91(4):797-807.
 14. **Saran R, Robinson B, Abbott KC, Agodoa LY, Albertus P, Ayanian J, et al.** US Renal Data System 2016 annual data report: epidemiology of kidney disease in the United States. *Am J Kidney Dis*. 2017;69(3)(suppl 1):A7-A8.
 15. **Al Suwaidi J, Reddan D, Williams K, Pieper KS, Harrington RA, Califf RM, et al.** Prognostic implications of abnormalities in renal function in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2002;106:974–80.
 16. **Freeman RV, Mehta RH, Al Badr W, Cooper JV, Kline-Rogers E, Eagle KA.** Influence of concurrent renal dysfunction on outcomes of patients with acute coronary syndromes and implications of the use of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:718–24.
 17. **Anavekar NS, McMurray JJ, Velazquez EJ, Solomon SD, Kober L, Rouleau JL, et al.** Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2004;351:1285–1295.
 18. **Best PJ, Lennon R, Ting HH, Bell MR, Rihal CS, Holmes DR, et al.** The impact of renal insufficiency on clinical outcomes in patients undergoing percutaneous coronary interventions. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1113–1119.
 19. **Fox CS, Muntner P, Chen AY, Alexander KP, Roe MT, Cannon CP, et al;** Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network registry. Use of evidence-based therapies in short-term outcomes of ST-segment elevation myocardial infarction and non-ST-segment elevation myocardial infarction in patients with chronic kidney disease: a report from the National Cardiovascular Data Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network registry. *Circulation* 2010;121(3):357-65.
 20. **Ezekowitz J, McAlister FA, Humphries KH, Norris CM, Tonelli M, Ghali WA, et al.** The association among renal insufficiency, pharmacotherapy, and outcomes in 6,427 patients with heart failure and coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1587–1592.
 21. **Rossignol P, Agarwal R, Canaud B, Charney A, Chatellier G, Craig JC, et al.** Cardiovascular outcome trials in patients with chronic kidney disease: challenges associated with selection of patients and endpoints. *Eur Heart J*. 2019;40(11):880-886.
 22. **Charytan D, Kuntz RE.** The exclusion of patients with chronic kidney disease from clinical trials in coronary artery disease. *Kidney Int*. 2006;70:2021–2030.
 23. **Coca SG, Krumholz HM, Garg AX, Parikh CR.** Underrepresentation of renal disease in randomized controlled trials of cardiovascular disease. *JAMA*. 2006;296:1377–1384.

-
24. **Konstantinidis I, Nadkarni GN, Yacoub R, Saha A, Simoes P, Parikh CR, et al.** Representation of patients with kidney disease in trials of cardiovascular interventions: an updated systematic review. *JAMA Intern Med.* 2016;176:121–124.
 25. **Zannad F, Rossignol P.** Cardiovascular Outcome Trials in Patients With Advanced Kidney Disease: Time for Action. *Circulation.* 2017;135(19):1769-1771.
 26. **Bangalore S, Maron DJ, O'Brien SM, Fleg JL, Kretov EI, Briguori C, et al; ISCHEMIA-CKD Research Group.** Management of Coronary Disease in Patients with Advanced Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2020;382(17):1608-1618.
 27. **Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, Anker SD, Bakris GL, Rossing P, et al; FIGARO-DKD Investigators.** Cardiovascular Events with Finerenone in Kidney Disease and Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2021.
 28. **Antithrombotic Trialists' Collaboration.** 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.
 29. **Basra SS, Tsai P, Lakkis NM.** Safety and efficacy of antiplatelet and antithrombotic therapy in acute coronary syndrome patients with chronic kidney disease. *J Am Coll Cardiol* 2011;58(22):2263-9.
 30. **Palmer SC, Di Micco L, Razavian M, Craig JC, Perkovic V, Pellegrini F, et al.** Effects of antiplatelet therapy on mortality and cardiovascular and bleeding outcomes in persons with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2012;156(6):445-59.
 31. **Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, et al.** Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. 2009;361(11):1045-57.
 32. **James S, Budaj A, Aylward P, Buck KK, Cannon CP, Cornel JH, et al.** Ticagrelor versus clopidogrel in acute coronary syndromes in relation to renal function: results from the Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial. *Circulation* 2010;122(11):1056-67.
 33. **Cockcroft, D.W. and M.H. Gault.** Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron.* 1976. 16(1):31-41.
 34. **Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D.** A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. *Ann Intern Med* 1999;130:461–70.
 35. **Park SH, Kim W, Park CS, Kang WY, Hwang SH, Kim W.** A comparison of clopidogrel responsiveness in patients with versus without chronic renal failure. *Am J Cardiol* 2009;104(9):1292-5.
 36. **Butler K, Teng R.** Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of ticagrelor in volunteers with severe renal impairment. *J Clin Pharmacol* 2012;52(9):1388-98.
 37. **Ohman J, Kudira R, Albinsson S, Olde B, Erlinge D.** Ticagrelor induces adenosine triphosphate release from human red blood cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2012;418(4):754-8.

-
38. **Montalescot G, Silvain J.** Ticagrelor in the renal dysfunction subgroup: subjugated or substantiated? *Circulation* 2010;122(11):1049-52.
 39. **Huzsár E, Barat E, Kollai M.** Isocratic High-Performance Liquid Chromatographic Determination of Plasma Adenosine. *Chromatographia* 1996; 42:318-322.
 40. **Gurbel PA, Bliden KP, Butler K, Tantry US, Gesheff T, Wei C, et al.** Randomized double-blind assessment of the ONSET and OFFSET of the antiplatelet effects of ticagrelor versus clopidogrel in patients with stable coronary artery disease: the ONSET/OFFSET study. *Circulation* 2009;120(25):2577-85.
 41. **Storey RF, Angiolillo DJ, Patil SB, Desai B, Ecob R, Husted S, et al.** Inhibitory effects of ticagrelor compared with clopidogrel on platelet function in patients with acute coronary syndromes: the PLATO (PLATElet inhibition and patient Outcomes) PLATELET substudy. *J Am Coll Cardiol* 2010;56(18):1456-62.
 42. **von Pape KW, Bohner J, Spannagl M, Weisser H, Calatzis A.** Control of aspirin effect in chronic cardiovascular patients using two whole blood platelet function assays. PFA-100 and Multiplate. *Hamostaseologie* 2007;27(3):155-60.
 43. **Sibbing D, Braun S, Jawansky S, Vogt W, Mehilli J, Schömig A, et al.** Assessment of ADP-induced platelet aggregation with light transmission aggregometry and multiple electrode platelet aggregometry before and after clopidogrel treatment. *Thromb Haemost.* 2008;99(1):121-6.
 44. **Lima E, Maranhão RC.** Rapid, simple laser-light scattering method for HDL particle size in whole plasma. *Clin Chem* 2004;50:1086-1091.
 45. **Lo Prete AC, Dina CH, Azevedo CH, Puk CG, Lopes NH, Hueb WA et al.** In vitro simultaneous transfer of lipids to HDL in coronary artery disease and in statin treatment. *Lipids.* 2009;44(10):917-24.
 46. **Sibbing D, Aradi D, Alexopoulos D, Ten Berg J, Bhatt DL, Bonello L, et al.** Updated Expert Consensus Statement on Platelet Function and Genetic Testing for Guiding P2Y12 Receptor Inhibitor Treatment in Percutaneous Coronary Intervention. *JACC Cardiovasc Interv.* 2019;12(16):1521-1537.
 47. **Price MJ, Endemann S, Gollapudi RR, Valencia R, Stinis CT, Levisay JP, et al.** Prognostic significance of post-clopidogrel platelet reactivity assessed by a point-of-care assay on thrombotic events after drug-eluting stent implantation. *Eur Heart J.* 2008;29(8):992-1000.
 48. **Zhang JJ, Gao XF, Ge Z, Tian NL, Liu ZZ, Lin S, et al.** High platelet reactivity affects the clinical outcomes of patients undergoing percutaneous coronary intervention. *BMC Cardiovasc Disord.* 2016;16(1):240.
 49. **Combescure C, Fontana P, Mallouk N, Berdague P, Labruyere C, Barazer I, et al.** Clinical implications of clopidogrel non-response in cardiovascular patients: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost.* 2010;8(5):923-33.
 50. **Aradi D, Kirtane A, Bonello L, Gurbel PA, Tantry US, Huber K, et al.** Bleeding and stent thrombosis on P2Y12-inhibitors: collaborative analysis on the role of platelet

-
- reactivity for risk stratification after percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J*. 2015;36(27):1762-71.
51. **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. *Euro Intervention*. 2014;10(2):204-11.
 52. **Rangé G, Yayehd K, Belle L, Thuaire C, Richard P, Cazaux P, et al.** Thrombotic and bleeding events after coronary stenting according to clopidogrel and aspirin platelet reactivity: VerifyNow French Registry (VERIFRENCHY). *Arch Cardiovasc Dis*. 2014;107(4):225-35.
 53. **Reny JL, Fontana P, Hochholzer W, Neumann FJ, Ten Berg J, Janssen PW, et al.** Vascular risk levels affect the predictive value of platelet reactivity for the occurrence of MACE in patients on clopidogrel. Systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Thromb. Haemost.* 2016;115,844–855.
 54. **Rade JJ.** Platelet function testing in patients with coronary artery disease: is the Who and the When any clearer than the What and the What then? *Circulation*. 2012;125(25):3073-5.
 55. **Franchi F, Rollini F, Angiolillo DJ.** Defining the link between chronic kidney disease, high platelet reactivity, and clinical outcomes in clopidogrel-treated patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Circ Cardiovasc Interv*. 2015;8(6):e002760.
 56. **Angiolillo DJ, Bernardo E, Capodanno D, Vivas D, Sabaté M, Ferreiro JL, et al.** Impact of chronic kidney disease on platelet function profiles in diabetes mellitus patients with coronary artery disease taking dual antiplatelet therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(11):1139-46.
 57. **Baber U, Mehran R, Kirtane AJ, Gurbel PA, Christodoulidis G, Maehara A, et al.** Prevalence and impact of high platelet reactivity in chronic kidney disease: results from the Assessment of Dual Antiplatelet Therapy with Drug-Eluting Stents registry. *Circ Cardiovasc Interv*. 2015;8(6):e001683.
 58. **Li Q, Chen Y, Liu Y, Yu L, Zheng J, Sun Y.** Impact of renal function on residual platelet reactivity and clinical outcomes in patients with acute coronary syndrome treated with clopidogrel. *Clin Cardiol*. 2021;44(6):789-796.
 59. **Best PJ, Steinhubl SR, Berger PB, Dasgupta A, Brennan DM, Szczech LA, et al.** The efficacy and safety of short- and long-term dual antiplatelet therapy in patients with mild or moderate chronic kidney disease: results from the Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation (CREDO) trial. *Am Heart J*. 2008;155(4):687-93.
 60. **Dasgupta A, Steinhubl SR, Bhatt DL, Berger PB, Shao M, Mak KH, et al.** Clinical outcomes of patients with diabetic nephropathy randomized to clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone (a post hoc analysis of the clopidogrel for high atherothrombotic risk and ischemic stabilization, management, and avoidance [CHARISMA] trial). *Am J Cardiol*. 2009;103(10):1359-63.

