

Marco Antonio Scanavini Filho

**Efeito do ticagrelor versus clopidogrel na microcirculação
coronária em pacientes com infarto agudo do miocárdio.**

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

2021

Marco Antonio Scanavini Filho

**Efeito do ticagrelor versus clopidogrel na microcirculação
coronária em pacientes com infarto agudo do miocárdio.**

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

2021

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Scanavini Filho, Marco Antonio

Efeito do ticagrelor versus clopidogrel na
microcirculação coronária em pacientes com infarto
agudo do miocárdio / Marco Antonio Scanavini Filho.
-- São Paulo, 2021.

Tese (doutorado) -- Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.

Programa de Cardiologia.

Orientador: José Carlos Nicolau.

Descritores: 1. Microcirculação 2. Ticagrelor
3. Clopidogrel 4. Ecocardiografia de contraste
5. Imagem de perfusão do miocárdio 6. Infarto do
miocárdio

USP/FM/DEB-349/21

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Dedicatória

À toda minha família e professores, com gratidão e carinho pelo incentivo constante, exemplo e apoio incondicional ao longo desta jornada.

Agradecimentos

Agradecimentos

Aos meus pais e irmãs, por formarem a base perfeita para que eu pudesse alçar todos os voos os quais me propus a voar.

Ao meu pai, Prof. Dr. Marco Scanavini e irmã Carla Scanavini, em especial por serem meus maiores exemplos da ciência. Mesmo que em área diferente da saúde, crescer vendo a paixão que ambos sentem pela ciência me motivou a ser quem sou profissionalmente.

Ao meu orientador, Prof. Dr. José Carlos Nicolau, a quem considero ser meu “pai” na profissão, por se tornar um exemplo diário, além de toda sua disponibilidade imediata sempre que fora preciso.

Aos amigos da Unidade Coronária do Instituto do Coração – HCFMUSP, Dr. Luciano Baracioli, Dr. Felipe Gallego, Dr. Remo Furtado, Dr. Fernando Menezes, Dra. Talia Dalçoquio, Dra. Aline Ferrari, Dr. Cesar Caporrino, a quem considero meus “irmãos” de profissão nesta família que é a UCO, pela parceria e aprendizado durante todo o tempo convívio.

Às secretárias da Unidade Coronária do Instituto do Coração – HCFMUSP, Claudia e Francis, por toda paciência e amizade.

Aos amigos da Unidade Coronária do Hospital Sírio Libanês, por todo o apoio, em especial ao amigo Giuliano Generoso quem me ajudou diretamente em todo esse processo.

Normatização Adotada

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.

Abreviatura dos títulos e periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

Sumário

SUMÁRIO

LISTA DE SIGLAS	14
LISTA DE TABELAS	17
LISTA DE FIGURAS	19
RESUMO	21
SUMMARY	24
1. INTRODUÇÃO	27
1.1. INFARTO AGUDO DO MIOCÁRDIO COM SUPRADESNÍVEL DO SEGMENTO ST	27
1.2. TERAPIA ANTIPLAQUETÁRIA NO INFARTO AGUDO DO MIOCÁRDIO COM SUPRADESNÍVEL DE SEGMENTO ST	28
1.3. ANTIPLAQUETÁRIOS E MICROCIRCULAÇÃO CORONÁRIA.....	31
2. OBJETIVOS.....	35
2.1. OBJETIVO PRIMÁRIO.....	35
2.2. OBJETIVOS SECUNDÁRIOS	35
<i>2.2.1. Análises exploratórias pré-especificadas principais:.....</i>	<i>35</i>
<i>2.2.2. Outras análises exploratórias:.....</i>	<i>36</i>
3. MÉTODOS	38
3.1. DESENHO DO ESTUDO	38
3.2. SELEÇÃO DE PACIENTES.....	39
3.3. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	40
3.4. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	40
3.5. CONSORT.....	42
3.6. CÁLCULO AMOSTRAL	42
3.7. ANÁLISES ESTATÍSTICAS.....	43
3.8. PROCEDIMENTOS REALIZADOS.....	43
<i>3.8.1. Coleta de sangue.....</i>	<i>43</i>
<i>3.8.2. Descrição das metodologias aplicadas nos testes laboratoriais.....</i>	<i>43</i>
<i>3.8.3. Ecocardiografia com Contraste do Miocárdio (ECM).....</i>	<i>45</i>
<i>a) Avaliação do Escore Indexado de Perfusão Miocárdica (EIPM)</i>	<i>47</i>

b)	<i>Imagem paramétrica (IP) e a Análise da Área de Infarto (AAI)</i>	47
c)	<i>Avaliação do Escore Indexado de Contratilidade Miocárdica (EICM)</i>	48
3.9.	QUESTÕES ÉTICAS	49
4.	RESULTADOS	51
4.1.	POPULAÇÃO DO ESTUDO	51
4.1.1.	<i>Características da população - Avaliação quando da chegada ao InCor</i>	51
4.1.2.	<i>Características da população - Variáveis obtidas durante a hospitalização no InCor</i>	52
4.2.	OBJETIVOS PRIMÁRIO E SECUNDÁRIOS	53
4.2.1.	<i>Objetivo primário</i>	53
4.2.2.	<i>Objetivos secundários pré-especificados I – Análises de microcirculação coronária e contratilidade do ventrículo esquerdo à ecocardiografia</i>	54
4.2.3.	<i>Objetivos secundários pré-especificados II - Remodelamento ventricular esquerdo à ecocardiografia</i>	54
4.2.4.	<i>Objetivos secundários pré-especificados III – Avaliação da MC em subgrupos pré-especificados</i>	55
4.2.5.	<i>Objetivos secundários pré-especificados IV – Subgrupos pré-especificados e a influência de medicamentos na microcirculação</i>	56
5.	DISCUSSÃO	59
5.1.	CARACTERÍSTICAS DA POPULAÇÃO	60
5.2.	ANÁLISES SECUNDÁRIAS PRÉ-ESPECIFICADAS	61
5.3.	LIMITAÇÕES DO ESTUDO	63
6.	CONCLUSÃO	65
7.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	67
8.	APÊNDICE	76
8.1.	TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)	76

Lista de siglas

Lista de Siglas

AAI	Análise da Área de Infarto
AAS	Acido acetilsalicílico
ADP	Adenosina difosfato
AI	Angina instável
Anti-ADP	Inibidor da adenosina difosfato
AUC	Área sob a curva
AVC	Acidente vascular cerebral
BNP	Peptídeo Natriurético tipo B
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
CK-MB	Creatinoquinase-MB
CLARITY-TIMI 28	CLopidogrel as Adjunctive Reperfusion Therapy
COMMIT	CIOpidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction
CURE	Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events
DCV	Doença Cardiovascular
EC	Escala de cinza
ECM	Ecocardiografia com Contraste do Miocárdio
EICM Global	Escore Indexado de Contratilidade Miocárdica Global
EICM Segmentar	Escore Indexado de Contratilidade Miocárdica Segmentar
EIPM Global	Escore Indexado de Perfusão Miocárdica Global
EIPM Segmentar	Escore Indexado de Perfusão Miocárdica Segmentar
ESC	European Society of Cardiology
HbA1c	Hemoglobina Glicada
IAMCSST	Infarto agudo do miocárdio com supradesnível do segmento ST
IAMSSST	Infarto agudo do miocárdio sem supradesnível do segmento ST
IBP	Inibidores de bomba de próton
ICP	Intervenção Coronária percutânea

IL-6	Interleucina-6
IMR	<i>Index of microcirculatory resistance</i>
InCor	Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
ISIS-2	second International Study of Infarct Survival
IP	Imagem Paramétrica
MC	Microcirculação coronária
<i>Multiplate®</i>	<i>Multiple Electrode Aggregometry – Roche</i>
<i>NCHS</i>	<i>National Center for Health Statistics</i>
OMS	Organização Mundial de Saúde
PCR-us	Proteína C-Reativa Ultrassensível
PLATO	Platelet Inhibition and Patient Outcomes
<i>PET</i>	<i>Positron Emission Tomography</i>
RVE	Remodelamento do ventrículo esquerdo
SIMI	Síndromes Isquêmicas Miocárdicas Instáveis
TREAT	Administration of TicagRElor in pAtients with ST elevation myocardial infarction treated with pharmacological Thrombolysis.
TRITON-TIMI 38	Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition
UE	União Europeia

Lista de tabelas

Lista de Tabelas

Tabela 1	Características da população - Avaliação quando da chegada ao InCor
Tabela 1 (cont.)	Características da população - Variáveis obtidas durante a hospitalização no InCor
Tabela 2	Resultados das análises secundárias pré-especificadas - Microcirculação e contratilidade ao ecocardiograma
Tabela 3	Resultados das análises secundárias pré-especificadas - Remodelamento ventricular esquerdo ao ecocardiograma
Tabela 4	Resultados das análises secundárias – subgrupos pré-especificados
Tabela 4 (cont.)	Resultados das análises secundárias – subgrupos pré-especificados – influencia de medicamentos na microcirculação

Lista de Figuras

Lista de figuras

- | | |
|-----------------|--|
| Figura 1 | Resumo temporal do desenho do estudo |
| Figura 2 | Fluxograma da inclusão dos pacientes (CONSORT) |
| Figura 3 | Imagem da Ecocardiografia com Contraste do Miocárdio (ECM) |
| Figura 4 | Objetivo principal do estudo: análise da microcirculação coronária nos grupos ticagrelor e clopidogrel |

Resumo

Resumo

Scanavini Filho, MA. Efeito do ticagrelor versus clopidogrel na microcirculação coronária em pacientes com infarto agudo do miocárdio. São Paulo; Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2020.

Introdução: Dos pacientes com diagnóstico de Infarto agudo do miocárdio com supradesnível de segmento ST (IAMCSST) submetidos à terapia de reperfusão coronária que apresentam Fluxo TIMI 3, cerca de 40% têm comprometimento do fluxo sanguíneo pela microcirculação coronária (MC), o que acarreta pior remodelamento do ventrículo esquerdo (RVE) com consequente aumento da mortalidade desta população, em relação àquela na qual o fluxo na MC se encontra normal. O clopidogrel é o único antiplaquetário que mostrou benefício na MC em pacientes com IAMCSST em relação ao placebo. No entanto, o ticagrelor mostrou-se superior ao clopidogrel no que diz respeito à eventos clínicos. O presente estudo tem como principal objetivo comparar o efeito do ticagrelor versus clopidogrel na MC em pacientes com IAMCSST. **Métodos:** O presente estudo incluiu de forma prospectiva 48 pacientes participantes do estudo TREAT, que comparou de forma aleatória ticagrelor e clopidogrel em pacientes com IAMCSST submetidos à fibrinólise. Estes pacientes foram transferidos para a Unidade Clínica de Coronariopatia Aguda do Instituto do Coração do HCFMUSP (InCor) o mais rapidamente possível após sua randomização pelo estudo TREAT. No InCor, foram submetidos a cinecoronariografia em 4 (\pm 2) dias do início dos sintomas, sendo selecionados para o presente estudo aqueles que, ao final da cinecoronariografia, apresentavam obstrução residual na artéria “culpada” $<50\%$ com fluxo TIMI 3, independentemente de terem sido submetidos ou não a intervenção coronária percutânea. A avaliação da perfusão de microcirculação foi realizada por meio do Escore Indexado de Perfusão Miocárdica (EIPM Global) obtido pela Ecocardiografia com contraste do Miocárdio (ECM). **Resultados:** O resultado do objetivo primário do estudo, a avaliação da MC obtido pela EIPM Global, demonstrou ausência de diferenças significativas entre os grupos (1,412 no grupo ticagrelor e 1,294 no grupo clopidogrel ($p=0,417$)). A avaliação da perfusão miocárdica apenas dos segmentos relacionados à artéria culpada (EIPM

Regional), também não apresentou diferenças significativas entre os grupos, 1,726 vs 1,587, respectivamente, nos grupos ticagrelor e clopidogrel ($p=0,243$). Conforme esperado, o grupo ticagrelor não apresentou pacientes com hiper-reatividade plaquetária (>46 AUC); no entanto, contrário às nossas expectativas, no grupo clopidogrel apenas 1 paciente (2,4%) apresentou hiper-reatividade plaquetária, muito aquém do observado em publicações prévias. **Conclusão:** No primeiro estudo que comparou o efeito do ticagrelor versus clopidogrel sobre a microcirculação coronária em pacientes com infarto agudo do miocárdio tratados com fibrinolítico, não foram observadas diferenças significativas nas respostas aos fármacos.

Descritores: 1. Microcirculação 2. Ticagrelor 3. Clopidogrel 4. Ecocardiografia 5. Imagem de perfusão miocárdica 6. Infarto do miocárdio

Summary

Summary

Scanavini Filho, MA. Effect of ticagrelor versus clopidogrel on coronary microcirculation in patients with acute myocardial infarction. Sao Paulo; University of São Paulo School of medicine; 2020.

Background: Of the patients diagnosed with acute myocardial infarction with ST-segment elevation (STEMI) undergoing coronary reperfusion therapy who have TIMI 3 flow, about 40% have impaired blood flow through the coronary microcirculation (CM), which leads to worse left ventricle remodeling with a consequent increase in mortality in this population. Clopidogrel is the only antiplatelet that has shown benefit in CM in patients with STEMI over placebo. However, ticagrelor was shown to be superior to clopidogrel with regard to clinical events. The present study has as main objective to compare the effect of ticagrelor versus clopidogrel on CM in patients with STEMI. **Methods:** The present study prospectively included 48 patients participating in the TREAT study, which randomly compared ticagrelor and clopidogrel in patients with STEMI undergoing fibrinolysis. These patients were transferred to the Coronary Critical Unit of the Heart Institute of HCFMUSP (InCor) as soon as possible after their randomization by the TREAT study. At InCor, cinecoronariography underwent 4 (\pm 2) days of symptom onset, and those who at the end of the cinecoronariography had residual obstruction in the culprit artery $<50\%$ with TIMI 3 flow, were selected for the present study. whether or not they have undergone percutaneous coronary intervention (PCI). The evaluation of the microcirculation perfusion was performed using the Myocardial Perfusion Index Score (Global MPSI) obtained by Myocardial Contrast Echocardiography (ECM). **Results:** The result of the primary objective of the study, the CM evaluation obtained by the Global MPSI, demonstrated the absence of significant differences between the groups (1.412 in the ticagrelor group and 1.294 in the clopidogrel group ($p = 0.417$)). The evaluation of myocardial perfusion only segments related to the culprit artery (Regional MPSI), also did not present significant differences between the groups, 1.726 vs 1.587, respectively, in the ticagrelor and clopidogrel groups ($p = 0.243$). As expected, the ticagrelor group did not present patients with platelet hyperreactivity (> 46 AUC), however, contrary to our

expectations, only 1 patient (2.4%) presented platelet hyperreactivity in the clopidogrel group, less than observed in previous publications. **Conclusion:** In the first study that comparing the effect of ticagrelor versus clopidogrel on coronary microcirculation in patients with acute myocardial infarction treated with fibrinolytic agents, no significant differences were observed between the two drugs.

Descriptors: 1. Microcirculation 2. Ticagrelor 3. Clopidogrel 4. Echocardiography 5. Myocardial perfusion imaging 6. Myocardial infarction

Introdução

1. Introdução

A Doença Cardiovascular (DCV), é a mais importante causa de mortalidade, sendo responsável por 16,6% dos óbitos mundiais segundo os últimos dados disponibilizados pela Organização Mundial de Saúde (OMS) em 2018.(1) Nos Estados Unidos da América este número chegou a 647.457 mortes em 2017, correspondente à 23% de todas as mortes segundo dados do National Center for Health Statistics (NCHS) do Centers for Disease Control and Prevention (CDC).(2) Segundo os últimos dados da European Society of Cardiology (ESC) de 2017, a DCV causa anualmente 3,9 milhões de mortes na Europa e mais de 1,8 milhões de mortes na União Europeia (UE). A DCV é responsável por 45% de todas as mortes na Europa e 37% de todas as mortes na UE.(3) Já no Brasil, a DCV foi responsável por 358.882 mortes, pouco mais de 27% dos óbitos de 2017 (últimos dados disponíveis pelo DATASUS), sendo as Síndromes Isquêmicas Miocárdicas Instáveis (SIMI) sua forma de apresentação mais prevalente(4)

1.1. Infarto Agudo do Miocárdio com Supradesnível do Segmento ST

O Infarto Agudo do Miocárdio com Supradesnível do Segmento ST (IAMCSST) é a apresentação clínica mais grave das SIMI, com sua incidência variando entre 30-50% das SIMI, em diferentes registros.(5)(6)(7) Ao longo das últimas décadas, este percentual tem sido consistentemente maior nos países em desenvolvimento, em relação aos países desenvolvidos.(8)(9) A incidência de IAMCSST vem, no entanto, diminuindo nas últimas décadas quando comparada à incidência das outras formas de apresentação das SIMI, tais como Angina Instável (AI) e Infarto Agudo do Miocárdio sem Supradesnível de Segmento ST (IAMSSST).(10)(11) Como esperado, além da alta mortalidade, o IAMCSST é responsável também por grande parcela de hospitalizações, gastos em saúde e morbidade no seguimento após a alta hospitalar. (10)

Fica evidente a importância do tratamento adequado desta doença que, nos dias atuais, compreende um conjunto de ações que incluem, entre outras, hospitalização em unidades coronárias de terapia intensiva, uso de técnicas de reperfusão coronária (medicamentosa ou mecânica), e terapêuticas adjuvantes, onde se destacam os anti-agregantes plaquetários. O uso desses medicamentos, tanto na fase aguda como no longo prazo após a alta hospitalar, exerce um papel fundamental no que diz respeito à diminuição de mortalidade e recorrência de eventos isquêmicos nos pacientes com IAMCSST.

1.2. Terapia Antiplaquetária no Infarto Agudo do Miocárdio com Supradesnível de Segmento ST

O Ácido Acetilsalicílico (AAS) foi testado como antiplaquetário no tratamento de IAMCSST no estudo ISIS-2, publicado em 1988. Esse estudo tinha um desenho fatorial, e o valor do AAS isoladamente ou em conjunto com estreptoquinase foi testado em 17187 pacientes com IAMCSST. O estudo foi amplamente positivo, demonstrando significativas reduções relativas na mortalidade por todas as causas no grupo AAS isolado vs placebo (23% $P < 0.00002$), e no grupo AAS + estreptoquinase (42% $P < 0.00002$).⁽¹²⁾ O papel fundamental do AAS na redução de mortalidade e de eventos isquêmicos em pacientes com IAMCSST é reforçado por meta-análises⁽¹³⁾⁽¹⁴⁾, sendo seu uso de recomendação classe I nesta população.^(15–17)

Pelo fato de que a agregabilidade plaquetária pelo AAS é bloqueada apenas pela via do ácido aracdonico/tromboxane, aventou-se a hipótese de que um bloqueio da agregabilidade pela via da Adenosina Difosfato (ADP), por meio do bloqueio do receptor P2Y₁₂, poderia ter um efeito sinérgico ao do AAS. A partir de então, outros antiplaquetários começaram a ser desenvolvidos e o papel do clopidogrel, um tienopiridínico inibidor da adenosina difosfato (Anti-ADP), nas SIMI, foi inicialmente testado no estudo CURE em 12.562 pacientes com coronariopatia aguda sem supradesnível do segmento ST. O CURE demonstrou significativa redução no risco relativo do desfecho primário composto de óbito cardiovascular, infarto não-fatal e acidente vascular cerebral (AVC) (20%;

P=0.001) em um ano de seguimento, a favor do grupo clopidogrel + AAS em relação ao grupo AAS + placebo.(18) Já o estudo CLARITY-TIMI28, incluiu aproximadamente 3.500 pacientes com IAMCSST submetidos à terapêutica antitrombótica com AAS e fibrinolítico, randomizados para clopidogrel + AAS versus AAS + placebo. A meta principal do estudo (artéria ocluída à cinecoronariografia ou óbito antes que a angiografia pudesse ser realizada ou (re)infarto antes que a angiografia pudesse ser realizada) foi significativamente favorável ao clopidogrel (RRR 26%; P<0,001), reforçando a necessidade do uso de um segundo antiplaquetário associado ao AAS em pacientes com IAMCSST tratados com fibrinolíticos.(19) Finalmente o estudo COMMIT, desenvolvido em 1250 centros chineses, testou o papel do clopidogrel em adição ao AAS em 45.852 pacientes com IAMCSST (54% deles submetidos à terapia fibrinolítica) com até 24 horas de evolução. Novamente os resultados foram favoráveis ao clopidogrel, que obteve uma significativa redução no desfecho primário composto por morte por qualquer causa, (re)infarto e acidente AVC (9% P=0,002). Adicionalmente, foi demonstrada redução significativa na incidência de óbitos isoladamente (7% P=0.03).(20)

Apesar de útil no tratamento das SIMI (com ou sem supradesnível do segmento ST), o clopidogrel tem várias limitações, relacionadas basicamente ao seu complexo metabolismo via citocromo P450 no fígado, Dentre essas limitações, destacam-se início de ação lento, grande variabilidade de resposta individual (que guarda relação com a presença do polimorfismo 2C19), e importante interação medicamentosa [(com destaque para os inibidores de bomba de próton (IBP)].(21)(22), o que acarreta uma resposta antiagregante aquém do ideal, na média. (23–26).

Por conta dessas limitações, foram desenvolvidos outros 2 anti-agregantes plaquetários que atuam no mesmo sítio do clopidogrel. O primeiro deles, prasugrel, é também um tienopiridinico (mesma classe do clopidogrel), e do mesmo modo bloqueia o receptor P2Y12 de forma irreversível. Entretanto, consegue contornar muitas das limitações do clopidogrel: estudos mecanísticos demonstram que o prasugrel, em comparação ao clopidogrel, tem início de ação mais rápida, maior capacidade anti-agregante, e menor interação medicamentosa.(27–30) Clinicamente, esse medicamento foi comparado ao

clopidogrel no estudo TRITON-TIMI 38, que randomizou 13.608 pacientes com SIMI sem ou com supradesnível de ST e anatomia conhecida, submetidos a intervenção coronária percutânea (ICP) e seguidos por um ano. Destes pacientes, 26% tinham IAMCSST como apresentação clínica, e todos foram tratados por ICP primária. O resultado da meta principal do estudo mostrou significativa redução relativa no desfecho primário combinado de óbito cardiovascular, (re)infarto não fatal ou AVC, especialmente às custas de redução nos casos de (re)infarto não fatal (19% $P < 0.001$), porém com aumento significativo na incidência de sangramento importante (32%, $P = 0,03$). Análise de benefício líquido mostrou vantagem do prasugrel em relação ao clopidogrel (13% $P = 0.004$). Há de se ressaltar que análises post-hoc detectaram 3 grupos de maior risco de sangramentos: idade maior ou igual a 75 anos, peso corporal menor que 60kg (nessas populações a dose deve ser diminuída à metade) e antecedente de acidente vascular cerebral/ataque isquêmico transitório (o produto é contraindicado nessa população).(31) Análise pré-especificada do estudo, incluindo os 3534 pacientes com IAMCSST, demonstrou superioridade do prasugrel em comparação ao clopidogrel no que refere ao desfecho primário de morte cardiovascular, (re)infarto ou AVC já aos 30 dias de seguimento (RRR 32% $P = 0.0017$). Este benefício se manteve aos 15 meses de seguimento (RRR 21% $P = 0.0221$).(32)

O segundo dos “novos” anti-ADP é o ticagrelor. Ao contrário dos tienopiridínicos, esse produto bloqueia o receptor P2Y₁₂ de forma reversível. Em relação ao clopidogrel, experimentalmente se demonstra início mais rápido de ação, maior potência anti-agregante(33,34), e ausência de interação medicamentosa com os IBP.(35) O ticagrelor foi comparado ao clopidogrel inicialmente no estudo PLATO, que randomizou 18.624 pacientes com SIMI com ou sem supradesnível do segmento ST (38% IAMCSST submetidos a ICP primária), tratados de forma invasiva ou mantidos em tratamento conservador (28% da população). O único tipo de SIMI não testado no PLATO foi o de pacientes com IAMCSST submetidos à terapêutica fibrinolítica. O desfecho principal de eficácia do estudo (óbito cardiovascular, (re)infarto e AVC) foi significativamente melhor no grupo ticagrelor, notando-se redução significativa no risco relativo de eventos (16% $P < 0.001$), sem aumento significativo na

incidência de sangramento importante (meta principal de segurança do estudo). Além disso, análises secundárias mostraram diminuições significativas nas incidências de mortalidade por causas vasculares (RRR 21%, $P < 0.001$) e de mortalidade por todas as causas (RRR 22%, $P < 0.001$)(36). Em análise pré-especificada do estudo PLATO, em 7544 pacientes com IAMCSST submetidos à ICP, a incidência do desfecho principal de eficácia do estudo [óbito cardiovascular, (re)infarto, acidente vascular cerebral] foi numericamente menor no grupo Ticagrelor (10.8% vs 9.4%; $P = 0.07$). Além disso, análises secundárias deste sub-estudo mostraram diminuições significativas nas incidências de infarto do miocárdio (RRR 20% $P = 0.03$), mortalidade por todas as causas (RRR 18% $P = 0.05$) e trombose de stent (RRR 34% $P = 0.03$). (37) Como referido previamente, pacientes com IAMCSST tratados com fibrinolíticos não foram incluídos no estudo PLATO. No sentido de preencher essa lacuna, foi desenvolvido o estudo TREAT, que testou a segurança do ticagrelor em relação ao clopidogrel em 3799 pacientes com IAMCSST com até 24h do início dos sintomas, todos tratados com fibrinolítico. A meta principal do estudo foi sangramento maior TIMI em 30 dias, tendo sido a hipótese de não-inferioridade confirmada, observando-se uma diferença absoluta de 0,4% ($P < 0.001$ para não-inferioridade).(38) A meta secundária de eficácia contemplou o desfecho composto de óbito cardiovascular, infarto agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral aos 12 meses de seguimento, e não mostrou diferenças significativas entre os grupos analisados ($P = 0.53$).(39)

1.3. Antiplaquetários e Microcirculação Coronária

Os dados anteriormente apresentados, entre outros, formaram a base para a recomendação nível I quanto à utilização concomitante de anti-ADP + AAS em todos os pacientes com IAMCSST, independentemente de quaisquer outras condutas adotadas. (15–17) No entanto, a comunidade científica está longe de conhecer todos os mecanismos envolvidos nas ações benéficas desses medicamentos. A reperfusão da artéria coronária epicárdica no evento isquêmico agudo é o que motivou por muito tempo a pesquisa e a busca de melhorias no tratamento do IAMCSST. Hoje, com este tratamento consolidado, há a

necessidade de se expandir tal conhecimento e entender de forma mais aprofundada o efeito das medicações antitrombóticas, em especial dos antiplaquetários, não somente em relação às artérias coronárias epicárdicas, mas também em relação a outros territórios, como microcirculação coronária e músculo cardíaco.

Sabe-se que, dos pacientes com diagnóstico de IAMCSST submetidos à terapia de reperfusão coronária que apresentam Fluxo TIMI 3, cerca de 40% têm comprometimento do fluxo sanguíneo pela microcirculação coronária (MC), o que acarreta pior remodelamento do ventrículo esquerdo (RVE) com consequente aumento da mortalidade desta população, em relação àquela na qual o fluxo na MC se encontra normal.(40)(41)

Porter et al, em 1998, foram provavelmente os primeiros autores a reportarem o uso da Ecocardiografia com Contraste do Miocárdio (ECM) para a avaliação da MC em uma população de 45 pacientes com diagnóstico de IAMCSST; os achados principais deste estudo demonstraram aumento significativo nos volumes de ventrículo esquerdo nos pacientes com “no-reflow” (ausência de fluxo pela MC).(42) Por outro lado, *Main et al*, usando a ECM após 48h do diagnóstico de IAMCSST, demonstraram que 90% dos segmentos avaliados com perfusão adequada melhoraram a contratilidade após reavaliação em 55 dias.(43) Os resultados demonstrados por *Caldas et al* foram na mesma direção, ao demonstrarem em pacientes avaliados por ECM 48 horas após o diagnóstico de IAMCSST, que aqueles com maior Escore Indexado de Perfusão Miocárdica Global (EIPM Global), ou seja, com pior perfusão da MC, tiveram pior RVE aos 6 meses de evolução; adicionalmente, demonstraram que esse índice foi um excelente preditor de pior RVE em modelo ajustado.(44) Finalmente, em 2005 *Vogel et al* validou a ECM como um método eficiente e não-invasivo para avaliar a perfusão miocárdica quando correlacionados os achados da ECM com o PET (*Positron Emission Tomography*).(45)

Com base nesse racional ficava evidente a necessidade de se testar terapêuticas que poderiam atuar favoravelmente na microcirculação, o que teoricamente levaria a um melhor prognóstico do paciente.

No que se refere aos antiplaquetários, essa hipótese se mostrou factível a partir da demonstração, no estudo CLARITY-TIMI28, de que o clopidogrel (em

relação a placebo) melhorava parâmetros de fluxo coronariano analisados de forma centralizada, como o Escore de Perfusão Miocárdica TIMI pelo “Blush Miocárdico” visualizado à cinecoronariografia; tal análise demonstrou significativa melhora da MC (RRR 21%; P=0,008) a favor do grupo clopidogrel.(19)

No caso do ticagrelor, a demonstração de benefício em relação ao clopidogrel, inclusive no que se refere à observada diminuição significativa na mortalidade cardiovascular, não está totalmente esclarecida. Levando-se em conta a própria ação antiplaquetária mais potente do ticagrelor, e o fato de que o mesmo aumenta os níveis de adenosina circulantes, que por sua vez atua de forma favorável na MC (46)(47), pode-se aventar que uma ação mais eficiente do ticagrelor sobre a MC poderia explicar, ao menos parcialmente, os expressivos resultados obtidos.

Do que seja do nosso conhecimento essa hipótese jamais foi testada previamente, e se constitui na meta principal do presente projeto de pesquisa.

Objetivos

2. Objetivos

2.1. Objetivo primário

Comparar o efeito do ticagrelor versus clopidogrel na MC, pelo Escore Indexado de Perfusão Miocárdica Global (EIPM Global) obtido por meio da Ecocardiografia com Contraste do Miocárdio (ECM) na fase inicial do IAMCSST.

2.2. Objetivos secundários

2.2.1. Análises exploratórias pré-especificadas principais:

- a) Comparar os grupos ticagrelor e clopidogrel em outras análises Ecocardiográficas:
 - i) Escore Indexado de Perfusão Miocárdica Regional (EIPM Regional);
 - ii) Análise da Área de Infarto (AAI);
 - iii) Escore Indexado de Contratilidade Miocárdica Global (EICM Global);
 - iv) Escore Indexado de Contratilidade Miocárdica Regional (EICM Regional);
 - v) Parâmetros de remodelamento ventricular esquerdo (RVE) e de perfusão da microcirculação aos 90 (± 10) dias após a alta hospitalar;
 - vi) Número de segmentos miocárdicos com no-reflow (déficit de perfusão na MC);
- b) Comparar nos grupos ticagrelor e clopidogrel, o EIPM Global em pacientes com e sem uso de Clopidogrel antes da randomização para Ticagrelor ou Clopidogrel.
- c) Comparar nos grupos ticagrelor e clopidogrel, o EIPM Global de acordo com o tempo de trombólise
- d) Comparar nos grupos ticagrelor e clopidogrel, o EIPM Global em pacientes com e sem RVE.

- e) Comparar nos grupos ticagrelor e clopidogrel, o EIPM Global de acordo com a agregabilidade plaquetária.
- f) Comparar nos grupos ticagrelor e clopidogrel, o EIPM Global de acordo com a parede acometida pelo infarto.
- g) Comparar nos grupos ticagrelor e clopidogrel, o EIPM Global em pacientes que tiveram tratamento clínico exclusivo e pacientes que realizaram ICP.

2.2.2. Outras análises exploratórias:

- a) Avaliar a agregabilidade plaquetária nos grupos ticagrelor e clopidogrel obtida imediatamente antes da realização do ECM pelo Multiplate®(48);
- b) Analisar nos grupos Ticagrelor e Clopidogrel parâmetros laboratoriais
- c) Analisar nos grupos Ticagrelor e Clopidogrel a influencia de outros medicamentos, como Inibidores de bomba de Próton e Morfina.

Métodos

3. Métodos

3.1. Desenho do estudo

O presente estudo incluiu de forma prospectiva 48 pacientes participantes do estudo TREAT, que analisou 3.799 pacientes com IAMCSST tratados com fibrinolítico e randomizados de forma aberta para ticagrelor ou clopidogrel em até 24 horas após o início dos sintomas. Detalhes do protocolo TREAT foram publicados previamente (49) e os principais critérios de inclusão foram pacientes com diagnóstico de IAMCSST com até 24 horas de duração, documentada por sintomas isquêmicos devido a aterosclerose com pelo menos 10 minutos de duração em repouso, tratados com trombólise farmacológica, AAS e anti-ADP.

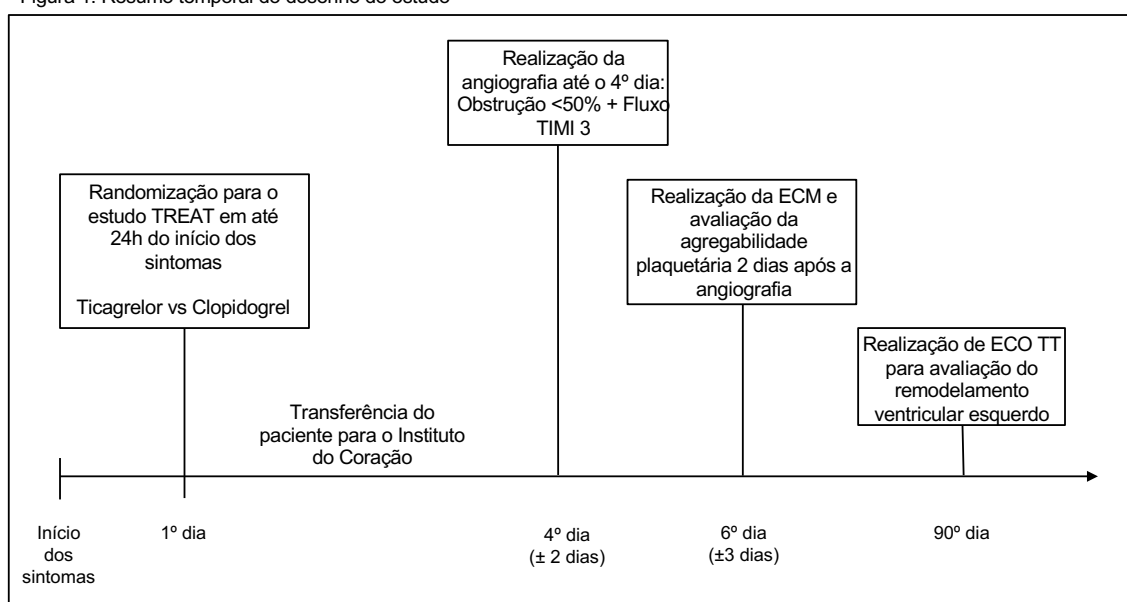
Na presente análise foram incluídos pacientes de dois centros participantes do estudo TREAT, Hospital Geral do Grajaú e Hospital Municipal de Emergência Albert Sabin, entre setembro de 2016 e setembro de 2017. Estes pacientes foram transferidos para a Unidade Clínica de Coronariopatia Aguda do Instituto do Coração do HCFMUSP (InCor) o mais rapidamente possível após sua randomização/inclusão no estudo TREAT. No InCor, foram submetidos a cinecoronariografia em 4 (± 2) dias do início dos sintomas, sendo selecionados para o presente estudo aqueles que, ao final da cinecoronariografia, apresentavam obstrução residual na artéria “culpada” $< 50\%$ com fluxo TIMI 3, independentemente de terem sido submetidos ou não a intervenção coronária percutânea.

Os pacientes que preencheram os demais critérios de indicação, não apresentarem critérios de contraindicação, e concordaram em participar do presente estudo assinando o Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), foram imediatamente submetidos à coleta de material para avaliação laboratorial. Na sequência, no dia 2 (± 1) após a cinecoronariografia (portanto 6 ± 3 dias a partir do início dos sintomas), os pacientes foram submetidos à avaliação da perfusão de microcirculação por meio do EIPM Global obtido pela ECM e analisado sempre por um mesmo profissional com larga experiência no assunto (W.M.Jr.). Além disso, amostras de sangue para avaliação da agregabilidade plaquetária,

entre outras, foram coletadas concomitantemente à análise ecocardiográfica. É importante destacar que todas as análises ecocardiográficas da MC foram feitas de forma cega pelo ecocardiografista examinador e analisadas também de forma cega por W.M.Jr. Finalmente, no sentido de se avaliar remodelamento do ventrículo esquerdo e eventuais modificações na perfusão de microcirculação, os pacientes foram submetidos a novo ECM em 90 ± 10 dias após a alta hospitalar. Nas avaliações realizadas no InCor, todo paciente já fazia uso de clopidogrel ou ticagrelor, tendo sido a randomização realizada por central telefônica pelo hospital de origem.

Na sequência o resumo temporal do desenho do estudo.

Figura 1: Resumo temporal do desenho do estudo



Legendas: ECM (Ecocardiografia com Contraste do Miocárdio); ECO TT (Ecocardiografia Transtorácica)

3.2. Seleção de pacientes

Inicialmente foram triados pacientes de 2 centros participantes do estudo TREAT, sendo eles o Hospital Geral do Grajaú de São Paulo/SP e o Hospital de Emergências Albert Sabin de São Caetano/SP. Durante o período de setembro de 2016 a setembro de 2017, 122 pacientes já randomizados para ticagrelor ou

clopidogrel foram transferidos consecutivamente para a Unidade Clínica de Coronariopatias Agudas do Instituto do Coração / InCor – HCFMUSP. Destes, 74 pacientes apresentaram algum critério de exclusão (22 pacientes com indicação de tratamento cirúrgico após a Angiografia, 16 pacientes com infarto prévio na mesma parede que o infarto atual, 16 pacientes ultrapassaram o limite de tempo estabelecido pelo presente estudo para a realização da Angiografia e/ou para a realização da ECM e 12 pacientes apresentaram lesão residual >50% na artéria culpada pelo infarto. Por fim, 48 pacientes foram selecionados para o presente estudo, 24 no grupo ticagrelor e 24 no grupo clopidogrel. Todos os pacientes do estudo foram analisados nos grupos aos quais foram randomizados (análise por ‘intenção de tratar”).

3.3. Critérios de inclusão

- a) Idade > 18 anos e ≤ 75 anos;
- b) Pacientes com diagnóstico de IAMCSST com até 24 horas de duração, documentada por sintomas isquêmicos devido a aterosclerose de > 10 minutos de duração em repouso, tratados com trombólise farmacológica, AAS e anti-ADP.
- c) Cateterismo Cardíaco realizado em até 4 (± 2) dias do início dos sintomas e com obstrução residual na artéria “culpada” <50% com fluxo TIMI 3 à cinecoronariografia, independentemente de ter sido submetido ou não a intervenção coronária percutânea.
- d) Concordância em assinar o TCLE

3.4. Critérios de exclusão

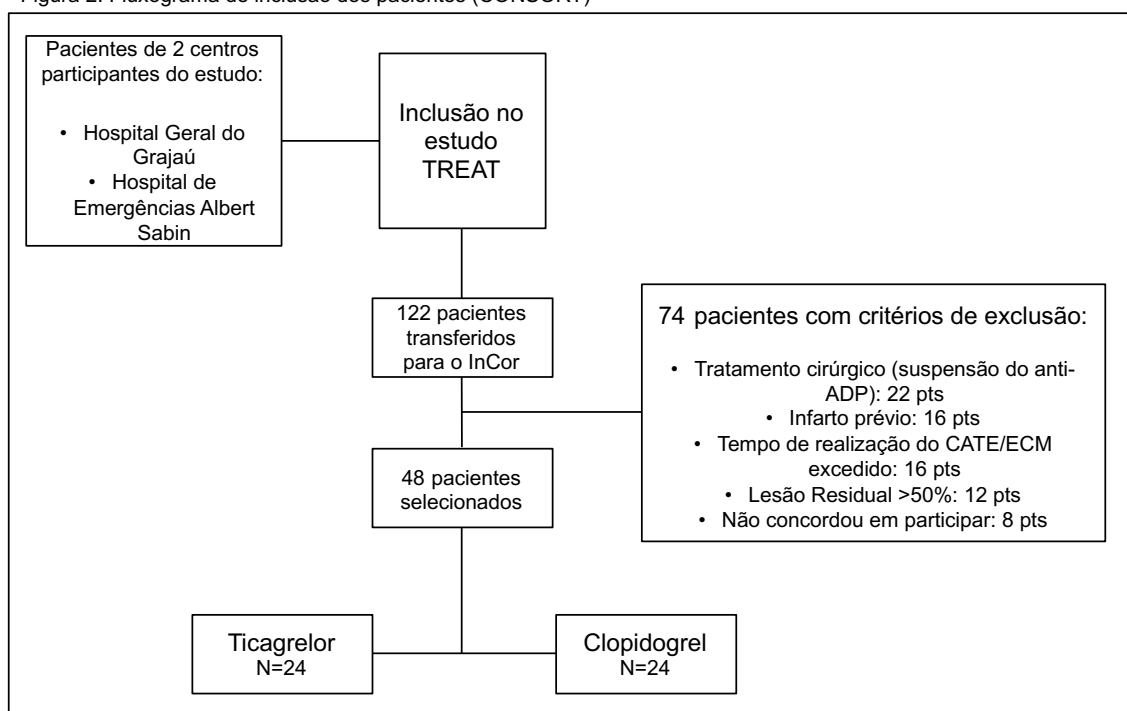
- a) Infarto prévio na mesma parede do atual.
- b) Qualquer contraindicação ao uso de clopidogrel ou ticagrelor de acordo com as bulas dos produtos (p.ex., hipersensibilidade, doença hepática

-
- moderada a grave, sangramento ativo ou histórico recente de sangramento, histórico de hemorragia intracraniana).
- c) Necessidade de terapia de anticoagulação oral ou doses de AAS maiores que 100mg/dia.
 - d) Terapia concomitante oral ou IV com fortes inibidores da CYP3A (cetoconazol, itraconazol, voriconazol, telitromicina, claritromicina, nefazodona, ritonavir, saquinavir, nelfinavir, indinavir, atazanavir, suco de toranja N1 L/d), substratos da CYP3A com índices terapêuticos estreitos (ciclosporina, quinidina), ou fortes indutores da CYP3A (rifampicina, fenitoína, carbamazepina).
 - e) Risco elevado de bradiarritmias.
 - f) Necessidade de diálise.
 - g) Trombocitopenia conhecida clinicamente importante.
 - h) Anemia clinicamente importante.
 - i) Qualquer outra condição que pudesse colocar o paciente em risco ou influenciar os resultados do estudo na opinião do investigador (p.ex., choque cardiogênico, instabilidade hemodinâmica grave, câncer ativo).
 - j) Gravidez ou lactação.
 - k) Qualquer condição que aumentasse o risco de não aderência ou perda de acompanhamento.
 - l) Contraindicações à terapia fibrinolítica incluindo: qualquer hemorragia intracraniana anterior ou lesão vascular cerebral estrutural conhecida (p.ex., malformação venosa arterial) ou Neoplasia intracraniana maligna conhecida (primária ou metastática) ou AVC isquêmico dentro de 3 meses ou suspeita de dissecação aórtica ou sangramento ativo ou diátese hemorrágica (excluindo menstruação) ou trauma na cabeça ou trauma facial significativo fechado dentro de 3 meses.
 - m) Participação em outro estudo.

3.5. Consort

Na sequencia o fluxograma de inclusão dos pacientes (CONSORT – Figura 2)(50).

Figura 2: Fluxograma de inclusão dos pacientes (CONSORT)



Legendas: Pts (Pacientes); CATE (Angiografia); ECM (Ecocardiografia com Contraste do Miocárdio)

3.6. Cálculo amostral

A hipótese principal testada levou em conta diferença de 20%, a favor do ticagrelor, no Escore Indexado de Perfusão Miocárdica Global (EIPM Global). Levando-se em conta EIPM Global médio de $1.425 \pm 0,22$, obtido com metodologia semelhante à utilizada no presente estudo em pacientes com diagnóstico de IAMCSST submetidos a tratamento fibrinolítico previamente pelo nosso grupo(44) foi desenvolvido um cálculo amostral de 40 pacientes válidos (20 por grupo) para um poder estatístico de 90% e alfa $<0,01$. Considerando possíveis dificuldades técnicas e eventuais perdas, chegou-se a uma amostragem final de 48 pacientes (24 pacientes por grupo).

3.7. Análises estatísticas

Os resultados estão apresentados como números e percentuais (variáveis categóricas), ou médias \pm DP (variáveis contínuas), ou medianas \pm IC (variáveis contínuas). As variáveis contínuas foram analisadas quanto à sua distribuição pelo método de Kolmogorov-Smirnov. As variáveis categóricas foram comparadas com a utilização do teste do qui-quadrado ou teste exato de Fisher quando indicado. As variáveis contínuas foram comparadas pelo teste t-Student (distribuição Gaussiana) ou Kruskal Wallis (distribuição não-Gaussiana). Para avaliar as correlações de duas variáveis, foi utilizado o teste de regressão linear.

3.8. Procedimentos realizados

3.8.1. Coleta de sangue

Todas as coletas sanguíneas para as dosagens laboratoriais citadas nos objetivos do estudo (com exceção da dosagem de agregabilidade plaquetária) foram realizadas simultaneamente, seguindo a seguinte rotina: punção venosa a vácuo em veia periférica, com tempo de garroteamento inferior a 1 minuto. As amostras foram em seguida armazenadas em freezer a -80°C , e analisadas durante o estudo de acordo com as metodologias a seguir descritas.

3.8.2. Descrição das metodologias aplicadas nos testes laboratoriais

- a) Multiplate® (Multiple Electrode Aggregometry - Roche): teste que 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-Test. Os resultados são obtidos em velocidade de agregação ou área sob a curva (AUC) e, quanto maiores, maior a agregabilidade plaquetária. (48)
- b) Volume plaquetário médio: a contagem por impedância é baseada na análise dimensional, na qual as plaquetas são identificadas por seu tamanho. As células, incluindo as plaquetas, sequencialmente passam uma após outra através de um orifício aberto; porém, ao passar pelo orifício, alteram uma corrente elétrica que resulta em um sinal. O número de pulsos é proporcional ao de células contadas. O tamanho do pulso elétrico é diretamente proporcional ao tamanho (volume) da célula, o que permite a discriminação específica do tipo de célula com o uso de circuitos threshold. O histograma plaquetário é uma curva em que cada plaqueta é classificada e distribuída de acordo com seu tamanho. O VPM é diretamente derivado da análise desta curva, sendo obtido pela divisão do plaquetócrito pelo número de plaquetas.
- c) Colesterol total: Dosado por método Colorimétrico enzimático, utilizando-se o kit Flex® reagente cartridge, equipamento Dimension RXL, Siemens Healthcare (Newark, USA). Valores de referência: < 200 mg/dL.
- d) HDL Colesterol: Dosado por método Colorimétrico enzimático homogêneo, utilizando-se o kit Flex® reagente cartridge, equipamento Dimension RXL, Siemens Healthcare (Newark, USA). Valores de referência: ≥40 mg/dL.
- e) LDL Colesterol: o LDL foi 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; ≥190 mg/dL – Muito alto.
- f) Triglicérides: Dosado por método Colorimétrico enzimático, utilizando-se o kit Flex® reagente 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; ≥500 mg/dL – Muito alto.
- g) 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.

-
- h) Hemoglobina Glicada: Dosada pelo método Imunoturbidimétrico, certificado pelo NGSP – National Glycohemoglobin Standardization Program, utilizando-se o kit Flex® reagente cartridge, equipamento Dimension RXL, Siemens Healthcare (Newark, USA). Valores de referência: 4,8 – 6,0%.
- i) PCR-us e Interleucina-6: valores determinados por ensaio tipo enzima-imunométrico quimioluminescente, com dois sítios, desenvolvido para o uso com o analisador automatizado IMMULITE para a determinação quantitativa de IL-6 no soro (Sistema Immulite, DPC medLab, Los Angeles, USA. Valor de referência <5 ,0 mg/L.
- j) BNP: A concentração plasmática de peptídeo natriurético tipo B (BNP) é obtida por meio de um imunoensaio tipo sanduiche de duas etapas que utiliza tecnologia quimioluminescente direta e quantidades constantes de dois anticorpos monoclonais. Para isso, é utilizado o kit comercial ADVIA Centaur((Siemens Healthcare Diagnostics Newark, USA), sendo os resultados expressos em pg/mL. Valor de referência < 100 pg/mL.
- k) Troponina I: A determinação quantitativa de Troponina I é obtida por meio de um imunoensaio tipo sanduíche efetuado em três etapas que utiliza tecnologia quimioluminescente direta e quantidades constantes de dois anticorpos monoclonais. É incluído um reagente auxiliar para reduzir a ligação não específica. Para isso, é utilizado o kit comercial ADVIA Centaur TnI-Ultra (Siemens Healthcare Diagnostics, Tarrytown, NY, USA) em equipamento automatizado da mesma marca. Valor de referência <0,04 ng/mL.
- l) CK-MB massa: A determinação quantitativa de CKMB - massa é obtida por meio de um imunoensaio tipo sanduíche efetuado em dois locais que recorre à tecnologia quimioluminométrica direta, a qual utiliza quantidades constantes de dois anticorpos. Para isso, é utilizado o kit comercial ADVIA Centaur® CKMB (Siemens Healthcare Diagnostics, Newark, USA) em equipamento automatizado da mesma marca. Valor de referência <4,4 ng/mL.

3.8.3. Ecocardiografia com Contraste do Miocárdio (ECM)

O Escore Indexado de Perfusão Miocárdica (EIPM) e a Imagem Paramétrica (IP) são métodos da ECM para análise de perfusão miocárdica e avaliação da microcirculação. A análise da EIPM é feita por meio da Escala de Cinza (EC) e a IP, da qual se obtém a Análise da Área de Infarto (AAI), é realizada por codificação de cores, e ambas são exibidas como um conjunto de imagens de acordo com o grau relativo de perfusão miocárdica.(51) A IP fornece a área e a extensão transmural do defeito de perfusão, ou seja, área infartada. Ambas as análises ecocardiográficas de perfusão miocárdica quantitativa por meio de IP e EC foram validadas como método para medida de área infartada em humanos.(52)

Para a obtenção das imagens da ECM, foi usado o agente de contraste ultrassônico SonoVue® (Bracco Imaging - Florence, Italy), que foi administrado em bolus de 1mL em 1 mL visando manter uma taxa de infusão ótima para cada paciente, para manter um realce miocárdico ideal. A mistura adequada da solução foi mantida por agitação contínua e cuidadosa da solução contendo contraste. Todos os pacientes foram submetidos ao método de imagem usando um sistema de ultrassom (IE33, Philips Medical Systems - Bothell, USA) equipado com cabeça de varredura S5-1. As imagens da ECM foram adquiridas em repouso usando as vistas apicais de 4, 2 e 3 câmaras, utilizando a modalidade de imagem de perfusão miocárdica em tempo real e baixo índice mecânico (IM) (IM 0,1-0,2). O fornecimento manual de uma sequência de flash de 5 quadros com alto IM (IM 1.4) foi realizado para destruir as microbolhas no plano de varredura e, portanto, permitindo a visualização de reposição miocárdica subsequente. As definições ecocardiográficas foram ajustadas para otimizar a opacificação miocárdica e minimizar artefatos de atenuação antes de cada estudo e foram mantidos constantes durante todo o tempo. Todas as imagens foram gravadas em HD externo para análises futuras.

Os dados da ECM foram transferidos para uma estação de trabalho off-line para análise (Q-Station 3.3.2, Philips Healthcare, Andover, MA). O EIPM e IP foram avaliados usando um modelo segmentar miocárdico em todas as 3 vistas padronizadas para a ECM.

Para análise de perfusão miocárdica, as imagens em movimento foram avaliadas de acordo com a completa destruição de microbolhas na imagem imediatamente após os *flashes*, claro preenchimento miocárdico e bom alinhamento de imagem com mínimos artefatos causados pela respiração do paciente, sombreamento e movimento do avaliador. Essas imagens foram selecionadas para análises de EIPM e IP.

a) Avaliação do Escore Indexado de Perfusão Miocárdica (EIPM)

Para a análise da EIPM pela EC, o ventrículo esquerdo foi dividido em 17 segmentos. Cada segmento foi graduado com um Escore de Perfusão (EP), onde EP 1 = opacificação normal, EP 2 = opacificação reduzida e EP 3 = ausência de opacificação. Em caso de limitações visuais de determinado segmento, este era considerado EP 0. O Escore Indexado de Perfusão Miocárdica Global (EIPM Global) foi então obtido pela soma dos EP de cada segmento dividido pelo número de segmentos totais (17 segmentos). O Escore Indexado de Perfusão Miocárdica Segmentar (EIPM Segmentar) foi obtido pela soma dos EP de cada segmento relacionado à artéria culpada pelo infarto (Segmentos Anteriores e Não-Anteriores). Os pacientes com no-reflow foram definidos como aqueles que apresentaram EP = 3 em > 2 segmentos.(43,44)

b) Imagem paramétrica (IP) e a Análise da Área de Infarto (AAI)

Após a obtenção das imagens, como descrito previamente para gerar a IP um algoritmo de detecção de borda assistida foi usado para segmentar o miocárdio do restante da imagem. Um mapa de cores foi aplicado para gerar IP do volume de sangue (A), velocidade do fluxo sanguíneo (β) e fluxo sanguíneo do miocárdio ($A \times \beta$) para cada pixel no miocárdio. Os valores de cada pixel foram codificados por cores em relação ao valor médio. Graduações de cor foram aplicadas linearmente com base nas frações do valor médio, com pontos de

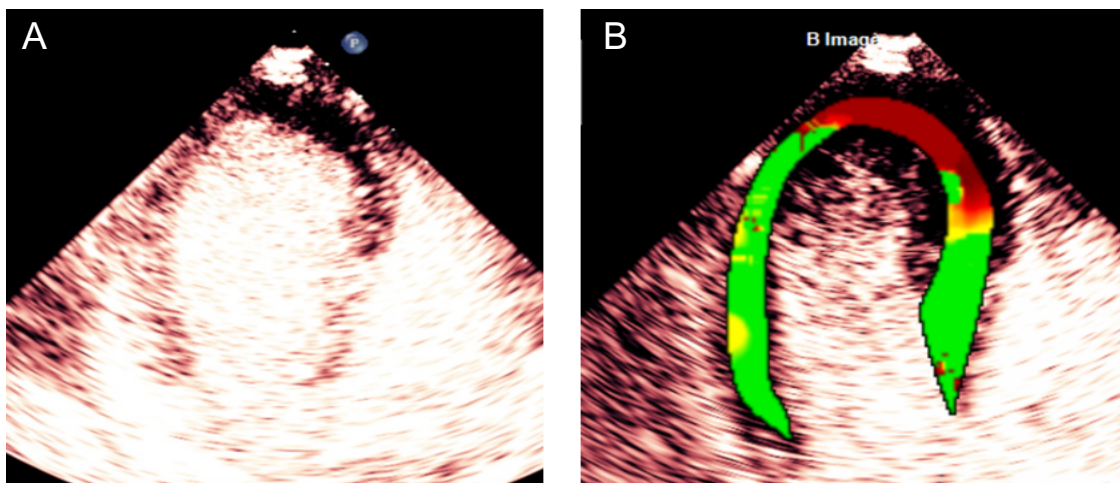
quebra fixos na média (verde), dois terços da média (amarelo) e um terço da média (vermelho), correspondendo a perfusão miocárdica normal, redução moderada e severa, respectivamente. O infarto do miocárdio foi definido por IP como a área vermelha em regiões com anormalidades de movimento de parede usando a velocidade de fluxo sanguíneo (β), enquanto por EC definiu-se como a área sem opacificação em regiões com anormalidades de movimento de parede. IP foi usada para calcular a área de infarto e a velocidade de fluxo sanguíneo (β) foi escolhida para cálculo da área infartada por ter apresentado melhor correlação com os dados de ressonância magnética.(52) O quadro sistólico final de cada segmento e sua área de infarto foram medidos por planimetria usando IP por software (Imagem J [cm²], National Institutes of Health, Bethesda, MD). A área total do miocárdio foi derivada pela contagem total de cada um dos 17 segmentos miocárdicos medidos e a área de infarto foi derivada da contagem de cada área infartada do segmento. Todas as imagens foram analisadas por um observador experiente cego para os dados clínicos da intervenção. O tamanho do infarto foi classificado como pequeno quando menor que 19% de toda a área do miocárdio, médio quando estava entre 19% e 30% e grande quando maior que 30% de toda a área do miocárdio.

c) Avaliação do Escore Indexado de Contratilidade Miocárdica (EICM)

Assim como na avaliação de perfusão, para avaliar a contratilidade, cada segmento foi graduado com um Escore de Contratilidade (EC), onde EC 1 = contratilidade normal, EC 2 = Contratilidade reduzida e EC 3 = ausência de contratilidade. Em caso de limitações visuais de determinado segmento, este receberá EP 0. O Escore Indexado de Contratilidade Miocárdica Global (EICM Global) foi então obtido pela soma dos EC de cada um dos segmentos dividido pelo número de segmentos totais (17 segmentos). O Escore Indexado de Contratilidade Miocárdica Segmentar (EICM Segmentar) foi obtido pela soma dos EC de cada segmento relacionado à artéria culpada pelo infarto (Segmentos Anteriores e Não-Anteriores).(43,44)

Na sequência (Figura 3), imagem da ECM mostrando a análise do EIPM pela EC (Plano A) e análise da AAI pela IP (Plano B):

Figura 3: Imagem da Ecocardiografia com Contraste do Miocárdio (ECM).



A = Imagem de Ventrículo Esquerdo em incidência de 2 câmaras em paciente com IAMCSST de parede anterior em escala de cinza para a obtenção do EIPM. Observa-se defeito de perfusão em segmento Apical.

B = A partir da Imagem A, avaliação por IP (valor β) em cores, para a obtenção da AAI. Observa-se área com ausência de perfusão em vermelho, representando a área de infarto. Observa-se área com perfusão diminuída em amarelo.

Legendas: IAMCSST = Infarto Agudo do Miocárdio com Supradesnivel de Segmento ST; EIPM = Escore Indexado de Perfusão Miocárdica; IP = Imagem Paramétrica; AAI = Análise da área de Infarto.

3.9. Questões Éticas

Este protocolo está de acordo com as recomendações contidas na declaração de Helsinki e foi aprovado, juntamente com o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (em anexo), pela Comissão Científica do InCor e pela Comissão de Ética em Pesquisa do HC/FMUSP, antes do início do estudo. O estudo foi protocolado no clinical trials (NCT 3104062).

Resultados

4. Resultados

4.1. População do estudo

4.1.1. Características da população - Avaliação quando da chegada ao InCor

As características da população do estudo, quando da chegada ao InCor, estão detalhadas na tabela 1. Como esperado, os grupos ticagrelor e clopidogrel estão bem pareados, não havendo diferenças significativas entre os mesmos em relação aos parâmetros analisados. As medianas de idade nos grupos ticagrelor e clopidogrel foram 61 e 56 anos, respectivamente, com 58,33% e 41,67% de homens, respectivamente. As medianas de tempo entre o início dos sintomas e a fibrinólise foram, respectivamente, 200 e 160 minutos, as medianas de tempo entre o início dos sintomas e a realização da ICP foram 2,5 e 2,3 dias, respectivamente, e as medianas de tempo entre o início dos sintomas até a avaliação da MC pela ECM foram 5,1 e 4,5 dias, respectivamente.

A presença de infarto de parede anterior ao ECG, ocorreu em 33,33% dos pacientes no alocados para ticagrelor e em 58,33% daqueles no grupo clopidogrel. O uso de anti-ADP previamente à randomização no estudo TREAT foi idêntica entre os grupos, 54,17% vs 54,17%.

Tabela 1: Características da população - Avaliação quando da chegada ao InCor

	Total (n=48)	Ticagrelor (n=24)	Clopidogrel (n=24)
Idade, em anos	56,5 (51,0 - 64,5)	61 (54,5 - 67,0)	55 (48,5 - 63,5)
Sexo masculino, n (%)	29 (60,42%)	14 (58,33%)	10 (41,67%)
Índice de massa corpórea, kg/m ²	26,8 (±4,6)	26,9 (±4,5)	26,8 (±4,7)
Hipertensão arterial sistêmica, n (%)	24 (50%)	12 (50%)	12 (50%)
Diabetes mellitus tipo II, n (%)	11 (22,92%)	6 (25%)	5 (20,83%)
Dislipidemia, n (%)	16 (33,33%)	10 (41,67%)	6 (25%)
Tabagismo, n (%)	38 (79,17%)	19 (79,17%)	19 (79,17%)
História familiar p/ DAC, n (%)	9 (18,75%)	6 (25%)	3 (12,5%)
Insuficiência renal crônica (ClCr <60mg/dL), n (%)	2 (4,17%)	2 (8,33%)	0
Infarto agudo do miocárdio prévio	0	0	0
Tempo do início dos sintomas até fibrinólise, em minutos	180 (120 - 255)	200 (150 - 290)	160 (95 - 207,5)
Tempo do início dos sintomas até a Chegada à UCo, em dias	1,6 (0,7 - 2,7)	1,5 (0,5 - 2,8)	1,6 (0,8 - 2,7)
Tempo do início dos sintomas até a realização da ICP, em dias	2,4 (1,4 - 3,6)	2,5 (1,2 - 4,0)	2,3 (1,7 - 3,5)
Tempo do início dos sintomas até a realização da ECM, em dias	4,7 (3,6 - 6,2)	5,1 (4,0 - 6,2)	4,5 (3,0 - 5,6)
Infarto de parede anterior (ECG), n (%)	22 (45,83%)	8 (33,33%)	14 (58,33%)
Killip 1, n (%)	45 (93,75%)	21 (87,50%)	24 (100%)
Killip 2, n (%)	3 (6,25%)	3 (12,5%)	0
Escore de risco TIMI - Baixo, n (%)	31 (64,58%)	15 (62,50%)	16 (66,67%)
Escore de risco TIMI - Moderado, n (%)	16 (33,33%)	8 (33,33%)	8 (33,33%)
Escore de risco TIMI - Alto, n (%)	1 (2,08%)	1 (4,17%)	0
Escore de sangramento Roxana - Baixo, n (%)	9 (18,75%)	4 (16,67%)	5 (20,83%)
Escore de sangramento Roxana - Moderado, n (%)	9 (18,75%)	5 (20,83%)	4 (16,67%)
Escore de sangramento Roxana - Alto, n (%)	11 (22,92%)	6 (25%)	5 (20,83%)
Escore de sangramento Roxana - Muito Alto, n (%)	19 (39,58%)	9 (37,50%)	10 (41,67%)
Uso de anti-ADP antes da randomização no TREAT, n (%)	26 (54,17%)	13 (54,17%)	13 (54,17%)

UCo: Unidade Coronária. ICP: Intervenção coronária percutânea. ECM: Ecocardiografia com contraste do miocárdio;

Os valores estão apresentados pela frequência absoluta (porcentagem), mediana (p25-p75 - distribuição não-Gaussiana) e média (±desvio padrão - distribuição Gaussiana);

Não houve diferenças estatisticamente significativas entre os grupos.

4.1.2. Características da população - Variáveis obtidas durante a hospitalização no InCor

As características da população do estudo quanto às variáveis obtidas durante a hospitalização no InCor estão detalhadas na continuação da tabela 1. Conforme esperado os grupos ticagrelor e clopidogrel estão bem pareados entre si. A prevalência anatômica da artéria culpada pelo infarto foi estatisticamente semelhante nos dois grupos, sendo a artéria Descendente Anterior numericamente inferior e responsável por 37,50% dos pacientes no grupo ticagrelor e 54,17% no grupo clopidogrel. A maioria dos pacientes em ambos os grupos foi submetida a estratégia fármaco-invasiva (91,67% e 87,50%, respectivamente); 91,67% dos pacientes do grupo ticagrelor e 79,17% dos pacientes do grupo clopidogrel foram submetidos a ICP.

Tabela 1 (cont): Características da população - Variáveis obtidas durante a hospitalização no InCor			
	Total (n=48)	Ticagrelor (n=24)	Clopidogrel (n=24)
Dados hemodinâmicos			
Artéria culpada A. Descendente Anterior, n (%)	22 (45,83%)	9 (37,50%)	13 (54,17%)
Artéria culpada A. Circunflexa, n (%)	6 (12,50%)	4 (16,67%)	2 (8,33%)
Artéria culpada A. Coronária direita, n (%)	20 (41,67%)	11 (45,83%)	9 (37,50%)
Angioplastia de Resgate, n (%)	5 (10,42%)	2 (8,33%)	3 (12,50%)
Estratégia Fármaco-invasiva, n (%)	43 (89,58%)	22 (91,67%)	21 (87,50%)
Intervenção coronária percutânea, n(%)	41 (85,42%)	22 (91,67%)	19 (79,17%)
Tratamento clínico	7 (14,58%)	2 (8,33%)	5 (20,83%)
Lesão residual em artérias não-culpadas, n (%)	20 (41,67%)	13 (54,17%)	7 (29,17%)
Medicações usadas durante a internação			
Acido acetilsalicílico, n (%)	48 (100%)	24 (100%)	24 (100%)
Enoxaparina, n (%)	48 (100%)	24 (100%)	24 (100%)
Estatina, n (%)	48 (100%)	24 (100%)	24 (100%)
Inibidor da enzima conversora de angiotensina, n (%)	47 (97,92%)	24 (100%)	23 (95,83%)
Betabloqueador, n (%)	44 (91,67%)	22 (91,67%)	22 (91,67%)
Espironolactona, n (%)	47 (97,92%)	1 (4,17%)	0
Morfina, n (%)	13 (27,08%)	6 (25%)	7 (29,17%)
Inibidor de Bomba de Próton, n (%)	10 (20,83%)	6 (25%)	4 (16,67%)
Ranitidina, n (%)	43 (89,58%)	19 (79,17%)†	24 (100%)†
Dados laboratoriais			
Hemoglobina, g/100mL	14,0 (±1,7)	14,1 (±1,4)	14,0 (±2,0)
Leucócitos, por mm ³	10525 (±2932)	10519 (±2519)	10530 (±3351)
Contagem de plaquetas, µL	223208 (±61633)	218500 (±58410)	227916 (±65608)
Volume Plaquetário Médio, fL	11 (10,3 - 11,6)	11,1 (10,4 - 11,7)	10,9 (10,3 - 11,6)
Creatinina, mg/dL	0,86 (0,78 - 1,00)	0,87 (0,79 - 1,00)	0,85 (0,75 - 1,00)
Ureia, mg/dL	33 (27 - 42)	32 (27 - 43)	35 (28 - 42)
Hemoglobina Glicada, %	5,8 (5,45 - 6,00)	5,80 (5,40 - 6,15)	5,75 (5,50 - 5,95)
Glicemia, mg/dL	105 (97 - 122)	118 (100 - 128)	102 (94 - 110)
Proteína C-reativa, mg/L	18,03 (5,08 - 38,18)	18,57 (4,69 - 46,34)	17,15 (5,33 - 31,90)
Interleucina-6 (unidade?)	4,42 (1,79 - 7,29)	4,24 (2,27 - 8,14)	4,47 (1,58 - 7,29)
Peptídeo Natriurético tipo B, pg/mL	128 (88 - 215)	170 (88 - 286)	118 (88 - 180)
Troponina, ng/mL	29,64 (10,55 - 50,00)	38,84 (14,47 - 50,00)	24,04 (8,56 - 46,91)
CKMB-massa, ng/mL	17,4 (4,4 - 58,9)	18,6 (3,3 - 108,6)	15,6 (5,9 - 41,9)
Colesterol Total, mg/dL	198,72 (±51,51)	207,91 (±55,45)	189,54 (±46,60)
LDL-colesterol, mg/dL	125,10 (±42,08)	131,16 (±41,44)	119,04 (±42,71)
HDL-colesterol, mg/dL	41,97 (±10,71)	42,54 (±12,60)	41,41 (±8,67)
Triglicerídeos, mg/dL	133 (90 - 185)	132 (92 - 185)	141 (90 - 191)
Multiplate, AUC	22,16 (±11,80)	18,16 (±9,72)*	26,16 (±12,52)*
Hiper-reatividade plaquetária (>46 AUC)	1 (1,2%)	0	1 (2,4%)

Os valores estão apresentados pela frequência absoluta (porcentagem), mediana (p25-p75) e média (±desvio padrão); como acima

*p = 0,017; †p = 0,018. Não houve diferenças estatisticamente significativas entre os demais grupos.

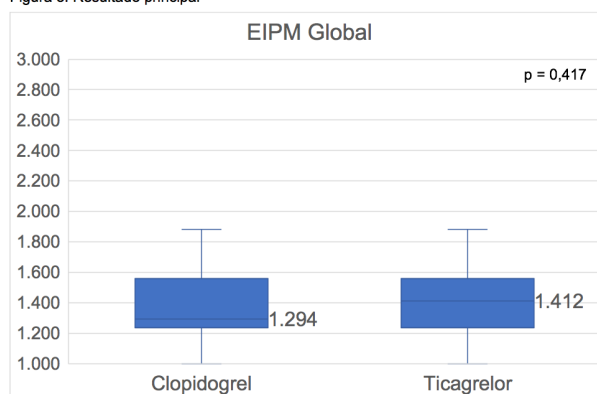
Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre dois grupos em relação às medicações utilizadas durante a internação, com exceção da ranitidina que foi menos utilizada no grupo ticagrelor (79,17%), em relação ao grupo clopidogrel (100%) ($p=0,018$). Em relação aos dados laboratoriais obtidos, todos se mostraram semelhantes entre os grupos, com exceção (conforme esperado) da agregabilidade plaquetária avaliada pelo Multiplate®, significativamente inferior no grupo ticagrelor (18,16 AUC), em relação ao grupo clopidogrel (26,16 AUC, $p=0,017$). Conforme esperado, o grupo ticagrelor não apresentou pacientes com hiper-reatividade plaquetária (>46 AUC); no entanto, contrário às nossas expectativas no grupo clopidogrel apenas 1 paciente (2,4%) apresentou hiper-reatividade plaquetária, muito aquém do observado em estudos prévios.

4.2. Objetivos primário e secundários

4.2.1. Objetivo primário

Os resultados do objetivo primário do estudo, avaliação da MC obtido pela EIPM Global, estão detalhados na figura 3, não se notando diferenças significativas entre os grupos em relação a esse parâmetro (1,412 no grupo ticagrelor e 1,294 no grupo clopidogrel ($p=0,417$). Como houve diferença significativa entre os grupos no que se refere à utilização da ranitidina, os resultados acima foram ajustados para essa variável, com confirmação de ausência de diferenças significativas entre os grupos ($p=0,685$).

Figura 3: Resultado principal



EIPM: Escore indexado de perfusão miocárdica
Os valores estão apresentados pela mediana (p25-p75);
Não houve diferença estatística significativa entre os grupos.

4.2.2. Objetivos secundários pré-especificados I – Análises de microcirculação coronária e contratilidade do ventrículo esquerdo à ecocardiografia

Os resultados dos objetivos secundários pré-especificadas do estudo em relação à MC e contratilidade à ecocardiografia estão detalhados na tabela 2. Como se nota, a avaliação da microcirculação apenas dos segmentos relacionados à artéria culpada, obtida pelo EIPM Regional também não apresentou diferenças significativas entre os grupos (1,726 vs 1,587, respectivamente, nos grupos ticagrelor e clopidogrel - $p=0,243$). Na mesma direção, a avaliação da contratilidade do ventrículo esquerdo obtida pelo EICM Global foi semelhante entre os grupos (1,647 e 1,471, respectivamente, $p=0,124$). A avaliação da contratilidade apenas dos segmentos relacionados à artéria culpada, obtida pelo EICM Regional, também foi semelhante entre os grupos (2,171 vs 1,714, respectivamente, $p=0,062$). Finalmente a avaliação da área infartada (vermelho) tampouco mostrou diferenças significativas entre os grupos (22,9% da área do ventrículo esquerdo no grupo ticagrelor, 21,0% no grupo clopidogrel, $p=0,152$), bem como a avaliação da área infartada (amarelo) não mostrou diferenças significativas entre os grupos (10,1% da área do ventrículo esquerdo no grupo ticagrelor, 15,6% no grupo clopidogrel, $p=0,059$).

	Ticagrelor (n=24)	Clopidogrel (n=24)	valor de p
EIPM Regional	1,726 (1,548 - 1,905)	1,587 (1,421 - 1,752)	0,243
EICM Global	1,647 (1,353 - 2,000)	1,471 (1,294 - 1,676)	0,124
EICM Regional	2,171 (1,642 - 2,585)	1,714 (1,364 - 2,286)	0,062
Análise da área de infarto (vermelho), %	22,9 (18,7 - 31,4)	21,0 (15 - 24,2)	0,152
Análise da área de infarto (amarelo), %	10,1 (5,8 - 15,6)	15,6 (10,8 - 17,9)	0,059
Análise da área de infarto (verde), %	66,3 (58,4 - 70)	67,2 (60,7 - 70,6)	0,609
Presença de "no-reflow", n (%)	10 (41,67%)	7 (29,17%)	0,365

EIPM: Escore indexado de perfusão miocárdica. EICM: Escore indexado de contratilidade miocárdica;
Os valores estão apresentados pela frequência absoluta (porcentagem) e mediana (p25-p75);

4.2.3. Objetivos secundários pré-especificados II - Remodelamento ventricular esquerdo à ecocardiografia

Os resultados das análises secundárias pré-especificadas em relação ao RVE à ecocardiografia estão detalhados na tabela 3. Houve presença de RVE

(definido por aumento de pelo menos 20% do VDF entre o ecocardiograma basal e aquele realizado após 90 dias) em 2 pacientes no grupo ticagrelor e outros 2 pacientes no grupo clopidogrel. A ECM na fase aguda apresentou valores semelhantes entre os grupos em relação à FEVE, VSF e VDF ($p=0,427$; $p=0,096$ e $p=0,303$, respectivamente). No ecocardiograma obtido após 90 dias, observou-se que a FEVE global foi de 48% no grupo ticagrelor e 57% (53 – 60) no grupo clopidogrel ($p=0,018$); na mesma direção, o delta da FEVE global mostrou ganho de 3,4% no grupo ticagrelor e de 3,4% no grupo clopidogrel ($p=0,020$). Não foram notadas diferenças significativas entre os grupos no que se refere às análises dos volumes sistólico ou diastólico, apesar de um aumento importante no VSF observado no grupo ticagrelor, em relação ao clopidogrel, observado já no primeiro ecocardiograma (60,5 vs. 47, $p=0,096$).

Tabela 3: Resultados das análises secundárias pré-especificadas - Remodelamento ventricular esquerdo ao ecocardiograma

	Ticagrelor (n=24)	Clopidogrel (n=24)	valor de p
RVE em 90 dias, n (%)	2 (9,52%) (n=21)	2 (9,52%) (n=21)	1,000
FEVE agudo, %	48,5 (42,5 - 53)	48,5 (43,5 - 57)	0,427
VSF agudo,	60,5 (49,5 - 69)	47 (36,5 - 73)	0,096
VDF agudo,	119,1 ($\pm 26,1$)	110,5 ($\pm 30,6$)	0,303
FEVE 90 dias, %	48 (42 - 57) (n=21)	57 (53 - 60) (n=21)	0,018*
VSF 90 dias,	53 (45 - 74) (n=21)	40 (38 - 58) (n=21)	0,070
VDF 90 dias,	112,9 ($\pm 31,4$) (n=21)	107 (± 31) (n=21)	0,540
Δ FEVE, %	3,4 (-4,8 - 14,6) (n=21)	12,5 (5,3 - 20,4) (n=21)	0,020†
Δ VSF, %	-8,6 (-21,4 - 11,8) (n=21)	-7,3 (-22,7 - 9,5) (n=21)	0,734
Δ VDF, %	-1,3 (-25,7 - 9,3) (n=21)	-1 (-20,8 - 14,8) (n=21)	0,562

RVE: Remodelamento de ventrículo esquerdo; EIPM: Escore indexado de perfusão miocárdica; FEVE: Fração de ejeção do ventrículo esquerdo; VSF: Volume sistólico final; VDF: Volume diastólico final;
 A definição quanto à presença de RVE foi estipulada como um aumento de 20% no VDF entre o a Ecocardiografia da fase agda e a de 90 dias;
 Os valores estão apresentados pela mediana (p25-p75) e média (\pm desvio padrão);

4.2.4. Objetivos secundários pré-especificados III – Avaliação da MC em subgrupos pré-especificados.

Os resultados das análises secundárias dos diferentes subgrupos pré-especificados estão detalhados na tabela 4. A avaliação do EIPM Global foi semelhante nos dois grupos quanto a utilização de Clopidogrel ou não, previamente à randomização para o estudo TREAT ($p=0,572$ e $p=0,599$, respectivamente). O mesmo foi observado em pacientes que tiveram o tempo de trombólise ≤ 180 minutos ou >180 minutos ($p=0,384$ e $p=0,682$). No que diz respeito à presença ou não de RVE ao final de 90 dias após o início dos sintomas,

também foram observadas diferenças significativas entre os grupos ticagrelor e clopidogrel ($p=0,438$ e $p=0,422$). A agregabilidade plaquetária mediana $\leq 22,16AUC$ (mediana) ou maior que a mediana da população deste estudo também não afetou a avaliação da MC e não mostrou diferença entre os grupos ($p=0,387$ e $p=0,511$). A avaliação da MC também não mostrou diferença entre os grupos, em pacientes com infarto anterior ou não-anterior ($p=0,216$ e $p=0,815$), tampouco em pacientes que tiveram tratamento medicamentoso exclusivo ou ICP ($p=0,698$ e $p=0,583$).

Tabela 4: Resultados das análises secundárias - subgrupos pré-especificados

	Ticagrelor (n=24)	Clopidogrel (n=24)	valor de p
EIPM Global em quem usou Clopidogrel antes da randomização no estudo TREAT	1,294 (1,176 - 1,471) (n=13)	1,294 (1,176 - 1,353) (n=13)	0,572
EIPM Global em quem não usou Clopidogrel antes da randomização no estudo TREAT	1,412 (1,353 - 1,588) (n=11)	1,353 (1,235 - 1,588) (n=11)	0,599
		p de interação	0,594
EIPM Global em pacientes com Tempo de trombolise \leq mediana (180 minutos)	1,412 (1,294 - 1,588) (n=10)	1,294 (1,235 - 1,529) (n=16)	0,384
EIPM Global em pacientes com Tempo de trombolise $>$ mediana (180 minutos)	1,412 (1,176 - 1,471) (n=14)	1,294 (1,205 - 1,470) (n=8)	0,682
		p de interação	0,937
EIPM Global com RVE	1,559 (1,412 - 1,706) (n=2)	1,735 (1,588 - 1,882) (n=2)	0,438
EIPM Global sem RVE	1,412 (1,176 - 1,471) (n=19)	1,294 (1,235 - 1,353) (n=19)	0,422
		p de interação	0,330
EIPM Global com agregabilidade plaquetária \leq mediana (22,16AUC)	1,412 (1,235 - 1,625) (n = 9)	1,294 (1,235 - 1,353) (n=15)	0,387
EIPM Global com agregabilidade plaquetária $>$ mediana (22,16AUC)	1,412 (1,353 - 1,471) (n = 15)	1,294 (1,235 - 1,647) (n=9)	0,511
		p de interação	0,506
EIPM Global em pacientes com IAM anterior	1,588 (1,294 - 1,706) (n=9)	1,294 (1,235 - 1,588) (n=13)	0,216
EIPM Global em pacientes com IAM não-anterior	1,412 (1,176 - 1,471) (n=15)	1,294 (1,235 - 1,471) (n=11)	0,815
		p de interação	0,442
EIPM Global em pacientes com tratamento clínico exclusivo	1,117 (1,000 - 1,235) (n=2)	1,176 (1,176 - 1,235) (n=5)	0,698
EIPM Global em pacientes com ICP da a. culpada	1,412 (1,294 - 1,588) (n=22)	1,294 (1,235 - 1,588) (n=19)	0,583
		p de interação	0,602

EIPM: Escore indexado de perfusão miocárdica. EICM: Escore indexado de contratilidade miocárdica. IAM: Infarto Agudo do Miocárdio. ICP: Intervenção coronária percutânea; ECM: Ecocardiografia com contraste do miocárdio. IBP: Inibidor de bomba de próton; Os valores estão apresentados pela mediana (p25-p75);

4.2.5. Objetivos secundários pré-especificados IV – Subgrupos pré-especificados e a influência de medicamentos na microcirculação

Os resultados das análises secundárias pré-especificadas quanto à influência de medicamentos na microcirculação estão detalhados na continuação da tabela 4. No subgrupo de pts que utilizaram morfina a comparação entre ticagrelor e clopidogrel mostrou valores semelhantes EIPM Global ($p=0,520$); já em pacientes que não usaram morfina, o grupo clopidogrel foi superior ao ticagrelor ($p=0,045$). É importante ressaltar que o uso de morfina não alterou os resultados obtidos para ticagrelor, ao contrário do que ocorreu no grupo clopidogrel. Já em relação ao uso de IBP durante a internação, novamente

nota-se diferença em favor do grupo clopidogrel (apenas 4 pacientes) em relação ao grupo ticagrelor (6 pacientes) ($p=0,025$). Em pacientes que não fizeram uso de IBP, o resultado manteve-se neutro ($p=0,918$). O uso de ranitidina durante a internação também não apresentou influência sobre o EIPM Global ($p=0,659$).

Tabela 4: Resultados das análises secundárias - subgrupos pré-especificados (cont.) - Influência de medicamentos na microcirculação

	Ticagrelor (n=24)	Clopidogrel (n=24)	valor de p
EIPM Global em pacientes que usaram morfina antes da ECM	1,411 (1,176 - 1,625) (n=6)	1,588 (1,235 - 1,647) (n= 7)	0,520
EIPM Global em pacientes que não usaram morfina antes da ECM	1,412 (1,294 - 1,471) (n=18)	1,294 (1,176 - 1,353) (n=17)	0,045*
		p de interação	0,209
EIPM Global em pacientes que usaram IBP antes da ECM	1,412 (1,412 - 1,824) (n=6)	1,264 (1,205 - 1,323) (n=4)	0,025†
EIPM Global em pacientes que não usaram IBP antes da ECM	1,382 (1,176 - 1,471) (n=18)	1,294 (1,235 - 1,588) (n=20)	0,918
		p de interação	0,128
EIPM Global em pacientes que usaram ranitidina antes da ECM	1,412 (1,176 - 1,588) (n=19)	1,294 (1,235 - 1,529) (n=24)	0,659

EIPM: Escore indexado de perfusão miocárdica. ECM: Ecocardiografia com contraste do miocárdio. IBP: Inibidor de bomba de próton; Os valores estão apresentados pela mediana (p25-p75);

Discussão

5. Discussão

Neste estudo que comparou o efeito do ticagrelor versus clopidogrel na microcirculação coronária em pacientes com infarto agudo do miocárdio tratados com fibrinolítico, oriundos do estudo TREAT(39) (estudo randomizado, multicêntrico e “*open label*”), por meio da Ecocardiografia contrastada do miocárdio, resultados semelhante na perfusão de microcirculação entre os dois grupos foram observados. Há de se ressaltar que a despeito do estudo TREAT randomizar pacientes de forma aberta, nosso estudo teve o cuidado de escolher avaliador experiente, que fez as análises da MC de forma cega. Outros achados do presente estudo reforçaram este resultado neutro, tal qual a avaliação da MC apenas nos segmentos do ventrículo esquerdo relacionados à artéria culpada, ou a avaliação da MC obtida por meio da análise da área de infarto, que também se mostraram estatisticamente semelhantes entre os dois grupos.

Em estudo recente, *Park et al* também compararam o efeito do ticagrelor e do clopidogrel na MC em pacientes com diferentes formas de síndrome coronária aguda submetidos à intervenção coronária percutânea, e os resultados obtidos na fase inicial foram de encontro ao presente estudo, com semelhante resposta dos fármacos sobre a MC ($p=0,54$). A análise da MC foi realizada de forma invasiva (*IMR – Index of microcirculatory resistance*), imediatamente em seguida ao término do implante do stent. Por outro lado, este estudo também avaliou a MC após 6 meses (objetivo principal do estudo) do início dos sintomas, e nessa avaliação tardia o efeito do ticagrelor sobre a MC foi superior ao do clopidogrel ($p<0,01$). Várias diferenças metodológicas podem explicar as diferenças entre os resultados obtidos nos dois estudos: diferentemente do nosso estudo, *Park et al* avaliaram a MC em pacientes submetidos à ICP e não à fibrinólise, em diferentes tipos de SCA (apenas 30% dos pacientes em cada grupo tiveram diagnóstico de IAMCSST). Adicionalmente, no presente estudo foram excluídos pacientes com infarto prévio na mesma parede do infarto atual, ao contrario do estudo de *Park et al*. Talvez mais importante, o objetivo principal naquele estudo foi analisar a microcirculação entre os grupos após 6 meses de tratamento antiplaquetário, sendo a MC analisada apenas na fase aguda no presente estudo.(53) Saliente-se que no nosso estudo a análise pré-especificada de remodelamento ventricular esquerdo aos 90 dias não demonstrou diferenças

significativas em relação aos volumes de VE entre os grupos, com melhor fração de ejeção a favor do grupo clopidogrel às custas de uma melhor recuperação da função ventricular esquerda no grupo clopidogrel, que não foi observada no grupo ticagrelor.

A MC tem um importante papel na contratilidade do ventrículo esquerdo e no remodelamento de VE em pacientes com IAMCSST. Pacientes que apresentam algum grau de alteração de MC cursam com piora da contratilidade e maior RVE, conseqüentemente com maior mortalidade.(40,41) No que diz respeito à contratilidade dos segmentos do ventrículo esquerdo, nosso estudo também demonstrou semelhança entre os grupos, tanto na avaliação global dos segmentos ventriculares esquerdos, quanto na avaliação somente daqueles segmentos relacionados a artéria culpada pelo infarto. Como referido, os parâmetros de remodelamento ventricular esquerdo foram avaliados após 90 dias do início dos sintomas e não se demonstrou qualquer benefício do ticagrelor sobre o clopidogrel, o que reforça os resultados de microcirculação obtidos agudamente.

5.1. Características da população

O estudo TREAT incluiu pacientes com IAMSSST de baixo risco, o que se espelhou na população do presente estudo. Em relação à idade, o estudo TREAT excluiu pacientes com >75 anos, de tal sorte que a mediana de idade no presente estudo foi de 56 anos, abaixo do descrito em estudos prévios de pacientes com IAMCSST. Na mesma direção, a incidência de diabetes (22.9%) também foi abaixo do descrito previamente. (5–9) De qualquer modo, é pouco provável que as características da nossa população possam ter influenciado os resultados, já que os grupos eram bem pareados e no estudo PLATO o ticagrelor foi superior ao clopidogrel independentemente da presença de diabetes e em todas as faixas etárias abaixo de 65 anos.(37,54,55) Importante salientar que, conforme demonstrado em estudos prévios(33,34), o presente estudo também encontrou maior agregabilidade plaquetária no grupo ticagrelor, em relação ao clopidogrel.

5.2. Análises secundárias pré-especificadas

Diversas análises secundárias pré-especificadas foram realizadas com o intuito de compreender melhor as variáveis que poderiam ter alguma influência na avaliação da MC pelo EIPM Global. No estudo TREAT a incidência de pacientes que fizeram uso de clopidogrel antes da randomização para o estudo foi de 89,4%.⁽³⁹⁾ Entretanto, no nosso estudo essa incidência foi de 54,17%, idêntica nos dois grupos, e o uso prévio do medicamento não influenciou os resultados obtidos. A mediana de tempo entre o início dos sintomas e a realização da fibrinólise foi 40 minutos (20%) maior no grupo ticagrelor (200 vs. 160 minutos), e entendemos que isso poderia ter influenciado de forma importante os resultados, apesar da diferença não ter alcançado diferença significativa. Entretanto, a análise de pacientes submetidos à fibrinólise em até 180 minutos ou >180 minutos tampouco mostrou diferença significativa entre os grupos em relação ao objetivo principal de MC do estudo. Outras variáveis, como IAMCSST de parede anterior *versus* IAMCSST de parede não-anterior e pacientes que realizaram ou não ICP, também não mostraram qualquer influência sobre os resultados obtidos.

A análise da reatividade plaquetária teve papel de destaque no presente estudo. Sabe-se que as plaquetas têm papel importante no mecanismo fisiopatológico do IAMCSST, e há muito tempo vêm sendo estudadas em diferentes situações (mecanísticos, intervenções, etc) e populações. Entre os diversos mecanismos que justificam a superioridade do ticagrelor em relação ao clopidogrel (menor interação medicamentosa, maior biodisponibilidade do medicamento, ação da adenosina), destaca-se sua ação mais potente e previsível sobre a reatividade plaquetária.^(33–35) Na realidade, estudos prévios demonstram que aproximadamente 30% dos pacientes que fizeram uso de clopidogrel não alcançam resposta antiagregante plaquetária ideal, ao contrário do que ocorre com ticagrelor, em que não existe mais respondedores^(24,56–58). No presente estudo, ao contrário do demonstrado na literatura, apenas 1 paciente (2,4%) no grupo clopidogrel apresentou má resposta ao mesmo, o que deve ter influenciado importantemente os achados de ausência de diferenças significativas nos parâmetros de microcirculação estudados.

Em pacientes com diagnóstico de IAMCSST tratados com ICP o ticagrelor é superior ao clopidogrel, reduzindo a o risco relativo de óbito CV, (re)infarto e AVC em 16% ($p < 0,001$).⁽³⁷⁾ Já em pacientes com IAMCSST submetidos a tratamento fibrinolítico não há qualquer evidencia de superioridade do ticagrelor em relação ao clopidogrel.⁽³⁹⁾ Os fibrinolíticos pertencem a uma classe de medicamentos especializada em promover a lise da fibrina e a consequente dissolução do trombo. Esse efeito baseia-se na transformação do plasminogênio em plasmina, potente enzima proteolítica.^(59,60) Seu efeito sobre as plaquetas tem sido alvo de algumas publicações. *Diego et al* encontraram, em estudo com 41 pacientes com IAMCCST submetidos a tratamento fibrinolítico e dupla antiagregação plaquetária com AAS e clopidogrel, hiper-reatividade plaquetária, especialmente nas primeiras 24h, com progressiva queda da agregabilidade plaquetária nos dias subsequentes ($p = 0,001$).⁽⁶¹⁾ Por outro lado, *Dehghani et al* encontraram em pacientes com IAMCSST submetidos a estratégia fármaco-invasiva, que a troca do clopidogrel para ticagrelor diminui a hiper-reatividade plaquetaria destes pacientes nas primeiras 4h e nas 24h após a ICP ($p < 0,001$ e $p < 0,001$ respectivamente). Seu achado de hiper-reatividade plaquetária no grupo clopidogrel nas 24h após a ICP (até 48h após a fibrinólise) foi de 25%.⁽⁶²⁾ Por fim, *Alexopoulos et al* testaram em pacientes com hiper-reatividade plaquetária confirmada após o tratamento fibrinolítico do IAMCSST, o efeito antiagregante do ticagrelor e do clopidogrel em dose elevada (150mg) e encontraram resultados semelhantes, com superioridade do ticagrelor sobre o clopidogrel em relação à resposta antiagregante. Os pacientes do grupo clopidogrel apresentaram 15,4% de hiper-reatividade plaquetária no momento da alta hospitalar.⁽⁶³⁾ Portanto, o aumento da agregabilidade plaquetária com o uso do fibrinolítico, ainda que transitória, provavelmente também contribuiu para a ausência de diferenças entre os grupos ticagrelor e clopidogrel em relação à microcirculação analisada alguns dias após o uso do fármaco.

5.3. Limitações do estudo

Algumas limitações deste estudo devem ser levantadas. Primeiramente, a hiper-reatividade plaquetária do clopidogrel aquém da esperada pode ser considerado um importante fator para a não-superioridade do efeito do ticagrelor na MC. Em segundo lugar, o tempo de exposição ao efeito do ticagrelor, de 4,7 dias, pode ter sido insuficiente para que o medicamento apresentasse efeitos benéficos e diretos na MC. Por fim, o uso do fibrinolítico, seja pelo aumento da reatividade plaquetária agudamente, seja por outros mecanismos ainda não conhecidos, poderia ter afetado a microcirculação agudamente, de forma a negar eventual benefício do ticagrelor sobre a os parâmetros analisados alguns dias após sua utilização.

Conclusão

6. Conclusão

No primeiro estudo que comparou o efeito do ticagrelor versus clopidogrel na microcirculação coronária em pacientes com infarto agudo do miocárdio tratados com fibrinolítico, não foram observadas diferenças significativas entre os grupos. A presença muito aquém da esperada de pacientes mal respondedores ao clopidogrel na população do estudo provavelmente influenciou de maneira preponderante os resultados obtidos.

Referências bibliográficas

7. Referências bibliográficas

1. WHO | Disease burden and mortality estimates [Internet]. WHO. [citado 11 de julho de 2019]. Disponível em: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates/en/
2. FastStats [Internet]. 2019 [citado 11 de julho de 2019]. Disponível em: <https://www.cdc.gov/nchs/fastats/deaths.htm>
3. Fact sheets [Internet]. [citado 26 de julho de 2019]. Disponível em: <https://www.escardio.org/The-ESC/Press-Office/Fact-sheets>
4. DATASUS [Internet]. [citado 26 de julho de 2019]. Disponível em: <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0205&id=6937>
5. Nicolau JC, Franken M, Lotufo PA, Carvalho AC, Marin Neto JA, Lima FG, et al. Use of demonstrably effective therapies in the treatment of acute coronary syndromes: comparison between different brazilian regions. Analysis of the Brazilian Registry on Acute Coronary Syndromes (BRACE). *Arq Bras Cardiol.* 2012;98(4):282–9.
6. Morrow David A., Antman Elliott M., Charlesworth Andrew, Cairns Richard, Murphy Sabina A., de Lemos James A., et al. TIMI Risk Score for ST-Elevation Myocardial Infarction: A Convenient, Bedside, Clinical Score for Risk Assessment at Presentation. *Circulation.* 2000;102(17):2031–7.
7. Fox KAA, Dabbous OH, Goldberg RJ, Pieper KS, Eagle KA, Van de Werf F, et al. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *BMJ.* 2006;333(7578):1091.
8. Goodman SG, Nicolau JC, Requena G, Maguire A, Blankenberg S, Chen JY, et al. Longer-term oral antiplatelet use in stable post-myocardial infarction patients: Insights from the long Term risk, clinical management and healthcare Resource utilization of stable coronary artery disease (TIGRIS) observational study. *Int J Cardiol.* 2017;236:54–60.
9. ACCESS Investigators. Management of acute coronary syndromes in

developing countries: acute coronary events—a multinational survey of current management strategies. *Am Heart J*. 2011;162(5):852-859.e22.

10. Sugiyama T, Hasegawa K, Kobayashi Y, Takahashi O, Fukui T, Tsugawa Y. Differential time trends of outcomes and costs of care for acute myocardial infarction hospitalizations by ST elevation and type of intervention in the United States, 2001-2011. *J Am Heart Assoc*. 2015;4(3):e001445.

11. McManus DD, Gore J, Yarzebski J, Spencer F, Lessard D, Goldberg RJ. Recent trends in the incidence, treatment, and outcomes of patients with STEMI and NSTEMI. *Am J Med*. 2011;124(1):40–7.

12. Randomised Trial of Intravenous Streptokinase, Oral Aspirin, Both, or Neither Among 17 187 Cases of Suspected Acute Myocardial Infarction: Isis-2. *Lancet*. 1988;332(8607):349–60.

13. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy--I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. Antiplatelet Trialists' Collaboration. *BMJ*. 1994;308(6921):81–106.

14. Fuster V, Sweeny JM. Aspirin: A Historical and Contemporary Therapeutic Overview. *Circulation*. 2011;123(7):768–78.

15. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2017;39(2):119–77.

16. 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. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(4):e78–140.

17. Piegas L, Timerman A, Feitosa G, Nicolau J, Mattos L, Andrade M, et al. V Diretriz Da Sociedade Brasileira De Cardiologia Sobre Tratamento Do Infarto Agudo Do Miocárdio Com Supradesnível Do Segmento St. *Arq Bras Cardiol* [Internet]. 2015 [citado 11 de julho de 2019];105(2). Disponível em: <http://www.gnresearch.org/doi/10.5935/abc.20150107>

18. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK, et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med*. 2001;345(7):494–502.
19. Sabatine MS, López-Sendón JL, Cools F, Braunwald E. Addition of Clopidogrel to Aspirin and Fibrinolytic Therapy for Myocardial Infarction with ST-Segment Elevation. *N Engl J Med*. 2005;352:1179–89.
20. Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, Xie JX, Pan HC, Peto R, et al. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 2005;366(9497):1607–21.
21. Nicolau JC, Bhatt DL, Roe MT, Lokhnygina Y, Neely B, Corbalán R, et al. Concomitant proton-pump inhibitor use, platelet activity, and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes treated with prasugrel versus clopidogrel and managed without revascularization: insights from the Targeted Platelet Inhibition to Clarify the Optimal Strategy to Medically Manage Acute Coronary Syndromes trial. *Am Heart J*. 2015;170(4):683-694.e3.
22. Furtado RH de M, Giugliano RP, Strunz CMC, Filho CC, Ramires JAF, Filho RK, et al. Drug Interaction Between Clopidogrel and Ranitidine or Omeprazole in Stable Coronary Artery Disease: A Double-Blind, Double Dummy, Randomized Study. *Am J Cardiovasc Drugs Drugs Devices Interv*. 2016;16(4):275–84.
23. Gurbel PA, Bliden KP. Durability of platelet inhibition by clopidogrel. *Am J Cardiol*. 2003;91(9):1123–5.
24. Gurbel PA, Bliden KP, Samara W, Yoho JA, Hayes K, Fissaha MZ, et al. Clopidogrel effect on platelet reactivity in patients with stent thrombosis: results of the CREST Study. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(10):1827–32.
25. Serebruany VL, Steinhubl SR, Berger PB, Malinin AI, Bhatt DL, Topol EJ. Variability in platelet responsiveness to clopidogrel among 544 individuals. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(2):246–51.
26. Matetzky S, Shenkman B, Guetta V, Shechter M, Beinart R, Bienart R, et al. Clopidogrel resistance is associated with increased risk of recurrent

atherothrombotic events in patients with acute myocardial infarction. *Circulation*. 2004;109(25):3171–5.

27. Brandt JT, Payne CD, Wiviott SD, Weerakkody G, Farid NA, Small DS, et al. A comparison of prasugrel and clopidogrel loading doses on platelet function: magnitude of platelet inhibition is related to active metabolite formation. *Am Heart J*. 2007;153(1):66.e9-16.

28. Niitsu Y, Jakubowski JA, Sugidachi A, Asai F. Pharmacology of CS-747 (prasugrel, LY640315), a novel, potent antiplatelet agent with in vivo P2Y₁₂ receptor antagonist activity. *Semin Thromb Hemost*. 2005;31(2):184–94.

29. Jernberg T, Payne CD, Winters KJ, Darstein C, Brandt JT, Jakubowski JA, et al. Prasugrel achieves greater inhibition of platelet aggregation and a lower rate of non-responders compared with clopidogrel in aspirin-treated patients with stable coronary artery disease. *Eur Heart J*. 2006;27(10):1166–73.

30. Wiviott SD, Trenk D, Frelinger AL, O'Donoghue M, Neumann F-J, Michelson AD, et al. Prasugrel Compared With High Loading- and Maintenance-Dose Clopidogrel in Patients With Planned Percutaneous Coronary Intervention: The Prasugrel in Comparison to Clopidogrel for Inhibition of Platelet Activation and Aggregation–Thrombolysis in Myocardial Infarction 44 Trial. *Circulation*. 2007;116(25):2923–32.

31. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2007;357(20):2001–15.

32. Montalescot G, Wiviott SD, Braunwald E, Murphy SA, Gibson CM, McCabe CH, et al. Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double-blind, randomised controlled trial. *The Lancet*. 2009;373(9665):723–31.

33. 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.

34. Storey RF, Husted S, Harrington RA, Heptinstall S, Wilcox RG, Peters G, et al. Inhibition of platelet aggregation by AZD6140, a reversible oral P2Y₁₂ receptor antagonist, compared with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(19):1852–6.

35. 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.

36. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, et al. Ticagrelor versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. 2009;361(11):1045–57.

37. Steg PG, James S, Harrington RA, Ardissino D, Becker RC, Cannon CP, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with ST-elevation acute coronary syndromes intended for reperfusion with primary percutaneous coronary intervention: A Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial subgroup analysis. *Circulation*. 2010;122(21):2131–41.

38. Berwanger O, Nicolau JC, Carvalho AC, Jiang L, Goodman SG, Nicholls SJ, et al. Ticagrelor vs Clopidogrel After Fibrinolytic Therapy in Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol*. 2018;3(5):391–9.

39. Berwanger O, Lopes RD, Moia DDF, Fonseca FA, Jiang L, Goodman SG, et al. Ticagrelor Versus Clopidogrel in Patients With STEMI Treated With Fibrinolysis: TREAT Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(22):2819–28.

40. Nicolau JC, Maia LN, Vítola João, Vaz VD, Machado MN, Godoy MF, et al. ST-segment resolution and late (6-month) left ventricular remodeling after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2003;91(4):451–3.

41. de Lemos JA, Antman EM, Giugliano RP, McCabe CH, Murphy SA, Van de Werf F, et al. ST-segment resolution and infarct-related artery patency and flow after thrombolytic therapy. *Am J Cardiol*. 2000;85(3):299–304.

42. Porter TR, Li S, Oster R, Deligonul U. The clinical implications of no reflow demonstrated with intravenous perfluorocarbon containing microbubbles following restoration of Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) 3 flow in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 1998;82(10):1173–7.
43. Main ML, Magalski A, Chee NK, Coen MM, Skolnick DG, Good TH. Full-motion pulse inversion power Doppler contrast echocardiography differentiates stunning from necrosis and predicts recovery of left ventricular function after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2001;38(5):1390–4.
44. Caldas MA, Tsutsui JM, Kowatsch I, Andrade JL, Nicolau JC, Ramires JF, et al. Value of myocardial contrast echocardiography for predicting left ventricular remodeling and segmental functional recovery after anterior wall acute myocardial infarction. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr.* 2004;17(9):923–32.
45. Vogel R, Indermühle A, Reinhardt J, Meier P, Siegrist PT, Namdar M, et al. The quantification of absolute myocardial perfusion in humans by contrast echocardiography: algorithm and validation. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45(5):754–62.
46. Cattaneo M, Schulz R, Nylander S. Adenosine-mediated effects of ticagrelor: evidence and potential clinical relevance. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(23):2503–9.
47. Layland J, Carrick D, Lee M, Oldroyd K, Berry C. Adenosine: physiology, pharmacology, and clinical applications. *JACC Cardiovasc Interv.* 2014;7(6):581–91.
48. Multiplate® analyzer [Internet]. [citado 25 de julho de 2019]. Disponível em: <https://diagnostics.roche.com/global/en/products/instruments/multiplate-6-analyzer.html#productInfo>
49. Berwanger O, Nicolau JC, Carvalho AC, Jiang L, Goodman S, Nicholls SJ, et al. Ticagrelor versus clopidogrel after fibrinolytic therapy in patients with ST-elevation myocardial infarction: Rationale and design of the ticagrelor in patients with ST elevation myocardial infarction treated with thrombolysis (TREAT) trial. *Am Heart J.* 2018;202:89–96.

-
50. Schulz KF, Altman DG, Moher D, for the CONSORT Group. CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ*. 2010;340:c332–c332.
51. Yu EHC, Skyba DM, Leong-Poi H, Sloggett C, Jamorski M, Garg R, et al. Incremental value of parametric quantitative assessment of myocardial perfusion by triggered Low-Power myocardial contrast echocardiography. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(10):1807–13.
52. Trindade MLZH, Caldas MA, Tsutsui JM, Rosario MA, Rochitte CE, Nicolau JC, et al. Determination of size and transmural extent of acute myocardial infarction by real-time myocardial perfusion echocardiography: a comparison with magnetic resonance imaging. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr*. 2007;20(2):126–35.
53. Park K, Cho Y-R, Park J-S, Park T-H, Kim M-H, Kim Y-D. Comparison of the Effects of Ticagrelor and Clopidogrel on Microvascular Dysfunction in Patients With Acute Coronary Syndrome Using Invasive Physiologic Indices. *Circ Cardiovasc Interv*. 2019;12(10):e008105.
54. Husted S, James S, Becker RC, Horrow J, Katus H, Storey RF, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in elderly patients with acute coronary syndromes: a substudy from the prospective randomized PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2012;5(5):680–8.
55. James S, Angiolillo DJ, Cornel JH, Erlinge D, Husted S, Kontny F, et al. Ticagrelor vs. clopidogrel in patients with acute coronary syndromes and diabetes: a substudy from the PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Eur Heart J*. 2010;31(24):3006–16.
56. 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 JTH*. 2010;8(5):923–33.
57. 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.

58. Snoep JD, Hovens MMC, Eikenboom JCJ, van der Bom JG, Jukema JW, Huisman MV. Clopidogrel nonresponsiveness in patients undergoing percutaneous coronary intervention with stenting: a systematic review and meta-analysis. *Am Heart J.* 2007;154(2):221–31.

59. Chapin JC, Hajjar KA. Fibrinolysis and the control of blood coagulation. *Blood Rev.* 2015;29(1):17–24.

60. Longstaff C, Kolev K. Basic mechanisms and regulation of fibrinolysis. *J Thromb Haemost JTH.* 2015;13 Suppl 1:S98-105.

61. Diego A, de Prado AP, Cuellas C, de Miguel A, Samaniego B, Alonso-Rodríguez D, et al. P2Y12 platelet reactivity after thrombolytic therapy for ST-segment elevation myocardial infarction. *Thromb Res.* 2012;130(3):e31-36.

62. Dehghani P, Lavoie A, Lavi S, Crawford JJ, Harenberg S, Zimmermann RH, et al. Effects of ticagrelor versus clopidogrel on platelet function in fibrinolytic-treated STEMI patients undergoing early PCI. *Am Heart J.* 2017;192:105–12.

63. Alexopoulos D, Perperis A, Koniari I, Karvounis H, Patsilidakos S, Ziakas A, et al. Ticagrelor versus high dose clopidogrel in ST-segment elevation myocardial infarction patients with high platelet reactivity post fibrinolysis. *J Thromb Thrombolysis.* 2015;40(3):261–7.

Apêndice

8. Apêndice

8.1. Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE)

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

DADOS DA PESQUISA

Título da pesquisa: Efeito do ticagrelor e do clopidogrel sobre a microcirculação coronária em pacientes com infarto agudo do miocárdio.

Pesquisador principal: Prof Dr José Carlos Nicolau

Pesquisador executante: Dr Marco Antonio Scanavini Filho

Departamento/Instituto: Unidade clinica de coronariopatias agudas UCCA –
Instituto do Coração – InCor/HC-FMUSP

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO (OU ETIQUETA INSTITUCIONAL DE IDENTIFICAÇÃO) DO PARTICIPANTE DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1.
NOME:

DOCUMENTO DE IDENTIDADE No : SEXO : .M F

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO:.....

No APTO:

BAIRRO:

CIDADE CEP:.....

TELEFONE: DDD (.....)

2. REPRESENTANTE

LEGAL:

DOCUMENTO DE IDENTIDADE No : SEXO : .M F

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO:.....

No APTO:

BAIRRO:

CIDADE

CEP:..... TELEFONE: DDD

(.....)

Informações aos Participantes

O (a) Senhor (a) está sendo convidado a participar de um estudo. Antes de concordar em participar, é importante que entenda os objetivos deste estudo e esclareça todas as suas dúvidas. Caso aceite participar deste estudo, será necessário que o (a) Sr (a) e o pesquisador assinem duas vias deste documento, em todas as páginas. Nas primeiras páginas, a assinatura pode ser abreviada (rubrica). Uma via assinada deste termo será entregue a (o) Sr (a) e a outra ficará arquivada com o pesquisador.

Quais os objetivos deste estudo?

O infarto do miocárdio (ataque cardíaco) é causado na maior parte dos casos por coágulos que entopem uma das artérias que levam sangue ao coração (coronárias). Por isso, para o tratamento dessa doença, são utilizados remédios que bloqueiam a formação desses coágulos. Entretanto, mesmo quando se consegue restaurar o fluxo adequado das coronárias, é muito comum que pequenos vasos (microcirculação) que atuam dentro do músculo cardíaco, ainda fiquem comprometidos, com claras implicações sobre a irrigação cardíaca. Evidências prévias sugerem que o clopidogrel pode ser útil no tratamento do problema. O objetivo principal da presente pesquisa é comparar o efeito do clopidogrel com o ticagrelor em relação à ação desses medicamentos sobre a microcirculação, que será avaliada por um exame especial chamado ecocardiograma contrastado com microbolhas.

Qual é o número de participantes no estudo e qual é a duração de minha participação?

Serão incluídos 48 pacientes, submetidos a uma avaliação inicial logo após a realização do cateterismo cardíaco e outra 90 dias após o infarto agudo. Portanto, sua participação no estudo vai durar 90 dias, com apenas uma visita ao InCor após sua hospitalização para a realização do ecocardiograma.

Quais são os tratamentos do estudo?

O presente estudo não estará testando nenhum medicamento específico além daqueles que o (a) Sr(a) já vem fazendo uso. A presente pesquisa se propõe apenas a entender melhor a ação do clopidogrel e do ticagrelor; como é do seu conhecimento, o (a) Sr (a) está fazendo uso de um desses medicamentos, por conta da sua participação no estudo TREAT.

Quais são os procedimentos do estudo?

O (a) Sr (a) realizará a Ecocardiografia com contraste injetado em veia periférica, ou seja, punção venosa feita em um dos braços, e realizará nova Ecocardiografia 90 dias após o infarto agudo, desta vez sem o contraste. Além disto, será submetido (a) a uma punção venosa em veia periférica para coleta de sangue. Alguns dos testes sanguíneos que fazem parte do presente estudo já são coletados de rotina em pacientes com infarto do miocárdio que serão submetidos a cateterismo cardíaco. São eles: hemograma, coagulograma, TGP, TGO, proteína C-reativa, creatinina uréia, colesterol e frações, hemoglobina glicada e glicemia. Especificamente para esta pesquisa, será coletado adicionalmente 10ml de sangue para dosagem de agregabilidade plaquetária, adenosina e interleucina-6.

Quais são as minhas responsabilidades?

O (a) Senhor (a) deverá realizar o exame proposto de ecocardiografia com contraste e deverá retornar ao Instituto do Coração (InCor – HCFMUSP) 90 dias após para realizar novo exame de ecocardiografia, desta vez sem o contraste.

Quais são os possíveis riscos de participar neste estudo?

Os riscos envolvidos estão relacionados apenas com a ecocardiografia com contraste e são eles: reação alérgica discreta na pele e reação alérgica no local de punção venosa no braço, onde será infundido o contraste. O contraste usado será à base de microbolhas e não à base de iodo.

Quais são os possíveis benefícios de participar neste estudo?

Você não terá nenhum benefício direto por participar neste estudo. Entretanto, um melhor conhecimento quanto aos mecanismos de ação dos medicamentos testados poderá ajudar no desenvolvimento de novas propostas, que poderão fazer o tratamento do infarto mais eficaz.

E se eu não quiser participar do estudo, há outras opções?

Todos os pacientes que se dispuserem a participar do estudo devem se submeter aos exames propostos.

Sua participação neste estudo é voluntária e o (a) senhor (a) poderá recusar-se a participar ou retirar-se do estudo a qualquer momento sem punições ou prejuízo ao seu atendimento neste hospital. O seu cuidado neste hospital é de responsabilidade do seu médico assistente, independente da sua participação no estudo.

Serei compensado por danos relacionados ao estudo?

Será dado tratamento médico necessário, caso ocorra eventuais danos, mencionados ou não neste termo, decorrentes do estudo.

Serei pago ou reembolsado para participar deste estudo?

Não, o(a) senhor(a) não será pago(a) por sua participação neste estudo.

Serei reembolsado por algum custo decorrente de minha participação?

Como sua participação no estudo não envolve nenhum custo, não há reembolso ou qualquer tipo de recompensa financeira.

Quem terá acesso aos meus registros médicos? Minhas informações são confidenciais?

A equipe diretamente envolvida no estudo terá acesso ao seu prontuário. Toda a informação obtida na presente pesquisa será mantida em sigilo; em nenhum momento seu nome ou qualquer informação sobre a sua saúde será fornecida para qualquer pessoa que não seja da equipe do estudo. As informações serão confidenciais e utilizadas somente para fins desta pesquisa. Os resultados do estudo serão divulgados, para fins científicos, sem a identificação de nenhum dado que revele a identidade dos participantes.

Contato em caso de dúvidas ou emergência

Este estudo foi aprovado pelo **Comitê de Ética em Pesquisa (CEP)**. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o **Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel.: (11) 2661-7585, (11) 2661-1548, (11) 2661-1549; e-mail**

A equipe do estudo está à disposição para prestar quaisquer esclarecimentos antes, durante e após o estudo:

Pesquisador responsável: Prof. Dr. José Carlos Nicolau - Rua Dr. Enéas Carvalho de Aguiar, nº 44 – Instituto do Coração (InCor – HCFMUSP) Sala 12 do 2 andar – Bloco 2. Telefone de contato: (11) 26615058 ou (11) 26615195.

Pesquisador executante: Dr. Marco Antonio Scanavini Filho Rua Dr. Enéas Carvalho de Aguiar, nº 44 – Instituto do Coração (InCor – HCFMUSP) Sala 12 do 2 andar – Bloco 2. Telefone de contato: (11) 26615058 ou (11) 26615195.

Serão fornecidas ao (à) Sr (a) quaisquer informações que forem descobertas durante o estudo que possam influenciar sua decisão de continuar participando ou não deste estudo.

Declaração de consentimento

Fui informado (a) dos objetivos da pesquisa de forma clara e detalhada, e pude fazer perguntas. Também me foi garantido pelo pesquisador sigilo que assegure a privacidade dos dados obtidos na pesquisa. Estou ciente de todos os procedimentos que serão realizados e dos possíveis riscos e benefícios e, em caso de qualquer dúvida, poderei entrar em contato com a equipe do estudo. Ao assinar este termo de consentimento autorizo o acesso da equipe do estudo aos meus registros médicos e não estarei abrindo mão de meus direitos legais, nem ao direito de indenização. Recebi uma via assinada deste documento. Discuti as informações acima com o pesquisador responsável (Prof Dr Jose Carlos Nicolau) ou pesquisador executante (Dr Marco Antonio Scanavini Filho) sobre minha decisão de participar neste estudo.

_____	____/____/____	_____
Nome por extenso do Participante	Data	Assinatura
_____	____/____/____	_____
Nome por extenso da pessoa que obteve o consentimento	Data	Assinatura