

**REMO HOLANDA DE MENDONÇA FURTADO**

**Comparação entre a ranitidina e o omeprazol em relação a possíveis interações medicamentosas com o clopidogrel em pacientes portadores de doença arterial coronária estável**

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**

**2015**

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**

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

©reprodução autorizada pelo autor

Furtado, Remo Holanda de Mendonça

Comparação entre a ranitidina e o omeprazol em relação a possíveis interações medicamentosas com o clopidogrel em pacientes portadores de doença arterial coronária estavel / Remo Holanda de Mendonça Furtado. -- São Paulo, 2015.

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

Orientador: José Carlos Nicolau.

Descritores: 1.Omeprazol 2.Ranitidina 3.Doença das coronárias  
4.Clopidogrel 5.Terapêutica 6.Agregação plaquetária

USP/FM/DBD-411/15

“O sucesso nasce do querer, da determinação e persistência em se chegar a um objetivo. Mesmo não atingindo o alvo, quem busca e vence obstáculos no mínimo fará coisas admiráveis.”

(José de Alencar)

**Dedicatória**

---

À minha família, pela compreensão nos momentos difíceis,  
em especial:

Minha esposa Karla, pelo apoio incondicional, pela  
dedicação e pela grande companheira, mulher e mãe que  
sempre foi;

Meu filho Davi, recém chegado ao mundo e centro de todas  
as minhas alegrias;

Minha mãe Maria Luiza, pelo carinho eterno e braços  
acolhedores, e pelo exemplo de luta pela vida que  
demonstrou; onde quer que ela esteja neste momento,  
espero que esteja muito feliz e orgulhosa;

Meu pai Daniel, pela sabedoria e ensinamentos que me  
guiaram durante toda a vida;

Minha tia Maria dos Anjos, pelo papel como segunda mãe,  
madrinha, conselheira e amiga;

Minha irmã Maria de Fátima, parceira de sempre e alegre a qualquer custo;

Aos meus sogros Mateus e Maria do Socorro, pelo carinho e amizade;

A meus primos pelo incentivo e exemplo;

Aos meus amigos e colegas cardiologistas do InCor-FMUSP, por todo o companheirismo e braços acolhedores.

# **Agradecimentos**

A Deus, pela força para vencer os obstáculos e pela fé para alcançar os objetivos;

Ao meu orientador, Prof. Dr. José Carlos Nicolau, pelas longas horas de disponibilidade, dedicação, exemplo, aprendizado e estímulo constantes;

Ao Dr. Elbio Antonio D'Amico, por ter disponibilizado as instalações de seu laboratório para realização de exames neste protocolo;

À estaticista Creusa Maria R. Dal Bó, pela contribuição essencial nas análises estatísticas deste projeto;

À Dra. Célia Maria Cassaro Strunz, pela participação e colaboração direta de sua unidade na coleta e execução de exames deste estudo;

À Dra. Tânia Rubia Rocha, pela fundamental ajuda na execução dos exames do protocolo;

À Dra. Márcia Marin, pela participação na elaboração das medicações do estudo;



Ao Dr. Cyrillo Carvalheiro Filho, pelo apoio e incentivo constantes e pelas orientações hematológicas;

Ao Dr. Alexandre Pereira e Dr. Paulo Caleb, pela contribuição nas análises genéticas;

À aluna de biomedicina Beatriz Tonon Freire, pela parceria na execução dos exames;

Aos convidados internacionais Prof. Robert Giugliano (Harvard University, EUA), Prof. Marco Cattaneo (Università degli Studi di Milano, Itália) e Prof. Paul Gurbel (John Hopkins University, EUA), pela participação no desenho do protocolo e contribuição na elaboração do artigo para publicação;

Aos colegas da Unidade Clínica de Coronariopatia Aguda (UCCA), Prof. Dr. Roberto Rocha Correia Veiga Giraldez, Dr. Luciano Moreira Baraciolli, Dr. Fernando Ganem, Dr. Marcelo Franken, Dr. Felipe Galego Lima e Dr. Fernando Reis Menezes, pelo apoio constante, parceria e amizade;

Aos estagiários e pós-graduandos da UCCA, Karin Rosa, Caio César Fernandes, Humberto Moreira Graner, Natali Schiavo Gianetti, Carla Vaquero, André Franci, Carlos José Gonçalves Barbosa Dornas, Renata Barreiros, Flávia Bittar Brito Arantes, Carlos Kenji Nakashima, Talia Falcão Dalçóquio, Marco Antonio Scanavinni e Aline Gehlen Ferrari pela parceria constante e companheirismo;

Às secretárias da UCCA Cláudia Cizzoto e Francis Nunes, pela constante cordialidade, gentileza e presteza;

À equipe de coordenadoras do Centro Coordenador de Investigações Clínicas (CECIC) pela parceria e compromisso;

Aos pacientes do Instituto do Coração da FMUSP, pela contribuição inestimável com a pesquisa clínica, sem eles, esta pesquisa não seria realizável e não teria razão de existir.

**Normatização Adotada**

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

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

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

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

## **Sumário**

LISTA DE SIGLAS	
LISTA DE TABELAS	
LISTA DE FIGURAS	
RESUMO	
SUMMARY	
1- INTRODUÇÃO.....	1
1.1 Histórico do clopidogrel.....	2
1.2 Importância clínica do clopidogrel.....	2
1.2.1 O clopidogrel dentro do contexto dos novos bloqueadores do receptor de ADP.....	4
1.3 Farmacodinâmica do clopidogrel.....	5
1.4 Farmacocinética do clopidogrel.....	6
1.5 Resposta inadequada ao clopidogrel.....	8
1.6 Interações entre clopidogrel e IBP.....	10
1.6.1 Significado clínico das interações entre clopidogrel e IBP.....	11
1.6.2 Outros possíveis mecanismos para o aumento de risco com IBP.....	13
1.6.3 Recomendações oficiais em relação ao uso de IBP e clopidogrel.....	14
1.6.4 Ranitidina como alternativa ao IBP.....	15

2- OBJETIVOS.....	17
2.1 Objetivo primário.....	18
2.2 Objetivos secundários.....	18
3- MÉTODOS .....	20
3.1 Desenho .....	21
3.2 Cálculo amostral.....	21
3.3 Metodologia.....	21
3.3.1 Critérios de inclusão.....	21
3.3.2 Critérios de exclusão.....	22
3.3.3 Entrevistas médicas.....	23
3.3.4 Método de randomização.....	24
3.3.5 Procedimentos do estudo.....	24
3.4 Exames laboratoriais.....	25
3.4.1 Coleta de sangue.....	25
3.4.2 Testes de função plaquetária.....	27
3.4.3 Determinação genética do polimorfismo do 2C19.....	29
3.5 Análises Estatísticas.....	30
3.6 Financiamento.....	31
3.7 Questões Éticas.....	31
4- RESULTADOS .....	32

4.1 População estudada.....	33
4.2 Meta principal: comparação da agregabilidade plaquetária pelo VerifyNow P2Y12® nos grupos ranitidina e omeprazol .....	37
4.3 Comparação entre as taxas de Alta Reatividade Plaquetária Residual (ARPR) entre os grupos omeprazol e ranitidina.....	42
4.4 Comparação entre os grupos omeprazol e ranitidina por meio de outros testes de agregação plaquetária: PFA-100®, agregometria de sangue total (AST) por bioimpedância e dosagem sérica de tromboxano B2 (TXB2).....	43
4.5 Análise de polimorfismos do citocromo 2C19.....	51
4.6 Análise de subgrupos.....	52
5- DISCUSSÃO .....	56
5.1 Meta principal.....	57
5.2 Taxa de ARPR.....	60
5.3 Outros testes de função plaquetária.....	61
5.4 Análise de subgrupos.....	62
5.5 A polêmica sobre possível dissociação entre dados laboratoriais e eventos clínicos.....	63
5.6 A importância atual do clopidogrel na prática clínica.....	64
5.7 Implicações clínicas e sugestões para futuras pesquisas.....	65



5.8 Limitações do estudo.....65

6- CONCLUSÕES.....67

7- REFERÊNCIAS .....69

APÊNDICE

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

**Listas**

---

AAS	Ácido acetilsalicílico
ACC	<i>American College of Cardiology</i>
ADAPT-DES	Assessment of Dual AntiPlatelet Therapy with Drug-Eluting Stents
AHA	<i>American Heart Association</i>
ADP	Adenosina difosfato
AIT	Ataque Isquêmico Transitório
ANOVA	Análise de variância
ARPR	Alta Reatividade Plaquetária Residual
AST	Agregometria de Sangue Total
AVC	Acidente Vascular Cerebral
BRA	Bloqueador do Receptor de Angiotensina
BRH2	Bloqueador do Receptor H2
CAPRIE	<i>Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischaemic Events</i>
CLARITY	<i>CLopidogrel as Adjunctive Reperfusion Therapy</i>
COGENT	<i>Clopidogrel and Optimization of Gastrointestinal Events</i>
COMMIT	<i>CLopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction</i>
CURE	<i>Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events</i>
CYP	Citocromo P450
DAC	Doença Arterial Coronária
DAP	Dupla Antiagregação Plaquetária
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
IAM	Infarto Agudo do Miocárdio
IBP	Inibidor de Bomba de Prótons
ICP	Intervenção Coronária Percutânea
IECA	Inibidor da Enzima Conversora de Angiotensina
IPA	Inibição Percentual da Agregabilidade
OCLA	Omeprazole CLopidogrel Aspirin study
PCR	Reação em Cadeia da Polimerase
PCR-us	Proteína c-reativa ultrasensível

PFA®	<i>Platelet Function Analyzer®</i>
PLATO	<i>Platelet Inhibition and Patient Outcomes</i>
PRU	<i>P2Y12 Reactivity Unit</i>
SIMI	Síndromes Isquêmicas Miocárdicas Instáveis
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TXB2	Tromboxane B2
TRILOGY	<i>TaRgeted platelet Inhibition to cLarify the Optimal strateGy to medically</i>
TRITON	<i>Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition</i>
VASP	<i>Vasodilator Stimulated Phosphoprotein</i>
VFN®	VerifyNow®

Tabela 1 – características basais dos pacientes estudados.....	34
Tabela 2 – medicações em uso na visita inicial.....	35
Tabela 3 – resultados de exames laboratoriais na visita inicial.....	36
Tabela 4 – agregabilidade plaquetária pelo VerifyNow P2Y12 em PRU.....	37
Tabela 5 - inibição percentual da agregabilidade (IPA).....	40
Tabela 6 – percentual de ARPR.....	43
Tabela 7 - agregabilidade plaquetária pelo PFA-100 (em segundos).....	44
Tabela 8 - agregometria de sangue total com Colageno 2 µg/mL (em Ohms).....	45
Tabela 9 - agregometria de sangue total com Colageno 5 µg/mL (em Ohms).....	47
Tabela 10 - agregometria de sangue total com ADP 10 µM (em Ohms).....	48
Tabela 11 - agregometria de sangue total com ADP 20 µM em Ohms.....	50
Tabela 12 - dosagem de tromboxane B <sub>2</sub> (TXB <sub>2</sub> ) em pg/mL no tempo 2*.....	51
Tabela 13- polimorfismos do citocromo 2C19*2.....	52
Tabela 14 - análises de subgrupos: agregabilidade plaquetária em PRU no tempo 2 nos dois grupos.....	53
Tabela 15 - Análises de subgrupos: agregabilidade plaquetária em IPA no tempo 2 nos dois grupos.....	54

Figura 1 - diagrama do estudo.....	33
Figura 2 - agregabilidade pelo VerifyNow P2Y12 em PRU.....	38
Figura 3 - agregabilidade plaquetária pelo VerifyNow P2Y12: ANOVA para medidas repetidas.....	39
Figura 4 - inibição percentual da agregabilidade plaquetária pelo VerifyNow P2Y12®.....	41
Figura 5 - agregabilidade plaquetária pelo PFA-100® em segundos.....	44
Figura 6 – agregabilidade plaquetária com AST: colágeno a 2 µg/mL (em Ohms).....	46
Figura 7 - agregabilidade plaquetária com AST: colágeno a 5 µg/mL (em Ohms).....	47
Figura 8 - agregabilidade plaquetária com AST: ADP a 10 µM (em Ohms).....	49
Figura 9 - agregabilidade plaquetária com AST: ADP a 20 µM (em Ohms).....	50
Figura 10: dosagem de tromboxane B <sub>2</sub> (TXB <sub>2</sub> ) em pg/mL.....	51
Figura 11 – análise de subgrupos.....	55

**Resumo**

---

Furtado RHM. Comparação entre a ranitidina e o omeprazol em relação a possíveis interações medicamentosas com o clopidogrel em pacientes portadores de doença arterial coronária estável [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2015.

**INTRODUÇÃO:** Os Inibidores de Bombas de Prótons (IBP's) são comumente prescritos a pacientes em uso de dupla antiagregação plaquetária (DAP) com ácido acetilsalicílico (AAS) e clopidogrel. Entretanto, esta classe de medicamentos, especialmente o omeprazol, tem sido associada à redução da potência antiplaquetária do clopidogrel, levando em muitos casos ao uso de ranitidina como alternativa. **MÉTODOS:** Foram analisados pacientes com doença arterial coronária (DAC) estável em uso de AAS 100 mg uma vez ao dia. A agregabilidade plaquetária foi medida no momento basal e após uma semana de terapia com clopidogrel na dose de 75 mg uma vez ao dia. Após essa fase inicial, os participantes foram randomizados de modo duplo-cego e duplo-mascarado para omeprazol 20 mg duas vezes dia ou ranitidina 150 mg duas vezes ao dia, sendo os testes de agregação plaquetária novamente repetidos após uma semana. A agregabilidade foi avaliada com a utilização dos seguintes métodos: VerifyNow P2Y12<sup>®</sup> (Accumetrics – San Diego, CA, EUA, meta principal do estudo), utilizando-se Unidades de Reatividade ao P2Y12 ("P2Y12 Reactivity Units" – PRU) e Inibição Percentual da Agregabilidade (IPA) na descrição da agregabilidade; agregometria de sangue total (AST) por bioimpedância utilizando os reagentes ADP e colágeno, sendo a agregabilidade medida em Ohms; "Platelet Function Analyser" 100<sup>®</sup> (Siemens Healthcare Diagnostics<sup>®</sup>, Newark, Delaware, EUA) utilizando o cartucho de colágeno/ADP, com a agregabilidade avaliada pelo tempo de fechamento do



orifício em segundos. Além disso, foi feita dosagem de tromboxano B2 (TXB2) sérico na última visita a fim de se avaliar o efeito do AAS. RESULTADOS: Oitenta e cinco pacientes foram incluídos na análise final, sendo 41 no grupo omeprazol e 44 no grupo ranitidina. Houve redução significativa da IPA após o acréscimo de omeprazol (de  $26,3 \pm 32,9\%$  para  $17,4 \pm 33,1\%$ ;  $P = 0,025$ ), enquanto o grupo ranitidina não demonstrou modificação significativa (de  $32,6 \pm 28,9\%$  para  $30,1 \pm 31,3\%$ ;  $P = 0,310$ ). Levando-se em conta o valor em PRU, houve um aumento numérico porém não significativo estatisticamente no grupo omeprazol (de  $159,73 \pm 83,06$  para  $173,54 \pm 72,29$ ;  $P = 0,116$ ) enquanto no grupo ranitidina houve uma diferença muito pequena (de  $153,61 \pm 70,12$  to  $158,77 \pm 76,37$ ;  $P = 0,440$ ). Em relação aos demais testes de agregabilidade e à dosagem de TXB2 sérico, não houve alterações significativas em qualquer um dos grupos. CONCLUSÃO: A ranitidina não influenciou o efeito antiplaquetário do clopidogrel, ao contrário do omeprazol, que reduziu a atividade antiplaquetária do medicamento. Esses achados podem ter um importante impacto na tomada de decisão quanto ao protetor gástrico a ser utilizado em pacientes submetidos a DAP com AAS e clopidogrel.

**Descritores:** Omeprazol; Ranitidina; Doença das coronárias; Clopidogrel; Terapêutica; Agregação Plaquetária

## **Summary**

Furtado RHM. . Possible drug interaction between clopidogrel and ranitidin or omeprazole in patients with stable coronary artery disease: a comparative study [Thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2015.

**BACKGROUND:** Proton-pump inhibitors (PPIs) are often prescribed to patients taking dual antiplatelet therapy (DAPT) with acetylsalicylic acid (ASA) and clopidogrel. However, this class of medication, especially omeprazole, has been associated with a reduction of clopidogrel efficacy, leading many to substitute omeprazole with ranitidine. **METHODS:** The present study analyzed patients with stable coronary artery disease (CAD) in use of ASA 100 mg daily. Platelet aggregability was measured at baseline and after one week of clopidogrel 75 mg daily. Then, the subjects were randomized, in a double-blinded, double-dummy fashion, to omeprazole 20 mg twice a day or ranitidine 150 mg twice a day. After one more week, aggregability tests were repeated. Platelet aggregability was evaluated by the following methods: VerifyNow P2Y12™ (Accumetrics – San Diego, California, USA, main endpoint of the study), with aggregability depicted as percent Inhibition of Platelet Aggregation (IPA) and as P2Y12 Reactivity Units (PRU); whole blood aggregometry by bioimpedance using ADP and collagen with aggregability measured in Ohms; and Platelet Function Analyser 100™ (Siemens Healthcare Diagnostics, Newark, Delaware, USA) using collagen/ADP cartridge with aggregability measured in time to closure in seconds. Besides that, serum thromboxane B2 dosage was done on the last visit to evaluate ASA effect. **RESULTS:** Eighty-five patients were included in final analysis (41 in the omeprazole group and 44 in the ranitidine group). IPA was significantly decreased after addition of omeprazole (from

26.3%  $\pm$  32.9 to 17.4%  $\pm$  33,1; P = 0.025), with no significant changes being observed in the ranitidine group (from 32.6%  $\pm$  28.9 to 30.1%  $\pm$  31.3; P = 0.310). When taking into account PRU values, there was a numerical, but statistically non-significant increase in the omeprazole group (from 159.73  $\pm$  83.06 to 173.54  $\pm$  72.29; P = 0.116), with a very slight difference in the ranitidine group (from 153.61  $\pm$  70.12 to 158.77  $\pm$  76.37; P = 0.44). There were no significant changes taking into account other aggregability tests and serum thromboxane B2 dosage. **CONCLUSION:** In patients with stable CAD, ranitidine did not influence clopidogrel antiplatelet activity, in contrast to omeprazole, which reduced antiplatelet drug effect. These findings may have a great impact in clinical decision making regarding gastrointestinal prophylaxis choice in patients taking DAPT with ASA and clopidogrel.

**Descriptors:** Omeprazole; Ranitidine; Coronary Disease; Clopidogrel; Therapeutics; Platelet Aggregation

# **1. Introdução**

### **1.1 Histórico do clopidogrel**

O clopidogrel é um antiplaquetário que age bloqueando de forma irreversível o receptor de adenosina difosfato (ADP) nas plaquetas. Sua história se inicia em 1972, quando Fernand Eloy decide pesquisar uma nova classe de antiinflamatórios. Os novos compostos, denominados tienopiridínicos, não apresentavam qualquer atividade antiinflamatória ou analgésica, mas em modelos animais demonstravam ação antiplaquetária, numa época em que o entendimento dos mecanismos fisiopatológicos relacionados à trombose coronária estava nos seus primórdios. O primeiro fármaco dessa classe a ser utilizado clinicamente foi a ticlopidina, comercializada a partir de 1978. Entretanto, devido fundamentalmente aos seus efeitos colaterais hematológicos (neutropenia e plaquetopenia), que em última análise levavam a importante limitação quanto ao seu uso, o desenvolvimento de novas moléculas tão ou mais eficazes, porém com perfil de segurança mais favorável, se impunha, o que culminou com a descoberta do clopidogrel, cujo início de comercialização ocorreu em 1998<sup>1</sup>.

### **1.2 Importância clínica do clopidogrel**

O clopidogrel foi testado inicialmente no estudo CAPRIE. Este estudo comparou clopidogrel 75 mg uma vez ao dia versus AAS 325 mg uma vez ao dia em uma população de indivíduos com risco cardiovascular aumentado devido a Acidente Vascular Cerebral (AVC) isquêmico recente, Infarto Agudo

do Miocárdio (IAM) recente ou doença vascular periférica sintomática, e demonstrou redução significativa no desfecho combinado de morte cardiovascular, AVC ou IAM, a favor do clopidogrel<sup>2</sup>.

Atualmente, é bem estabelecido o papel da dupla antiagregação plaquetária (DAP) com ácido acetilsalicílico (AAS) associado a um bloqueador do receptor do ADP na prevenção de eventos trombóticos recorrentes em portadores de Síndromes Isquêmicas Miocárdicas Instáveis (SIMI). O estudo CURE demonstrou, em população de pacientes com SIMI sem supradesnível de segmento ST, redução significativa na incidência do desfecho composto de (re)infarto, óbito e AVC a favor do grupo clopidogrel, em comparação ao grupo placebo; o benefício do medicamento foi consistente tanto nos indivíduos tratados com intervenção coronária percutânea (ICP), como naqueles tratados com terapia médica apenas ou com cirurgia de revascularização do miocárdio<sup>3</sup>. Já em pacientes apresentando IAM com supradesnível de ST tratados com fibrinolítico, o estudo CLARITY demonstrou benefício significativo com o uso do clopidogrel em relação ao placebo<sup>4</sup>, o que foi corroborado pelo estudo COMMIT, em que aproximadamente 45.000 pacientes com ou sem uso de fibrinolítico foram analisados<sup>5</sup>. Demonstrava-se assim a utilidade do clopidogrel em todo o espectro das SIMI, o que levou todas as diretrizes sobre o tema a recomendarem a utilização rotineira da DAP por pelo menos um ano em pacientes com SIMI com ou sem supradesnível de ST<sup>6,7,8,9,10,11</sup>. Por outro lado, em indivíduos submetidos à ICP eletiva (não portadores de SIMI), é também unânime a recomendação quanto ao uso de DAP com AAS associado ao

clopidogrel por pelo menos um mês, quando se implanta “stent” convencional, e de seis meses a um ano, quando se utilizam os “stents” farmacológicos<sup>12,13,14</sup>.

Finalmente, o estudo CHARISMA demonstrou redução não significativa de eventos isquêmicos com a associação de clopidogrel ao AAS (em relação a AAS mais placebo) numa população de indivíduos estáveis com doença aterosclerótica manifesta ou múltiplos fatores de risco. Entretanto, levando-se em consideração apenas os pacientes portadores de doença cardiovascular prévia, houve benefício significativo da adição do clopidogrel na redução de eventos combinados de infarto, AVC e morte cardiovascular, o que sugere um possível benefício do clopidogrel na fase crônica da DAC, mesmo em indivíduos não submetidos à ICP<sup>15</sup>. Por todas essas razões, o clopidogrel teve seu uso bastante difundido em diversas formas da doença aterosclerótica coronária, justificando assim interesse especial pelo estudo dessa medicação.

### **1.2.1 – O clopidogrel dentro do contexto dos novos bloqueadores do receptor de ADP**

Mais recentemente, dois novos antiplaquetários bloqueadores do receptor de ADP surgiram como alternativa ao clopidogrel em pacientes com SIMI. O estudo TRITON demonstrou superioridade do prasugrel, outro derivado tienopiridínico, em relação ao clopidogrel no cenário de SIMI com e sem supra de ST tratadas com ICP. Entretanto, houve aumento significativo de sangramento maior, inclusive com benefício líquido desfavorável ao prasugrel em pacientes com histórico de AVC ou Ataque Isquêmico Transitório (AIT) prévios, e com benefício líquido neutro naqueles com peso inferior a 60 kg ou idade maior do que 75 anos<sup>16</sup>. Especificamente em pacientes com SIMI



tratados clinicamente (sem revascularização cirúrgica ou ICP), o estudo TRILOGY não encontrou diferenças significativas na redução do risco de eventos isquêmicos recorrentes entre os grupos clopidogrel e prasugrel testados<sup>17</sup>. Já o estudo PLATO mostrou superioridade do ticagrelor, composto não tienopiridínico que promove bloqueio reversível do receptor de ADP, em relação ao clopidogrel em pacientes com SIMI<sup>18</sup>. Além do benefício demonstrado na análise do desfecho principal composto de óbito cardiovascular, (re)infarto e AVC, observou-se também diminuição significativa a favor do ticagrelor na incidência do desfecho secundário de óbito em pacientes submetidos a tratamento clínico, ICP ou cirurgia, com ou sem *diabetes mellitus*, entre outros subgrupos<sup>19,20,21</sup>. Por outro lado, houve aumento no risco de sangramento não relacionado à cirurgia de revascularização do miocárdio (CRVM) no grupo ticagrelor. Além disso, o ticagrelor causou com maior frequência dispneia e pausas ventriculares, limitando ou levando à interrupção da medicação em percentual não desprezível de pacientes<sup>18</sup>.

Assim, o clopidogrel continua sendo uma opção bastante atraente em todo o espectro da doença arterial coronária, sendo o único bloqueador do receptor de ADP aprovado para uso clínico em pacientes com infarto agudo do miocárdio com supradesnível do segmento ST tratados com fibrinolítico, e em pacientes crônicos submetidos à terapêutica com ICP<sup>7,9,11,12,13,14</sup>.

### **1.3 Farmacodinâmica do clopidogrel**

O clopidogrel atua por meio do bloqueio do receptor plaquetário de ADP<sup>22</sup>. As plaquetas humanas apresentam três tipos de receptores de derivados purínicos: o P2Y1, P2X1 e o P2Y12. Este último foi demonstrado como sendo o

sítio de ação do clopidogrel em experimento que utilizou cultura de células incubadas com o metabólito ativo do antiplaquetário<sup>23</sup>. O bloqueio se dá de forma irreversível, fato que explica a duração do efeito do medicamento, em torno de cinco dias, independente da dose de ataque utilizada, necessitando da renovação do estoque de plaquetas pela medula óssea a fim de que a ação antiagregante seja dissipada<sup>24</sup>. Além de efeitos sobre o receptor de ADP, existem evidências de que possa haver outras ações do medicamento, como modulação da resposta vascular a agentes vasoconstritores<sup>25</sup>, o que poderia explicar parte dos efeitos benéficos citados.

### **1.4 Farmacocinética do clopidogrel**

O clopidogrel é um pró-fármaco, dependendo de ativação hepática a fim de ser transformado no metabólito ativo responsável por seu efeito terapêutico. Uma vez ingerido, em torno de 90% do medicamento é degradado por esterases intestinais, sendo o restante absorvido para a corrente sanguínea. A seguir, o fármaco original sofre ação do sistema microsomal hepático P450 por meio de dois passos, a fim de ser transformado no derivado com grupo tiol, que é o composto ativo. Nesta passagem, diversas enzimas são necessárias, levando a potenciais sítios de interação medicamentosa. Uma dessas diz respeito ao grupo CYP3A4. Sua importância se dá pelo fato de muitos medicamentos utilizarem esta mesma via para biotransformação. O ritonavir, o diltiazem, a anlodipina, a claritromicina, o cetoconazol, o saquinavir, o nelfinavir e a atorvastatina são exemplos de fármacos inibidores desse grupo enzimático, potencialmente levando a uma interação medicamentosa que, em última análise, reduziria a geração do metabólito ativo do clopidogrel. Já os

medicamentos rifampicina, fenitoína, fenobarbital e carbamazepina atuam como indutores do 3A4, podendo teoricamente levar a aumento no efeito antiplaquetário do clopidogrel.<sup>26</sup>

Dentre os medicamentos anteriormente citados, existe interesse especial pela possível interação com a estatina, devido à sua utilidade como terapia redutora de lipídios em pacientes portadores de DAC. Em teoria, estatinas com maior tropismo pelo 3A4, como atorvastatina e sinvastatina, poderiam interagir com o clopidogrel, diminuindo sua potência antiplaquetária. Lau et al. demonstraram redução da inibição da agregação plaquetária induzida pelo ADP quando se associa clopidogrel à atorvastatina, de maneira dose-dependente. No mesmo estudo, não houve interação com a pravastatina, uma estatina que não utiliza esse sítio de metabolização<sup>27</sup>. De forma oposta, Müller et al., utilizando dose de ataque de 600 mg de clopidogrel, não detectaram influência de qualquer estatina (inclusive atorvastatina) em relação ao placebo sobre o efeito antiplaquetário do clopidogrel<sup>28</sup>. Em coorte de pacientes submetidos a ICP, Geisler et al. não encontraram aumento da atividade plaquetária residual em pacientes utilizando qualquer das estatinas associadas ao clopidogrel, havendo inclusive menor incidência de eventos adversos cardiovasculares no grupo que utilizou os hipolipemiantes<sup>29</sup>.

O CYP1A2 também tem interesse especial no metabolismo do clopidogrel, uma vez que a nicotina atua como indutor neste sítio. O estudo PARADOX demonstrou aumento do efeito do clopidogrel em fumantes, fato não verificado com o prasugrel, medicamento que utiliza outra via de metabolização<sup>30</sup>. Essa seria uma das possíveis explicações para o chamado “paradoxo do tabagismo”,

ou seja, constatação de maior benefício na redução de eventos vasculares com o clopidogrel em fumantes em relação ao observado nos não fumantes, conforme demonstrado em uma subanálise do estudo CAPRIE<sup>31</sup>.

Finalmente, o CYP2C19 é o que aparentemente teria a maior relevância clínica, tanto por ser o sítio de ação dos inibidores de bomba de prótons (IBP) como pela influência de seus polimorfismos genéticos, que levam a importante variabilidade na ação antiplaquetária do clopidogrel. Por essas razões, será discutido em mais detalhes adiante, no item 1.6.

### **1.5 Resposta inadequada ao clopidogrel**

Apesar das amplas indicações relatadas anteriormente, a literatura mostra que o clopidogrel não age de maneira uniforme em todos os pacientes<sup>32</sup>. A resposta inadequada ao clopidogrel pode ser definida tanto pela ocorrência de eventos trombóticos recorrentes a despeito do uso adequado da medicação (má resposta clínica), como também pela constatação de que o paciente não alcançou o efeito farmacodinâmico desejado, avaliado por exame laboratorial de reatividade plaquetária (má resposta laboratorial). Nesse sentido, também é verdade que existe correlação entre a resposta laboratorial inadequada e aumento na ocorrência de eventos aterotrombóticos recorrentes<sup>33,34</sup>, como será discutido em maiores detalhes na sequência.

As taxas de eventos recorrentes de (re)infarto, AVC e morte cardiovascular no acompanhamento de um ano, nos grupos tratados com clopidogrel, foram de 9,3% no estudo CURE<sup>3</sup> e de 8,95% no estudo PLATO<sup>18</sup>, mostrando que, a despeito da DAP, muitos pacientes ainda apresentam alto risco residual. Uma possível má resposta ao clopidogrel poderia explicar parte desses achados. Em

estudo com pacientes portadores de DAC estável, Gurbel et al. encontraram 31% de má resposta ao clopidogrel nos primeiros cinco dias após ICP eletiva, havendo queda dessa taxa para 15% aos 30 dias<sup>32</sup>. Por outro lado, metanálises demonstraram que pacientes com alta atividade plaquetária residual em uso do clopidogrel apresentavam risco aumentado de eventos aterotrombóticos recorrentes<sup>34,35</sup>. Na mesma linha de raciocínio, o estudo ADAPT-DES encontrou aumento de risco relativo de cerca de quatro vezes para trombose de “stent” em população de pacientes submetidos a ICP que tinham má resposta ao clopidogrel medida pelo *VerifyNow P2Y12*<sup>®36</sup>.

Alguns dos possíveis fatores que poderiam contribuir para tamanha variabilidade da ação antiplaquetária do clopidogrel foram citados no item 1.4. O clopidogrel é um pró-fármaco que depende de ativação via citocromo P450, principalmente o subgrupo CYP2C19, pelo qual apresenta duas passagens. Duas situações se destacam como potenciais influências sobre essa via de ativação. Em primeiro lugar, polimorfismos de genes que codificam as enzimas deste sistema, causando perda de função, seriam responsáveis por baixa metabolização do medicamento, culminando com má resposta e aumento de eventos trombóticos<sup>37,38</sup>. O segundo fator, alvo da presente pesquisa, consiste na interação com medicamentos que utilizam a mesma via, competindo com o clopidogrel e reduzindo assim sua ativação. Neste último tipo de interação, destacam-se os inibidores de bomba de prótons (IBP)<sup>26</sup>.

### **1.6 Interação entre clopidogrel e IBP**

A interação entre clopidogrel e IBP é claramente demonstrada por testes de agregação plaquetária. Por exemplo, o estudo OCLA, prospectivo, randomizado e controlado por placebo, mostrou que o uso concomitante de omeprazol aumentou de forma significativa a reatividade plaquetária ao ADP em indivíduos pós-ICP em uso de clopidogrel. Tais efeitos foram consistentes tanto com o método de agregometria óptica quanto com a fosforilação da VASP (*Vasodilator Stimulated Phosphoprotein* – Fosfoproteína Estimulada por Vasodilatador)<sup>39</sup>. Na mesma direção, Pham et al. também mostraram que o omeprazol reduziu a inibição plaquetária pelo clopidogrel de forma significativa, quando se avaliou a agregabilidade pelo VerifyNowP2Y12<sup>®</sup> e pela agregometria óptica<sup>40</sup>.

É alvo de muita discussão na literatura se a interação medicamentosa com o clopidogrel seria um efeito de classe ou se é restrito a alguns IBP específicos. O pantoprazol, por exemplo, teria menor interação com o CYP2C19 e poderia ser uma opção ao omeprazol como IBP em associação ao clopidogrel. Do ponto de vista laboratorial, o estudo PACA demonstrou, de forma prospectiva e randomizada em pacientes submetidos a ICP, que indivíduos utilizando pantoprazol em associação ao clopidogrel tinham menor reatividade plaquetária (isto é, melhor resposta ao clopidogrel) em comparação àqueles que utilizaram o omeprazol, avaliado pelo teste de fosforilação da VASP, porém não houve diferença significativa entre os dois grupos quando se utilizou a agregometria óptica<sup>41</sup>. Frelinger et al. mostraram, em estudo que utilizou agregometria óptica, VerifyNow P2Y12<sup>®</sup> e fosforilação da VASP, que houve

aumento da reatividade plaquetária ao ADP com a associação de omeprazol e esomeprazol, mas não de lansoprazol e dexlansoprazol, em voluntários saudáveis em uso de clopidogrel<sup>42</sup>. Utilizando o VerifyNow P2Y12<sup>®</sup> e usando dois pontos de corte diferentes para definir má resposta (> 208 PRU ou > 230 PRU), Arbel et al. mostraram maior taxa de má resposta nos pacientes tratados com omeprazol em relação aos que foram tratados com pantoprazol<sup>43</sup>. Por fim, Parri et al. mostraram, em indivíduos com SIMI com supradesnível de ST tratados com angioplastia primária em uso de clopidogrel, que o pantoprazol levou a aumento da agregabilidade plaquetária, levantando novamente dúvida se existe ou não um efeito de classe com todos os IBP's<sup>44</sup>.

### **1.6.1 Significado clínico das interações entre clopidogrel e IBP**

Do ponto de vista clínico, estudos observacionais têm sugerido que pacientes em uso de DAP com AAS e clopidogrel apresentavam risco significativamente maior de eventos adversos (morte, reinfarto não fatal, AVC e angina instável) quando em uso concomitante de IBP's. Juurlink et al., em estudo de caso-controle aninhado à coorte, demonstraram risco aumentado de reinfarto em pacientes que recebiam alta pós IAM em uso de clopidogrel associado a omeprazol, mas não verificaram tal achado com o pantoprazol<sup>45</sup>. Ho et al. encontraram, em estudo de coorte retrospectivo, aumento do risco de readmissão por SIMI ou morte cardiovascular em pacientes pós alta por SIMI em uso de clopidogrel associado a IBP. Tal risco não foi aumentado naqueles que utilizavam IBP sem o clopidogrel, apontando que a causa desse achado pudesse ser de fato a interação medicamentosa<sup>46</sup>. Já o estudo publicado por Evanchan et al. mostrou aumento do risco de reinfarto com qualquer IBP,

inclusive pantoprazol<sup>47</sup>, algo também verificado na publicação de Stockl et al<sup>48</sup>. Esses achados poderiam estar relacionados ao desequilíbrio entre os grupos, visto que os usuários de IBP com frequência são mais idosos, e apresentam mais comorbidades associadas. Entretanto, em todos os estudos citados, os modelos ajustados corroboraram os resultados obtidos em análise univariadas.

Subanálises dos estudos randomizados com os novos anti-ADP também impulsionaram as discussões sobre o assunto. No estudo TRITON, não houve diferença na incidência de eventos isquêmicos nos pacientes com ou sem IBP, tanto no grupo clopidogrel quanto no grupo prasugrel<sup>49</sup>. Já no estudo PLATO, foi visto que o uso de IBP aumentou o risco de eventos adversos recorrentes tanto no grupo clopidogrel como no grupo ticagrelor. Levando-se em conta que não há explicação consistente para uma possível interação entre ticagrelor e IBP (já que o ticagrelor não é metabolizado pelo CYP2C19), e o fato de que esse aumento no risco de eventos também ocorreu com outras profilaxias de sangramento GI que não os IBP (por exemplo, os BRH2) concluíram os autores que os achados ocorreram por impossibilidade de se desenvolver um modelo de ajuste perfeito que pudesse excluir todas as variáveis confundidoras<sup>50</sup>. Finalmente, no estudo TRILOGY, demonstrou-se aumento significativo na incidência de eventos no grupo que fez uso de clopidogrel associado a IBP (em relação a clopidogrel sem IBP), mas nenhuma diferença na incidência de eventos foi observada no grupo prasugrel (com ou sem IBP)<sup>51</sup>.

Apenas um estudo analisou o problema de forma randomizada. O COGENT foi um estudo prospectivo e randomizado, com desfechos clínicos, desenvolvido com o intuito de avaliar o impacto do omeprazol na profilaxia de



complicações gastrointestinais em pacientes utilizando clopidogrel. Foram incluídos aproximadamente 3.700 pacientes que tinham indicação de DAP com AAS e clopidogrel, randomizados para omeprazol 20 mg/dia (em cápsula única com clopidogrel) ou placebo. O estudo não mostrou diferença nos eventos isquêmicos recorrentes, porém mostrou aumento significativo no desfecho primário combinado de complicações gastrointestinais no grupo que utilizou placebo em relação ao grupo tratado com omeprazol. Entretanto, os resultados deste estudo devem ser vistos com extrema cautela, pois o mesmo foi suspenso antes da inclusão de todos os pacientes previstos (5 mil), o número de eventos trombóticos era muito reduzido, e o omeprazol testado tinha apresentação diferente do que se utiliza na prática (comprimido único clopidogrel/omeprazol)<sup>52</sup>. Por fim, metanálise de diversos estudos sobre esse assunto sugere que, de fato, existe aumento do risco de eventos adversos com o uso de IBP, porém tal risco é influenciado pelo risco basal da população estudada, o que explica tamanha variabilidade nos diversos resultados relatados<sup>53</sup>.

### **1.6.2 Outros possíveis mecanismos para o aumento de risco com IBP**

Além da interação descrita, outros possíveis mecanismos poderiam justificar o aumento no risco de eventos isquêmicos recorrentes com o uso de IBP. Em estudo com tecidos humanos e modelo animal, Ghebremarian et al. demonstraram que os IBP's levavam a redução na produção de óxido nítrico, por aumentar os níveis da dimetilarginina assimétrica ("asymmetric dimethylarginine" - ADMA), um inibidor da enzima óxido nítrico sintase, alterando, portanto, a reatividade vascular do endotélio.<sup>54</sup> Já Schillinger et al.

demonstraram efeito inotrópico negativo do IBP pantoprazol em preparados de células miocárdicas provenientes de pacientes com insuficiência cardíaca terminal<sup>55</sup>.

Do ponto de vista clínico, alguns estudos sugeriram a hipótese de que o IBP poderia aumentar o risco de eventos adversos cardiovasculares independente do uso de clopidogrel. Shah et al., em estudo de banco de dados populacional, verificaram aumento do risco relativo de infarto do miocárdio em pacientes com doença do refluxo gastroesofágico usuários de IBP (qualquer deles). É possível que os mecanismos anteriormente descritos possam justificar tal achado, embora os autores reconhecem que mesmo após os ajustes ainda possam persistir fatores de confusão não corrigidos, como, por exemplo, o fato de que sintomas isquêmicos podem ser confundidos com quadros dispépticos e justificar o maior uso de IBP aumentando artificialmente, assim, o risco de IAM<sup>56</sup>. Achados semelhantes foram verificados por Shih et al. em estudo de banco de dados populacional com controles não usuários de IBP pareados por idade, sexo e escore de propensão de utilizar IBP<sup>57</sup>.

### **1.6.3 Recomendações oficiais em relação ao uso de IBP e clopidogrel**

Em virtude da crescente preocupação em relação às interações medicamentosas descritas, agências oficiais e sociedades de especialidades têm se posicionado e publicado recomendações a respeito do manejo adequado de profilaxia gastrointestinal (GI) em usuários de DAP com clopidogrel. O “Food and Drug Administration” (FDA) e a “European Medicines Agency” (EMA) publicaram alertas sugerindo evitar a associação de clopidogrel com omeprazol ou esomeprazol. Quando existir necessidade de profilaxia de

sangramento GI (ou seja, em pacientes de alto risco para tal), preferir associar um IBP com menos tropismo pelo CYP2C19, como pantoprazol e lansoprazol, ou mesmo terapias alternativas ao IBP, como os bloqueadores de receptor 2 de histamina (BRH2) ranitidina e famotidina<sup>58,59</sup>. Em consenso de especialistas, o “American College of Gastroenterology”, a “American Heart Association” (AHA) e o “American College of Cardiology” (ACC) recomendam que se adote a profilaxia de sangramento GI somente nos grupos de maior risco, e não rotineiramente em todos os pacientes que necessitam de DAP com AAS e clopidogrel. Ao se escolher a profilaxia, sugerem evitar omeprazol em preferência a outros IBP’s e adotam como alternativa também os BRH2, com exceção da cimetidina, que sabidamente interage com o CYP2C19<sup>60</sup>. Já a Diretriz Brasileira de Antiagregantes e Anticoagulantes em Cardiologia, a única que trata especificamente sobre medicações antitrombóticas, também sugere que o IBP só deva ser associado ao clopidogrel em situações de alto risco de sangramento GI, adotando como alternativa, nos demais casos, a possibilidade de usar a ranitidina<sup>61</sup>.

#### **1.6.4 Ranitidina como alternativa ao IBP**

Após a publicação do alerta do FDA citado anteriormente, Kashour et al. mostraram, ao analisarem cerca de 2.900 prescrições ao longo de um ano, redução significativa na prescrição de omeprazol associado ao clopidogrel, ao mesmo tempo em que a associação de ranitidina ao clopidogrel aumentou em mais de duas vezes<sup>62</sup>. Entretanto, não se sabe qual a verdadeira segurança, em termos de interação farmacológica, entre ranitidina e clopidogrel. A única evidência ligando possível aumento de eventos isquêmicos vem da subanálise

já citada do estudo PLATO, que mostrou aumento do risco tanto com IBP como com a associação de ranitidina, nos pacientes que usavam clopidogrel ou mesmo ticagrelor<sup>50</sup>. Já o estudo de Schäfer et al. mostrou que a ranitidina reduziu o efeito antiplaquetário do clopidogrel, em um mecanismo possivelmente relacionado ao mediador intracelular do P2Y12, via redução da adenilciclase<sup>63</sup>. Já o estudo de Small et al., em voluntários saudáveis, mostrou que a ranitidina não interferiu no efeito antiplaquetário do clopidogrel nem do prasugrel<sup>64</sup>.

A partir do exposto, pode-se concluir que o clopidogrel continua sendo um medicamento bastante utilizado, que sua utilização concomitante com omeprazol (e, eventualmente, com outros IBPs) diminui sua potência terapêutica, e que o uso da ranitidina é uma opção ao IBP na profilaxia de complicações gastrointestinais. Entretanto, eventual interação entre este composto com o clopidogrel é um ponto a ser esclarecido, e se constitui no escopo do presente estudo.

## **2. Objetivos**

## **2.1 Objetivo primário**

Comparar o efeito antiplaquetário do clopidogrel antes e após a adição de omeprazol ou ranitidina em pacientes com DAC estável em uso de AAS. A agregabilidade plaquetária foi medida com o teste VerifyNow (VFN) P2Y12<sup>®</sup> (Accumetrics – San Diego, CA, EUA), sendo descrita em Unidades de Reatividade ao P2Y12 (“P2Y12 Reactivity Units” – PRU) e em Inibição Percentual da Agregabilidade (IPA).

## **2.2 Objetivos secundários:**

2.2.a Comparar, nos grupos omeprazol e ranitidina, a taxa de não respondedores (Alta Reatividade Plaquetária Residual – ARPR) ao clopidogrel, utilizando dois pontos de corte diferentes, pelo VFN, com base em estudos prévios<sup>36,65</sup>: PRU  $\geq$ 240 e PRU  $\geq$ 208;

2.2.b Avaliar a meta principal do estudo por dois outros métodos de avaliação da agregabilidade plaquetária: a agregometria de sangue total (AST) por bioimpedância utilizando os reagentes ADP e colágeno, com a agregabilidade medida em Ohms; e o “Platelet Function Analyser” (PFA) 100<sup>®</sup> (Siemens Healthcare Diagnostics<sup>®</sup>, Newark, Delaware, EUA) utilizando o cartucho de colágeno/ADP, com a agregabilidade avaliada pelo tempo de fechamento do orifício em segundos;

2.2.c Comparar os grupos omeprazol e ranitidina em relação ao efeito do AAS, mediante dosagem de tromboxano B2 (TXB2) sérico;

2.2 d Avaliar o desfecho principal do estudo nos seguintes subgrupos pré-especificados:

- pacientes do sexo masculino em relação aos do sexo feminino;
- presença versus ausência de polimorfismos genéticos que levam à perda de função do CYP2C19;
- idosos ( $\geq 65$  anos) e não-idosos;
- diabéticos e não-diabéticos;
- obesos (índice de massa corpórea  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>) e não-obesos;
- fumantes e não fumantes;
- pacientes utilizando ou não estatinas.

## **3. Métodos**

---



**3.1 Desenho:** Ensaio clínico prospectivo, randomizado, duplo-cego e duplo-mascarado. Este protocolo encontra-se registrado no [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) número NCT 01896557.

**3.2 Cálculo amostral:** o tamanho amostral foi calculado em 80 pacientes, levando-se em conta os seguintes parâmetros:

- Em estudo desenvolvido por Small et al. em voluntários sadios, a ranitidina não apresentou interação com o clopidogrel em relação ao efeito deste sobre a agregabilidade plaquetária<sup>64</sup>;

- Yun et al. mostraram, estudando voluntários saudáveis, que o índice de reatividade plaquetária pelo VerifyNowP2Y12<sup>®</sup> foi de  $40 \pm 63$  PRU maior no grupo que utilizou clopidogrel com omeprazol em relação ao grupo que utilizou clopidogrel sem omeprazol<sup>66</sup>.

Foi admitida a hipótese de que a ranitidina seria neutra, isto é, não apresentaria interação significativa com o clopidogrel, sendo comparável ao grupo que não utilizou omeprazol do estudo citado acima. Assumindo um poder estatístico de 80% e  $\alpha=0,05$ , o tamanho calculado da amostra foi de 40 pacientes por grupo, totalizando 80 pacientes. A fim de compensar eventuais perdas de seguimento ou problemas técnicos, optou-se pela randomização de 92 pacientes.

### 3.3 Metodologia

#### 3.3.1 Critérios de inclusão

- Idade  $\geq 18$  anos;

- DAC estável, definida pela presença de pelo menos um dos critérios a seguir: infarto do miocárdio e/ou angioplastia coronária e/ou cirurgia de revascularização do miocárdio prévios e/ou cineangiocoronariografia revelando obstrução de pelo menos 50% em um ou mais vasos epicárdicos;
- Uso atual de AAS 100 mg/dia.

### 3.3.2 Critérios de exclusão

- Uso prévio, nos últimos sete dias antes da inclusão no estudo, de outro antiagregante plaquetário que não o AAS, ou de anticoagulante oral;
- Uso prévio de inibidor de bomba de prótons ou ranitidina nos sete dias anteriores ao dia da inclusão;
- Sangramento interno ativo;
- Gravidez ou mulher em idade fértil sem uso de método contraceptivo confiável;
- Hemoglobina <10g/dL ou Hematócrito < 30%, Hematócrito >50%, Plaquetas < 100.000/mm<sup>3</sup> ou > 500.000/mm<sup>3</sup>, clearance de creatinina < 50 ml/minuto;
- Realização de ICP nos últimos 30 dias no caso do uso de “stent” convencional, ou de 12 meses no caso de utilização de “stent” farmacológico;
- Cirurgia de revascularização miocárdica nos últimos 90 dias;

- SIMI com ou sem supradesnivel do segmento ST nos últimos 60 dias;
- Neoplasia maligna conhecida;
- Presença de úlcera péptica em atividade nos últimos 60 dias ou hemorragia digestiva alta em qualquer época da vida;
- História de hipersensibilidade conhecida ao clopidogrel, ao omeprazol ou à ranitidina;
- Recusa em assinar o termo de consentimento livre e esclarecido.

### 3.3.3 Entrevistas médicas

Após aplicação do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) segundo as normais internacionais de *Good Clinical Practice* em pesquisa clínica, os sujeitos selecionados foram submetidos a uma primeira visita que incluía:

- Anamnese;
- Exame físico, incluindo medidas de altura, peso, circunferência abdominal, pressão arterial (em mmHg) em ambos os membros superiores (sendo levada em consideração para os dados deste estudo a maior medida) e frequência cardíaca;
- Checagem das medicações concomitantes;
- Coleta de exames laboratoriais iniciais (testes de agregabilidade plaquetária, amostras de sangue para análises bioquímicas e hemograma, amostra para genotipagem).

### **3.3.4 Método de randomização**

As medicações do estudo foram distribuídas em frascos numerados. A Farmácia Hospitalar do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP confeccionou os placebos de cada medicação bem como fez a embalagem e alocação dos frascos da medicação do estudo. No dia da randomização, cada paciente recebia um kit de medicamento correspondente ao seu número no protocolo. Cada kit consistia em um frasco contendo 14 cápsulas de omeprazol/placebo e um frasco contendo 14 comprimidos revestidos de ranitidina/placebo. Cada kit foi alocado utilizando o programa Graphipad<sup>®</sup>. Um envelope com os números de cada kit e o código de cada frasco foi mantido lacrado até o término de todas as inclusões e seguimento de todos os pacientes do estudo.

### **3.3.5 Procedimentos do estudo:**

Logo após a coleta da primeira série de exames laboratoriais (basal), clopidogrel na dose de 75 mg uma vez ao dia, sem dose de ataque, foi iniciado em todos os pacientes. A partir deste momento, nenhum tipo de protetor gástrico (IBP ou BRH2) era permitido, sendo os pacientes instruídos de tal fato por escrito, inclusive em relação a medicamentos vendidos sem receita médica. Outras medicações utilizadas pelo paciente (AAS, hipolipemiantes, hipoglicemiantes e anti-hipertensivos, por exemplo) eram mantidas inalteradas durante a participação no estudo.

Após uma semana, novos testes de avaliação da agregabilidade plaquetária foram repetidos, a fim de se avaliar o efeito do uso do clopidogrel isoladamente, sem protetor gástrico (denominado doravante tempo 1). Em

seguida foram introduzidas, de forma randomizada em esquema duplo-cego e duplo-mascarado, as medicações omeprazol 20 mg ou ranitidina 150 mg, via oral, de 12 em 12 horas. Conforme explicado anteriormente, cada paciente recebia duas caixas, contendo a numeração correspondente a cada participante. Em uma caixa, havia um comprimido branco idêntico à ranitidina (ranitidina ou placebo) e na outra havia uma cápsula contendo omeprazol ou placebo, de modo que cada paciente tomava, diariamente, duas cápsulas e dois comprimidos, sendo mantido o clopidogrel 75 mg uma vez ao dia.

Após mais uma semana, novas análises sanguíneas para testar agregabilidade plaquetária foram realizadas (denominado doravante tempo 2). Logo a seguir, a participação no estudo era encerrada, e o paciente era orientado a suspender o clopidogrel, bem como as medicações investigacionais (isto é, omeprazol/placebo e ranitidina/placebo). Em cada visita, era feita checagem de aderência às medicações do protocolo por meio de contagem de comprimidos quando os frascos eram retornados. Foram considerados para análise final somente os pacientes que tivessem aderência maior que 80 %.

### **3.4 Exames laboratoriais**

#### **3.4.1 Coleta de sangue**

Em cada visita, amostras sanguíneas para os exames determinados pelo protocolo eram colhidas após jejum de 10 horas. Na primeira visita, foram colhidas amostras para os testes de agregabilidade plaquetária, análise genética, e dosagens de hemograma, creatinina, uréia, glicemia, colesterol total e frações, triglicérides, hemoglobina glicada e proteína C-reativa ultrasensível.

Nas visitas subsequentes, somente os testes de função plaquetária eram repetidos. As seguintes rotinas foram aplicadas em todas as coletas:

- Punção venosa em veia antecubital ou, na impossibilidade desta, em outra veia calibrosa, com tempo de garroteamento inferior a um minuto a fim de se evitar ativação espontânea das plaquetas;
- Foram utilizados tubos Vacutainer® com citrato de sódio a 3,2% para realização dos testes de agregação plaquetária (sendo o tubo tamanho pediátrico utilizado para o VerifyNow P2Y12®), tubos secos para dosagem bioquímica e tubos com EDTA para realização de hemograma e análise genética;
- Após desprezados os 2 a 3 ml iniciais, os tubos eram preenchidos por completo e agitados cinco vezes a fim de misturar completamente o anticoagulante;
- Todas as coletas eram feitas no período da manhã com o paciente em jejum, nos horários entre 8 e 10 horas e sempre em dias úteis (2ª a 6ª feira);
- Após colhido o sangue, os testes de função plaquetária eram realizados em até duas horas, aguardando-se o tempo mínimo de 10 minutos após a coleta;
- Quando o paciente estava em uso de clopidogrel (tempo 1 e tempo 2), os exames eram colhidos cerca de 2 horas após a última ingesta do medicamento.

### **3.4.2 Testes de função plaquetária**

- **VerifyNow P2Y12<sup>®</sup>**

O VerifyNow P2Y12<sup>®</sup> (Accumetrics<sup>®</sup>, San Diego, California, EUA) é um teste que mede a agregação plaquetária em sangue total utilizando um sistema turbidimétrico de detecção óptica. Trata-se de um método automatizado (“point of care”), ou seja, sem necessidade de centrifugação ou pipetagem da amostra, bastando para a realização do exame que o tubo contendo a amostra seja inserido em cartucho contendo o reagente específico. Uma vez no dispositivo, o sangue total é então transferido para recipientes cobertos por fibrinogênio e ADP. À medida em que a agregação ocorre, o sistema converte a luminosidade transmitida em Unidades de Reatividade ao P2Y<sub>12</sub> (“P2Y<sub>12</sub> Reactivity Units” – PRU). Quanto maior a agregação, maior o resultado em PRU.

- **Agregometria de sangue total (AST)**

A agregometria de sangue total mede a impedância elétrica entre dois eletrodos imersos no sangue, após a adição de um agonista, utilizando um agregômetro automatizado. O aumento da impedância se correlaciona com a quantidade de agregados plaquetários que se depositam nos eletrodos após a adição do agonista. Alíquotas de 0,5 ml das amostras de sangue total foram diluídas (1:1) com solução salina estéril (0,9%) e aquecidas a 37° C por 5 minutos na curveta. Em seguida, os eletrodos foram colocados nos tubos e foram adicionados os reagentes para uma concentração de colágeno a 2 µg/mL e 5 µg/mL (Chrono-Log<sup>®</sup>; Havertown, Pennsylvania, EUA) e ADP a 10 µM e a 20 µM (Sigma-Aldrich<sup>®</sup>, Saint Louis, Missouri, EUA). O valor máximo da impedância foi medido pelos dois eletrodos imersos na amostra em 10 minutos,

no aparelho padrão de múltiplos canais (Chrono-Log Corporation, Havertown, Pennsylvania, EUA, Model 700-4 WholeBlood<sup>®</sup>). Os valores foram expressos em ohms ( $\Omega$ ), e quanto maior a impedância, maior a agregação plaquetária.

- "Platelet Function Analyser-100" (PFA-100)<sup>®</sup>

O PFA-100<sup>®</sup> (Siemens Healthcare Diagnostics<sup>®</sup>, Newark, Delaware, EUA) também utiliza sangue total para sua execução. O sangue é colocado em um recipiente contendo uma abertura microscópica de 147  $\mu\text{m}$  recoberta por 2  $\mu\text{g}$  colágeno, utiliza como agonista 50  $\mu\text{g}$  de ADP, e o tempo para o fechamento (TF) dessa abertura pelo trombo é mensurado. Quanto maior o TF, menor a agregação plaquetária. Para cada teste, foram utilizadas alíquotas de 800  $\mu\text{L}$  de sangue total, os quais eram acrescidos ao cartucho, sendo o resultado, em segundos, lido automaticamente após cerca de 8 minutos. O tempo de fechamento máximo é de 300 segundos, e quando o TF é maior que 300 segundos, o resultado é fornecido como "não fechamento".

- Tromboxano B2 sérico

O Tromboxano B2 (TXB2) é o principal metabólito do Tromboxano A2 no plasma, assim como o 11-dehydro TxB2 é o principal metabólito urinário. Portanto, avalia a agregabilidade induzida pelo ácido araquidônico COX-1 específica, ou seja, avalia o efeito do AAS. No presente protocolo, alíquotas de soro armazenado à temperatura de 80 °C negativos foram colhidas para posterior realização das dosagens, realizadas ao final das inclusões pelo método ELISA<sup>®</sup>.



### 3.4.3 Determinação genética do polimorfismo do citocromo 2C19\*2

Na primeira visita de cada paciente, amostras de sangue anticoagulado com EDTA foram colhidas e enviadas ao Laboratório de Genética e Biologia Molecular do InCor, responsável pela execução das análises genéticas descritas neste protocolo. O DNA genômico foi extraído a partir dos leucócitos do sangue periférico por método de precipitação salina. As análises dos genótipos para os polimorfismos nos genes do citocromo 2C19 foram realizadas por amplificação do DNA genômico por meio da reação em cadeia da polimerase, seguida por análise da curva de “melting” (HRM – High Resolution Melting). Para este procedimento, as reações são otimizadas no aparelho Rotor Gene 6000® (Qiagen, Courtaboeuf, France), utilizando-se o reagente fluorescente DNA-intercalante SYTO9® (Invitrogen, Carlsbad, USA). A reação é constituída por 1µL (10ng) de DNA genômico, 2 µL de tampão de reação (MgCl<sub>2</sub> 2 mM, dNTPs 200mM), 0,4 µL do “primer” (200 nM), 0,6 µL de SYTO9® (1,5 mM), 0,5 U de BioTaq Polimerase DNA (Bioquímica, Brasil) e água para PCR completando para 10 µL.

Na fase da análise da curva de “melting” (HRM), o aparelho mensura a fluorescência emitida pela reação a cada aumento de 0,1°C de temperatura na faixa de 70-94°C. A curva de “melting” é gerada pela diminuição da fluorescência com o aumento da temperatura e, na análise, os nucleotídeos polimórficos geram padrões de curva diferenciados em relação aos nucleotídeos selvagens.

Amostras de três curvas observadas são submetidas ao sequenciamento direto (ABI TerminatorSequencing Kit® e sequenciador ABI 3500® –

AppliedBiosystems, Foster City, CA, USA.) para a confirmação dos genótipos indicados pelo HRM.

### **3.5 Análises Estatísticas**

Variáveis contínuas são descritas como média  $\pm$  desvio-padrão. São apresentados os intervalos de confiança de 95% das diferenças. O teste de Kolmogorov-Smirnov foi utilizado para avaliar a normalidade das distribuições. Na comparação entre grupos independentes, foram aplicados os testes de Mann-Whitney para os dados não paramétricos e o teste T de “student” não pareado para os dados paramétricos. Nas comparações dentro de um mesmo grupo, foram utilizados os testes de Wilcoxon para dados não paramétricos e o teste T de “student” pareado para os dados paramétricos. Foi feita ainda análise de variância (ANOVA), na comparação da reatividade plaquetária ao longo dos três momentos (basal, tempo 1 e tempo 2) entre os grupos omeprazol e ranitidina, para os dados paramétricos, e o teste de Friedman, na mesma situação, para os dados não paramétricos.

Variáveis categóricas são descritas em números absolutos e percentuais e foram comparadas entre os grupos por meio do teste do Qui quadrado ou teste exato de Fisher conforme apropriado, ou pelo teste de McNemar, no caso de comparações pareadas nos mesmos pacientes. Foi feito teste de interação na análise de subgrupos. Todos os testes são bicaudais e os valores de  $P < 0,05$  foram considerados estatisticamente significantes. O programa utilizado nas análises estatísticas foi o SPSS 17.0 (Microsoft, Chicago, EUA).

### **3.6 Financiamento**

Este estudo foi financiado pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), processo número 2010/16324-1. Não houve qualquer participação da fonte patrocinadora no desenho, execução ou análise estatística dos resultados obtidos.

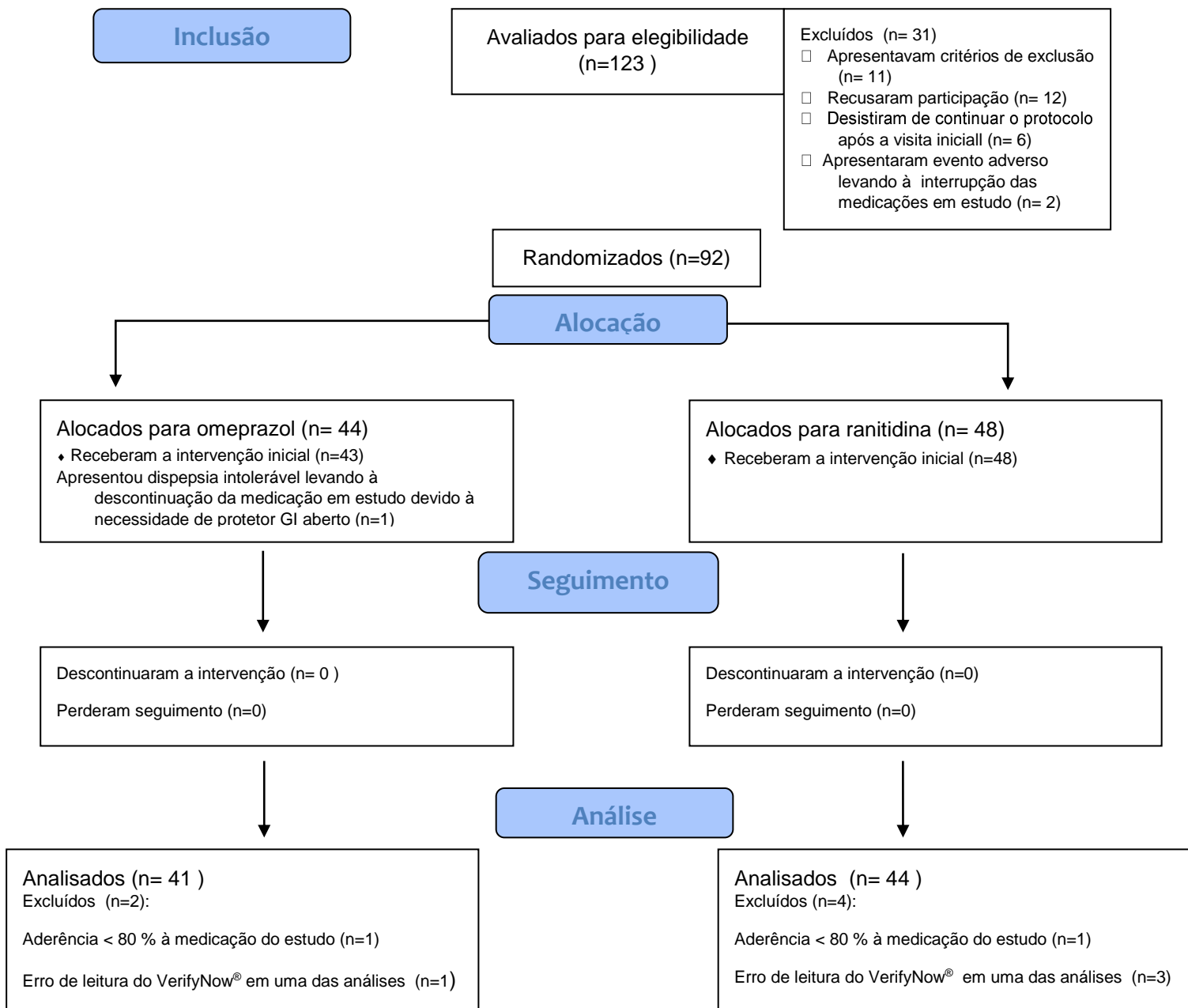
### **3.7 Questões Éticas**

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 (TCLE), pela Comissão Científica do InCor e pela Comissão de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas/Faculdade de Medicina da USP, antes do início do estudo. Todos os pacientes assinaram o TCLE antes de participarem neste protocolo de pesquisa.

## **4. Resultados**

### 4.1 População estudada

As inclusões ocorreram no período de 26 de outubro de 2011 a 14 de junho de 2013. Cento e vinte e três pacientes foram inicialmente selecionados do ambulatório do Instituto do Coração/FMUSP, sendo que 85 completaram o protocolo (análise final). Detalhes na Figura 1.



**Figura 1 - Diagrama do estudo.**

Legenda: São mostrados os pacientes inicialmente elegíveis, os randomizados para a intervenção e os incluídos na análise final

A Tabela 1 mostra as características basais dos pacientes incluídos na análise final. Os dois grupos eram bem balanceados entre si, exceto pela maior prevalência de hipertensos no grupo ranitidina. A Tabela 2 mostra os principais medicamentos em uso na visita basal (que foram mantidos inalterados durante toda a duração do protocolo). A Tabela 3 mostra os resultados de exames de laboratório colhidos durante a primeira visita, quando da inclusão no estudo e sem o uso de clopidogrel.

**Tabela 1 – características basais dos pacientes estudados**

	<b>TOTAL (n=85)</b>	<b>Omeprazol (n = 41)</b>	<b>Ranitidina (n = 44)</b>	<b>P (95% IC da diferença)</b>
<b>Idade (média ± DP)</b>	62,6 ± 9,9	62,6 ± 10,9	62,5 ± 8,9	0,96 (-4,2 a 4,4)
<b>Sexo masculino (%)</b>	62 (72,9%)	32 ( 78,0 %)	30 (68,2 %)	0,31
<b>Idade ≥ 65 anos (%)</b>	39 (45,9%)	19 (46,3 %)	20 (45,4 %)	0,93
<b>Hipertensão (%)</b>	62 (79,9%)	25 (61 %)	37 (84,1 %)	0,016
<b>Diabetes (%)</b>	36 (42,3%)	15 (36,6 %)	21 (47,7 %)	0,29
<b>Dislipidemia (%)</b>	56 (65,9%)	28 (68,3 %)	28 (63,6 %)	0,66
<b>Tabagismo (%)</b>	15 (17,6%)	4 (9,7 %)	11 (25 %)	0,065
<b>IMC ≥ 30 kg/m<sup>2</sup></b>	27 (31,8%)	11 (26,8 %)	16 (36,4 %)	0,34
<b>Peso em kg (média ± DP)</b>	76,9 ±16,7	77,1 ± 16,6	76,7 ± 16,9	0,91 (-6,8 a 7,6)
<b>Altura em cm (média ± DP)</b>	164 ± 10	165 ± 10	162 ± 10	0,17 (-1,3 a 7,3)
<b>CA em cm (média ± DP)</b>	97,7 ± 13,5	96,1 ± 13,4	99,2 ± 13,5	0,29 (-8,9 a 2,7)
<b>IMC em kg/m<sup>2</sup> (média ± DP)</b>	28,4 ± 4,5	28,0 ± 4,3	28,9 ± 4,7	0,36 (-2,8 a 1,0)
<b>PAS em mmHg (média ± DP)</b>	128,8 ± 17,6	129,9 ± 19,7	127,7 ± 15,6	0,56 (-5,4 a 9,8)
<b>PAD em mmHg (média ± DP)</b>	79,8 ± 9,7	79,8 ± 11,2	79,8 ± 8,1	0,99 (-4,2 a 4,2)
<b>FC em bpm (média ± DP)</b>	62,4 ± 9,5	62,1 ± 11,3	62,6 ± 7,6	0,81 (-4,6 a 3,6)

Legenda: IC = intervalo de confiança; IMC = índice de massa corpórea; CA = circunferência abdominal; PAS = pressão arterial sistólica; PAD = pressão arterial diastólica; FC = frequência cardíaca e bpm = batimentos por minuto

Tabela 2 – medicações em uso na visita inicial

Medicação	TOTAL (n=85)	Omeprazol (n = 41)	Ranitidina (n=44)	P
<b>Betabloqueador</b>	78 (91,8 %)	38 (92,7 %)	40 (90,9%)	>0,99
<b>IECA ou BRA</b>	72 (84,7%)	35 (85,4%)	37 (84,1%)	>0,99
<b>Estatina</b>	77 (90,6 %)	37 (90,2 %)	40 (90,9%)	>0,99
<b>Insulina</b>	9 (10,6 %)	3 (7,3%)	6 (13,6 %)	0,49

Legenda: IECA: Inibidor da enzima conversora de angiotensina; BRA: bloqueador do receptor de angiotensina

Em termos de exames laboratoriais no momento basal, a glicemia média da população era de  $119,5 \pm 34,9$  mg/dL, com hemoglobina glicada média de  $6,4 \pm 1,5$  %. O colesterol LDL médio foi de  $101,6 \pm 81,1$  mg/dL, o HDL de  $42,6 \pm 12,7$  mg/dL e o valor de triglicérides de  $149,1 \pm 87,2$  mg/dL; 24% dos pacientes apresentavam LDL <70 mg/dL, e 65 % apresentavam LDL <100 mg/dL. Como se nota na Tabela 3, os grupos se mostraram bem balanceados também em relação a esses parâmetros.

Tabela 3 – resultados de exames laboratoriais na visita inicial

	TOTAL (n=85)	Omeprazol (n=41)	Ranitidina (n = 44)	P (95% IC da diferença)
Hemoglobina em g/dL (média ± DP)	14,7 ± 1,5	14,9 ± 1,5	14,6 ± 1,6	0,46 (-0,37 a 0,97)
Leucócitos em mil/mm <sup>3</sup> (média ± DP)	7,5 ± 2,1	7,0 ± 2,1	7,9 ± 2,1	0,052 (-1,81 a 0,007)
Plaquetas em mil/mm <sup>3</sup> (média ± DP)	247,0 ± 68,0	249,4 ± 71,6	244,7 ± 65,1	0,75 (-24,79 a 34,19)
PCR-us em mg/L (média ± DP)	3,56 ± 7,83	2,31 ± 2,35	4,56 ± 10,22	0,17 (-5,50 a 1,00)
Uréia em mg/dL (média ± DP)	38,0 ± 12,1	37,3 ± 9,4	38,7 ± 14,1	0,59 (-6,61 a 3,81)
Creatinina em mg/dL (média ± DP)	1,06 ± 0,26	1,05 ± 0,20	1,09 ± 0,31	0,48 (-0,15 a 0,07)
Clearance de creatinina em mL/min* (média ± DP)	89,9 ± 34,3	89,0 ± 31,7	90,7 ± 36,7	0,82 (-16,54 a 13,14)
Glicemia em mg/dL (média ± DP)	119,5 ± 34,9	113,2 ± 29,1	125,0 ± 38,8	0,12 (-26,68 a 3,08)
Hemoglobina glicada em % (média ± DP)	6,4 ± 1,5	6,5 ± 1,8	6,4 ± 1,1	0,76 (-0,54 a 0,74)
Colesterol total em mg/dL (média ± DP)	165,7 ± 47,1	166,2 ± 52,6	165,2 ± 42,2	0,92 (-19,5 a 21,5)
LDL em mg/dL (média ± DP)	101,6 ± 81,1	111,8 113,2	92,6 32,3	0,29 (-16,68 a 55,1)
HDL em mg/dL (média ± DP)	42,6 ± 12,7	44,3 ± 13,5	41,2 ± 11,9	0,26 (-2,38 a 8,58)
Triglicérides em mg/dL (média ± DP)	149,1 ± 87,2	140,2 ± 84,9	157,0 ± 89,4	0,38 (-54,47 a 20,87)

\*calculado pela equação de Cockcroft-Gault

Legenda: PCR-us = proteína C-reativa ultrasensível; LDL = lipoproteína de baixa densidade (*low density lipoprotein*); HDL = lipoproteína de alta densidade (*high density lipoprotein*)



## 4.2 Meta principal: comparação da agregabilidade plaquetária pelo VerifyNow P2Y12® nos grupos ranitidina e omeprazol

Antes do início do clopidogrel (basal), a agregabilidade plaquetária média no grupo omeprazol foi de  $216,51 \pm 66,26$  PRU, enquanto no grupo ranitidina foi de  $233,32 \pm 64,17$  PRU. Após sete dias de uso do clopidogrel sem protetor gástrico (tempo 1), a média de agregabilidade plaquetária no grupo omeprazol foi reduzida para  $159,73 \pm 83,06$  PRU, e no grupo ranitidina para  $153,61 \pm 70,12$  PRU. Após a associação do protetor gástrico (tempo 2), a agregabilidade média no grupo omeprazol subiu de maneira não significativa para  $173,54 \pm 72,28$  PRU ( $P = 0,12$ ) enquanto no grupo ranitidina se situou em  $158,77 \pm 76,37$  PRU ( $P = 0,44$ ). (Tabela 4-A e 4-B e Figuras 2-A, 2-B e 2-C).

**Tabela 4 – Agregabilidade plaquetária pelo VerifyNow P2Y12 em PRU**

### 4-A

Momento	Omeprazol (n = 41)	Ranitidina (n = 44)	P (95% IC da diferença)
Basal*	$216,51 \pm 66,26$	$233,32 \pm 64,17$	0,24 (-44,95 a 11,33)
Tempo 1**	$159,73 \pm 83,06$	$153,61 \pm 70,12$	0,71 (-29,96 a 39,2)
P (95% IC da diferença)	< 0,0001 (34,99 a 78,57)	< 0,0001 (57,84 a 101,57)	

PRU= P2Y12 Reactivity Unit (Unidades de Reatividade ao P2Y12) (média +/-DP)

\*só AAS; \*\*AAS+clopidogrel;

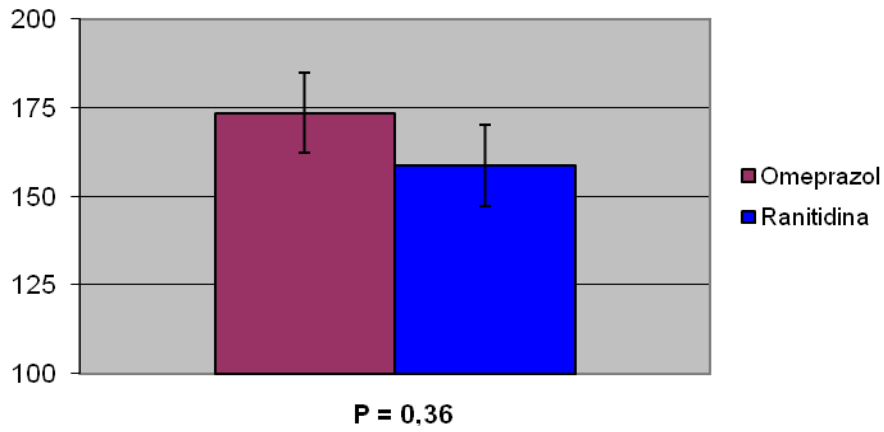
### 4-B

Momento	Omeprazol (n = 41)	Ranitidina (n = 44)	P (95% IC da diferença)
Tempo 1*	$159,73 \pm 83,06$	$153,61 \pm 70,12$	0,71 (-29,96 a 39,2)
Tempo 2**	$173,54 \pm 72,28$	$158,77 \pm 76,37$	0,36 (-17,36 a 46,90)
P (95% IC da diferença)	0,12 (-31,19 a 3,58)	0,35 (-16,34 a 6,02)	

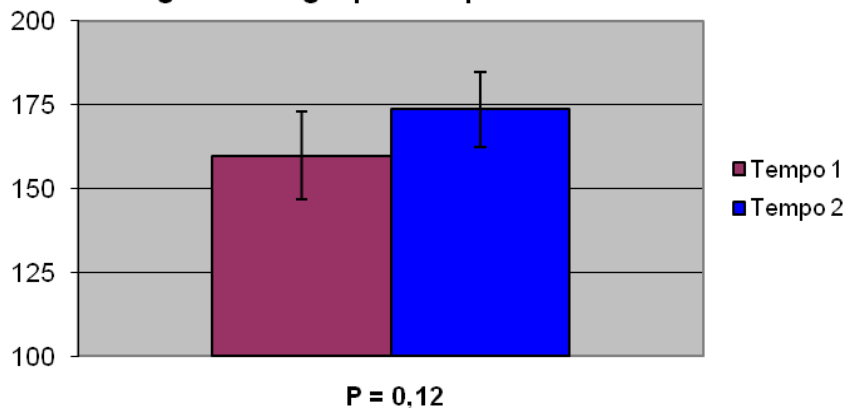
\*AAS + clopidogrel; \*\*AAS+clopidogrel+protetor gástrico

**Figura 2 - agregabilidade pelo VerifyNow P2Y12 em PRU** (Legenda: tempo 1 = AAS + clopidogrel; tempo 2 = AAS + clopidogrel + protetor gástrico)

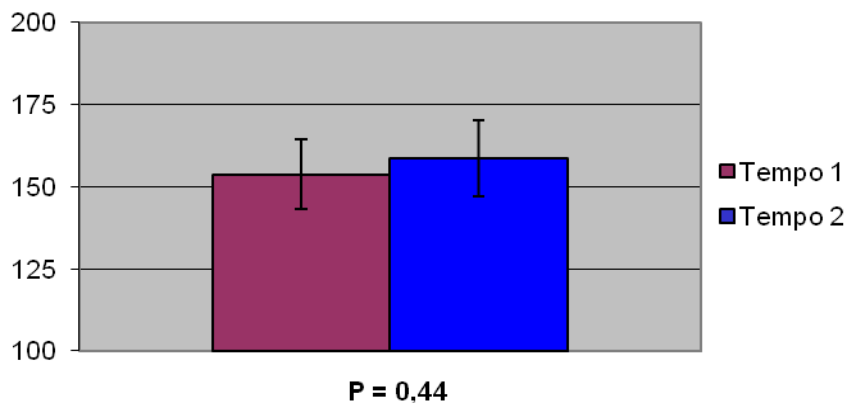
**Figura 2-A: Agregabilidade no tempo 2**



**Figura 2-B: grupo omeprazol**



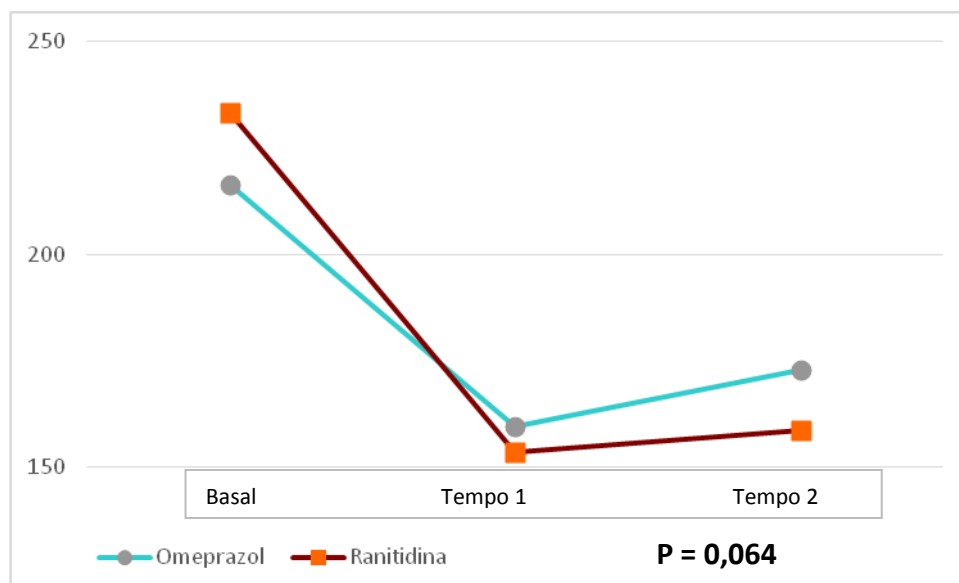
**Figura 2-C: grupo ranitidina**



Foi aplicado o teste de análise de variância (ANOVA) para medidas repetidas levando-se em conta os três momentos analisados (basal, tempo 1 e tempo 2), havendo uma tendência à diferença estatística entre os grupos omeprazol e ranitidina no comportamento ao longo dos três momentos. ( $P = 0,064$ ). (Figura 3)

### Figura 3 - agregabilidade plaquetária pelo VerifyNow P2Y12: ANOVA para medidas repetidas

Legenda: foi aplicado o teste de análise de variância (ANOVA) a fim de se avaliar o comportamento de ambos os grupos no que diz respeito à mudança na agregabilidade ao longo dos três momentos estudados



A Tabela 5 e Figura 4 mostram as comparações entre os grupos levando-se em conta a inibição percentual da agregabilidade (IPA), ou seja, o quanto a agregabilidade plaquetária foi reduzida em relação ao valor basal. Este valor foi calculado por meio da seguinte fórmula:

$$IPA = \frac{\text{Agregabilidade na visita basal} - \text{agregabilidade verificada}}{\text{Agregabilidade na visita basal}}$$

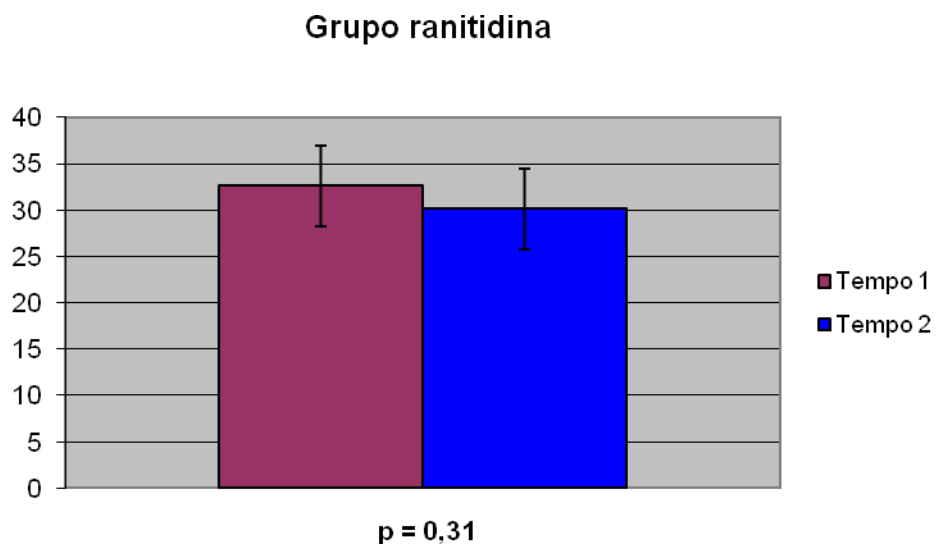
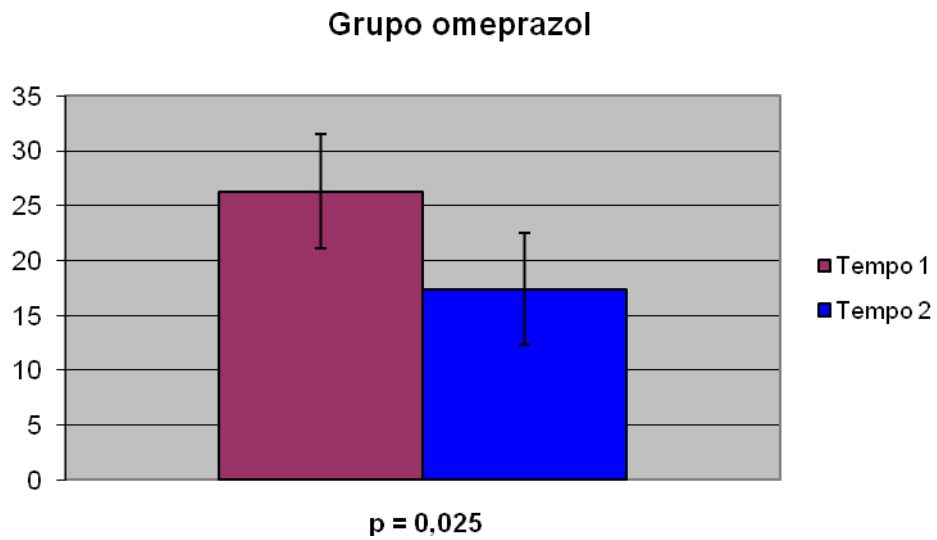
Como se nota, o grupo omeprazol apresentou IPA média de  $26,3 \pm 32,9\%$  no tempo 1, sendo tal valor reduzido para  $17,4 \pm 33,1\%$  no tempo 2 ( $P = 0,025$ ). Já o grupo ranitidina teve IPA média de  $32,6 \pm 28,9\%$  no tempo 1, e de  $30,1 \pm 31,3\%$  no tempo 2 ( $P = 0,306$ ). Na comparação entre os grupos, não houve diferença significativa no tempo 1 ( $P = 0,35$ ), observando-se uma tendência à significância estatística no tempo 2 ( $P = 0,07$ ).

**Tabela 5 - inibição percentual da agregabilidade (IPA)**

Momento	Omeprazol (n = 41)	Ranitidina (n = 44)	P (95% IC da diferença)
<b>Basal*</b>	<b>Controle</b>	<b>Controle</b>	
<b>Tempo 1**</b>	- 26,3% ± 32,9	-32,6% ± 28,9	0,35 (-7,04 a 19,64)
<b>Tempo 2***</b>	-17,4% ± 33,1	-30,1% ± 31,3	0,07 (-1,19 a 26,59)
<b>P (95% IC da diferença)</b>	p = 0,025 (1,20 a 16,75)	P = 0,31 (- 2,32 a 7,23)	

\*AAS; \*\*AAS+clopidogrel; \*\*\*AAS+clopidogrel+protetor gástrico

Figura 4 - Inibição percentual da agregabilidade plaquetária pelo VerifyNow P2Y12®



### **4.3 Comparação entre as taxas de Alta Reatividade Plaquetária Residual (ARPR)**

No que se refere aos dois grupos combinados, e assumindo o ponto de corte de  $\geq 240$  PRU, a prevalência de ARPR foi de 12,9 % antes da adição do protetor gástrico e de 14,1 % após, não havendo diferença significativa na análise pareada entre ambos os momentos ( $P=0,76$ ). Tampouco se demonstrou diferença significativa ao se utilizar como ponto de corte o valor de  $\geq 208$  PRU: a prevalência de ARPR foi de 24,7 % antes da adição do protetor gástrico e de 29,4 % após ( $P = 0,20$ ).

Na comparação entre os grupos no tempo 2 e levando-se em conta ARPR como valor  $\geq 240$  PRU, foi verificada taxa de má resposta de 17,1% no grupo omeprazol e de 11,4% no grupo ranitidina, sendo essa diferença não significativa entre os grupos ( $P = 0,45$ ). Ao se utilizar o valor  $\geq 208$  PRU, houve uma prevalência de 31,7% no grupo omeprazol e de 27,3% no grupo ranitidina, novamente não havendo diferença significativa entre os grupos ( $P = 0,65$ ).

Ao se analisar o grupo omeprazol isoladamente, houve igual taxa de ARPR de 17,1% na análise pareada antes e após a adição do protetor gástrico quando o ponto de corte para ARPR foi definido como  $\geq 240$  PRU. Quando se utilizou o ponto de corte  $\geq 208$  PRU, houve um acréscimo não significativo de 24,4 % para 31,7 % na prevalência de má resposta ao clopidogrel ( $P = 0,18$ ). Analisando-se o grupo ranitidina isoladamente, a prevalência de ARPR, utilizando-se o ponto de corte  $\geq 240$  PRU, foi de 9,1 % antes e de 11,4 % após a adição do protetor gástrico, sem diferença significativa entre os dois momentos ( $P = 0,56$ ). Levando-se em conta o ponto de corte  $\geq 208$  PRU neste

mesmo grupo, a taxa de ARPR foi de 25,0 % antes e de 27,3 % após a adição do protetor gástrico, novamente sem diferença significativa entre os dois momentos. (P = 0,65). (Tabelas 6-A e 6-B)

**Tabela 6 – percentual de ARPR**

**A – Ponto de corte com PRU  $\geq$  240**

	Omeprazol (n = 41)	Ranitidina (n = 44)	P
Tempo 1*	17,1%	9,1%	0,18
Tempo 2**	17,1%	11,4%	0,45
P	>0,99	0,56	

\*AAS + clopidogrel; \*\*AAS+clopidogrel+protetor gástrico

**B - Ponto de corte com PRU  $\geq$  208**

	Omeprazol (n = 41)	Ranitidina (n = 44)	P
Tempo 1*	24,4 %	25,0 %	0,95
Tempo 2**	31,7 %	27,3 %	0,65
P	0,18	0,65	

\*AAS + clopidogrel; \*\*AAS+clopidogrel+protetor gástrico

**4.4 Comparação entre os grupos omeprazol e ranitidina por meio de outros testes de agregação plaquetária: PFA-100<sup>®</sup>, agregometria de sangue total (AST) por bioimpedância e dosagem sérica de tromboxano B2 (TXB2).**

Como se nota na Tabela 7 e na Figura 5, em relação ao PFA-100<sup>®</sup> os valores médios no grupo ranitidina foram de  $87,10 \pm 48,09$ ,  $124,15 \pm 88,86$  e  $97,15 \pm 79,02$  segundos, respectivamente, nos momentos basal, tempo 1 e tempo 2; já no grupo omeprazol, tais valores foram de  $90,06 \pm 36,57$ ,  $107,97 \pm 69,79$  e  $95,12 \pm 46,24$  segundos, respectivamente, nos 3 momentos

analisados. Na comparação entre os dois grupos analisados, no tempo 2, os resultados do PFA-100 foram similares entre si (P = 0,529). Ao se comparar os grupos separadamente, não houve alterações significativas da agregabilidade entre o tempo 1 e o tempo 2 em qualquer um dos grupos.

**Tabela 7 - agregabilidade plaquetária pelo PFA-100 (em segundos)**

**7-A**

	Omeprazol (n = 41)	Ranitidina (n=44)	P (95% IC da diferença)
<b>Basal*</b>	90,06 ± 36,57	87,10 ± 48,09	0,794 (-15,57 a 21,49)
<b>Tempo 1**</b>	107,97 ± 69,79	124,15 ± 88,86	0,554 (-50,82 a 18,46)
<b>P (95% IC da diferença)</b>	0,0048 (-45,04 a -7,36)	0,00736 (-59,15 a -9,02)	

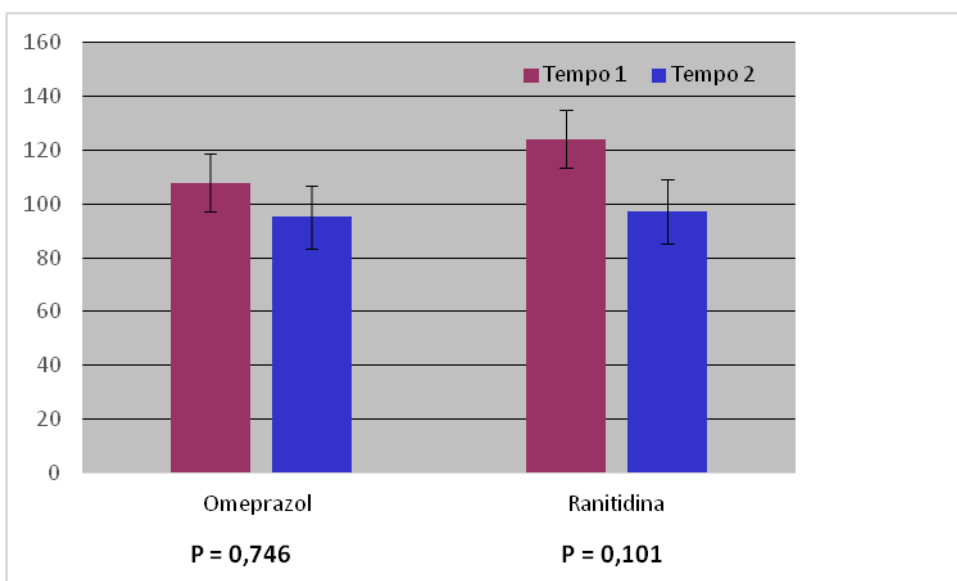
\*só AAS; \*\*AAS+clopidogrel

**7-B**

	Omeprazol (n=41)	Ranitidina (n = 44)	P (95% IC da diferença)
<b>Tempo 1*</b>	107,97 ± 69,79	124,15 ± 88,86	0,554 (-50,82 a 18,46)
<b>Tempo 2**</b>	95,12 ± 46,24	97,15 ± 79,02	0,529 (-30,23 a 26,17)
<b>P (95% IC da diferença)</b>	0,746 (-7,99 a 32,19)	0,101 (-8,13 a 29,63)	

\*AAS + clopidogrel; \*\*AAS+clopidogrel+protetor gástrico

**Figura 5 - agregabilidade plaquetária pelo PFA-100® em segundos**





Nas Tabelas numeradas de 8 a 11 e Figuras numeradas de 6 a 9, são descritos os resultados obtidos com o uso da técnica de agregometria de sangue total (AST), que foi testada com os seguintes reagentes: colágeno 2 µg/mL, colágeno 5 µg/mL, ADP 10µM e ADP 20 µM. Utilizando-se o colágeno 2 µg/mL, os valores médios de agregabilidade, em Ohms, no grupo ranitidina, foram de 12,88 ± 4,24, 12,07 ± 4,28 e 11,53 ± 4,39, respectivamente, nos momentos basal, tempo 1 e tempo 2. Ainda com o colágeno 2 µg/mL, no grupo omeprazol, os valores médios de agregabilidade, em Ohms, foram de 12,80 ± 4,26, 10,9 ± 5,20 e 10,88 ± 5,96, respectivamente, nos momentos basal, tempo 1 e tempo 2. Na comparação entre os dois grupos, não houve diferença da agregabilidade com o omeprazol em comparação com a medida com ranitidina, no tempo 2 (P = 0,791). Também não se demonstrou diferença significativa entre os tempos 1 e 2, seja no grupo ranitidina, seja no grupo omeprazol.

**Tabela 8 - AST com Colageno 2 µg/mL (em Ohms)**

**8-A**

	Omeprazol (n=41)	Ranitidina (n = 44)	P (95% IC da diferença)
<b>Basal*</b>	12,80 ± 4,26	12,88 ± 4,24	0,651 (-1,91 a 1,75)
<b>Tempo 1**</b>	10,90 ± 5,20	12,07 ± 4,28	0,347 (-3,22 a 0,88)
<b>P (95% IC da diferença)</b>	0,054 (-0,12 a 2,51)	0,042 (0,26 a 3,01)	

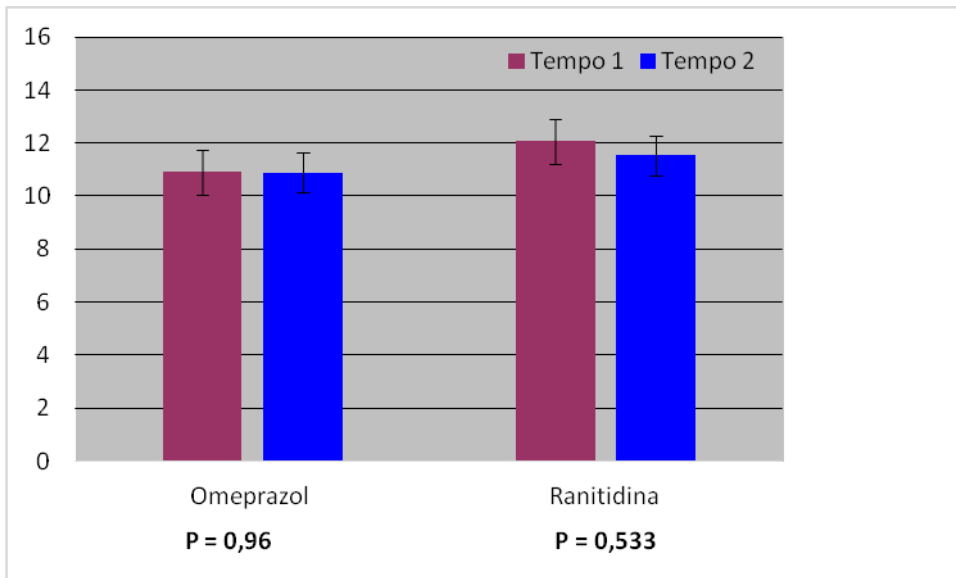
\*só AAS; \*\*AAS+clopidogrel

**8-B**

	Omeprazol (n = 41)	Ranitidina (n = 44)	P (95% IC da diferença)
<b>Tempo 1*</b>	10,9 ± 5,20	12,07 ± 4,28	0,347 (-3,22 a 0,88)
<b>Tempo 2**</b>	10,88 ± 5,96	11,53 ± 4,39	0,791 (-2,89 a 1,59)
<b>P (95% IC da diferença)</b>	0,961 (-2,50 a 1,56)	0,533 (-1,32 a 1,68)	

\*AAS + clopidogrel; \*\*AAS+clopidogrel+protetor gástrico

Figura 6 - AST - Colágeno a 2 µg/mL (em Ohms)



Ao se utilizar o colágeno 5 µg/mL, os valores médios de agregabilidade, no grupo ranitidina, foram  $16,72 \pm 5,59$ ,  $15,49 \pm 4,55$  e  $15,88 \pm 5,17$ , respectivamente, nos momentos basal, tempo 1 e tempo 2. No grupo omeprazol, os valores médios de agregabilidade foram  $15,43 \pm 4,59$ ,  $14,33 \pm 5,64$  e  $14,35 \pm 5,36$ , respectivamente, nos momentos basal, tempo 1 e tempo 2. Na comparação entre os dois grupos no tempo 2, não houve diferença significativa entre a agregabilidade com o omeprazol em comparação com a ranitidina ( $P = 0,356$ ). Tampouco houve diferenças significativas nos grupos ranitidina e omeprazol separadamente, ao se comparar os tempos 1 e 2.

**Tabela 9 - Agregometria de sangue total com Colageno 5 µg/mL (em Ohms)**

9-A

	Omeprazol (n = 41)	Ranitidina (n=44)	P (95% IC da diferença)
Basal*	15,43 ± 4,59	16,72 ± 5,59	0,272 (-3,51 a 0,93)
Tempo 1**	14,33 ± 5,64	15,49 ± 4,55	0,528 (-3,36 a 1,04)
P (95% IC da diferença)	0,555 (-1,75 a 2,58)	0,141 (-0,40 a 3,18)	

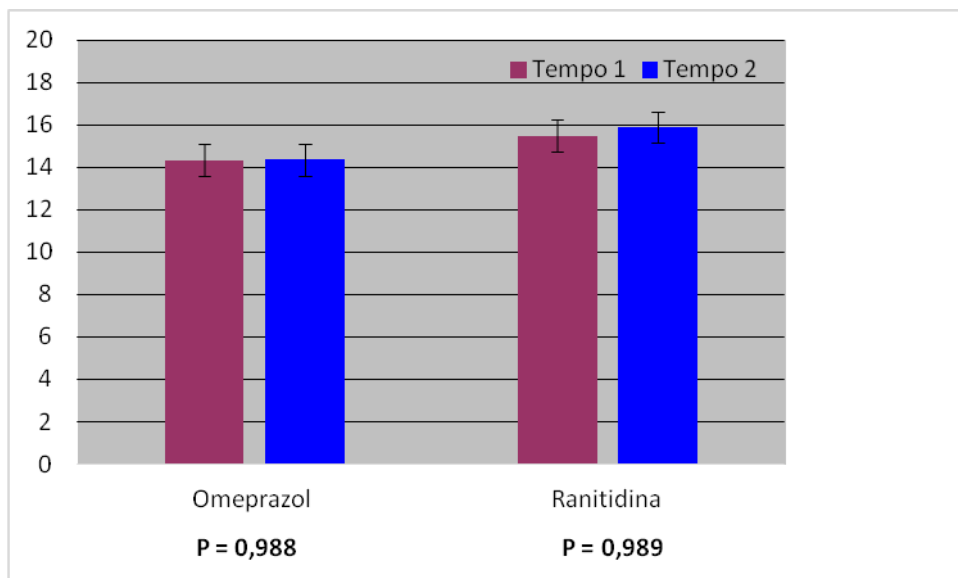
\*só AAS; \*\*AAS+clopidogrel

9-B

	Omeprazol (n = 41)	Ranitidina (n = 44)	P (95% IC da diferença)
Tempo 1*	14,33 ± 5,64	15,49 ± 4,55	0,528 (-3,36 a 1,04)
Tempo 2**	14,35 ± 5,36	15,88 ± 5,17	0,356 (-3,80 a 0,74)
P (95% IC da diferença)	0,988 (-2,79 a 1,18)	0,989 (-1,65 a 1,44)	

\*AAS + clopidogrel; \*\*AAS+clopidogrel+protetor gástrico

**Figura 7 - Agregabilidade plaquetária com AST - Colágeno a 5 µg/mL (em Ohms)**



Com o ADP na concentração de 10 µM, os resultados médios obtidos no grupo ranitidina foram  $7,26 \pm 4,34$ ,  $2,53 \pm 3,49$  e  $2,77 \pm 3,84$ , respectivamente, nos momentos basal, tempo 1 e tempo 2. No grupo omeprazol, os valores médios obtidos foram  $6,85 \pm 4,37$ ,  $2,08 \pm 2,63$  e  $2,00 \pm 2,55$ , respectivamente, nos mesmos tempos analisados. Na comparação entre os grupos ranitidina e omeprazol no tempo 2, não se observou diferença significativa na agregabilidade ( $P = 0,571$ ). No grupo ranitidina, ao se comparar os valores antes e após o protetor gástrico, não houve diferença significativa ( $P = 0,735$ ), o mesmo sendo verificado no grupo omeprazol. ( $P = 0,948$ ).

**Tabela 10 - agregometria de sangue total com ADP 10 µM (em Ohms)**

**10-A**

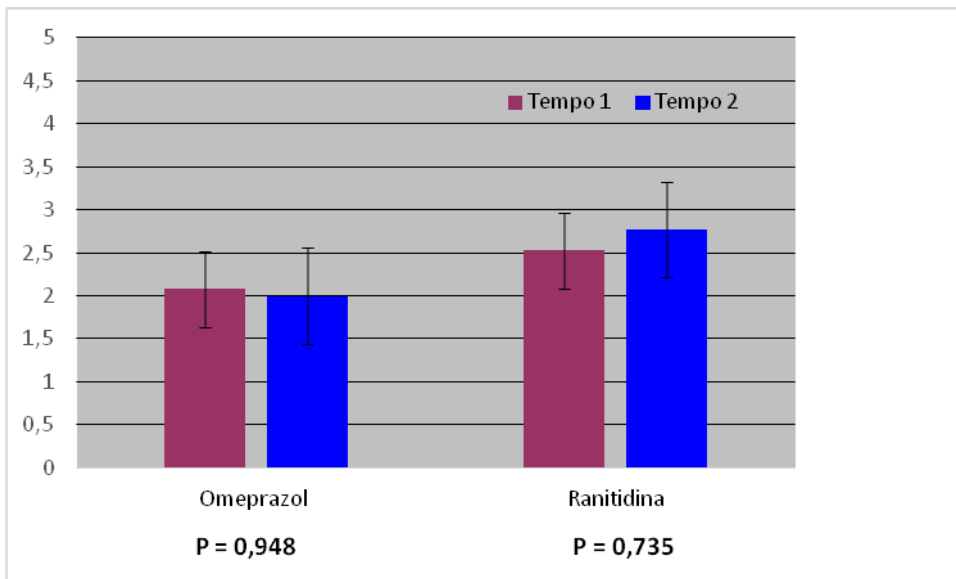
	Omeprazol (n = 41)	Ranitidina (n = 44)	P (95% IC da diferença)
<b>Basal*</b>	$6,85 \pm 4,37$	$7,26 \pm 4,34$	0,622 (-2,29 a 1,47)
<b>Tempo 1**</b>	$2,08 \pm 2,63$	$2,53 \pm 3,49$	0,977 (-1,79 a 0,89)
<b>P (95% IC da diferença)</b>	$< 0,001$ (3,58 a 5,70)	$< 0,001$ (3,67 a 5,94)	

\*só AAS; \*\*AAS+clopidogrel

**10-B**

	Omeprazol (n = 41)	Ranitidina (n = 44)	P (95% IC da diferença)
<b>Tempo 1*</b>	$2,08 \pm 2,63$	$2,53 \pm 3,49$	0,977 (-1,79 a 0,89)
<b>Tempo 2**</b>	$2,00 \pm 2,55$	$2,77 \pm 3,84$	0,571 (-2,19 a 0,65)
<b>P (95% IC da diferença)</b>	$0,948$ (-0,82 a 0,98)	$0,735$ (-1,03 a 0,82)	

\*AAS + clopidogrel; \*\*AAS+clopidogrel+protetor gástrico

**Figura 8 - Agregabilidade plaquetária com AST - ADP a 10  $\mu$ M (em Ohms)**

Finalmente, ao se utilizar o ADP na concentração 20  $\mu$ M, resultados similares foram observados. Os valores médios de agregabilidade no grupo ranitidina foram  $7,86 \pm 3,58$ ,  $3,26 \pm 3,59$  e  $3,12 \pm 3,51$ , respectivamente, nos momentos basal, tempo 1 e tempo 2. No grupo omeprazol, os valores médios obtidos foram  $6,88 \pm 3,84$ ,  $2,88 \pm 3,46$  e  $2,55 \pm 3,18$ , respectivamente, nos momentos basal, tempo 1 e tempo 2. Na comparação entre os grupos ranitidina e omeprazol no tempo 2, não houve diferença significativa na agregabilidade com este reagente ( $P= 0,359$ ). Nos dois grupos separadamente, ao se comparar os valores antes e após o protetor gástrico, também não houve diferença significativa.

Tabela 11 - agregometria de sangue total com ADP 20  $\mu$ M em Ohms

11-A

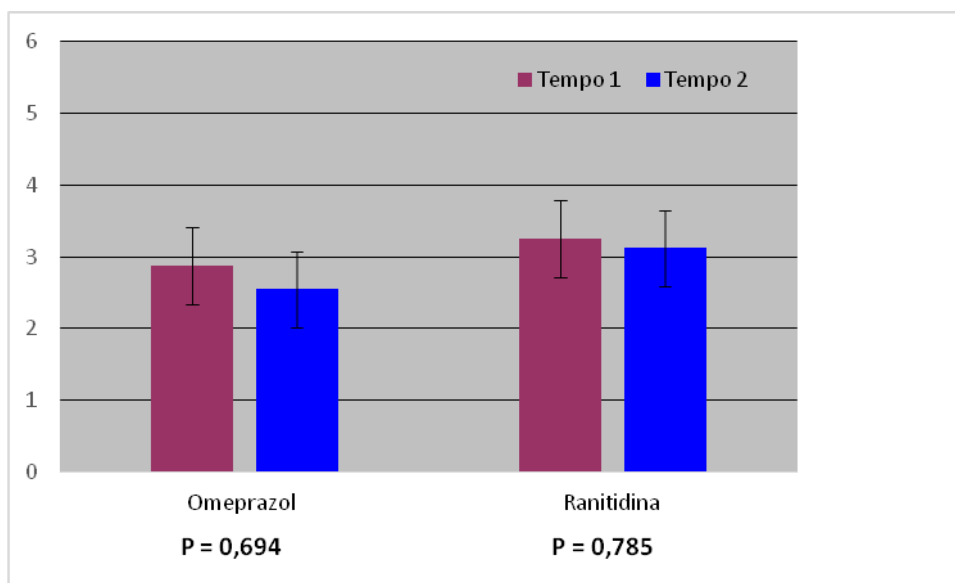
	Omeprazol (n = 41)	Ranitidina (n = 44)	P (95% IC da diferença)
Basal*	6,88 $\pm$ 3,84	7,86 $\pm$ 3,58	0,299 (-2,58 a 0,62)
Tempo 1**	2,88 $\pm$ 3,46	3,26 $\pm$ 3,59	0,591 (-1,90 a 1,14)
P (95% IC da diferença)	< 0,001 (2,61 a 5,16)	< 0,001 (3,40 a 5,64)	

\*só AAS; \*\*AAS+clopidogrel

11-B

	Omeprazol (n = 41)	Ranitidina (n = 44)	P (95% IC da diferença)
Tempo 1*	2,88 $\pm$ 3,46	3,26 $\pm$ 3,59	0,591 (-1,90 a 1,14)
Tempo 2**	2,55 $\pm$ 3,18	3,12 $\pm$ 3,51	0,359 (-2,02 a 0,88)
P (95% IC da diferença)	0,694 (-0,87 a 1,32)	0,785 (-0,68 a 1,19)	

\*AAS + clopidogrel; \*\*AAS+clopidogrel+protetor gástrico

Figura 9 - Agregabilidade plaquetária com AST - ADP a 20  $\mu$ M (em Ohms)

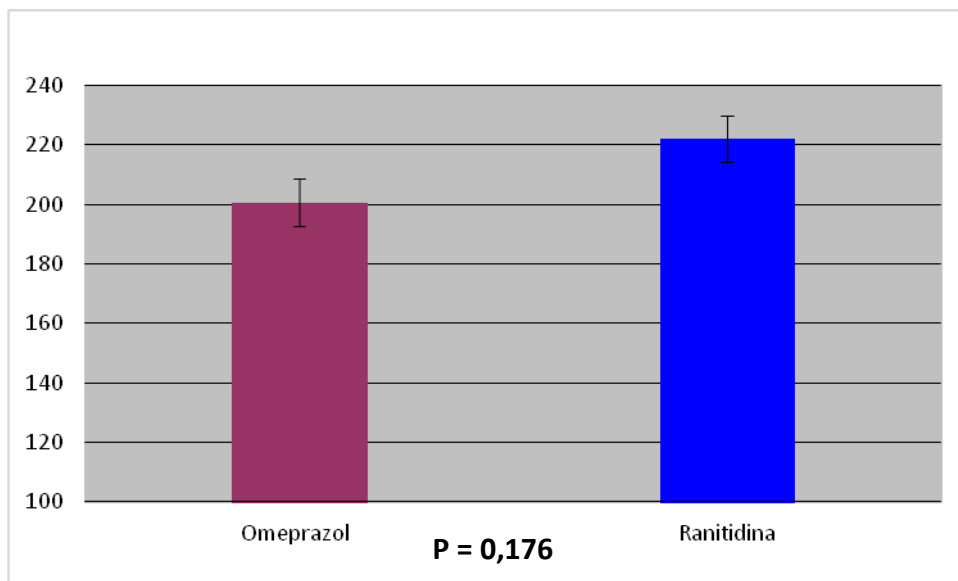
A fim de se avaliar possível efeito do omeprazol ou da ranitidina na ação do AAS, foram implementadas dosagens de tromboxane B<sub>2</sub> (TXB<sub>2</sub>) sérico na última visita (tempo 2). No grupo omeprazol, a dosagem média de TXB<sub>2</sub> foi de 200,7 ± 74,9 pg/ml, enquanto no grupo ranitidina esse valor foi de 222,1 ± 51,9 pg/ml (P = 0,176) (Tabela 12 e Figura 10).

**Tabela 12 - dosagem de tromboxane B<sub>2</sub> (TXB<sub>2</sub>) em pg/mL no tempo 2\***

Omeprazol (n = 41)	Ranitidina (n = 44)	P (95% IC da diferença)
200,7 ± 74,9	222,1 ± 51,9	0,176 (-49,04 a 6,24)

\*AAS+clopidogrel+protetor gástrico

**Figura 10 - dosagem de tromboxane B<sub>2</sub> (TXB<sub>2</sub>) em pg/mL**



#### 4.5 Análise de polimorfismo do citocromo 2C19\*2

Foram estudados polimorfismos do citocromo 2C19\*2 (que leva a perda de função da enzima). Por motivos técnicos, não foi possível analisar o DNA de 4 pacientes, 2 em cada grupo. Conforme descrito na tabela 13, 61,7 % dos pacientes analisados não tinham polimorfismos do 2C19\*2 (genótipo

“selvagem”), enquanto 8,7 % eram homozigotos para essa condição e 29,6 % dos pacientes eram heterozigotos, não havendo diferença significativa entre os grupos omeprazol e ranitidina em relação a tais características. A influência da presença (homo ou heterozigotos) versus ausência (genótipo “selvagem”) nos resultados da meta principal é descrita no item a seguir (“Análise de subgrupos”).

**Tabela 13 - polimorfismos do citocromo 2C19\*2**

	Total (n=81)	Omeprazol (n=39)	Ranitidina (n=42)	P
<b>Ausente</b>	50 (61,7%)	24 (61,5%)	26 (61,9%)	0,934
<b>Homozigoto</b>	7 (8,7 %)	1 (2,5%)	6 (14,3%)	0,110
<b>Heterozigoto</b>	24 (29,6 %)	14 (36,0%)	10 (23,8%)	0,344

#### 4.6 Análise de subgrupos

Foram feitas análises pré-especificadas levando-se em conta os seguintes subgrupos: sexo masculino versus sexo feminino; idade < 65 versus idade ≥ 65 anos; tabagistas versus não tabagistas; IMC < 30 kg/m<sup>2</sup> versus IMC ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>; diabéticos versus não diabéticos; uso ou não de estatinas; uso de atorvastatina versus outras estatinas; e presença ou não de polimorfismos no citocromo 2C19\*2.

Como se pode verificar, levando-se em conta os resultados em PRU, não houve interação significativa da meta principal do estudo com qualquer dos subgrupos anteriormente mencionados (Tabela 14). Levando-se em conta a IPA, houve uma tendência de interação na comparação entre os subgrupos diabéticos versus não diabéticos. No subgrupo de pacientes tomando outras



estatinas, houve diferença significativa entre os grupos omeprazol e ranitidina, embora a interação não tenha sido significativa. (Tabela 15 e Figura 11).

**Tabela 14 - análises de subgrupos: agregabilidade plaquetária em PRU no tempo 2 nos dois grupos**

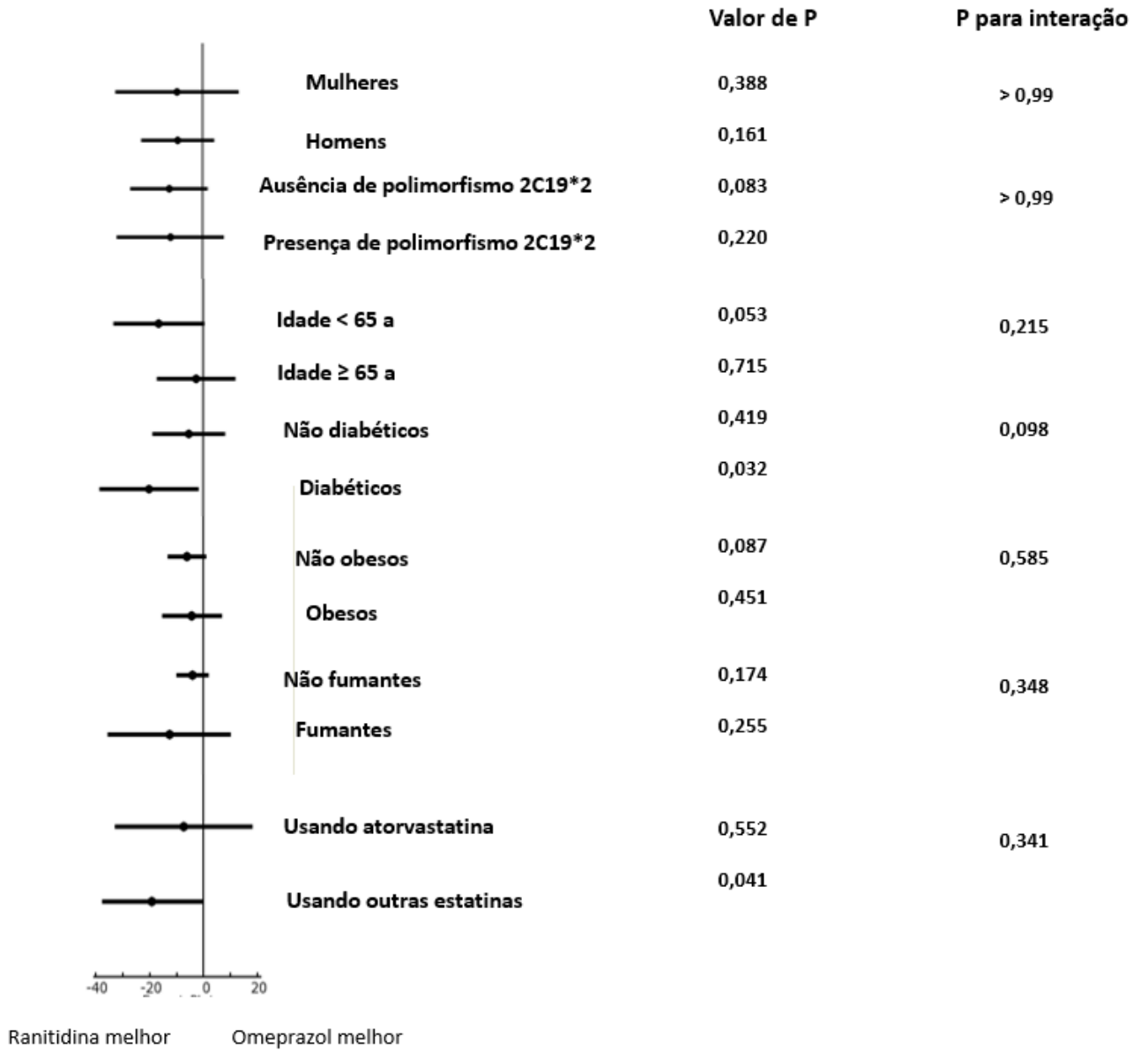
	Omeprazol (média ± DP)	Ranitidina (média ± DP)	P	P para interação
<b>Mulheres (n=23)</b>	183,4 ± 71,6	168,6 ± 97,6	0,698	0,964
<b>Homens (n=62)</b>	170,75 ± 73,35	154,2 ± 65,66	0,354	
<b>Polimorfismo ausente (n=50)</b>	170,38 ± 72,52	151,27 ± 86,09	0,402	0,832
<b>Polimorfismo presente (n=31)</b>	178,13 ± 73,82	167,0 ± 62,56	0,653	
<b>Idade &lt; 65 a (n=46)</b>	169,09 ± 59,93	147,54 ± 67,02	0,258	0,644
<b>Idade ≥ 65 a (n=39)</b>	178,68 ± 85,84	172,25 ± 86,1	0,817	
<b>Não diabéticos (n=49)</b>	151,46 ± 66,45	134,83 ± 62,91	0,375	0,744
<b>Diabéticos (n=36)</b>	211,8 ± 67,59	185,0 ± 82,5	0,309	
<b>Não obesos (n=58)</b>	174,13 ± 76,09	153,29 ± 78,08	0,308	0,627
<b>Obesos (n= 27)</b>	171,91 ± 64,07	168,38 ± 74,78	0,899	
<b>Não fumantes (n=70)</b>	177,19 ± 72,15	166,18 ± 78,51	0,543	0,868
<b>Fumantes (n=15)</b>	139,75 ± 74,17	136,55 ± 68,08	0,938	
<b>Sem estatina (n=8)</b>	131,75 ± 77,28	156,25 ± 73,35	0,662	0,435
<b>Com estatina (n=77)</b>	178,05 ± 71,36	159,03 ± 77,57	0,268	
<b>Com atorvastatina (n=31)</b>	186,64 ± 59,62	169,35 ± 67,65	0,461	0,727
<b>Outras estatinas (n= 46)</b>	172,83 ± 78,47	151,39 ± 84,82	0,378	

Tabela 15 - análises de subgrupos: agregabilidade plaquetária em IPA no tempo 2 nos dois grupos

	Omeprazol	Ranitidina	P	P para interação
<b>Mulheres (n=23)</b>	25.44 ± 28.36	37.29 ± 33.27	0.390	> 0.99
<b>Homens (n=62)</b>	15.09 ± 34.33	26.8 ± 30.39	0.160	
<b>Polimorfismo ausente (n=50)</b>	19.79 ± 32.21	35.26 ± 29.58	0.083	> 0.99
<b>Polimorfismo presente (n=31)</b>	11.40 ± 35.84	26.37 ± 30.63	0.220	
<b>Idade &lt; 65 a (n=46)</b>	12.64 ± 37.50	33.45±33.37	0.053	0.215
<b>Idade ≥ 65 a (n=39)</b>	22.84 ± 27.01	26.15 ± 29.04	0.710	
<b>Não diabéticos (n=49)</b>	26.88 ± 27.79	33.74 ± 31.08	0.419	0.098
<b>Diabéticos (n=36)</b>	0.866 ± 35.84	26.19 ± 31.89	0.032	
<b>Não obesos (n=58)</b>	17.97 ± 33.10	32.64 ± 30.85	0.087	0.585
<b>Obesos (n= 27)</b>	15.73 ± 34.51	25.75 ± 32.69	0.451	
<b>Não fumantes (n=70)</b>	18.75 ± 29.22	28.51 ± 30.17	0.174	0.348
<b>Fumantes (n=15)</b>	4.50 ± 63.90	35.00 ± 35.70	0.255	
<b>Com atorvastatina (n=31)</b>	11.14 ± 35.36	18.59 ± 33.37	0.552	0.341
<b>Outras estatinas (n= 46)</b>	18.17 ± 32.78	37.34 ± 28.86	0.041	

**Figura 11 – análise de subgrupos**

Legenda: IC 95 % da diferença em IPA entre os grupos omeprazol e ranitidina



## **5. Discussão**

## 5.1 Meta principal

Os resultados do presente estudo confirmam a existência de uma interação medicamentosa entre clopidogrel e omeprazol, no que diz respeito à agregabilidade plaquetária. Tal fato já havia sido demonstrado em estudo prévio, prospectivo, randomizado e duplo-cego, por Gillard et al.<sup>39</sup>. Entretanto, no presente estudo foram incluídos apenas pacientes com DAC estável, enquanto Gillard et al. estudaram uma população de indivíduos submetidos a ICP. Nosso entendimento é de que a nossa população estaria menos vulnerável a fatores de confusão, relacionados fundamentalmente ao procedimento de ICP (que, por si só, pode alterar a agregabilidade plaquetária). Além disso, o presente estudo utilizou um teste “point of care”, enquanto Gillard et al. utilizaram a fosforilação da VASP, teste mais laborioso que dificilmente seria utilizado na rotina assistencial, dada a sua dificuldade e demora em execução. Importante salientar que o VerifyNowP2Y12<sup>®</sup> é aprovado para comercialização pelas autoridades de diferentes países, inclusive EUA e Brasil. Além disso, este método foi utilizado em diversos estudos, incluindo o ADAPT-DES, que incluiu pacientes submetidos a ICP com “stent” farmacológico e mostrou boa correlação entre agregabilidade plaquetária e o desfecho clínico composto de infarto não fatal e morte cardiovascular, bem como com o desfecho isolado de trombose de “stent” e sangramentos.<sup>36</sup> Por fim, este teste é reforçado por uma metanálise recente e por um painel de especialistas sobre testes de agregabilidade plaquetária<sup>34,67</sup>. Em estudo prospectivo que comparou diversos métodos de agregabilidade plaquetária na capacidade de prever eventos após ICP eletiva, o VerifyNowP2Y12<sup>®</sup> foi um dos testes com melhor

desempenho em termos de capacidade preditiva para desfechos de morte, infarto, AVC e trombose de “stent”<sup>65</sup>.

Por outro lado, o achado mais importante do nosso estudo, e principal motivo para o desenvolvimento do mesmo, foi a demonstração de ausência de qualquer interação entre clopidogrel e ranitidina, opção ao omeprazol largamente utilizada na prática clínica. Essa constatação já havia sido sugerida por Pham et al., porém em estudo aberto, com pacientes submetidos a ICP<sup>40</sup>. Vale salientar que, do que seja do nosso conhecimento, nosso estudo é o primeiro na literatura a estudar a possibilidade de interação entre ranitidina e clopidogrel de maneira prospectiva, randomizada, duplo-cega e levando em conta a agregação basal, sendo por isso utilizada a IPA. No presente material, os resultados obtidos com o VerifYNow P2Y12<sup>®</sup> (meta principal) foram absolutamente consistentes com todos os testes utilizados, no sentido de demonstrar a ausência de qualquer interação entre ranitidina e clopidogrel, em termos de agregabilidade plaquetária. A demonstração da não existência de qualquer influência da ranitidina sobre o efeito do clopidogrel se torna ainda mais importante ao se recordar os achados de Schäfer et al., sugerindo que a ranitidina inibe o bloqueio do receptor P2Y12 pelo clopidogrel, possivelmente por um mecanismo associado à inibição da adenilciclase plaquetária<sup>63</sup>. O motivo de tal interação molecular não ter sido demonstrada, até o presente momento, em estudos que avaliaram a agregabilidade plaquetária propriamente dita, pode sugerir que o impacto de tal interferência seja pequeno na ação final do medicamento, ou que haja outras vias desconhecidas que compensem essa aparente inibição (que de qualquer modo não foi pesquisada

por outros autores). Isso porque, ao contrário dos IBP's, estudos sobre eventual associação entre ranitidina e aumento de eventos cardiovasculares em usuários de clopidogrel, são extremamente escassos na literatura. Exceção a esse fato foi a subanálise do estudo PLATO, que demonstrou aumento da incidência de eventos cardiovasculares com qualquer protetor gástrico, seja ranitidina ou IBP, tanto nos pacientes que receberam clopidogrel como nos pacientes que receberam ticagrelor. A conclusão dos autores foi a de que o uso de protetor gástrico (de qualquer classe) seria simplesmente um marcador de maior risco, sendo os modelos estatísticos aplicados ineficientes no sentido de realizar os ajustes necessários, provavelmente pela não inclusão no modelo de outros fatores de confusão, pelo fato de não terem sido obtidos durante o desenvolvimento do estudo<sup>50</sup>. Entretanto, diante da dúvida que persiste em relação a possíveis interações entre bloqueadores de bomba de próton e atividade antiplaquetária do clopidogrel, o nosso estudo dá segurança ao prescritor no sentido de que a ranitidina é uma opção viável ao omeprazol, em pacientes em uso de clopidogrel.

Esse achado passa a ser mais importante ainda diante de duas publicações recentes na qual os autores, analisando banco de dados de farmacovigilância, encontraram aumento significativo da mortalidade cardiovascular e infarto do miocárdio em pacientes utilizando IBP, o que não ocorreu em pacientes que utilizavam ranitidina. Importante salientar que o achado de aumento na incidência de eventos com o uso de IBP ocorreu independentemente da utilização ou não de clopidogrel<sup>56,57</sup>.

O estudo COGENT, que testou de forma randomizada e duplo-cega eventual interação entre omeprazol e clopidogrel em relação à incidência de eventos clínicos, acabou não tendo poder para conclusões definitivas em relação a este quesito, por razões que serão detalhadas mais à frente. Entretanto, demonstrou claramente o benefício do uso do omeprazol (em relação ao placebo) na população analisada, em uso de clopidogrel, no que se refere à incidência de complicações gastrointestinais<sup>52</sup>. Esse dado reforça a importância dos nossos achados, na medida em que ressalta a importância da proteção gástrica em pacientes que necessitam utilizar tratamento antiplaquetário.

Em relação ao pantoprazol, apesar da sugestão de menor interação entre esse IBP e o clopidogrel, essa afirmação não encontra respaldo consensual na literatura<sup>41,44</sup>. Adicionalmente, evidências clínicas sugerem aumento similar de eventos clínicos em pacientes utilizando omeprazol ou pantoprazol, em relação à não utilização de IBP, em pacientes submetidos à terapêutica com clopidogrel<sup>51,53</sup>. Esses dados reforçam a ideia de que a ranitidina poderia ser uma alternativa não apenas ao omeprazol, mas também a outros tipos de IBP.

Finalmente, levando-se em conta que a maioria dos pacientes em uso de clopidogrel não apresentam alto risco de sangramento GI, poder-se-ia conjecturar sobre a expansão da indicação da ranitidina para populações de menor risco para sangramento.

## **5.2 Taxa de ARPR**

Em relação aos percentuais de ARPR, não foram demonstradas diferenças significativas entre os grupos omeprazol e ranitidina no presente material, tanto



levando-se em conta o ponto de corte de 240 PRU, pré-especificado com base em estudos iniciais<sup>65</sup>, como ao se utilizar o ponto de corte de 208 PRU, proposto pela literatura mais recentemente<sup>34,36</sup> e utilizado *post-hoc* no presente estudo. Entretanto, apesar de não estatisticamente significativo, foi notado um aumento numérico de 24% para 31% na taxa de ARPR do grupo omeprazol, enquanto no grupo ranitidina essa taxa se manteve a mesma, ao redor de 25%. Esse aumento, da ordem de aproximadamente um terço, não alcançou significância estatística devido ao pequeno tamanho amostral, mas pode ser relevante se confirmado em estudos com maiores casuísticas.

### **5.3 Outros testes de função plaquetária**

No presente material, os resultados obtidos com o VerifyNow P2Y12<sup>®</sup> (meta principal do estudo) não foram replicados com os outros testes de agregabilidade aplicados. O PFA-100<sup>®</sup> não foi um bom preditor de eventos cardiovasculares recorrentes em estudo feito por Breet et al., mostrando área sob a curva ROC = 0,50, enquanto o VerifyNow no mesmo estudo mostrou capacidade razoável em predizer eventos, com área sob a curva ROC = 0,62<sup>65</sup>. A agregometria por bioimpedância utilizando ADP tem ganhado novo destaque na literatura com a publicação de resultados baseados no equipamento Multiplate<sup>®</sup> <sup>67,68</sup>. No presente estudo, utilizamos uma metodologia similar, porém mais antiga, com equipamento Chronolog<sup>®</sup>, o que poderia estar relacionado aos resultados pouco expressivos encontrados. Também não se demonstrou qualquer diferença entre os protetores gástricos na via do tromboxane B2, reforçando a noção de que realmente não existe interação entre omeprazol (ou ranitidina) e AAS.

#### 5.4 Análise de subgrupos

Foi encontrada uma tendência ( $P < 0,10$ ) na interação do desfecho primário ao se comparar diabéticos versus não diabéticos. A inibição da agregação plaquetária (portanto, o efeito do clopidogrel) foi significativamente menor em diabéticos randomizados para omeprazol em comparação aos diabéticos randomizados para ranitidina. Ao mesmo tempo, nos não diabéticos, não houve diferença significativa entre os dois tratamentos randomizados. Esse achado está de acordo com os resultados demonstrados por Angiollilo et al., que mostraram maior agregabilidade plaquetária em diabéticos comparados aos não diabéticos<sup>69</sup>. Nesse sentido, é de se supor que o diabético, por ter menor resposta ao clopidogrel, também possa ter maior benefício ao utilizar a ranitidina no lugar do IBP, embora tal hipótese deva ser testada em estudos randomizados com poder e tamanho amostral adequados para avaliar desfechos clínicos.

Houve redução significativa do efeito do clopidogrel pelo omeprazol, comparado à ranitidina, nos pacientes em uso de outras estatinas (maioria com sinvastatina), enquanto nenhuma diferença foi vista no subgrupo que utilizou atorvastatina. Isso provavelmente se deve à maior interação da sinvastatina com o CYP3A4, que também está envolvido no metabolismo do clopidogrel. Apesar disso, Geisler et al. não acharam qualquer interação entre estatinas e clopidogrel, independente de a estatina ser ou não metabolizada pelo CYP3A4<sup>29</sup>.

Não houve interação significativa entre os resultados obtidos e os demais subgrupos pré-especificados no presente estudo. Relatos prévios têm apontado diferença significativa de resposta ao clopidogrel no sexo feminino<sup>70</sup>. Todavia, no nosso estudo não houve interação significativa da meta principal conforme o sexo masculino ou feminino. Os fumantes têm maior resposta ao

clopidogrel, conforme demonstrado por Gurbel et al<sup>30</sup>. Apesar disso, não verificamos interação desse subgrupo com o resultado principal, mas vale ressaltar que a prevalência de tabagismo na população total de nosso estudo foi baixa. Finalmente, também não verificamos influência da presença ou não de polimorfismos do 2C19 nos nossos achados. Apesar da demonstração de correlação entre tais polimorfismos e eventos clínicos<sup>37</sup>, admite-se que eles expliquem apenas 12% da variação individual na resposta ao clopidogrel<sup>38</sup>.

### **5.5 A polêmica sobre possível dissociação entre dados laboratoriais e eventos clínicos**

Apesar da clara demonstração da interação entre a resposta antiagregante do clopidogrel e o uso de IBPs, principalmente o omeprazol, essa demonstração não está totalmente esclarecida do ponto de vista clínico. Estudos iniciais demonstraram aumento da incidência de eventos em pacientes que utilizavam IBPs com clopidogrel, em relação a paciente que utilizavam clopidogrel isoladamente<sup>45,46,47,48</sup>. Entretanto, no estudo TRITON não se encontrou qualquer diferença entre pacientes com ou sem uso de IBPs, tanto no grupo clopidogrel quanto no grupo prasugrel<sup>49</sup>. De maneira inversa, o estudo PLATO encontrou aumento na incidência de eventos clínicos com o uso de IBPs em ambos os grupos testados, ticagrelor e clopidogrel<sup>50</sup>. O único estudo randomizado a testar a hipótese de forma prospectiva e randomizada terminou antes do previsto por problemas de financiamento e teve uma incidência muito baixa de eventos cardiovasculares, impedindo qualquer conclusão definitiva sobre o assunto<sup>52</sup>. Finalmente, análise recente do estudo TRILOGY demonstrou aumento significativo na incidência de (re)infarto em pacientes

utilizando clopidogrel com IBPs (resultados similares para omeprazol ou pantoprazol), em comparação a pacientes utilizando prasugrel com IBPs, não tendo sido observada nenhuma diferença nos mesmos parâmetros quando comparados os grupos prasugrel e clopidogrel, porém sem IBPs<sup>51</sup>. Metanálise por Hulot et al. defende que as diferenças entre os estudos poderiam ser explicadas pelo risco das populações estudadas, sendo os estudos com interação demonstrada naqueles com populações de maior risco<sup>53</sup>.

### **5.6 A importância atual do clopidogrel na prática clínica**

Muito se discute sobre a importância relativa do clopidogrel no momento em que novos e mais eficazes anti-ADP (prasugrel e ticagrelor) chegam ao mercado. Esta polêmica nos parece relevante no que se refere ao impacto clínico dos presentes resultados. Assim sendo, parece-nos importante salientar nossa convicção no sentido de que o clopidogrel vai continuar a ser amplamente utilizado, fundamentalmente pelos seguintes motivos: 1) o custo continua sendo uma importante variável na equação, principalmente para populações que vivem em países em desenvolvimento, como o nosso, (que correspondem à maior fatia da população mundial) dado que o uso de clopidogrel genérico permanece uma alternativa custo-efetiva sobretudo em pacientes com SIMI de baixo risco<sup>71</sup>; 2) os novos antiplaquetários não foram testados (e portanto não têm indicação oficial) em populações muito comuns na prática diária, como os pacientes com infarto agudo do miocárdio submetidos a tratamento fibrinolítico<sup>7,9,11</sup>, ou aqueles com coronariopatia crônica submetidos à ICP<sup>12,13,14</sup>.

### **5.7 Implicações clínicas e sugestões para futuras pesquisas**

Os presentes resultados demonstram pela primeira vez na literatura, de forma prospectiva, randomizada e duplo-cega em pacientes com DAC estável, a inexistência de interação entre clopidogrel e ranitidina, ao contrário do que ocorre entre clopidogrel e omeprazol. No contexto da multiplicidade de estudos ligando má resposta ao clopidogrel a eventos trombóticos, esses achados reforçam as recomendações do FDA e da EMA<sup>58,59</sup>, no sentido de se evitar a associação de omeprazol com o clopidogrel, reservando-se o uso dos IBP's apenas para pacientes de muito alto risco para sangramento; mais do que isso, demonstram a segurança, do ponto de vista interação medicamentosa, do uso da ranitidina como opção ao omeprazol na profilaxia de sangramento gastrointestinal nessa população. Soma-se a isso o fato de ser a ranitidina uma medicação de baixo custo e amplamente disponível na realidade sócio-econômica de nosso país, ao contrário de outros IBP frequentemente citados, como o pantoprazol. Finalmente, levando-se em conta dados conflitantes na literatura em termos do impacto da interação entre IBP's e clopidogrel no que diz respeito a desfechos clínicos<sup>45-53</sup>, os presentes achados reforçam a necessidade de se desenvolver um estudo clínico randomizado com poder estatístico suficiente no sentido de responder definitivamente à questão.

### **5.8 Limitações do estudo**

O presente estudo apresenta algumas limitações. Em primeiro lugar, trata-se de um estudo mecanístico que avaliou desfecho substituto, de modo que não é possível fazer conclusões definitivas a respeito do impacto clínico dos achados aqui demonstrados; entretanto, saliente-se que existem vários relatos

na literatura correlacionando alta reatividade plaquetária com piores desfechos clínicos<sup>34,36,65</sup>. Com isso, pode-se extrapolar que a ausência de interação entre ranitidina e clopidogrel, do ponto de vista de agregação plaquetária, poderia aumentar a segurança do uso dessa associação medicamentosa, em relação ao uso de IBP com clopidogrel, no que se refere à incidência de eventos trombóticos. Uma segunda limitação é o fato de ter sido estudada uma população de pacientes que não fazem uso de clopidogrel rotineiramente, o que poderia reduzir a aplicabilidade clínica dos achados. Todavia, a escolha dessa população é justificada pelo fato de que seria antiético suspender o clopidogrel (a fim de se avaliar a agregabilidade basal) em pacientes que tivessem obrigatoriedade do uso dessa medicação, por exemplo, no período pós ICP ou SIMI. Além disso, a escolha desta população se justifica pela necessidade de se excluir elementos confundidores, capazes de alterar a agregação plaquetária, relacionados à própria ICP ou à SIMI. Por último, apesar do modelo randomizado e duplo-cego com cálculo amostral adequado, algumas das diferenças encontradas podem não ter atingido significância estatística por conta do número relativamente pequeno de pacientes analisado.

## **6. Conclusões**

A principal conclusão deste estudo prospectivo, randomizado e duplo-cego, em pacientes com doença coronária estável, foi a de que a ranitidina não influencia a potência antiagregante do clopidogrel, ao contrário do que ocorre com o omeprazol.

Análises secundárias pré-específicas mostraram:

- 1) Ausência de interações significativas entre os produtos testados e o clopidogrel, levando-se em conta os resultados do AST e do PFA-100®;
- 2) Ausência de interações significativas entre os produtos testados e o AAS, levando-se em conta o tromboxane B2 sérico.
- 3) Apesar do aumento numérico, não houve aumento significativo da incidência de ARPR após a adição de omeprazol, assim como não houve modificação desta incidência com a associação de ranitidina.
- 4) Tendência a interação da meta principal no subgrupo de diabéticos, não sendo encontrada interação significativa dos demais subgrupos pré-especificados: pacientes do sexo masculino em relação aos do sexo feminino; presença versus ausência de polimorfismos genéticos que levam à perda de função do CYP2C19; idosos ( $\geq 65$  anos) e não-idosos; obesos (índice de massa corpórea  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>) e não-obesos; fumantes e não fumantes; pacientes utilizando ou não estatinas; com ou sem presença do polomorfismo 2C19\*2.



## **7. Referências**

- 1- Mafrand JP. The story of clopidogrel and its predecessor, ticlopidine: could these major antiplatelet and antithrombotic drugs be discovered and developed today? *Comptes Rendus Chimie*. 2012;737–43.
- 2- CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet*. 1996;348:1329–39.
- 3- Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med*. 2001;345:494–502.
- 4- Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, López-Sendón JL, Montalescot G, Theroux P, Claeys MJ, Cools F, Hill KA, Skene AM, McCabe CH, 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.
- 5- Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, Xie JX, Pan HC, Peto R, Collins R, Liu LS. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2005;366:1607–21.
- 6- Nicolau JC, Timerman A, Marin-Neto JA, Piegas LS, Barbosa CJDG, Franci A. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre angina instável e infarto agudo do miocárdio sem supradesnível do segmento

- ST (II edição, 2007) – atualização 2013/2014. Arq Bras Cardiol. 2014; 102(3Supl 1):1–61.
- 7- Piegas LS, Timerman A, Feitosa GS, Nicolau JC, Mattos LAP, Andrade MD, et al. V Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Tratamento do Infarto Agudo do Miocárdio com Supradesnível do Segmento ST. Arq Bras Cardiol. 2015; 105(2):1-105.
- 8- Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, Casey Jr DE, Ganiats TG, Holmes Jr DR, Jaffe AS, Jneid H, Kelly RF, Kontos MC, Levine GN, Liebson PR, Mukherjee D. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes. J Am Coll Cardiol. 2014; 64:e139–228.
- 9- O’Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE Jr, Chung MK, de Lemos JA, Ettinger SM, Fang JC, Fesmire FM, Franklin BA, Granger CB, Krumholz HM, Linderbaum JA, Morrow DA, Newby LK, Ornato JP, Ou N, Radford MJ, Tamis-Holland JE, Tommaso CL, Tracy CM, Woo YJ, Zhao DX, Anderson JL, Jacobs AK, Halperin JL, Albert NM, Brindis RG, Creager MA, DeMets D, Guyton RA, Hochman JS, Kovacs RJ, Kushner FG, Ohman EM, Stevenson WG, Yancy CW. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2013;61:e78–140.
- 10-Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, Bax JJ, Borger MA, Brotons C, Chew DP, Gencer B, Hasenfuss G, Kjeldsen K, Lancellotti P, Landmesser U, Mehilli J, Mukherjee D, Storey RF,

- Windecker S. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J.* 2015; doi/10.1093/eurheartj/ehv320.
- 11-Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blömsstrom-Lundqvist C, Borger MA, Di Mario C, Dickstein K, Ducrocq G, Fernandez-Aviles F, Gershlick AH, Giannuzzi P, Halvorsen S, Huber K, Juni P, Kastrati A, Knuuti J, Lenzen MJ, Mahaffey KW, Valgimigli M, van 't Hof A, Widimsky P, Zahger D. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J.* 2012; 33:2569-619.
- 12-Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, Bailey SR, Bittl JA, Cercek B, Chambers CE, Ellis SG, Guyton RA, Hollenberg SM, Khot UN, Lange RA, Mauri L, Mehran R, Moussa ID, Mukherjee D, Nallamothu BK, Ting HH. 2011 ACCF/AHA/SCAI guideline for percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58: e44–e122.
- 13- Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, Falk V, Filippatos G, Hamm C, Head SJ, Juni P, Kappetein AP, Kastrati A, Knuuti J, Landmesser U, Laufer G, Neumann FJ, Richter DJ, Schauerte P, Sousa Uva M, Stefanini GG, Taggart DP, Torracca L, Valgimigli M, Wijns W, Witkowski A. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special

- contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J* 2014;35:2541–619.
- 14- Mattos LA, Lemos Neto PA, Rassi A Jr, Marin-Neto JA, Sousa AGMR, Devito FS, et al. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia – Intervenção Coronária Percutânea e Métodos Adjuntos Diagnósticos em Cardiologia Intervencionista (II Edição – 2008). *Arq Bras Cardiol.* 2008;91(6 supl.1):1-58.
- 15- Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, Cacoub P, Cohen EA, Creager MA, Easton JD, Flather MD, Haffner SM, Hamm CW, Hankey GJ, Johnston SC, Mak KH, Mas JL, Montalescot G, Pearson TA, Steg PG, Steinhubl SR, Weber MA, Brennan DM, Fabry-Ribaudo L, Booth J, Topol EJ. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med.* 2006;354:1706–17.
- 16- Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, Neumann FJ, Ardissino D, De Servi S, Murphy SA, Riesmeyer J, Weerakkody G, Gibson CM, Antman EM. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2007;357:2001–15.
- 17- Roe MT, Armstrong PW, Fox KA, White HD, Prabhakaran D, Goodman SG, Cornel JH, Bhatt DL, Clemmensen P, Martinez F, Ardissino D, Nicolau JC, Boden WE, Gurbel PA, Ruzyllo W, Dalby AJ, McGuire DK, Leiva-Pons JL, Parkhomenko A, Gottlieb S, Topacio GO, Hamm C,

- Pavlidis G, Goudev AR, Oto A, Tseng CD, Merkely B, Gasparovic V, Corbalan R, Cintează M, McLendon RC, Winters KJ, Brown EB, Lokhnygina Y, Aylward PE, Huber K, Hochman JS, Ohman EM. Prasugrel versus clopidogrel for acute coronary syndromes without revascularization. *N Engl J Med*. 2012;367:1297–1309.
- 18- Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, Horrow J, Husted S, James S, Katus H, Mahaffey KW, Scirica BM, Skene A, Steg PG, Storey RF, Harrington RA. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009;361:1045–57.
- 19- Held C, Asenblad N, Bassand JP, Becker RC, Cannon CP, Claeys MJ, Harrington RA, Horrow J, Husted S, James SK, Mahaffey KW, Nicolau JC, Scirica BM, Storey RF, Vintila M, Ycas J, Wallentin L. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes undergoing coronary artery bypass surgery: results from the PLATO (Platelet Inhibition and Patient Outcomes) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:672–84.
- 20- James S, Angiolillo DJ, Cornel JH, Erlinge D, Husted S, Kontny F, Maya J, Nicolau JC, Spinar J, Storey RF, Stevens SR, Wallentin L. 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; 31:3006–16.
- 21- Kohli P, Wallentin L, Reyes E, Horrow J, Husted S, Angiolillo DJ, Ardissino D, Maurer G, Morais J, Nicolau JC, Oto A, Storey RF, James SK, Cannon CP. Reduction in first and recurrent cardiovascular events

- with ticagrelor compared with clopidogrel in the PLATO Study. *Circulation*. 2013;127: 673–80.
- 22-Savi P, Nurden P, Nurden AT, Levy-Toledano S, Herbert JM. Clopidogrel: a review of its mechanism of action. *Platelets*. 1998;9(3-4):251-5.
- 23-Savi P, Labouret C, Delesque N, Guette F, Lupker J, Herbert JM. P2Y<sub>12</sub>, a new platelet ADP receptor, target of clopidogrel. *Biochem and Bioph Res Com*. 2001;283:379–83.
- 24-Price MJ, Coleman JL, Steinhubl SR, Wong GB, Cannon CP, Teirstein PS. Onset and offset of platelet inhibition after high-dose clopidogrel loading and standard daily therapy measured by a point-of-care assay in healthy volunteers. *Am J Cardiol*. 2006 ;98:681-4.
- 25- Yang LH, Fareed J. Vasomodulatory action of clopidogrel and ticlopidine. *Thrombosis Research*. 1997; 86:479–91.
- 26-Siller-Matula JM, Trenk D, Krähenbühl S, Michelson AD, Delle-Karth G. Clinical implications of drug-drug interactions with P2Y<sub>12</sub> receptor inhibitors. *J Thromb Haemost*. 2014;12:2–14.
- 27-Lau WC, Waskell LA, Watkins PB, Neer CJ, Horowitz K, Hopp AS, Tait AR, Carville DG, Guyer KE, Bates ER. Atorvastatin reduces the ability of clopidogrel to inhibit platelet aggregation: a new drug-drug interaction. *Circulation*. 2003;107:32–37.

- 28-Müller I, Besta F, Schulz C, Li Z, Massberg S, Gawaz M. Effects of statins on platelet inhibition by a high loading dose of clopidogrel. *Circulation*. 2003;108:2195–7.
- 29-Geisler T, Zürn C, Paterok M, Göhring-Frischholz K, Bigalke B, Stellos K, Seizer P, Kraemer BF, Dippon J, May AE, Herdeg C, Gawaz M. Statins do not adversely affect post-interventional residual platelet aggregation and outcomes in patients undergoing coronary stenting treated by dual antiplatelet therapy. *Eur Heart J*. 2008;29:1635–43.
- 30-Gurbel PA, Bliden KP, Logan DK, Kereiakes DJ, Lassetter KC, White A, Angiolillo DJ, Nolin TD, Maa JF, Bailey WL, Jakubowski JA, Ojeh CK, Jeong YH, Tantry US, Baker BA. The influence of smoking status on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of clopidogrel and prasugrel: the PARADOX study. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:505–12.
- 31-Ferreiro JL, Bhatt DL, Ueno M, Bauer D, Angiolillo DJ. Impact of smoking on long-term outcomes in patients with atherosclerotic vascular disease treated with aspirin or clopidogrel: insights from the CAPRIE trial (Clopidogrel Versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events). *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:769–77.
- 32-Gurbel PA, Bliden KP, Hiatt BL, O'Connor CM. Clopidogrel for coronary stenting response variability, drug resistance, and the effect of pretreatment platelet reactivity. *Circulation*. 2003;107:2908 –13.
- 33-Matetzky S, Shenkman B, Guetta V, Shechter M, Beinart R, Goldenberg I, Novikov I, Pres H, Savion N, Varon D, Hod H. Clopidogrel resistance is



- associated with increased risk of recurrent atherothrombotic events in patients with acute myocardial infarction. *Circulation*. 2004;109: 3171–5.
- 34-Aradi D, Kirtane A, Bonello L, Gurbel PA, Tantry US, Huber K, Freynhofer MK, Ten Berg J, Janssen P, Angiolillo DJ, Siller-Matula JM, Marcucci R, Patti G, Mangiacapra F, Valgimigli M, Morel O, Palmerini T, Price MJ, Cuisset T, Kastrati A, Stone GW, Sibbing D. Bleeding and stent thrombosis on P2Y12-inhibitors: collaborative analysis on the role of platelet reactivity for risk stratification after percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J*. 2015;36:1762-71.
- 35-Sofi F, Marcucci R, Gori AM, Giusti B, Abbate R, Gensini GF. Clopidogrel non-responsiveness and risk of cardiovascular morbidity: an updated meta-analysis. *Thromb Haemost*. 2010;103:841–8.
- 36-Stone GW, Witzenbichler B, Weisz G, Rinaldi MJ, Neumann FJ, Metzger DC, Henry TD, Cox DA, Duffy PL, Mazzaferri E, Gurbel PA, Xu K, Parise H, Kirtane AJ, Brodie BR, Mehran R, Stuckey TD. Platelet reactivity and clinical outcomes after coronary artery implantation of drug-eluting stents (ADAPT-DES): a prospective multicentre registry study. *Lancet*. 2013;382:614–23.
- 37- Mega JL, Close SL, Wiviott SD, Shen L, Hockett RD, Brandt JT, Walker JR, Antman EM, Macias W, Braunwald E, Sabatine MS. Cytochrome P450 polymorphisms and response to clopidogrel. *N Engl J Med*. 2009;360: 354–62.

- 38-Shuldiner AR, O'Connell JR, Bliden KP, Gandhi A, Ryan K, Horenstein RB, Damcott CM, Pakyz R, Tantry US, Gibson Q, Pollin TI, Post W, Parsa A, Mitchell BD, Faraday N, Herzog W, Gurbel PA. Association of cytochrome P450 2C19 genotype with the antiplatelet effect and clinical efficacy of clopidogrel therapy. *JAMA*. 2009;302:849–57.
- 39-Gilard M, Arnaud B, Cornily JC, Le Gal G, Lacut K, Le Calvez G, Mansourati J, Mottier D, Abgrall JF, Bosch J. Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated with aspirin: the randomized, double-blind OCLA (Omeprazole Clopidogrel Aspirin) study. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:256–60.
- 40-Pham JP, Ueno M, Tello-Montoliu A, Ferreiro JL, Tomasello SD, Dharmashankar K, Kodali M, Seecheran N, Capodanno D, Desai B, Bass TA, Angiolillo DJ. Impact of gastric acid-suppressing therapies on platelet reactivity in patients with coronary artery disease treated with clopidogrel: results of a pharmacodynamic study. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:1396-8.
- 41- Cuisset T, Frere C, Quilici J, Poyet R, Gaborit B, Bali L, Brissy O, Morange PE, Alessi MC, Bonnet JL. Comparison of omeprazole and pantoprazole influence on a high 150-mg clopidogrel maintenance dose: the PACA (proton pump inhibitors and clopidogrel association) prospective randomized study. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:1149–53.
- 42-Frelinger AL 3rd, Lee RD, Mulford DJ, Wu J, Nudurupati S, Nigam A, Brooks JK, Bhatt DL, Michelson AD. A randomized, 2-period, crossover design study to assess the effects of dexlansoprazole, lasoprazole,

- esomeprazole, and omeprazole on the steady-state pharmacokinetics and pharmacodynamics of clopidogrel on healthy volunteers. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59:1304–11.
- 43-Arbel Y, Birati EY, Finkelstein A, Halkin A, Kletzel H, Abramowitz Y, Berliner S, Deutsch V, Herz I, Keren G, Banai S. Platelet inhibitory effect of clopidogrel in patients treated with omeprazole, pantoprazole and famotidine: a prospective, randomized, crossover study. *Clin Cardiol.* 2013;36:342–6.
- 44-Parri MS, Gianetti J, Dushpanova A, Della Pina F, Saracini C, Marcucci R, Giusti B, Berti S. Pantoprazole significantly interferes with antiplatelet effect of clopidogrel: results of a pilot randomized trial. *Int J Cardiol.* 2013;167:2177–81.
- 45-Juurlink DN, Gomes T, Ko DT, Szmitko PE, Austin PC, Tu JV, Henry DA, Kopp A, Mamdani MM. A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel. *CMAJ.* 2009;180:713-18.
- 46-Ho PM, Maddox TM, Wang L, Fihn SD, Jesse RL, Peterson ED, Rumsfeld JS. Risk of adverse outcomes associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors following acute coronary syndrome. *JAMA.* 2009; 301:937–44.
- 47-Evanchan J, Donnally MR, Binkley P, Mazzaferri E. Recurrence of acute myocardial infarction in patients discharged on clopidogrel and a proton

- pump inhibitor after stent placement for acute myocardial infarction. *Clin. Cardiol.* 2010;33:168–71.
- 48-Stockl KM, Le L, Zakharyan A, Harada AS, Solow BK, Addiego JE, Ramsey S. Risk of rehospitalization for patients using clopidogrel with a proton pump inhibitor. *Arch Intern Med.* 2010;170:704–10.
- 49-O'Donoghue ML, Braunwald E, Antman EM, Murphy SA, Bates ER, Rozenman Y, Michelson AD, Hautvast RW, Ver Lee PN, Close SL, Shen L, Mega JL, Sabatine MS, Wiviott SD. Pharmacodynamic effect and clinical efficacy of clopidogrel and prasugrel with or without a proton-pump inhibitor: an analysis of two randomized trials. *Lancet.* 2009;374:989–97.
- 50- Goodman SG, Clare R, Pieper KS, Nicolau JC, Storey RF, Cantor WJ, Mahaffey KW, Angiolillo DJ, Husted S, Cannon CP, James SK, Kilhamn J, Steg PG, Harrington RA, Wallentin L. Association of proton pump inhibitor use on cardiovascular outcomes with clopidogrel and ticagrelor: insights from PLATO. *Circulation.* 2012;125:978–86.
- 51- Nicolau JC, Bhatt DL, Roe MT, Lokhnygina Y, Neely B, Corbalan R, Leiva-Pons JL., Martinez F, Goodman SG., Winters KJ, Verheugt FWA, Armstrong PW, White HD, Fox KAA, Prabhakaran D, Ohman EM. Concomitant proton-pump inhibitor use, platelet activity, and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes treated with prasugrel vs. clopidogrel and managed with- out revascularization: Insights from the TRILOGY ACS Trial. *Am Heart J.* 2015; 170:683-694.

- 52-Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF, Cohen M, Lanas A, Schnitzer TJ, Shook TL, Lapuerta P, Goldsmith MA, Laine L, Scirica BM, Murphy SA, Cannon CP; COGENT Investigators. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2010;363:1909–17.
- 53-Hulot JS, Collet JP, Silvain J, Pena A, Bellemain-Appaix A, Barthélémy O, Cayla G, Beygui F, Montalescot G. Cardiovascular risk in clopidogrel-treated patients according to cytochrome P450 2C19\*2 loss-of-function allele or proton pump inhibitor coadministration. A systematic meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56:134–43.
- 54-Ghebremariam YT, LePendou P, Lee JC, Erlanson DA, Slaviero A, Shah NH, Leiper J, Cooke JP. An unexpected effect of proton pump inhibitors: elevation of the cardiovascular risk factor ADMA. *Circulation.* 2013;128:845-53.
- 55-Schillinger W, Teucher N, Sossalla S, Kettlewell S, Werner C, Raddatz D, Elgner A, Tenderich G, Pieske B, Ramadori G, Schöndube FA, Kögler H, Kockskämper J, Maier LS, Schwörer H, Smith GL, Hasenfuss G. Negative inotropy of the gastric proton pump inhibitor pantoprazole in myocardium from humans and rabbits. *Circulation.* 2007;116:57-66.
- 56- Shah NH, LePendou P, Bauer-Mehren A, et al. Proton Pump Inhibitor Usage and the Risk of Myocardial Infarction in the General Population. *PLoS One.* 2015; 10:e0124653.

- 57- Shih CJ, Chen YT, Ou SM, Li SY, Chen TJ, Wang SJ. Proton pump inhibitor use represents an independent risk factor for myocardial infarction. *Int J Cardiol.* 2014;177:292-7.
- 58-Plavix (clopidogrel bisulfate) tablet. Safety Labeling Changes Approved By FDA Center for Drug Evaluation and Research. Available on Internet: <http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm231161.html>
- 59-Interaction between clopidogrel and proton-pump inhibitors - CHMP updates warning for clopidogrel-containing medicines. Available on Internet: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Public\\_statement/2010/03/WC500076346.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Public_statement/2010/03/WC500076346.pdf)
- 60-Abraham NS, Hlatky MA, Antman EM, Bhatt DL, Bjorkman DJ, Clark CB, Furberg CD, Johnson DA, Kahi CJ, Laine L, Mahaffey KW, Quigley EM, Scheiman J, Sperling LS, Tomaselli GF; .ACCF/ACG/AHA 2010 expert consensus document on the concomitant use of proton pump inhibitors and thienopyridines: a focused update of the ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56:2051–66.
- 61- Serrano Junior CV, Fenelon G, Soeiro AM, Nicolau JC, Piegas LS, Montenegro ST, et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Diretrizes Brasileiras de Antiagregantes Plaquetários e Anticoagulantes em Cardiologia. *Arq Bras Cardiol* 2013;101(3Supl.3):1-93.

- 62-Kashour T, Al-Tannir M, Bahamid R. Changing prescription pattern of omeprazole among patients receiving clopidogrel. *Int Heart J.* 2014;55:93-5.
- 63-Schäfer A, Flierl U , Pförsch S, Seydelmann N, Micka J, Bauersachs J. The H2-receptor antagonist ranitidine interferes with clopidogrel-mediated P2Y12 inhibition in platelets. *Pharmacological Research.* 2010;62:352–6.
- 64-Small DS, Farid NA, Li YG, Ernest CS 2nd, Payne CD, Salazar DE, Winters KJ. Effect of ranitidine on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of prasugrel and clopidogrel. *Current Medical Research and Opinion.* 2008; 24:2251–7.
- 65- Breet NJ, van Werkum JW, Bouman HJ, Kelder JC, Ruven HJ, Bal ET, Deneer VH, Harmsze AM, van der Heyden JA, Rensing BJ, Suttorp MJ, Hackeng CM, ten Berg JM. Comparison of platelet function tests in predicting clinical outcome in patients undergoing coronary stent implantation. *JAMA.* 2010;303: 754-62.
- 66-Yun KH, Rhee SJ, Park HY, Yoo NJ, Kim NH, Oh SK, Jeong JW. Effects of omeprazole on the antiplatelet activity of clopidogrel. *Int Heart J.* 2010; 51:13–6.
- 67-Aradi D, Storey RF, Komócsi A, Trenk D, Gulba D, Kiss RG, Husted S, Bonello L, Sibbing D, Collet JP, Huber K. Expert position paper on the role of platelet function testing in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J.* 2014;35:209–15.

- 68-Aradi D, Tornyos A, Pintér T, Vorobcsuk A, Kónyi A, Faluközy J, Veress G, Magyari B, Horváth IG, Komócsi A. Optimizing P2Y12 receptor inhibition in patients with acute coronary syndrome on the basis of platelet function testing: impact of prasugrel and high-dose clopidogrel. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63:1061–70.
- 69- Angiolillo DJ, Jakubowski JA, Ferreiro JL, Tello-Montoliu A, Rollini F, Franchi F, Ueno M, Darlington A, Desai B, Moser BA, Sugidachi A, Guzman LA, Bass TA. Impaired responsiveness to the platelet P2Y12 receptor antagonist clopidogrel in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64:1005–14.
- 70-Wang TY, Angiolillo DJ, Cushman M, Sabatine MS, Bray PF, Smyth SS, Dauerman HL, French PA, Becker RC. Platelet biology and response to antiplatelet therapy in women: implications for the development and use of antiplatelet pharmacotherapies for cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59:891–900.
- 71- Fanari Z, Weiss S, Weintraub WS. Cost Effectiveness of Antiplatelet and Antithrombotic Therapy in the Setting of Acute Coronary Syndrome: Current Perspective and Literature Review. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2015. [Epub ahead of print] doi: 10.1007/s40256-015-0131-6



## **Apêndice**

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

**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

**DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO 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. RESPONSÁVEL LEGAL .....

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.) .....

DOCUMENTO DE IDENTIDADE : .....SEXO: M  F

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

ENDEREÇO: ..... Nº ..... APTO: .....

BAIRRO: ..... CIDADE: .....

CEP: ..... TELEFONE: DDD (.....).....

**DADOS SOBRE A PESQUISA**

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: "COMPARAÇÃO ENTRE A RANITIDINA E O OMEPRAZOL EM RELAÇÃO A POSSÍVEIS INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS COM O CLOPIDOGREL EM PACIENTES PORTADORES DE DOENÇA ARTERIAL CORONÁRIA ESTÁVEL"

PESQUISADOR : Dr José Carlos Nicolau

CARGO/FUNÇÃO: Diretor UCCA. INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 21.038

2. UNIDADE DO HCFMUSP: Unidade Clínica de Coronariopatia Aguda – Instituto do Coração – FM/USP

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO	<input checked="" type="checkbox"/>	RISCO MÉDIO	<input type="checkbox"/>
RISCO BAIXO	<input type="checkbox"/>	RISCO MAIOR	<input type="checkbox"/>

4. DURAÇÃO DA PESQUISA : 24 meses

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

**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

Este termo de consentimento livre e esclarecido fornece informações importantes sobre um estudo de pesquisa. Por gentileza, leia-o com atenção. As pessoas que concordam em participar dos estudos são chamadas “indivíduos”. Esta palavra será utilizada em todo este termo. Se tiver quaisquer dúvidas sobre a pesquisa ou sobre este termo, por favor, nos pergunte. Se decidir participar deste estudo, você deverá assinar este para demonstrar que quer participar. Você receberá uma cópia deste termo para guardar.

**Informações de Base e Finalidade do Estudo**

1- Você está sendo convidado a participar porque seus médicos determinaram que você tem obstrução em uma ou mais artérias que levam sangue ao coração. Em muitos casos, essas obstruções podem sofrer um processo de trombose (coagulação do sangue), causando o entupimento súbito do vaso e levando ao infarto do miocárdio (ataque cardíaco). Para tentar evitar que a trombose aconteça, é necessário o uso de medicações que bloqueiam a ação das plaquetas na coagulação do sangue, como o ácido acetilsalicílico (AAS) e o clopidogrel. Entretanto, pacientes que fazem uso dessas duas medicações ao mesmo tempo frequentemente recebem algum tipo de protetor gástrico, ou seja, uma medicação para evitar o aparecimento de úlcera e sangramento no estômago. Porém, o uso de algumas medicações que protegem o estômago, como o omeprazol, poderia diminuir o efeito do medicamento clopidogrel e, assim, a ranitidina é um outro medicamento protetor gástrico que poderia ser utilizado no lugar do omeprazol. Dessa maneira, o objetivo desta pesquisa é avaliar o efeito do medicamento clopidogrel quando associado ao omeprazol ou à ranitidina. Este termo de consentimento será assinado e aplicado pelo pesquisador executante, Dr Remo Holanda de Mendonça Furtado, antes de qualquer outro procedimento relacionado à pesquisa. Ainda, o Dr. Furtado se responsabiliza por esclarecer todas as suas dúvidas em relação a este documento, antes que você o assine.

Participarão ao todo desta pesquisa 100 (cem) pacientes, todos acompanhados no Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da USP.

2- Se você concordar em participar deste estudo, pediremos que leia e assine este termo de consentimento livre e esclarecido. Depois que você tiver assinado este termo, você será submetido aos seguintes procedimentos:

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

**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

- Você passará por uma consulta médica, na qual será colhida sua história médica e será realizado um exame físico completo.

- Amostras de sangue serão colhidas para a realização de exames laboratoriais (um máximo de aproximadamente 3 colheres das de sopa de sangue). Os exames consistem em hemograma completo, dosagem de colesterol e glicose no sangue, testes de função renal e testes de agregabilidade plaquetária (o modo como o sangue coagula).

- Você receberá suas medicações de rotina para o tratamento de sua doença, juntamente com o medicamento clopidogrel, na dose de 75 mg, uma vez ao dia,

- Após uma semana, você passará por nova consulta médica e novos exames de sangue serão colhidos. Em seguida, você receberá o medicamento da pesquisa, que poderá ser omeprazol ou ranitidina. Nem você nem seu médico saberão qual medicação você vai estar tomando (omeprazol ou ranitidina) e as chances de você ser sorteado para uma e outra medicação são as mesmas. O remédio será fornecido em cápsulas que devem ser ingeridas duas vezes ao dia, sendo uma delas de manhã em jejum e a outra à noite antes do jantar.

- Após mais uma semana, você realizará nova consulta médica e exames de sangue serão colhidos novamente. Portanto, o tempo total da pesquisa será de 02 (duas) semanas.

3- A coleta de sangue é realizada por punção venosa no braço, sendo coletadas as amostras para a realização dos exames necessários à pesquisa. As medicações do estudo serão fornecidas em um frasco à parte, com a quantidade certa de comprimidos que você deve tomar no estudo.

4- Os riscos desta pesquisa são considerados MÍNIMOS, uma vez que serão utilizadas medicações cujos efeitos já são conhecidos (pois são amplamente utilizadas por pacientes com o mesmo tipo de problema cardíaco que você tem) e por um tempo bastante curto neste estudo.

Os medicamentos utilizados podem causar alguns efeitos colaterais previstos. O clopidogrel pode aumentar levemente o risco de sangramentos, em geral, pequenos sangramentos, pois bloqueia a ação das plaquetas. O omeprazol pode ocasionalmente causar diarreia e dor abdominal. A ranitidina pode ocasionalmente levar a dor de cabeça e reações cutâneas. Vale lembrar que nem você nem o seu médico saberão se você estará tomando omeprazol ou ranitidina.

**Somente você pode tomar os medicamentos do estudo. Eles devem ser mantidos fora do alcance das crianças e de pessoas que possam não ser capazes de ler ou entender o rótulo.**

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

**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

A coleta de amostra de sangue pode causar um pequeno grau de sangramento, desconforto ou contusão e, em bem raros casos, infecção. Ocasionalmente, uma pessoa sente tontura ou desmaia quando seu sangue é colhido. Entretanto, trata-se de coleta habitual como para qualquer exame de sangue rotineiro.

5- Poderá não haver nenhum benefício direto para você como resultado de sua participação neste estudo. Entretanto, as informações obtidas poderão ajudar os pacientes com problemas cardíacos, inclusive você próprio, a serem tratados de forma melhor e mais segura, uma vez que ajudaremos a esclarecer, por meio deste estudo, qual a melhor combinação de medicamentos (clopidogrel e omeprazol ou clopidogrel e ranitidina), frequentemente utilizados em casos similares ao seu.

6- Você receberá o tratamento convencional para a doença do coração, como outros bloqueadores de plaquetas, medicações para reduzir a pressão arterial e o colesterol e outras que o seu médico julgar necessárias, independente de querer participar neste estudo.

7- Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. Sempre que necessário, você poderá contactar o Instituto do Coração 2º andar, bloco 02, sala 12, Telefone 2661-5058. 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: 2661-6442 ramais 16, 17, 18 ou 20, FAX: 3069-6442 ramal 26 – E-mail: [cappesq@hcnet.usp.br](mailto:cappesq@hcnet.usp.br)

8 – Sua participação neste estudo é inteiramente voluntária. É garantida a você a liberdade de se recusar a participar ou de se retirar do estudo a qualquer momento, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição.

9- As informações obtidas serão analisadas em conjunto com as de outros pacientes, não sendo divulgada a identificação de nenhum paciente. Seus dados são confidenciais e a sua privacidade é garantida pela legislação brasileira.

10- Os resultados desse estudo serão divulgados somente após o término da análise de todos os dados. Você terá direito de saber resultados parciais que sejam do conhecimento dos investigadores.

11- Não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Em caso de dano

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

**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

diretamente causado pelos procedimentos propostos neste estudo, você tem direito a tratamento médico na Instituição.

12- Os pesquisadores envolvidos nesta pesquisa se comprometem a utilizar os dados obtidos somente para esta pesquisa.

13- Não haverá qualquer ressarcimento financeiro pela sua participação no estudo.

Acredito ter sido suficientemente informado(a) a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo “COMPARAÇÃO ENTRE A RANITIDINA E O OMEPRAZOL EM RELAÇÃO A POSSÍVEIS INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS COM O CLOPIDOGREL EM PACIENTES PORTADORES DE DOENÇA ARTERIAL CORONÁRIA ESTÁVEL” *Eu discuti com* os médicos responsáveis sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos e a garantia de confidencialidade. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

