UNIVERSIDADE FEDERAL DO TRIÂNGULO MINEIRO

FARMACOGENÉTICA E A RESPOSTA AO TRATAMENTO DO CLOPIDOGREL EM PACIENTES DO HC-UFTM

UBERABA

2025

MARIA LAURA CHAVES ALVES

FARMACOGENÉTICA E A RESPOSTA AO TRATAMENTO DO CLOPIDOGREL EM PACIENTES DO HC-UFTM

Dissertação apresentada ao curso de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, área de concentração "Medicina Translacional" da Universidade Federal do Triângulo Mineiro, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Orientador: Profª Drª Fernanda Rodrigues Soares
Coorientador: Drª Jéssica Ferreira Vieira

UBERABA

2025

Catalogação na fonte: Biblioteca da Universidade Federal do Triângulo Mineiro

A48f

Alves, Maria Laura Chaves
Farmacogenética e a resposta ao tratamento do clopidogrel em pacientes do HC-UFTM / Maria Laura Chaves Alves. – 2025.
68 f. : il., fig., graf., tab.

Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) -- Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Uberaba, MG, 2025
Orientadora: Profa. Dra. Fernanda Rodrigues Soares
Coorientadora: Profa. Dra. Jéssica Ferreira Vieira

1. Farmacogenética. 2. Clopidogrel;. 3. Citocromo P-450 CYP2C19. 4. Intervenção Coronária Percutâneaa. I. Soares, Fernanda Rodrigues. II. Universidade Federal do Triângulo Mineiro. III. Título.

CDU 615:575

Sônia Maria Rezende Paolinelli – Bibliotecária CRB-6/1191

Uberaba

2025

MARIA LAURA CHAVES ALVES

FARMACOGENÉTICA E A RESPOSTA AO TRATAMENTO DO CLOPIDOGREL EM PACIENTES DO HC-UFTM

Dissertação apresentada ao curso de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, área de concentração "Medicina Translacional" da Universidade Federal do Triângulo Mineiro, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

21 de agosto de 2025.

Banca Examinadora:

Prof. Drª. Fernanda Rodrigues Soares
Universidade Federal do Triângulo Mineiro

Prof. Dr. Hugo Felix Perini
Universidade de Uberaba

Prof. Drª. Marcela Forgerini
Universidade Estadual Paulista

À minha mãe, Elaine Lara Chaves que, por ter gostado
muito de mim, deu-me confiança para viver,
segurança para me exibir.
As asas dela cortadas, foram impulso para que eu
Pudesse voar.
Não tive medo de aprender, não tenho medo de errar.
Porque fui amada. E, para ela, nasci para brilhar.

AGRADECIMENTOS

À minha mãe Elaine, minha estrela maior, meu alicerce eterno. Não há palavras que sejam justas com tudo que você representa para mim. Você foi, é e sempre será o pilar dos meus sonhos, da minha coragem, da minha liberdade de ser. Obrigada por ter me deixado escolher os meus caminhos com autonomia, por confiar em mim e, com isso, me dar a segurança que fez possível cada passo até aqui. Sua ausência física nunca foi ausência de verdade. Você mora em tudo que sou, em tudo que faço, em cada conquista que carrego com orgulho. Esse momento é seu tanto quanto meu.

À minha avó Sílvia, meu amor mais doce e constante nessa vida. Você é minha base, meu refúgio, meu colo e minha fortaleza. As suas orações me sustentaram em silêncio nos dias difíceis e abriram caminhos quando eu achava que não podia mais. Se hoje estou realizando esse sonho, é porque sua fé em mim nunca deixou de existir. E ao meu avô José Luiz, cuja ternura e confiança foram faróis para mim, obrigada por acreditarem na minha luz.

Ao meu pai Osvanito, que mesmo tendo partido cedo demais, deixou em mim o valor do apoio silencioso, da presença que fortalece.

À minha prima Isabella, minha melhor amiga, minha confidente e minha saudade constante. Essa vitória também é sua. Nossos laços atravessam a distância e o tempo. Te carrego comigo em cada riso e cada lágrima vencida.

Aos meus padrinhos William e Sayonara, obrigada por acreditarem em mim com tanto carinho. À minha madrinha, minha extensão de mãe aqui na Terra, obrigada por ser meu porto seguro, meu abraço nos dias bons e ruins, minha presença firme e amorosa.

À minha orientadora Fernanda, que me acolheu como família, sonhou comigo e me ajudou a crescer não só como pesquisadora, mas como mulher. Com você aprendi mais do que ciência: aprendi sobre inteligência emocional, sobre generosidade acadêmica e humana. Você se tornou minha amiga, minha referência e minha inspiração profissional. Sou imensamente grata por cada ensinamento e por tudo que me incentiva a construir, obrigada por acreditar em mim até quando eu mesma não acredito.

Ao meu grupo de pesquisa, minha segunda família. Cada um de vocês é parte fundamental dessa história. Trabalhar ao lado de vocês nesse projeto tão bonito foi um presente, e saber que somos uma equipe que se apoia, se fortalece e se impulsiona é uma das maiores riquezas que levo daqui.

Aos meus dois melhores amigos, Fabrício e Nádia, que mesmo longe fisicamente, estiveram o tempo todo presentes no meu coração. A amizade de vocês é abrigo, é riso, é força. Essa conquista também tem as digitais de vocês.

Às minhas filhas de quatro patas, Regina e Raíssa, que são minhas companheiras e meus grandes alicerce, meu apoio emocional e alegria dos meus dias turbulentos.

A todos que me atravessaram com amor e cuidado ao longo dessa jornada, obrigada. Essa dissertação é sobre ciência, sim, mas também é, e sobretudo, sobre afeto.

RESUMO

A variabilidade na resposta ao clopidogrel, pró-fármaco amplamente utilizado no tratamento de doenças cardiovasculares, é modulada por fatores clínicos e genéticos, com destaque para variantes no gene *CYP2C19*, que codifica a enzima responsável pela conversão do clopidogrel em seu metabólito ativo. Este estudo teve como objetivo avaliar a influência das variantes genéticas do gene *CYP2C19* na resposta ao tratamento com clopidogrel, além de investigar a aplicabilidade clínica da genotipagem e da avaliação da agregometria *point-of-care* na prática hospitalar. Trata-se de uma coorte prospectiva composta por 289 pacientes submetidos à Intervenção Coronária Percutânea (ICP) no Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Triângulo Mineiro (HC-UFTM). Foram analisadas as variantes **2*, **3* e **17* do *CYP2C19*, associadas à perda ou ganho de função enzimática, bem como a agregometria por meio do teste VerifyNow P2Y12®. A frequência alélica observada foi de 0,13 para **2*, 0,1 para **3* e 0,18 para **17*. A análise de agregometria revelou que indivíduos com a presença de pelo menos um alelo de perda de função apresentaram maior reatividade plaquetária em relação aos indivíduos sem a presença de um alelo de perda de função (p=0,011), sugerindo uma menor efetividade terapêutica nesses indivíduos. Além disso, os participantes de metabolismo intermediário de genótipo **2/*17* apresentaram valores significativamente mais elevados de reatividade plaquetária em relação aos indivíduos ultrarrápidos *(*17/*17)* (p=0,0086) e aos indivíduos metabolizadores normais *(*1/*1)* (p=0,015). Os resultados reforçam a importância da integração da farmacogenética com a agregometria para a personalização da terapia antiplaquetária, embora a implementação dessa abordagem na prática clínica brasileira ainda enfrente desafios estruturais e econômicos.

Palavras-chave: farmacogenética; clopidogrel; *CYP2C19*; agregometria; ICP.

ABSTRACT

Variability in response to clopidogrel, a widely used prodrug in the treatment of cardiovascular diseases, is modulated by clinical and genetic factors, with particular emphasis on variants in the CYP2C19 gene, which encodes the enzyme responsible for converting clopidogrel into its active metabolite. This study aimed to evaluate the influence of genetic variants of the CYP2C19 gene on clopidogrel response, as well as to investigate the clinical applicability of genotyping and point-of-care platelet function testing in hospital practice. It involved a prospective cohort of 289 patients undergoing Percutaneous Coronary Intervention (PCI) at the Hospital de Clínicas of the Federal University of Triângulo Mineiro (HC-UFTM). The CYP2C19 *2, *3, and *17 variants, associated with loss or gain of enzymatic function, were analyzed, along with platelet aggregation using the VerifyNow P2Y12® assay. The observed allele frequencies were 0.13 for *2, 0.1 for *3, and 0.18 for *17. Platelet function analysis revealed that individuals carrying at least one loss-of-function allele exhibited higher platelet reactivity compared to individuals without a loss-of-function allele (p=0.011), suggesting reduced therapeutic effectiveness in these subjects. Moreover, intermediate metabolizers with the *2/*17 genotype showed significantly higher platelet reactivity than ultrarapid metabolizers (*17/*17) (p=0.0086) and normal metabolizers (*1/*1) (p=0.015). These findings underscore the importance of integrating pharmacogenetics with platelet function testing to personalize antiplatelet therapy, although the implementation of this approach in Brazilian clinical practice still faces structural and economic challenges.

Keywords: pharmacogenetic; clopidogrel; *CYP2C19*; aggregometry; PCI.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AI: Angina Instável

DCV: Doenças Cardiovasculares

DAC: Doença Arterial Coronariana

DTAP: Dupla Terapia Antiplaquetária

IAMCSST: Infarto Agudo do Miocárdio Com Supra desnivelamento de ST

IAMSSST: Infarto Agudo do Miocárdio Sem Supra desnivelamento de ST

ICP: Intervenção Coronária Percutânea

MI: Metabolizador Intermediário

ML: Metabolizador Lento

MN: Metabolizador Normal

MR: Metabolizador Rápido

MU: Metabolizador Ultrarrápido

PRU: Unidades de Reação P2Y12

RAMs: Reações Adversas Medicamentosas

SCA: Síndrome Coronariana Aguda

SCC: Síndrome Coronariana Crônica

SUS: Sistema Único de Saúde

TCLE: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

SUMÁRIO

1. Introdução/Revisão da literatura 11
    1.1. Doença Arterial Coronariana.....11
    1.2. Clopidogrel: Variabilidade na resposta interindividual.....12
    1.3. Variantes de CYP2C19.....14
    1.4. Implementação clínica e teste de reatividade plaquetária.....17
2. Justificativa/Hipótese 20
3. Objetivo geral 20

    3.1 Objetivos específicos 21

4. Metodologia 21
    4.1. Aspectos éticos.....21
    4.2. Contextualização do hospital e serviços.....21
    4.3. Porta de entrada e seleção dos pacientes.....21
    4.4. Coleta de dados e material biológico.....22
    4.5. Fluxo do paciente até a coleta.....22
    4.6. Análise de reatividade plaquetária.....23
    4.7. Extração de DNA e genotipagem.....24
    4.8. Análises estatísticas.....24
    4.9. Segmento clínico.....25
5. Resultados e discussão 27
    5.1. Características demográficas e clínicas dos pacientes voluntários.....27
    5.2. Variabilidade da reatividade plaquetária (PRU).....33
    5.3. Associação PRU, genótipos e fenótipos.....36
    5.4. Distribuição de frequências alélicas, genotípicas e fenotípicas.....
    5.5. Comparação dos valores de PRU entre portadores e não portadores de alelos de função nula.....38
6. Conclusão 41
7. Referências 42
8. Apêndices.....48

1. Introdução/revisão da literatura

Doença arterial coronariana

As doenças cardiovasculares (DCV) seguem como a principal causa de mortalidade no mundo, somando cerca de 18 milhões de óbitos em 2019, segundo a Organização Mundial da Saúde. Dentre elas, a doença cardíaca isquêmica (DCI), que abrange a doença arterial coronariana (DAC), é responsável pela maioria dos casos, com aproximadamente 9 milhões de mortes globalmente e mais de 100 mil no Brasil, representando 43% dos óbitos por DCV no país. Dados do DATASUS de 2021 apontaram cerca de 115 mil mortes por DAC (Nascimento et al., 2024)

É importante destacar que os idosos constituem o grupo mais vulnerável ao desenvolvimento de DCV, em especial à DAC, devido a alterações fisiológicas relacionadas ao envelhecimento, como a perda da elasticidade vascular, disfunção endotelial e maior prevalência de comorbidades crônicas, como hipertensão, diabetes e dislipidemias. Com o aumento da expectativa de vida da população, torna-se ainda mais relevante compreender os determinantes clínicos e genéticos envolvidos na manifestação dessas doenças e nos respectivos tratamentos nessa faixa etária. Além disso, evidências apontam que a carga das DCV afeta com maior intensidade os indivíduos socialmente vulneráveis, que frequentemente enfrentam barreiras no acesso a cuidados especializados. Nesse contexto, a produção de dados clínicos e genéticos representativos é essencial para fundamentar políticas de saúde cardiovascular mais justas e eficazes nessa população (De Oliveira et al., 2024)

A DAC é caracterizada pelo desenvolvimento de placas ateroscleróticas no lúmen das artérias coronárias, que restringem o fluxo sanguíneo e resultam em uma inadequada oferta de oxigênio ao miocárdio. Com o tempo, essas placas podem se expandir, tornando-se lesões hemodinamicamente significativas. Caso não haja agressão endotelial, elas permanecem estáveis e formam uma capa fibrosa que pode levar à calcificação (Onnis et al., 2024)

A instabilidade dessas placas de ateroma pode causar ruptura e ocorrer trombose devido à exposição do fator tecidual, ocluindo parcial ou totalmente o lúmen das artérias coronárias, culminando na síndrome coronariana aguda (SCA). A SCA se manifesta como angina instável (AI), infarto agudo do miocárdio sem supradesnível do segmento ST (IAMSSST) ou infarto agudo do miocárdio com supradesnível do segmento ST

(IAMCSST) (Onnis et al., 2024). Por outro lado, a forma estável de DAC, conhecida como Síndrome Coronariana Crônica (SCC), compreende pacientes que apresentam estenose superior a 50% na artéria coronária principal esquerda ou 70% em outras artérias coronárias, causando sintomas torácicos durante esforços físicos ou estresse (Neumann et al., 2020; Kraler et al., 2025).

A decisão terapêutica para o paciente com DAC dependerá de múltiplos fatores, como a intensidade dos sintomas apresentados, resultados de exames não invasivos, risco de morte e a possibilidade de intervenções percutâneas ou cirúrgicas (Bansal; Hiwale, 2023). O procedimento de intervenção coronária percutânea (ICP) é o escolhido para remodelar a placa aterosclerótica, a fim de desobstruir as artérias, através da introdução de um s*tent* farmacológico que pressiona essa placa contra a parede arterial e amplifica o diâmetro do lúmen, normalizando o fluxo sanguíneo para o miocárdio (Figura 1) (Chhabra; Zain; Siddiqui, 2024).

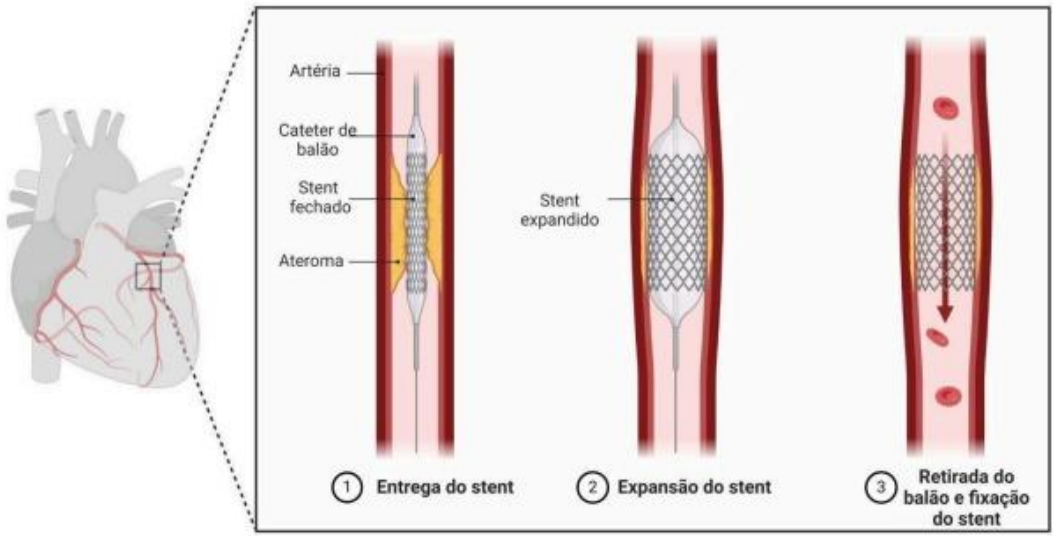


Figura 1. Representação ilustrativa do procedimento de Intervenção Coronária Percutânea (ICP) em artéria coronária com obstrução. **Fonte:** Aguiar, 2024.

Clopidogrel: variabilidade na resposta interindividual

Embora a ICP seja um dos procedimentos mais realizados no tratamento de DAC, eventos isquêmicos ocorrem frequentemente como resultado de reestenose. Para restringir a possibilidade desse desfecho, o antiplaquetário clopidogrel é usualmente utilizado, sendo prescrito também para a redução do risco de SCA e eventos cerebrovasculares (Lee et al., 2022). Esse medicamento é um pro-fármaco

tienopirimidínico que necessita da ação enzimática do citocromo P450 para a biotransformação em tiol ativo, que exerce um efeito inibitório sobre o receptor purinérgico P2Y12 das plaquetas, elemento da via de coagulação (Pereira et al., 2019).

Após administração oral, o clopidogrel é absorvido no intestino delgado e submetido a um metabolismo de primeira passagem extenso. Cerca de 85% da dose ingerida é rapidamente inativada pela carboxilesterase-1 (CES1), formando um derivado de ácido carboxílico sem atividade farmacológica, enquanto apenas aproximadamente 15% seguem para a via de bioativação dependente das enzimas do citocromo P450. Essa ativação ocorre em duas etapas oxidativas: na primeira, as enzimas CYP2C19, CYP1A2 e CYP2B6 convertem o fármaco em 2-oxo-clopidogrel; na segunda, novamente com predominância da CYP2C19, esse intermediário é transformado no metabólito ativo clopidogrel-tiol-H4. Esse metabólito liga-se de forma irreversível ao receptor plaquetário P2Y12, bloqueando sua interação com a adenosina difosfato (ADP) e, assim, inibindo a ativação e a agregação plaquetária (Sangkuhl; Klein; Altman, 2010)

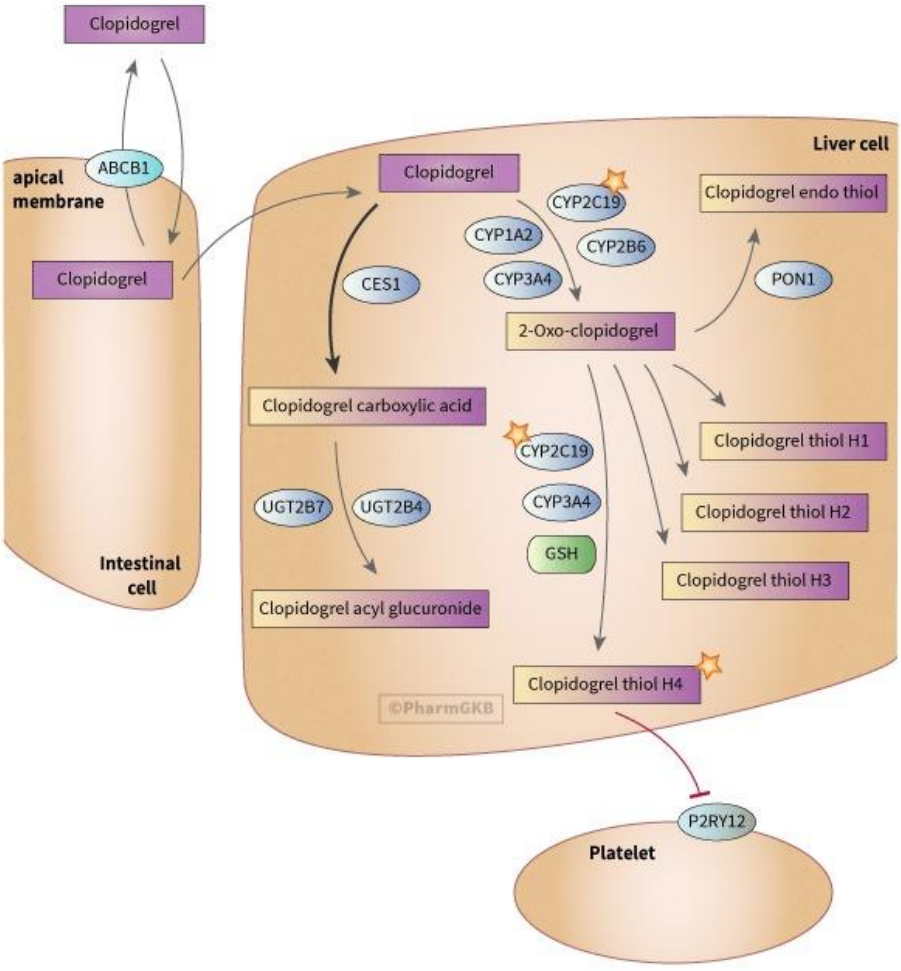


Figura 2. Esquema ilustrativo da via metabólica do clopidogrel, mostrando as enzimas envolvidas na ativação e no metabolismo. Fonte: PharmGKB

Embora o clopidogrel seja amplamente utilizado como medicamento de escolha, a resposta individual é altamente variável, podendo alguns pacientes apresentarem uma hiporresponsividade ou falha terapêutica, enquanto outros apresentam reações adversas a medicamentos (RAMs) (SHAHABI; DUBÉ, 2015; SCHILLING; DINGEMANSE; UFER, 2020).

A variabilidade na resposta a medicamentos é influenciada por fatores genéticos, especialmente pelas variantes dos genes responsáveis pela metabolização de fármacos, como as enzimas da família CYP450. Essas variações genéticas podem alterar a taxa de metabolização dos medicamentos, resultando em níveis plasmáticos mais elevados ou mais baixos, o que impacta diretamente a eficácia e a segurança do tratamento (Anghel et al., 2024). Além disso, polimorfismos em genes que codificam transportadores e receptores de medicamentos também influenciam a variabilidade na resposta terapêutica e no risco de eventos adversos, mostrando que a farmacogenética desempenha um papel crucial na personalização da terapia medicamentosa. A compreensão desses fatores é essencial para otimizar os tratamentos e minimizar os riscos para os pacientes (Amaro-Álvarez; Cordero-Ramos; Calleja-Hernández, 2024).

Variantes de *CYP2C19*

Dentre as enzimas do citocromo P450, a CYP2C19 desempenha no fígado um papel central na catálise da conversão do clopidogrel em sua forma ativa, como ilustrado na Figura 2. Até o momento, foram identificados 38 polimorfismos no gene da enzima (https://www.pharmvar.org/), sendo que *CYP2C19*2, CYP2C19*3* e *CYP2C19*17* são as variantes mais estudadas por apresentarem efeito funcional bem caracterizado e pela frequência significativa em diferentes grupos populacionais. As variantes *CYP2C19*2* e *CYP2C19*3* são definidas pela perda completa ou parcial da atividade da enzima CYP2C19, enquanto *CYP2C19*17* é caracterizado pelo aumento da expressão enzimática (Li et al., 2021).

O alelo *CYP2C19 *2* é definido pela variante c.681G>A no éxon 5 (rs4244285), que resulta em um sítio de *splicing* aberrante, produzindo um RNA mensageiro defeituoso e, consequentemente, uma proteína não funcional. Já o alelo **3* apresenta a substituição

c.636G>A no éxon 4 (rs4986893), gerando um códon de parada prematuro (p.Trp212Ter) que também leva à perda completa da função da enzima. Em contraste, o alelo **17* é caracterizado pela variante c.-806C>T (rs12248560), localizada na região promotora do gene. Essa alteração aumenta a afinidade de ligação de fatores de transcrição, promovendo maior expressão do gene e atividade enzimática aumentada (Botton et al., 2020)

Com base nesses alelos, os indivíduos podem ser classificados em diferentes fenótipos preditos, como Metabolizadores Lentos (ML), Metabolizadores Intermediários (MI), Metabolizadores Normais (MN), Metabolizadores Rápidos (MR) e Metabolizadores Ultrarrápidos (UM), conforme o impacto funcional das variantes presentes em seus genótipos. Cada fenótipo predito está associado a recomendações clínicas específicas para o uso do clopidogrel, conforme orientações estabelecidas pelo *Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium* (CPIC) (Tabela 1) (Lee et al., 2022).

Tabela 1. Recomendações de terapia antiplaquetária guiadas pelo fenótipo do *CYP2C19*, com base nos principais alelos estrela relacionados à resposta ao clopidogrel (Lee et al., 2022)

Fenótipo *CYP2C19*	**Implicações para medidas fenotípicas**	**Recomendação Terapêutica**	**Classificação da recomendação (SCA e/ou ICP)**	**Classificação da recomendação em outras condições**
ML (*2/*2, *2/*3, *3/*3)	Formação significativamente reduzida do metabólito ativo do clopidogrel; aumento da reatividade plaquetária durante o tratamento; aumento do risco para eventos adversos cardíacos e cerebrovasculares.	Evite o clopidogrel se possível. Utilize prasugrel ou ticagrelor na dose padrão se não houver contraindicações.	Fortemente recomendado	Recomendação moderada

MI (*1/*2, *1/*3, *2/*17, *3/*17)	Formação reduzida do metabólito ativo do clopidogrel: aumento da reatividade plaquetária durante o tratamento: aumento do risco para eventos adversos cardíacos e cerebrovasculares.	Evite a dose padrão (75 mg) de clopidogrel se possível. Use prasugrel ou ticagrelor na dose padrão se não houver contraindicações.	Fortemente recomendado	Não há recomendações
MN (*1/*1)	Formação normal do metabólito ativo do clopidogrel: reatividade plaquetária normal durante o tratamento.	Se considerar o uso de clopidogrel, utilizar a dose padrão (75mg/dia).	Fortemente recomendado	Fortemente recomendado
MR (*1/*17)	Formação normal ou aumentada do metabólito ativo do clopidogrel; reatividade plaquetária normal ou reduzida durante o tratamento: sem associação com aumento do risco de sangramento.	Se considerar o uso de clopidogrel, utilizar a dose padrão (75mg/dia).	Fortemente recomendado	Não há recomendações
MU (*17/*17)	Formação aumentada do metabólito ativo do clopidogrel; menor reatividade plaquetária durante o tratamento: sem associação com maior risco de sangramento.	Se considerar o uso de clopidogrel, utilizar a dose padrão (75mg/dia).	Fortemente recomendado	Não há recomendações

ML: Metabolizadores Lentos; MI: Metabolizadores Intermediários; MN: Metabolizadores Normais; MR: Metabolizadores Rápidos; MU: Metabolizadores Ultrarrápidos.

De acordo com as diretrizes do CPIC, pacientes classificados como ML e MI, devem, preferivelmente, utilizar prasugrel ou ticagrelor como alternativas de antiagregantes plaquetários, a fim de minimizar potenciais efeitos adversos. Entretanto, é importante ressaltar que os custos desses medicamentos no Brasil são cerca de sete vezes maiores que o clopidogrel, além de não serem disponibilizados pelo Sistema Único de Saúde (SUS).

Esse cenário evidencia a importância de considerar a estrutura completa dos haplótipos e não apenas SNVs isolados na genotipagem. Esse desafio se intensifica porque muitos testes comerciais e métodos de sequenciamento de leitura curta não conseguem identificar a fase entre variantes localizadas em diferentes regiões de um mesmo gene. Assim, inferir com precisão os haplótipos do *CYP2C19* permanece um desafio relevante na farmacogenética clínica, com implicações diretas na interpretação do metabolismo de fármacos como o clopidogrel (Auton et al., 2015; Scott et al., 2012).

As variantes e fenótipos preditos apresentam frequências variáveis entre populações, indicando uma variabilidade significativa em nível populacional e interétnico. Fricke-Galindo e colaboradores (2015) demonstraram que o alelo **17* de *CYP2C19* é mais frequente em europeus do sul do Mediterrâneo e do Oriente Médio, enquanto **2* e **3* são mais comuns em asiáticos orientais e nativos da Oceania. Rodrigues-Soares e colaboradores (2020) observaram que o alelo **17* tem menor frequência em nativoamericanos e mais frequente em indivíduos de ascendência europeia e africana na América Latina. No Brasil. Rodrigues-Soares e colaboradores (2018) mostraram maior frequência do alelo **2* em indivíduos brancos e menor frequência dos alelos **2* e **17* nos nativoamericanos brasileiros que em outras populações do país. Apesar dessas evidências, ainda existe uma escassez de estudos que investiguem detalhadamente a relação entre pacientes em terapia com clopidogrel e o gene *CYP2C19* na população brasileira.

Implementação clínica e teste de reatividade plaquetária

Os testes farmacogenéticos desempenham um papel crucial na personalização do tratamento medicamentoso, permitindo que terapias sejam adaptadas às características genéticas individuais dos pacientes. A utilização desses testes pode otimizar a escolha de medicamentos, melhorar a eficácia terapêutica e minimizar os eventos adversos,

especialmente em populações com maior risco de resposta inadequada a determinados fármacos, como ocorre em pacientes com variantes genéticas específicas (Lteif et al., 2025). A implementação de painéis farmacogenéticos pode reduzir as disparidades no acesso à medicina personalizada. Entretanto, a implementação da farmacogenética na prática clínica no Brasil enfrenta desafios como o alto custo dos testes, a falta de formação de profissionais e conhecimento da área. Além disso, a diversidade genética da população brasileira exige mais estudos focados nas variantes étnicas locais. Superar essas barreiras requer investimentos em educação, pesquisa e políticas públicas (Vieira et al., 2025, in press).

Complementarmente, a população brasileira que excede 200 milhões de indivíduos, é composta por uma alta heterogeneidade consequente dos cinco séculos de interação étnica entre africanos, nativo americanos e europeus. Essa variação genética apresenta desafios significativos quanto a extrapolação de dados de farmacogenética de outras populações, dificultando a incorporação de diretrizes, como a da CPIC no contexto brasileiro (Rodrigues-Soares; Suarez-Kurtz, 2019).

Além do fenótipo predito inferido pelo genótipo, uma outra forma da resposta ao clopidogrel ser mensurada se dá por meio de um teste de agregometria no equipamento VerifyNow® PRUTest a fim de quantificar a intensidade da agregação plaquetária mediada pela via do ADP, em um cartucho contendo esferas revestidas por fibrinogênio. Micropartículas revestidas dessa substância se agregam no sangue total de maneira proporcional ao número de receptores plaquetários expressos. Esse sistema utiliza a técnica por transmissão de luz para avaliar a agregação plaquetária em sangue total. Os resultados são expressos em Unidades de Reação $P2Y_{12}$ (PRU), calculadas com base na taxa e na extensão da agregação observada. Nesse contexto, a transmitância da luz é diretamente proporcional ao grau de agregação plaquetária, ou seja, valores elevados de transmitância indicam maior agregação, refletindo menor efeito antiplaquetário do medicamento, enquanto valores reduzidos de transmitância refletem menor agregação plaquetária, sugerindo maior eficácia da inibição mediada pelo clopidogrel (Figura 3) (Yamaguchi et al., 2013; Angiolillo et al., 2021). Entretanto, apesar desta prática estar bem estabelecida dentro da literatura, até o momento não existem estudos com agregometria e genótipos de interesse farmacogenético realizados no Brasil.

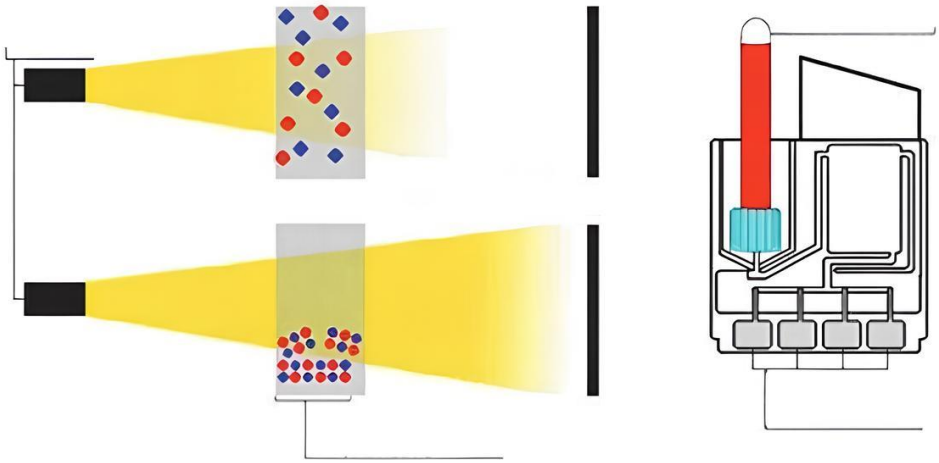


Figura 3. Mecanismo de leitura da agregação plaquetária realizada pelo VerifyNow®.

Fonte: Adaptado de Demertzis; Cassina; Casso, 2016.

Os testes de agregometria, dando destaque ao teste VerifyNow® $P2Y_{12}$, exercem papel clínico central na avaliação da resposta ao clopidogrel, fornecendo uma medição objetiva e rápida da reatividade plaquetária residual. Esse teste detecta a ocorrência de alta reatividade plaquetária que está associado a um aumento significativo de eventos trombóticos, como trombose de *stent* e infarto agudo do miocárdio. No estudo VERITAS, o teste de agregometria com VerifyNow® detectou uma redução média de 64% nas PRU após a administração da dose de ataque, demonstrando sensibilidade e confiabilidade em identificar níveis de inibição plaquetária induzida pelo pró-fármaco (Malinin et al., 2007) Além disso, foi evidenciado que pacientes com PRU elevados têm risco 2,5 a 3 vezes maior de complicações isquêmicas após angioplastia coronariana (Lim et al., 2024; Berteotti et al., 2023)

Além da utilidade prognóstica, a agregometria permite intervenções terapêuticas individualizadas. Meta-análises demonstram que pacientes com baixa resposta ao clopidogrel, quando identificados e submetidos à um tratamento mais intenso, como aumento de dose, uso de terapias intravenosas como Tirofiban, ou substituição por outros inibidores de via metabólica distinta como ticagrelor ou prasugrel, apresentam redução significativa na mortalidade cardiovascular e na trombose de *stent*, sem aumento expressivo no risco de sangramento (Zhang et al., 2022; Li et al., 2014). A manipulação e execução rápida da agregometria com VerifyNow® *point-of-care,* facilita decisões clínicas em tempo real, permitindo otimizar o risco isquêmico. Por fim, estudos de

concordância demonstram que o VerifyNow® mantém forte correlação com métodos-padrão como a agregometria óptica (LTA) (Xiang et al., 2020; Jakubowski et al., 2010).

Embora existam evidências que sustentem a implementação da farmacogenética juntamente da agregometria para guiar a terapia com clopidogrel, é necessário que essa guia seja validada na população brasileira. A extrapolação dessas diretrizes como a da CPIC, sem serem adaptadas à essa população, pode comprometer a eficácia terapêutica entre os pacientes. Devido a isso, é importante que estudos representativos sejam conduzidos no Brasil, a fim de estabelecer um painel desenvolvido para essa população específica, para garantir uma medicina personalizada, efetiva e equitativa.

2. Justificativa/Hipótese

Para uma aplicação farmacogenética aplicada à resposta ao tratamento com o clopidogrel bem consolidada ser transferida para a prática clínica, é necessário a utilização de pacientes cardiovasculares com prescrição do antiagregante plaquetário clopidogrel para, primeiramente, a validação do teste na população brasileira. No contexto do Serviço de Cardiologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM), é necessária a genotipagem de biomarcadores farmacogenéticos e medida de agregação plaquetária como ferramenta na tomada de decisões terapêuticas em pacientes com prescrição de clopidogrel. Variantes farmacogenéticas influenciam a conversão do clopidogrel em seu metabólito ativo, causando variabilidade na resposta entre os pacientes. Diretrizes como as do Consórcio de Implementação Clínica da Farmacogenética (CPIC) utilizam dados de estudos de populações europeias, limitando a aplicabilidade e precisão em outras populações. Este trabalho buscou validar a diretriz do CPIC sobre o clopidogrel na população brasileira, caracterizada pela alta diversidade genética, a fim de verificar sua adequação e testar a hipótese que entre os pacientes cardiovasculares com prescrição de clopidogrel, os metabolizadores lentos e intermediários para *CYP2C19*, definidos a partir do teste genético, têm um risco maior de apresentar eventos isquêmicos por ter menor antiagregação plaquetária em relação a outros pacientes.

3. Objetivo Geral

Avaliar a viabilidade de implementar no Triângulo Mineiro a genotipagem de biomarcadores farmacogenéticos e biomarcadores de agregometria (*point-of-care*) como

ferramenta para tomada de decisões terapêuticas em pacientes com prescrição de clopidogrel.

3.1 Objetivos específicos

- Avaliar se metabolizadores lentos e intermediários brasileiros de *CYP2C19* têm maior risco de eventos cardiovasculares graves com uso de clopidogrel;
- Genotipar e investigar a frequência das variantes rs4244285 *(*2*), rs4986893 (**3*) e rs12248560 (**17*) do gene *CYP2C19* em brasileiros miscigenados;
- Correlacionar dados de agregometria *point-of-care* com dados de genotipagem de *CYP2C19*2, *3* e *CYP2C19*17*;
- Verificar a viabilidade da implementação deste teste farmacogenético na rotina clínica do HC-UFTM.

4. Métodos

4.1 Aspectos Éticos

Todos os procedimentos deste estudo foram realizados após a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da UFTM, sob parecer n° 6.233.152 (Apêndice A), garantindo conformidade com as normas éticas nacionais e internacionais. Todos os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Apêndice B), concordando voluntariamente com a utilização de dados clínicos, amostras biológicas e informações obtidas a partir do formulário I (Apêndice C). O estudo contou com financiamento da FAPEMIG (APQ-04418-22).

4.2 Contextualização do Hospital e Serviços

O estudo foi conduzido no Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Triângulo Mineiro (HC-UFTM), na cidade de Uberaba, Minas Gerais. O HC-UFTM é um hospital de atenção terciária e todos os atendimentos são pelo Sistema Único de Saúde (SUS), contemplando 27 municípios da região do Triângulo Sul. As coletas de dados clínicos e biológicos ocorreram nos serviços de Cardiologia, sendo os setores de Hemodinâmica e Unidade de Terapia Intensiva Coronariana, Pronto Socorro e enfermarias da Clínica Médica e Clínica Cirúrgica, contando com equipe treinada e infraestrutura adequada para a manipulação de amostras biológicas.

4.3 Porta de Entrada e Seleção dos Pacientes

Através do próprio sistema de prontuário eletrônico do HC-UFTM (Aplicativo de Gestão de Hospitais Universitários - AGHU), conseguimos selecionar os pacientes que estão de acordo com os seguintes critérios de inclusão: igual ou maiores de 18 anos, submetidos a ICP com colocação de stent e em uso de clopidogrel. Os critérios de exclusão definimos os pacientes que estavam em uso de outro antiagregante plaquetários (Prasugrel ou Ticagrelor), gestantes e os que não possuíam capacidade cognitiva para compreensão do trabalho.

A porta de entrada do paciente para o estudo foi o serviço de Urgência e Emergência (onde são acolhidos os casos agudos) ou Ambulatório de cardiologia (onde são acolhidos os casos estáveis e encaminhados para ICP eletiva) e assim encaminhados para o serviço de hemodinâmica, onde é realizado o procedimento de ICP. No pós-operatório, os pacientes são encaminhados para a recuperação no setor da UTI-C ou para as enfermarias do Setor do PS ou Clínicas Médica e Cirúrgica, onde então ocorre o recrutamento para nosso trabalho.

Após termos identificado os pacientes nos seus respectivos leitos, realizamos a beira leito a abordagem a qual explicamos o funcionamento do projeto, objetivos do estudo, riscos e benefícios e convidamos a participar voluntariamente e, caso fosse aceito, requisitamos a assinatura do TCLE (Apêndice B). Em seguida, preenchemos o formulário I (Apêndice C), contendo dados clínicos e sociodemográficos relatados pelo próprio paciente. Logo após, realizamos a coleta do material biológico.

4.4 Coleta de Dados e Material Biológico

Cada participante forneceu uma amostra de 6 mL de sangue periférico, coletada à vácuo em tubos estéreis para garantir integridade e evitar contaminação. Aproximadamente 1,8 mL foram destinados a tubos com citrato de sódio para análise de reatividade plaquetária, enquanto 4 mL foram coletados em tubos com EDTA para genotipagem.

O sangue foi coletado por profissionais treinados, utilizando scalp e sistema fechado de coleta, seguindo normas de biossegurança e padronização do laboratório.

4.5 Fluxo do Paciente até a Coleta

- Identificação e localização do paciente pelo sistema de prontuário eletrônico AGHU.

- Verificação dos critérios de elegibilidade, abordagem à beira leito e assinatura do TCLE.
- Coleta de dados clínicos do prontuário e questionário estruturado.
- Coleta de sangue periférico em condições padronizadas.
- Encaminhamento das amostras para o Laboratório de Genética Humana da UFTM, onde ocorreram a extração de DNA, genotipagem e análise de agregação plaquetária.

4.6 Análise de reatividade plaquetária

A função plaquetária foi avaliada por meio do sistema VerifyNow® P2Y12 (point-of-care), que quantifica a agregação plaquetária pela transmitância luminosa. Os resultados foram expressos em Unidades de Reação P2Y12 (PRU), definindo como ponto de corte PRU≥230 para alto risco de resistência ao clopidogrel, critério escolhido com base em outros estudos, incluindo um ensaio clínico de grande porte (GRAVITAS) e uma coorte de latino-americanos portoriquenhos, o que motivou sua (Hernandez-Suarez et al., 2018)

Os critérios de elegibilidade para a realização da análise de reatividade plaquetária foram pacientes que haviam recebido dose de ataque de 300 ou 600 mg de clopidogrel com intervalo mínimo de 48 horas ou dose de manutenção de 75 mg por pelo menos 7 dias no momento da coleta, para garantir o efeito terapêutico. Os participantes que estavam em uso concomitante de inibidores da glicoproteína IIb/IIIa (Tirofiban, Abciximabe, Eptifibatide) foram excluídos dessa análise por recomendação do fabricante do VerifyNow® P2Y12, por ocorrer interferência durante a realização da análise pois bloqueiam a ligação do fibrinogênio ao receptor plaquetário IIb/IIIa, etapa final comum da agregação plaquetária, mecanismo fundamental para a metodologia do teste. Dessa forma, a presença desses agentes induz uma supressão quase completa do sinal, resultando em códigos de alerta no final da análise, não sendo expresso o resultado PRU. Por esse motivo, foi recomendado que a avaliação da reatividade plaquetária fosse realizada somente após a eliminação do efeito farmacológico desses inibidores.

A análise da reatividade plaquetária por meio do teste VerifyNow P2Y12 foi incorporada ao estudo somente após o início das coletas, o que resultou em uma cobertura parcial dessa avaliação entre os pacientes incluídos. Além disso, houve atraso na execução

dos testes devido à necessidade de utilização de tubos específicos recomendados pelo fabricante, cuja aquisição demandou tempo adicional. Esses fatores contribuíram para que nem todos os participantes fossem submetidos à mensuração da reatividade plaquetária.

4.7 Extração de DNA e genotipagem

O DNA genômico foi isolado a partir do sangue total coletado em tubos com EDTA, utilizando o Puregene® DNA Purification Kit (Qiagen, Hilden, Alemanha), conforme protocolo do fabricante e normas do Laboratório de Genética Humana da UFTM. A quantificação foi realizada no fluorímetro Qubit 2.0 (Invitrogen, Singapura), garantindo a integridade das amostras.

A genotipagem dos polimorfismos de interesse foi conduzida por PCR em tempo real com TaqMan™ Universal Master Mix e sondas específicas para os seguintes SNPs do CYP2C19:

- rs4244285 (*2, perda de função; ID: C__25986767_70),
- rs4986893 (*3, perda de função; ID: C__27861809_10),
- rs12248560 (*17, ganho de função; ID: C____469857_10).

As reações foram processadas no sistema StepOnePlus™ Real-Time PCR System (Applied Biosystems), com o seguinte programa térmico: desnaturação inicial a 95°C por 10 minutos, seguida de 75 ciclos de desnaturação a 95°C por 15 segundos e anelamento/extensão a 60°C por 1 minuto.

4.8 Análises estatísticas

Foram calculadas as frequências alélica, genotípica e fenotípica dos polimorfismos estudados, além da verificação do equilíbrio de Hardy-Weinberg. Para comparar as frequências alélicas observadas em nossa amostra com as descritas em estudo brasileiro previamente publicado (Rodrigues-Soares et al., 2018) foi aplicado o teste qui-quadrado (χ^2). A distribuição das variáveis contínuas foi avaliada pelo teste de normalidade de Shapiro-Wilk. Para comparações entre dois grupos, utilizou-se o teste t de Student; e, para comparações múltiplas, a ANOVA One-way seguida do post-teste de

Tukey. Todas as análises estatísticas foram conduzidas em linguagem R (https://www.r-project.org/), utilizando scripts desenvolvidos in house.

4.9 Seguimento clínico

Após alta hospitalar, imediatamente foi preenchido o formulário II (Apêndice C), com dados clínicos e detalhes da internação, através de anamneses e evoluções da equipe médica ou da equipe de enfermagem, registradas no sistema AGHUx. Em conseguinte, os pacientes foram acompanhados por 12 meses após a ICP, nos intervalos de 30 dias, 90 dias, 180 dias e 1 ano, por via fonada ou, quando solicitado pelo participante, por consulta médica realizada por um dos médicos cardiologistas parceiros. Nessa etapa, em todos os acompanhamentos foram preenchidos os formulários III (Apêndice C), para que pudéssemos registrar os eventos cardiovasculares adversos maiores (MACEs), incluindo infarto do miocárdio, trombose de *stent* e revascularização de urgência ou óbito. Encerramos o acompanhamento dos pacientes que romperam o uso de clopidogrel ou que fizeram a troca da terapia para Prasugrel ou Ticagrelor.

Todas as informações clínicas e demográficas dos pacientes foram inicialmente registradas em prontuários físicos. Posteriormente, esses dados foram sistematicamente registrados em um banco de dados eletrônico desenvolvido especificamente para este projeto na plataforma REDCap® (Research Electronic Data Capture), garantindo padronização e segurança no armazenamento das informações.

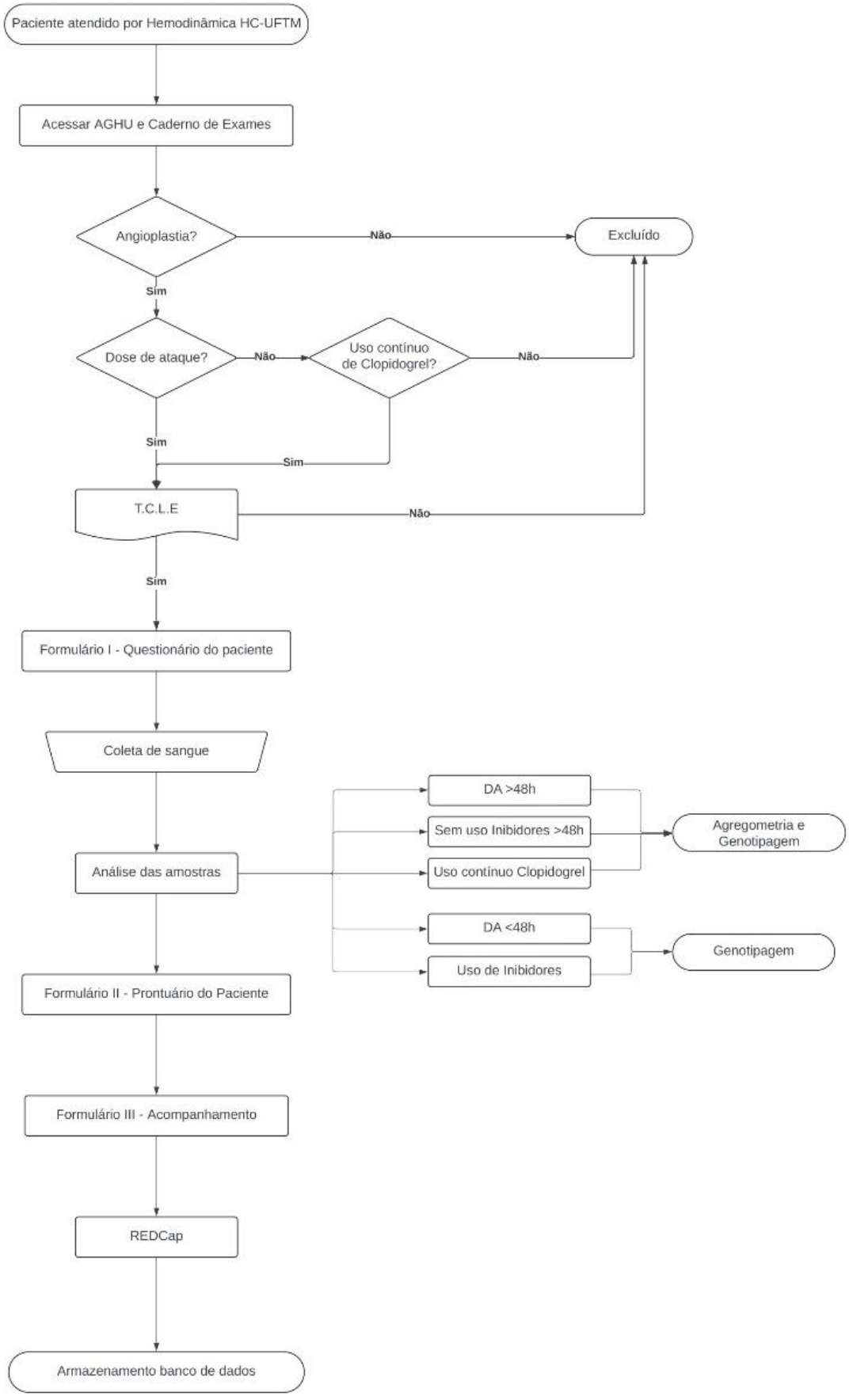

Paciente atendido por Hemodinâmica HC-UFTM
Acessar AGHU e Caderno de Exames
Angioplastia?
Não
Excluído
Sim
Dose de ataque?
Não
Uso contínuo de Clopidogrel?
Não
Sim
Sim
T.C.L.E
Não
Sim
Formulário I - Questionário do paciente
Coleta de sangue
Análise das amostras
DA >48h
Sem uso Inibidores >48h
Uso contínuo Clopidogrel
Agregometria e Genotipagem
DA <48h
Uso de Inibidores
Genotipagem
Formulário II - Prontuário do Paciente
Formulário III - Acompanhamento
REDCap
Armazenamento banco de dados

Figura 4: Fluxograma ilustrativo das etapas desenvolvidas no estudo, incluindo porta de entrada, triagem, coleta de dados e processamento de amostras)

5. Resultados e discussão

5.1 Características demográficas e clínicas dos pacientes

Este estudo avaliou um total de 289 pacientes brasileiros do HC-UFTM, submetidos à ICP e que estão em uso de clopidogrel como parte do manejo terapêutico. As características, como idade, IMC, gênero, etnia autodeclarada e condições clínicas, estão apresentadas na Tabela 2.

Tabela 2: Características demográficas dos participantes do estudo (n=289).

Características gerais dos participantes do estudo (n=289, brasileiros)		
Variável	**Média±DP**	**Mediana (Mín-Máx)**
Idade (anos)	61,66±10,50	61 (31-86)
IMC (Kg/m^2; n=216)	28,48±5,34	28,06 (16,89-48,65)
	n	**%**
Gênero		
Feminino	99	34,61
Masculino	187	65,38
Etnia autodeclarada		
Amarelo	4	1,39
Branco	124	43,35
Pardo	111	38,81
Preto	46	16,08
Nativo Americano	1	0,39
Fatores de risco		
Diabetes mellitus	119	41,60

Hipertensão	233	81,46
Tabagismo ativo	94	32,86
Diagnóstico principal		
Angina instável	58	20,27
Infarto agudo do miocárdio sem supra ST	78	27,27
Infarto agudo do miocárdio com supra ST	92	32,16
Angina estável	50	17,48
Síndrome coronariana aguda	1	0,34
Doença arterial coronariana	7	2,44
Trombose ou reestenose de *stent*	11	3,80
ICP de emergência	61	79,2%
ICP eletiva	228	20,8%

Na coorte deste estudo, observou-se uma média de idade de 61 anos, com predominância do sexo masculino (65%), padrão que corrobora com a coorte porto-riquenha do estudo de Duconge e colaboradores (2022). Esse perfil etário e de sexo pode ser explicado pelas diferenças na manifestação da DAC entre homens e mulheres. Os homens tendem a desenvolver DAC mais precocemente, entre a quinta e sexta décadas de vida, enquanto o risco nas mulheres é aumentado após os 70 anos, devido a perda da proteção estrogênica no período pós menopausa (Blum, 2023).

Embora tenham sido minoria em nosso trabalho (34,6%), é fundamental reconhecer que as mulheres apresentam fatores de risco exclusivos como histórico

gestacional, menopausa, uso de terapia hormonal e estresse psicossocial, que não são devidamente levados em consideração nos esquemas terapêuticos tradicionais (O'Kelly et al., 2022); De Oliveira et al., 2024). Por isso, estudos indicam que as mulheres estão em desvantagem em relação ao tratamento, reforçando a necessidade de abordagens clínicas mais individualizadas às particularidades do sexo feminino (Regitz-Zagrosek et al., 2022).

Embora a população brasileira seja altamente miscigenada, com contribuições genômicas principalmente de ancestrais europeus, africanos e indígenas, observou-se nesta amostra predominância de indivíduos autodeclarados brancos (43,3%), seguidos por pardos (38,8%). No entanto, em populações altamente heterogêneas do ponto de vista genético, como a brasileira, a autodeclaração racial ou étnico-racial não é um indicador confiável da ancestralidade genômica. Isso ocorre porque a categorização baseada em critérios fenotípicos para nossa população miscigenada, como cor da pele, traços faciais e textura do cabelo, frequentemente utilizados na autodeclaração, não reflete com precisão a complexidade genética individual (Pereira et al., 2024). Estudos genômicos realizados no Brasil evidenciaram ampla sobreposição entre os grupos autodeclarados, demonstrando que indivíduos identificados como brancos, pardos ou negros podem compartilhar proporções semelhantes de ancestralidade africana, europeia e ameríndia

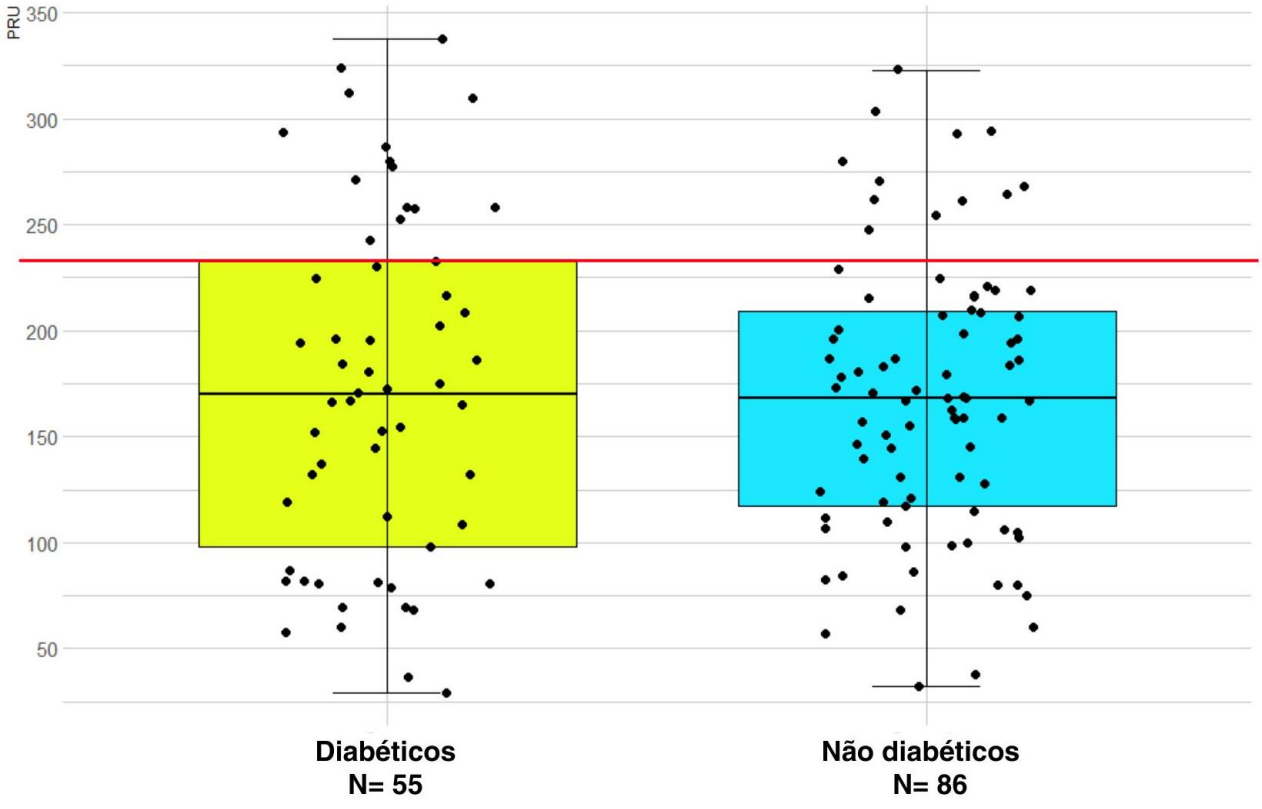
Estudos apontam que a prevalência e a gravidade da DAC também variam entre diferentes grupos étnicos (Budoff et al., 2006; Gijsberts et al., 2015); (Lima Dos Santos et al., 2023). Indivíduos de ancestralidade africana, por exemplo, tendem a apresentar maior risco de hipertensão e diabetes, importantes fatores de risco para DAC, além de desfechos cardiovasculares mais graves, muitas vezes associados ao menor acesso a cuidados especializados (Benjamin et al., 2019).

O Índice de Massa Corporal (IMC) é amplamente utilizado como marcador de obesidade, especialmente quando associado à distribuição central de gordura. Neste trabalho, observou-se uma média de IMC de 28,48 entre os pacientes avaliados, valor classificado como sobrepeso segundo critérios da Organização Mundial da Saúde. A obesidade, por sua vez, está relacionada ao desenvolvimento de resistência à insulina, principal mecanismo fisiopatológico do diabetes mellitus tipo 2 (Piché; Tchernof; Després, 2020). Ambas as condições contribuem para um estado inflamatório crônico, disfunção endotelial e alterações no metabolismo lipídico, favorecendo o processo aterosclerótico. Assim, indivíduos com sobrepeso ou obesidade apresentam maior risco

de desenvolver DAC, estabelecendo uma cadeia de eventos metabólicos e cardiovasculares interligados (Jin et al., 2023).

Nesse contexto, a hipertensão também é um fator importante no desenvolvimento da DAC, devido a mecanismos como hiperativação neuro-hormonal, formação acelerada de placas ateroscleróticas, disfunção endotelial, alterações na circulação coronariana intramiocárdica, rigidez arterial e dano vascular crônico (Volpe; Gallo, 2023). Neste estudo, 83% dos pacientes eram hipertensos, resultado que também corrobora com a coorte porto-riquenha do estudo de Duconge e colaboradores (2022). Uma análise conjunta de sete estudos demonstrou que a mortalidade por infarto agudo do miocárdio com supradesnível do segmento ST (IAMCSST) é significativamente maior em pacientes com hipertensão, reforçando seu impacto prognóstico (Mehdipoor et al., 2024).

Considerando que o diabetes mellitus constitui um fator de risco independente para eventos cardiovasculares, buscou-se avaliar também sua influência sobre a resposta ao clopidogrel na população estudada. A análise comparativa entre os valores de PRU em pacientes com e sem diabetes não evidenciou diferença estatisticamente significativa. Esse resultado contrasta com estudos prévios que apontam maior reatividade plaquetária residual em indivíduos diabéticos durante o uso de clopidogrel, sugerindo uma menor eficácia do fármaco nesse subgrupo (Angiolillo et al., 2021) No entanto, a ausência de significância estatística em nossa análise pode ser atribuída ao tamanho amostral



relativamente reduzido, que limita o poder estatístico para detectar diferenças sutis entre os grupos (Figura 5).

Figura 5. Ilustração da comparação de reatividade plaquetária entre indivíduos diabéticos e não diabéticos.

Além disso, observou-se que a maioria dos pacientes incluídos no estudo apresentou diagnóstico de IAMCCST, conforme descrito nos dados clínicos. O tipo de atendimento (emergencial ou ambulatorial) apresentado nas tabelas, ilustra que a maior parte desses casos foi atendida em contexto de emergência (79,2%), enquanto os atendimentos eletivos corresponderam à minoria (20,8%). Essa diferença se deve ao fato de que, no seguimento ambulatorial, a realização da prevenção primária permite a detecção precoce de obstruções coronarianas significativas, levando à indicação de angioplastia eletiva antes da ocorrência de eventos agudos (Doenst et al., 2024). Esses dados reforçam a importância da avaliação cardiovascular preventiva, especialmente em pacientes com fatores de risco, como estratégia eficaz para evitar desfechos graves, melhorar a sobrevida e reduzir a incidência de eventos cardiovasculares maiores (MACEs) (Arnett et al., 2019).

Ao longo dos 12 meses de acompanhamento, 19 pacientes (6,64%) que faziam uso de clopidogrel evoluíram com MACEs, sendo 11 casos de reestenose de stent e 8 óbitos por causas cardiovasculares. No entanto, nem todos esses pacientes realizaram o teste de reatividade plaquetária, pelos motivos relatados na metodologia quanto ao início tardio dos testes de reatividade plaquetária e os critérios de elegibilidade para a realização destes, o que limita a análise direta da efetividade farmacológica do clopidogrel nesses indivíduos. Ainda assim, a ocorrência de eventos adversos mesmo durante o uso da terapia antiplaquetária reforça a relevância de se investigar fatores que podem influenciar a resposta ao medicamento, especialmente a variabilidade genética. Tais dados ressaltam a importância da farmacogenética como ferramenta complementar para otimizar a prevenção secundária em pacientes submetidos à ICP (Yang et al., 2025)

A descrição dos casos de reestenose de *stent* e óbitos, foram observados junto ao genótipo e fenótipo apresentados nas Tabela 3 e 4, permitindo explorar possíveis associações entre variabilidade genética e desfechos clínicos.

Tabela 3. Descrição dos valores de PRU, Genótipos e Fenótipo Predito dos participantes que evoluíram com reestenose de *stent* durante o acompanhamento pós ICP.

Características MACEs (Reestenose)		
PRU	**Genótipo**	**Fenótipo Predito**
196	**2/*17*	Intermediário
280	**1/*2*	Intermediário
137	**1/*2*	Intermediário
196	**1/*1*	Normal
N/C	**2/*17*	Intermediário
175	**1/*1*	Normal
75	**1/*1*	Normal
294	**1/*2*	Intermediário
32	**1/*2*	Intermediário
225	**1/*17*	Rápido
292	**1/*2*	Intermediário

Podemos observar na tabela dos indivíduos que tiveram reestenose a predominância do alelo **2* o que caracterizou a maioria (63,7%) com o fenótipo de predito de metabolizadores intermediário. Além disso, os valores de PRU apresentaram grande amplitude (32 a 294), porém apenas 27,2% apresentaram valores que indicaram alta reatividade plaquetária. Isso sugere que o genótipo do *CYP2C19* nos nossos participantes se mostrou um marcador mais consistente na predição dos eventos adversos observados do que o teste de reatividade plaquetária. Enquanto os valores de PRU apresentaram ampla variabilidade, dificultando uma associação direta com os desfechos, a presença de alelos de perda de função esteve mais frequentemente relacionada aos casos de reestenose. Nesse sentido, a genotipagem mostra ser como uma boa ferramenta para a estratificação de risco em pacientes submetidos à intervenção coronariana percutânea, além de representar uma alternativa economicamente mais viável quando comparada ao teste de reatividade plaquetária, reforçando seu potencial para futura implementação na prática clínica.

Tabela 4. Descrição dos valores de PRU, Genótipos e Fenótipo Predito dos participantes que evoluíram em óbito durante o acompanhamento pós ICP.

Características MACEs (Óbitos)		
PRU	**Genótipo**	**Fenótipo Predito**
312	**1/*2*	Intermediário
N/C	**1/*17*	Rápido
224	**1/*1*	Normal
N/C	**1/*1*	Normal
N/C	**1/*1*	Normal
109	**1/*17*	Rápido
271	**1/*2*	Intermediário
217	**1/*17*	Rápido

Dessa forma, considerando a importância da terapia antiplaquetária ao longo do seguimento, torna-se relevante discutir a fase subsequente à dupla antiagregação plaquetária (DAPT). Após um ano de DAPT, a conduta padrão é a continuidade com ácido acetilsalicílico (AAS) em monoterapia, para equilibrar os riscos de trombose e sangramento (Feres et al., 2017). Contudo, evidências recentes do estudo SMART-CHOICE 3, indicam que o uso de clopidogrel como terapia única reduziu significativamente a incidência da mortalidade por IAM e AVC, sem causar aumento no risco de sangramento (Choi et al., 2025).

5.2Variabilidade dos resultados de reatividade plaquetária

A análise de agregometria foi realizada em 141 dos 289 pacientes incluídos, permitindo uma avaliação mais precisa da resposta individual ao clopidogrel. A Figura 6 ilustra a distribuição dos valores de PRU entre os pacientes elegíveis para o teste, considerando o ponto de corte de 230. Nota-se uma heterogeneidade nos valores de PRU,

o que destaca a importância de considerar a personalização terapêutica, especialmente em indivíduos com agregometria superior ao valor de corte estabelecido.

A definição do valor de corte de PRU para determinar uma alta agregometria neste estudo foi baseado em sua validação em estudos clínicos como GRAVITAS, que demonstrou que pacientes com esse valor de PRU apresentam resposta subótima ao clopidogrel e maior risco de eventos trombóticos (Price et al., 2011). Esse limiar foi replicado em outros estudos clínicos, com coorte semelhante à nossa, também em pacientes latino-americanos, na distinção entre resposta adequada e inadequada à terapia antiplaquetária, os quais não atingem os efeitos terapêuticos esperados, o que justifica a necessidade de ajustes terapêuticos para reduzir o risco cardiovascular (Hernandez-Suarez et al., 2018)

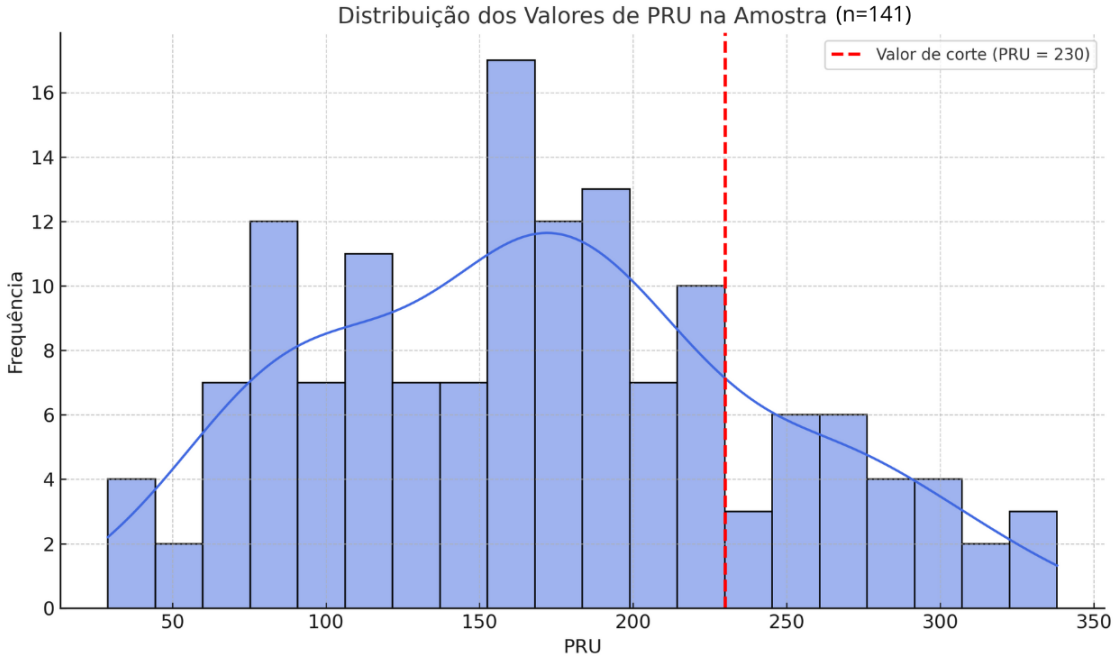


Figura 6: Histograma representando a distribuição dos dados de agregometria dos valores da unidade de reação P2Y12 (PRU).

5.3 Distribuição de frequências alélicas, genotípicas e fenotípicas

As variantes genéticas do gene *CYP2C19* apresentam distribuições alélicas distintas entre populações de diferentes origens ancestrais, refletindo também variações nas frequências observadas em indivíduos brasileiros de diferentes etnias autodeclaradas (Rodrigues-Soares et al., 2018). Por exemplo, o alelo *CYP2C19*17*, associado ao

aumento da atividade enzimática, apresenta frequência semelhante entre diversas populações, mas é pouco comum em nativoamericanos. O alelo *CYP2C19*3*, relacionado à perda de função, é mais prevalente em populações asiáticas, enquanto o alelo *CYP2C19*2*, outra variante de perda de função, tem frequência elevada em populações asiáticas e em alguns grupos europeus. Essas diferenças genéticas influenciam a atividade da enzima *CYP2C19*, impactando a metabolização de medicamentos como o clopidogrel e a resposta individual ao tratamento (PharmGKB, 2022).

A Tabela 5 apresenta as frequências alélicas referentes aos alelos *CYP2C19*2*, **3* e **17*.

Tabela 5: Frequências alélicas das variantes *CYP2C19*2, *3* e **17* analisadas nas amostras do estudo (N=286).

Alelos estrela *CYP2C19*	**Frequência alélica**
****2***	0,129
****3***	0,01
****17***	0,18

Essa frequência é esperada na população brasileira, uma vez que Rodrigues-Soares e colaboradores (2018), realizaram uma revisão sistemática em 6487 indivíduos saudáveis dessa população que apresentou frequências semelhantes na coorte estudada por eles, sendo para o alelo **2* a frequência de 0,14 ($\chi2$=2.1006; p=0.1472), para o alelo **17* a frequência de 0,19 ($\chi2$=0,16306; p=0,6864) e frequência nula para o alelo **3*. Além disso, separando por etnias autodeclaradas, encontraram a frequência para o alelo **2* de 0,15 em brancos, 0,14 em pardos e 0,16 em pretos; enquanto para o alelo **17* observaram a frequência de 0,18 em brancos, 0,19 em pardos e 0,2 em pretos. Neste estudo, as frequências alélicas não foram calculadas de forma separada de acordo com a etnia, devido número amostral ser insuficiente. É importante ressaltar que a baixa frequência do alelo **3* de *CYP2C19* se explica pela prevalência desse alelo em populações asiáticas. Tal ancestralidade não é frequente na nossa coorte nem em várias regiões do Brasil, o que faz com que a frequência desse alelo seja baixa na nossa população.

Tabela 6. Frequência genotípica e de fenótipos preditos de *CYP2C19* nos participantes do estudo (N=286).

Genótipo	Frequência genotípica	Fenótipo	Frequência fenotípica
***1/*1**	0,475 – 47,5%	Normal	0,475 – 47,5%
***2/*2**	0,069 – 6,9%	Lento	0,069 – 6,9%
***1/*2**	0.188 – 18,8%	Intermediário	0,248 – 24,8%
***1/*3**	0,003 – 0,3%		
***2/*17**	0,056 – 5,6%		
***1/*17**	0,234 – 23,4%	Rápido	0,234 – 23,4%
***17/*17**	0,034 – 3,4%	Ultrarrápido	0,034 – 3,4%

Conforme mostrado na Tabela 6, a frequência genotípica revelou predominância do genótipo **1/*1* (47,5%), seguido por **1/*17* (23,4%) e **1/*2* (18,8%), com menor representação dos genótipos **2/*2* (6,9%), **2/*17* (5,6%), **17/*17* (3,4%) e **1/*3* (0,3%). Os resultados evidenciam uma considerável diversidade genética do gene *CYP2C19* na amostra analisada, refletindo a ampla mistura de origens que compõe a população brasileira

Em termos de classificação fenotípica, observou-se que a maioria dos indivíduos foi categorizada como metabolizadores normais (47,5%), enquanto intermediários corresponderam a 24,8%, rápidos a 23,4%, lentos a 6,9% e ultrarrápidos a 3,4%. Do ponto de vista clínico, a identificação do alelo **2* em aproximadamente um quarto dos indivíduos do estudo, é particularmente relevante, uma vez que esse alelo está associado à redução da função enzimática do *CYP2C19*. Esses achados reforçam a importância da avaliação farmacogenética no contexto da terapia antiplaquetária, sobretudo em populações miscigenadas como a brasileira, em que a distribuição dos alelos pode variar substancialmente em relação a outras coortes internacionais (Lee et al., 2022).

5.4 Associação PRU, genótipos e fenótipos

Ao analisarmos os genótipos isoladamente, observou-se que os indivíduos **2/*17* apresentaram os maiores valores médios de PRU (240,18), indicando alta agregometria (Figura 7 A). Comparações estatísticas revelaram que esse grupo difere significativamente dos portadores de **1/*17* (p=0,0086) e de **1/*1* (p=0,015), ambos genótipos associados a metabolismo mais eficiente do clopidogrel. Já os indivíduos com genótipo **17/*17*, classificados como metabolizadores ultrarrápidos, mostraram os

menores valores médios de PRU (50,71), compatíveis com maior sensibilidade ao fármaco. De forma coerente, os indivíduos de genótipo **1/*1* apresentaram média de PRU de 160, abaixo do ponto de corte de ≥230, o que sugere resposta adequada ao tratamento. Esses dados reforçam que a presença do alelo **2* compromete de forma significativa a resposta ao clopidogrel, mesmo quando em combinação com **17*.

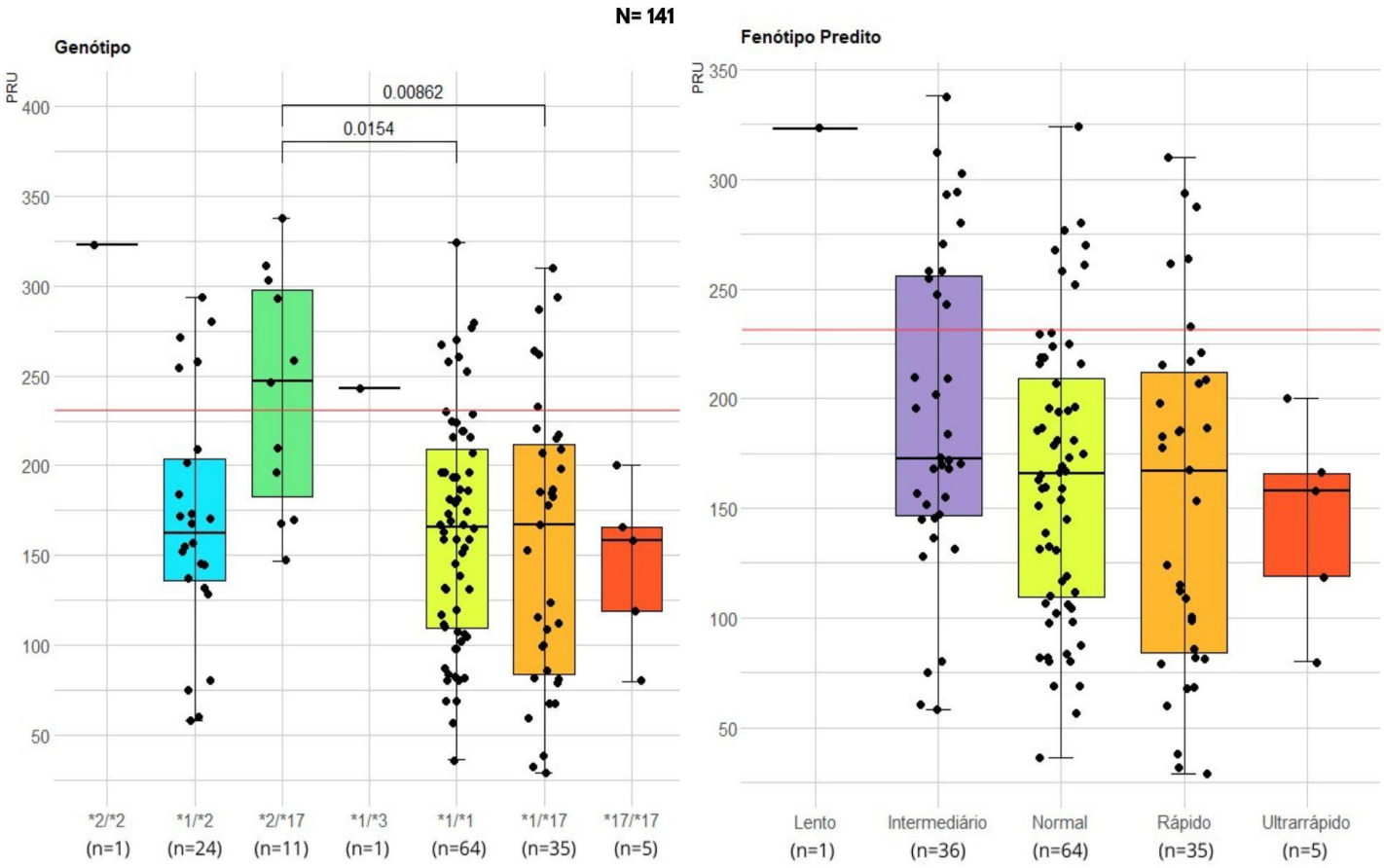


Figura 7: Associação dos genótipos do gene *CYP2C19* e PRU dos participantes do estudo (A). Associação dos fenótipos preditos do gene *CYP2C19* e PRU dos participantes (B). A linha vermelha representa o limiar de 230.

É esperado que indivíduos de fenótipo predito intermediário apresentem uma agregometria mais elevada, principalmente pela presença do alelo de perda de função **2*. Apesar do alelo **17* estar localizado na região promotora e estar relacionado ao aumento da expressão do gene, a literatura relata que ele não é capaz de compensar a ausência de atividade enzimática causada pelo **2*, o que compromete a ativação do clopidogrel (Pereira et al., 2019).

Neste estudo, foi identificado apenas um indivíduo portador de dois alelos de função nula (**2/*2*), o que está em concordância com dados da literatura que indicam uma baixa frequência desse genótipo na população brasileira (Rodrigues-Soares et al., 2018b). Embora o número de indivíduos com esse genótipo tenha sido insuficiente para realizar uma análise estatística robusta, o perfil de resposta plaquetária observado nesse caso, com valor elevado de PRU (PRU=323), reforça as evidências prévias descritas na literatura sobre a associação entre alelos de função nula e a não responsividade ao clopidogrel (Lee et al., 2022).

Além disso, nota-se que foram observados indivíduos **1/*17*, considerados metabolizadores rápidos, com o PRU elevado, o que não condiz com o esperado. Tal resultado pode ser devido ao fato de que genotipar somente os alelos **2*, **3* e **17* pode não ser suficiente para explicar toda a variabilidade nos valores de PRU. É importante ressaltar que o **1* não significa que é um alelo tipo selvagem, mas sim a ausência desses três alelos genotipados (Botton et al., 2020).

Os grupos de indivíduos com diferentes classificações de fenótipo predito apresentaram variabilidade nos valores de PRU, como ilustrado na Figura 7 (B), a qual mostra que os metabolizadores intermediários tiveram um PRU médio com o maior valor de 191,24, enquanto os ultrarrápidos apresentaram o menor valor médio, 151. Os metabolizadores normais apresentaram média de 159,5 e, metabolizadores lentos tiveram baixa frequência de genótipo, o que impossibilitou uma análise de dados mais robusta. Não foram observadas diferenças significativas em relação aos fenótipos preditos e PRU.

Foi observado que indivíduos portadores do genótipo **2/*17*, classificados como metabolizadores intermediários, apresentaram valores de PRU superiores em comparação aos portadores do genótipo **1/*2*, igualmente classificados como intermediários. Tal resultado é curioso, e uma possível explicação pode ser que existam outras variantes além da genotipada pela definição de um alelo central. Por exemplo, a subvariante *CYP2C19*4.002* também apresenta o polimorfismo c.−806C>T, o mesmo SNV que caracteriza o alelo **17* associado a função aumentada. Assim, quando a genotipagem considera apenas c.−806C>T, sem incluir a análise de c.1A>G, há o risco de que um alelo *CYP2C19*4* seja erroneamente classificado como **17*, resultando em atribuição incorreta do fenótipo (Botton et al., 2020). o

5.5 Comparação dos valores de PRU entre portadores e não portadores de alelos de função nula

Os participantes foram separados em grupos de indivíduos que possuem um ou mais alelos de função nula e indivíduos que não possuem. Na análise comparativa entre os grupos, nenhuma das médias de PRU atingiu ou superou o ponto de corte estabelecido de ≥230. No entanto, o grupo de indivíduos que apresentam pelo menos um alelo de função nula apresentou média de PRU significativamente mais elevada (196,43) em relação ao grupo de indivíduos que não possuem (159,07), com valor de p=0,011. Esses resultados sugerem uma possível menor inibição da reatividade plaquetária (menor efeito antiplaquetário) nos participantes que possuem pelo menos um alelo sem função, ainda que os valores médios permaneçam dentro da faixa considerada responsiva à terapia antiplaquetária (Figura 8).

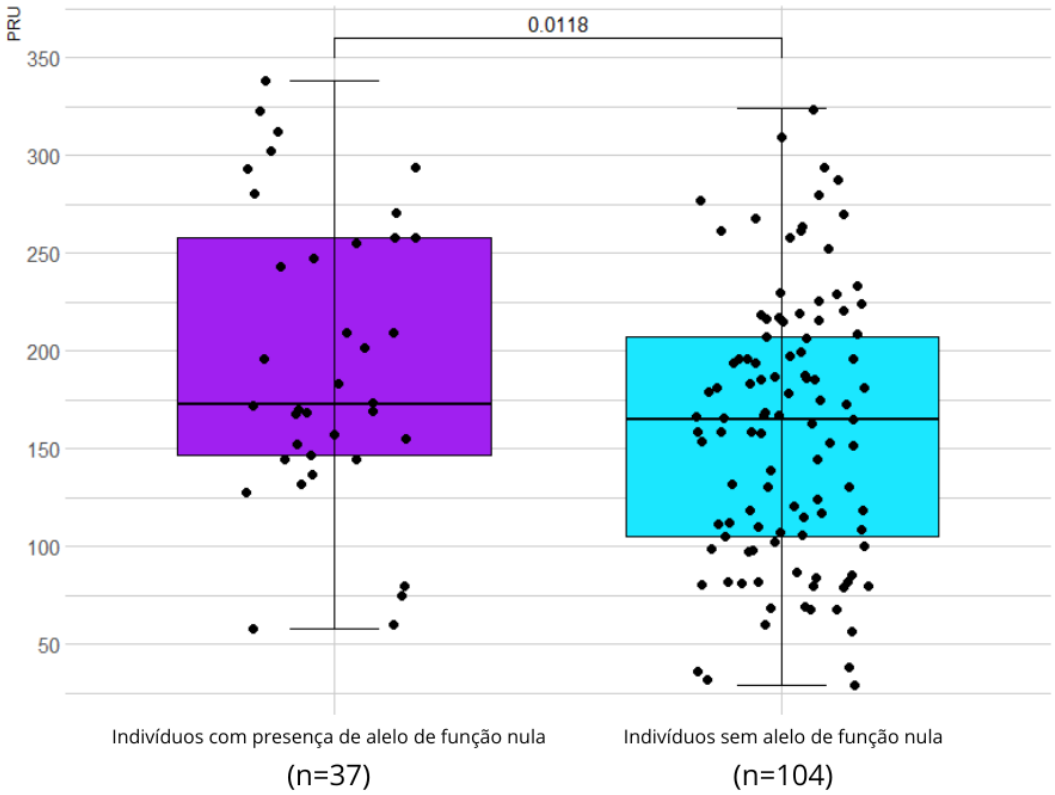


Figura 8: BoxPlot ilustrando a distribuição de valores de PRU nos grupos de indivíduos que apresentam um alelo sem função do *CYP2C19* e indivíduos que não apresentam.

A heterogeneidade genética observada em populações latino-americanas decorre da intensa miscigenação e da presença de variantes ainda pouco caracterizadas. No

entanto, essas populações seguem sub-representadas em estudos genômicos, o que limita o conhecimento sobre suas particularidades farmacogenéticas. A maioria dos testes atualmente disponíveis foram desenvolvidos com base em evidências de populações europeias, o que compromete a aplicabilidade da medicina de precisão em grupos geneticamente diversos. Assim, o sequenciamento e a inclusão de populações latino-americanas e africanas em estudos genômicos são fundamentais para reduzir lacunas e identificar variantes clinicamente relevantes na farmacogenética e na medicina translacional (Guevara et al., 2024).

Essa realidade reforça os desafios enfrentados na aplicação de recomendações internacionais no contexto brasileiro. Diante dessa variabilidade na resposta ao clopidogrel, os genótipos acionáveis definidos pelo CPIC orientam a substituição dessa terapia em indivíduos com variantes de perda de função em *CYP2C19* (Lee et al., 2022; Springer et al., 2025). No entanto, essa recomendação ainda é de difícil aplicação na prática clínica brasileira, devido ao pouco conhecimento da farmacogenética pelos clínicos, à heterogeneidade genética da população, que dificulta a extrapolação dos dados majoritariamente europeus, e ao custo de alternativas como prasugrel e ticagrelor, que são dez vezes mais altos que o clopidogrel e não disponibilizados pelo SUS (Suarez-Kurtz; Parra, 2018; Tanajura et al., 2021). Esses entraves limitam a adoção de uma abordagem personalizada no tratamento antiplaquetário no país.

Diante disso, no âmbito deste trabalho, foi desenvolvido um artigo que avaliou a perspectiva de implementação da farmacogenética do clopidogrel no Brasil, tomando como referência o HC-UFTM. Essa iniciativa buscou integrar a produção científica à prática assistencial, visando a possibilidade de consolidar o hospital como a primeira instituição do Triângulo Mineiro a adotar esse modelo de medicina personalizada em cardiologia. Tal avanço representa não apenas um marco regional, mas também um passo estratégico em direção à incorporação da farmacogenética como ferramenta de rotina para o manejo seguro e eficaz da terapia antiplaquetária com o clopidogrel (Vieira et al., 2025 in proof).

O *CYP2C19* é um dos genes mais estudados em relação à variabilidade na resposta ao clopidogrel. Entretanto, no caso dos resultados obtidos em nossa coorte, os quais mostraram uma prevalência de normais, rápidos e ultrarrápidos em MACEs, podemos sugerir fatores adicionais que não foram analisados, como exemplo mutações no gene *P2RY12* que codifica o receptor P2Y12. Algumas variações neste gene, como rs678593 e rs6809699, foram associadas a uma maior atividade plaquetária residual em pacientes

com prescrição do clopidogrel (Pawlak et al., 2024). Isso ocorre devido à interferência na capacidade do metabólito ativo do medicamento se ligar ao receptor, ou então pela modificação da sinalização intracelular, que afeta a transdução de sinal e uma resposta ineficaz ao clopidogrel.

Reconhecemos que algumas limitações foram encontradas durante o trabalho. Entretanto, buscamos mitigar seus possíveis impactos por meio de estratégias metodológicas que visaram fortalecer os pontos considerados mais frágeis. Não foi realizado teste de ancestralidade genômica, porém classificamos etnicamente os indivíduos a partir da autodeclaração e futuros estudos do nosso grupo contempla a análise de ancestralidade dos participantes. Embora não tenhamos realizado esse teste, considerando a alta miscigenação da população brasileira, nos limita a extrapolação de dados de estudos internacionais, pois sabe-se que a maioria das pesquisas são conduzidas com populações europeias homogêneas, mas visualizamos a perspectiva para poder implementar o teste farmacogenético no contexto brasileiro. Além disso, o uso do prontuário eletrônico representou uma limitação, com ausência de informações clínicas completas em alguns casos, como o uso ou a dose de medicamentos concomitantes, porém para complementar as informações faltantes, nossa abordagem ao participante à beira leito permitiu que tivéssemos alguns dados adicionais. Por fim, a avaliação da agregometria (PRU) não pôde ser realizada em todos os pacientes, devido à chegada tardia do equipamento VerifyNow ao laboratório, a necessidade de aguardar o prazo mínimo de 48 horas após a dose de ataque e o momento da coleta ou ao uso de inibidores da GP IIb/IIIa, que interferem no resultado do teste, mas conseguimos coletar alguns dos participantes que passaram por consultas com um dos cardiologistas parceiros no acompanhamento oferecido.

Entre as limitações, destacamos a ausência da genotipagem dos alelos **4* e **35* de *CYP2C19*, que poderiam contribuir para uma caracterização mais abrangente do perfil farmacogenético dos participantes. Essa análise, assim como a avaliação da ancestralidade genômica, está prevista em estudos subsequentes do nosso grupo, visando aprofundar a compreensão da variabilidade genética da resposta ao clopidogrel na população brasileira.

6. Conclusão

Este estudo demonstrou que variantes do *CYP2C19* influenciam a resposta ao clopidogrel em indivíduos brasileiros. As frequências alélicas observadas estiveram de acordo com descrições prévias para a população nacional. A presença de alelos de perda de função apresentou associação com maiores valores de PRU, refletindo aumento da reatividade plaquetária. Indivíduos com o genótipo *2/*17 exibiram PRU significativamente superior aos portadores de *1/*17 e *17/*17, sugerindo impacto clínico relevante dessa combinação. Os resultados indicam que a genotipagem do alelo **2* representa uma estratégia viável para aplicação prática de testes farmacogenéticos no contexto brasileiro. Além disso, reforçam a necessidade de aprofundar a compreensão da variabilidade genética da resposta ao clopidogrel na população brasileira, de modo a contribuir com a implementação da personalização da terapia antiplaquetária na prática clínica.

7 Referências

AMARO-ÁLVAREZ, Laura; CORDERO-RAMOS, Jaime; CALLEJA-HERNÁNDEZ, Miguel Ángel. Exploring the impact of pharmacogenetics on personalized medicine: A systematic review. Farmacia Hospitalaria, v. 48, n. 6, 1 nov. 2024.

ANGHEL, Sorina Andreea *et al.* Receptor Pharmacogenomics: Deciphering Genetic Influence on Drug Response. International Journal of Molecular Sciences, v. 25, n. 17, 1 set. 2024.

ANGIOLILLO, Dominick J. *et al.* Use of the VerifyNow point of care assay to assess the pharmacodynamic effects of loading and maintenance dose regimens of prasugrel and ticagrelor. Journal of Thrombosis and Thrombolysis, v. 51, n. 3, p. 741–747, 13 abr. 2021.

ARNETT, Donna K. *et al.* 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Circulation, v. 140, n. 11, p. e596–e646, 10 set. 2019.

AUTON, Adam *et al.* A global reference for human genetic variation. Nature, v. 526, n. 7571, p. 68–74, 30 set. 2015.

BANSAL, Archit; HIWALE, Kishore. Updates in the Management of Coronary Artery Disease: A Review Article. Cureus, v. 15, n. 12, p. e50644, 17 dez. 2023.

BENJAMIN, Emelia J. *et al.* Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association. Circulation, v. 139, n. 10, p. e56–e528, 5 mar. 2019.

BERTEOTTI, M. *et al.* Clinical impact of high platelet reactivity in patients with atrial fibrillation and concomitant percutaneous coronary intervention on dual or triple antithrombotic therapy. Journal of Thrombosis and Thrombolysis, v. 55, n. 4, p. 667–679, 1 maio 2023.

BLUM, A. Gender differences in vascular aging and in coronary artery disease pathophysiology. QJM: An International Journal of Medicine, v. 116, n. 9, p. 745–749, 6 out. 2023.

BOTTON, Mariana R. *et al.* PharmVar GeneFocus: CYP2C19. Clinical pharmacology and therapeutics, v. 109, n. 2, p. 352, 1 fev. 2020.

BUDOFF, Matthew J. *et al.* Ethnic differences of the presence and severity of coronary atherosclerosis. Atherosclerosis, v. 187, n. 2, p. 343–350, ago. 2006.

CHHABRA, Lovely; ZAIN, Muhammad A.; SIDDIQUI, Waqas J. Angioplasty. *[S.l.: S.n.]*.

CHOI, Ki Hong *et al.* Efficacy and safety of clopidogrel versus aspirin monotherapy in patients at high risk of subsequent cardiovascular event after percutaneous coronary intervention (SMART-CHOICE 3): a randomised, open-label, multicentre trial. The Lancet, v. 405, n. 10486, p. 1252–1263, 12 abr. 2025.

DE OLIVEIRA, Gláucia Maria Moraes *et al.* Estatística Cardiovascular – Brasil 2023. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, v. 121, n. 2, p. e20240079, 2024a.

DE OLIVEIRA, Gláucia Maria Moraes *et al.* Brazilian Guideline on Menopausal Cardiovascular Health – 2024. Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia, v. 46, p. e-rbgo100, 2024b.

DOENST, Torsten *et al.* ESC/EACTS guideline for chronic coronary syndrome—invasive treatment perspectives important for daily practice. European Journal of Cardio-Thoracic Surgery, v. 66, n. 4, 1 out. 2024.

FERES, Fausto *et al.* DIRETRIZ DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA E DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE HEMODINÂMICA E CARDIOLOGIA INTERVENCIONISTA SOBRE INTERVENÇÃO CORONÁRIA PERCUTÂNEA. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, v. 109, n. 1, p. 1–81, 2017.

GIJSBERTS, Crystel M. *et al.* Inter-ethnic differences in quantified coronary artery disease severity and all- cause mortality among Dutch and singaporean percutaneous coronary intervention patients. PLoS ONE, v. 10, n. 7, 6 jul. 2015.

GUEVARA, Mariela *et al.* Afro-Latin American Pharmacogenetics of CYP2D6, CYP2C9, and CYP2C19 in Dominicans: A Study from the RIBEF-CEIBA Consortium. Pharmaceutics, v. 16, n. 11, p. 1399, 1 nov. 2024.

HERNANDEZ-SUAREZ, Dagmar F. *et al.* Pharmacogenetic association study on clopidogrel response in Puerto Rican Hispanics with cardiovascular disease: a novel characterization of a Caribbean population. Pharmacogenomics and Personalized Medicine, v. 11, p. 95, 8 jun. 2018.

JAKUBOWSKI, Joseph A. *et al.* A comparison of the verifyNow P2Y12 point-of-care device and light transmission aggregometry to monitor platelet function with prasugrel and clopidogrel: An integrated analysis. Journal of Cardiovascular Pharmacology, v. 56, n. 1, p. 29–37, jul. 2010.

JIN, Xin *et al.* Pathophysiology of obesity and its associated diseases. Acta Pharmaceutica Sinica. B, v. 13, n. 6, p. 2403, 1 jun. 2023.

KRALER, Simon *et al.* Acute coronary syndromes: mechanisms, challenges, and new opportunities. European Heart Journal, 13 maio 2025.

LEE, Craig R. *et al.* Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for *CYP2C19* Genotype and Clopidogrel Therapy: 2022 Update. Clinical Pharmacology & Therapeutics, v. 112, n. 5, p. 959–967, 8 nov. 2022a.

LEE, Craig R. *et al.* Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for *CYP2C19* Genotype and Clopidogrel Therapy: 2022 Update. Clinical Pharmacology & Therapeutics, v. 112, n. 5, p. 959–967, 8 nov. 2022b.

LI, Changqing *et al.* Association with CYP2C19 polymorphisms and Clopidogrel in treatment of elderly stroke patients. BMC Neurology, v. 21, n. 1, p. 104, 9 dez. 2021.

LIM, Subin *et al.* High platelet reactivity strongly predicts early stent thrombosis in patients with drug-eluting stent implantation. Scientific Reports, v. 14, n. 1, p. 520, 4 jan. 2024.

LIMA DOS SANTOS, Célia C. *et al.* The Influence of Sex, Age, and Race on Coronary Artery Disease: A Narrative Review. Cureus, v. 15, n. 10, 27 out. 2023.

LTEIF, Christelle *et al.* Development of an Ancestrally Inclusive Preemptive Pharmacogenetic Testing Panel. Clinical and translational science, v. 18, n. 5, p. e70230, 1 maio 2025.

MALININ, Alex *et al.* Monitoring platelet inhibition after clopidogrel with the VerifyNow-P2Y12® rapid analyzer: The VERIfy Thrombosis risk ASsessment (VERITAS) study. Thrombosis Research, v. 119, n. 3, p. 277–284, 2007.

MEHDIPOOR, Ghazaleh *et al.* Hypertension, microvascular obstruction and infarct size in patients with STEMI undergoing PCI: Pooled analysis from 7 cardiac magnetic resonance imaging studies. American Heart Journal, v. 271, p. 148–155, 1 maio 2024.

NASCIMENTO, Kaliana *et al.* Síndrome Coronariana Aguda no Brasil: Registro dos Fatores Predisponentes e Perfil Populacional em um Instituto Cardiológico Público de Referência Nacional. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, v. 122, n. 1, p. e20240165, 2024.

NEUMANN, Franz Josef *et al.* 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). European Heart Journal, v. 41, n. 3, p. 407–477, 14 jan. 2020.

O'KELLY, Anna C. *et al.* Pregnancy and Reproductive Risk Factors for Cardiovascular Disease in Women. Circulation Research, v. 130, n. 4, p. 652–672, 18 fev. 2022.

ONNIS, Carlotta *et al.* Coronary Artery Calcification: Current Concepts and Clinical Implications. Circulation, v. 149, n. 3, p. 251–266, 16 jan. 2024.

PAWLAK, Kornel *et al.* The influence of P2Y12 gene polymorphisms on clopidogrel therapy in patients after percutaneous coronary intervention. Future Cardiology, v. 20, n. 7–8, p. 377–387, 2024.

PEREIRA, Jaqueline L. *et al.* Genetic Ancestry and Self-Reported “Skin Color/Race” in the Urban Admixed Population of São Paulo City, Brazil. Genes, v. 15, n. 7, 1 jul. 2024.

PEREIRA, Naveen L. *et al.* Clopidogrel Pharmacogenetics. Circulation: Cardiovascular Interventions, v. 12, n. 4, abr. 2019a.

PEREIRA, Naveen L. *et al.* Clopidogrel pharmacogenetics state-of-the-art review and the TAILOR-PCI study. Circulation: Cardiovascular Interventions, v. 12, n. 4, p. 7811, 1 abr. 2019b.

PICHÉ, Marie Eve; TCHERNOF, André; DESPRÉS, Jean Pierre. Obesity Phenotypes, Diabetes, and Cardiovascular Diseases. Circulation Research, v. 126, n. 11, p. 1477–1500, 22 maio 2020.

PRICE, Matthew J. *et al.* Standard- vs High-Dose Clopidogrel Based on Platelet Function Testing After Percutaneous Coronary Intervention: The GRAVITAS Randomized Trial. JAMA, v. 305, n. 11, p. 1097–1105, 16 mar. 2011.

REGITZ-ZAGROSEK, Vera; GEBHARD, Catherine. Gender medicine: effects of sex and gender on cardiovascular disease manifestation and outcomes. Nature Reviews. Cardiology, v. 20, n. 4, p. 236, 1 abr. 2022.

RODRIGUES-SOARES, Fernanda *et al.* Genetic structure of pharmacogenetic biomarkers in Brazil inferred from a systematic review and population-based cohorts: a RIBEF/EPIGEN-Brazil initiative. The Pharmacogenomics Journal, v. 18, n. 6, p. 749–759, 1 dez. 2018a.

RODRIGUES-SOARES, Fernanda *et al.* Genetic structure of pharmacogenetic biomarkers in Brazil inferred from a systematic review and population-based cohorts: a RIBEF/EPIGEN-Brazil initiative. The Pharmacogenomics Journal, v. 18, n. 6, p. 749–759, 1 dez. 2018b.

RODRIGUES-SOARES, Fernanda; SUAREZ-KURTZ, Guilherme. Pharmacogenomics research and clinical implementation in Brazil. Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology, v. 124, n. 5, p. 538–549, 24 maio 2019.

SANGKUHL, Katrin; KLEIN, Teri E.; ALTMAN, Russ B. Clopidogrel pathway. Pharmacogenetics and Genomics, v. 20, n. 7, p. 463–465, 2010.

SCHILLING, Uta; DINGEMANSE, Jasper; UFER, Mike. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Approved and Investigational P2Y12 Receptor Antagonists. Clinical Pharmacokinetics, v. 59, n. 5, p. 545–566, 13 maio 2020.

SCOTT, Stuart A. *et al.* PharmGKB summary. Pharmacogenetics and Genomics, v. 22, n. 2, p. 159–165, fev. 2012.

SHAHABI, Payman; DUBÉ, Marie-Pierre. Cardiovascular pharmacogenomics; state of current knowledge and implementation in practice. International Journal of Cardiology, v. 184, p. 772–795, abr. 2015.

SPRINGER, Ashley N. *et al.* Evaluation of CYP2C19 Clinical Decision Support Alerts to Guide P2Y12 Inhibitor Prescribing. Clinical Pharmacology & Therapeutics, 12 maio 2025.

SUAREZ-KURTZ, Guilherme; PARRA, Esteban J. Population Diversity in Pharmacogenetics: A Latin American Perspective. Advances in Pharmacology, v. 83, p. 133–154, 1 jan. 2018.

TANAJURA, Luiz *et al.* Prasugrel versus ticagrelor in acute coronary syndromes. Journal of Transcatheter Interventions, p. 1–7, 1 abr. 2021.

VOLPE, Massimo; GALLO, Giovanna. Hypertension, coronary artery disease and myocardial ischemic syndromes. Vascular Pharmacology, v. 153, p. 107230, 1 dez. 2023.

XIANG, Qian *et al.* Predicting ischaemic events using platelet reactivity in patients receiving clopidogrel: Indirect meta-comparison among VerifyNow, light transmission aggregometry and thromboelastography. Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology, v. 127, n. 4, p. 309–319, 1 out. 2020.

YAMAGUCHI, Yusuke *et al.* Effects of VerifyNow P2Y12 test and CYP2C19*2 testing on clinical outcomes of patients with cardiovascular disease: A systematic review and meta-analysis. Platelets, v. 24, n. 5, p. 352–361, 3 ago. 2013.

YANG, Guang *et al.* Discovery of ancestry-specific variants associated with clopidogrel response among Caribbean Hispanics. NPJ Genomic Medicine, v. 10, n. 1, p. 20, 7 mar. 2025.

ZHANG, Yan-Jiao *et al.* Influence of genetic polymorphisms in P2Y12 receptor signaling pathway on antiplatelet response to clopidogrel in coronary heart disease. BMC Cardiovascular Disorders, v. 22, n. 1, p. 575, 30 dez. 2022.

APÊNDICE A - Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa

UNIVERSIDADE FEDERAL DO TRIÂNGULO MINEIRO - UFTM

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: FARMACOGENÉTICA CARDIOVASCULAR E ANCESTRALIDADE NO BRASIL

Pesquisador: FERNANDA RODRIGUES SOARES

Área Temática: Genética Humana:
(Trata-se de pesquisa envolvendo Genética Humana que não necessita de análise ética por parte da CONEP;);

Versão: 2

CAAE: 71061822.4.0000.5154

Instituição Proponente: Universidade Federal do Triângulo Mineiro - MG

Patrocinador Principal: FUNDACAO DE AMPARO A PESQUISA DO ESTADO DE MINAS GERAIS

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 6.233.152

Apresentação do Projeto:

O projeto está sendo reapresentado com o objetivo de atender pendência(s) apontada(s) no parecer nº 6.182.392.

As informações elencadas nos campos "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa" e "Avaliação dos Riscos e Benefícios" foram retiradas do arquivo Informações Básicas da Pesquisa (PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_2005831.pdf, de 21/07/2023) e do Projeto Detalhado (MODELO_PROJETO_2023_07_17.docx, de 21/07/2023).

Segundo os pesquisadores:

"INTRODUÇÃO: O clopidogrel é um pró-fármaco prescrito para prevenção de eventos aterotrombóticos que necessita das enzimas do citocromo P450 (CYP) para biotransformação em seu metabólito tiol ativo, inibindo o receptor purinérgico P2Y12 das plaquetas, integrantes de uma das vias de coagulação (Pereira et al., 2019).

Embora no Brasil o clopidogrel seja o medicamento de escolha e amplamente utilizado em pacientes com síndrome coronariana aguda (SCA) e pós-intervenção coronária percutânea (ICP) para prevenir eventos aterotrombóticos, a resposta individual ao pró-fármaco é altamente variável, podendo alguns pacientes apresentarem uma hiporresponsividade, resistência ao medicamento ou

Endereço: Av. Getúlio Guaritá, nº 159, Casa das Comissões
Bairro: Abadia **CEP:** 38.025-440
UF: MG **Município:** UBERABA
Telefone: (34)3700-6803 **E-mail:** cep@uftm.edu.br

falha terapêutica, enquanto outros apresentam reações adversas medicamentosas (RAMs) (Shahabi et al., 2015; Schilling et al., 2020).

Essa problemática ocorre devido a variações clínicas que incluem a baixa adesão do paciente, dosagem inadequada, idade, doenças subjacentes e índice de massa corporal e a ocorrência de interações medicamentosas. Além disso, as variáveis individuais incluem polimorfismos genéticos que influenciam a atividade da CYP2C19 (enzima que ativa o pró-fármaco) e proteína receptora plaquetária P2Y12 e variabilidade de absorção intestinal de drogas (Zhang et al., 2022).

Dentre as enzimas do tipo citocromo P450, a CYP2C19 é a principal responsável pela catálise da conversão, no fígado, do clopidogrel em sua forma ativa. Até o momento, foram identificados 36 polimorfismos no gene da enzima, sendo que CYP2C19*2, CYP2C19*3 e CYP2C19*17 são os mais comuns. Os polimorfismos CYP2C19*2 e CYP2C19*3 são caracterizados pela perda completa ou parcial da atividade da enzima CYP2C19, enquanto CYP2C19*17 é caracterizado pelo incremento da atividade da enzima (Li et al. 2021). De acordo com o fenótipo predito, os indivíduos são classificados como metabolizadores lentos (*2/*2, *2/*3 ou *3/*3), intermediários (*1/*2, *1/*3, *2/17 e *3/*17), normais (*1/*1), rápidos (*1/*17) ou ultrarrápidos (*17/*17) de CYP2C19.

A frequência destes polimorfismos e fenótipos preditos não é uniforme nas populações, ou seja, há variabilidade populacional/interétnica. Rodrigues-Soares et al. (2018) relatam maior frequência do CYP2C19*2 em indivíduos brancos da população brasileira e menor frequência dos polimorfismos CYP2C19*2 e CYP2C19*17 nos nativo-americanos brasileiros que em outras populações do país. Correlações entre alelos de genes CYP, como o CYP2C19*17, e ancestralidade genômica já foram encontradas em populações latino-americanas por nosso grupo de pesquisa (Rodrigues-Soares et al. 2020), no entanto, há pouca evidência de estudos utilizando pacientes usuários de clopidogrel e CYP2C19 em nosso país.

O Consórcio de Implementação Clínica de Farmacogenética (CPIC) recomenda que metabolizadores lentos e intermediários façam preferencialmente o uso de prasugrel ou ticagrelor, antiagregantes plaquetários alternativos, para evitar possíveis efeitos adversos (Lee et al., 2022). No entanto, tais medicamentos custam cerca de 7x mais no Brasil que o clopidogrel, e não são dispensados pelo SUS.

Além do teste genético, a resposta inadequada ao clopidogrel também pode ser mensurada por meio de um teste com agregômetro, visando quantificar a intensidade da agregabilidade plaquetária mediada pela via do ADP. Entretanto, esta prática ainda não está muito bem estabelecida dentro da literatura.

Uma aplicação farmacogenética bem consolidada para ser transferida para a prática clínica envolve

pacientes cardiovasculares com prescrição do antiagregante plaquetário clopidogrel. No contexto do Serviço de Cardiologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM) e do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), avaliaremos a viabilidade e pertinência de implementar em Minas Gerais a genotipagem de biomarcadores farmacogenéticos e medida de agregação plaquetária como ferramenta na tomada de decisões terapêuticas em pacientes com prescrição de clopidogrel testando a hipótese que entre os pacientes cardiovasculares com prescrição de clopidogrel, os metabolizadores lentos e intermediários para CYP2C19, definidos a partir do teste genético, têm um risco maior de apresentar eventos isquêmicos em relação a outros pacientes. Adicionalmente, a ancestralidade genômica e possíveis genótipos relacionados serão inferidos para que sejam realizadas possíveis correlações desta covariável com a resposta ao clopidogrel."

"MÉTODO(S) A SER(EM) UTILIZADO(S): Será realizado um estudo piloto caso-controle, que busca identificar os pacientes que são metabolizadores lentos e intermediários (casos) e normais/rápidos/ultrarrápidos (controles) de clopidogrel, utilizando biomarcadores de polimorfismos genéticos e avaliação de agregação plaquetária.
Indivíduos maiores de 18 anos de idade que fazem uso do clopidogrel e passaram por procedimento de angioplastia (stent) serão convidados a participarem voluntariamente do estudo mediante a autorização, através da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Cada paciente contribuirá com uma amostra de sangue periférico, autorização de uso de informações do prontuário médico e respostas a um questionário previamente elaborado (anexo ao TCLE).
Serão convidados 1000 pacientes que fazem uso dos serviços de cardiologia em tratamento com clopidogrel no Hospital das Clínicas da UFTM e do Hospital das Clínicas da UFMG, dentro das 48h após administração de dose de ataque do medicamento. Os participantes serão convidados a participarem da pesquisa após a abordagem verbal do pesquisador, será detalhado em linguagem simplificada como funcionará todo o processo, desde a coleta até os resultados e armazenamentos de materiais para possíveis pesquisas futuras. Após o consentimento do paciente, será entregue o TCLE para que leia, e, caso o participante tenha limitações para escrita e leitura, o pesquisador presente auxiliará na interpretação do termo. Logo após, solicitaremos a assinatura do participante em duas vias, nos autorizando iniciar a pesquisa, e, se porventura o indivíduo não tiver conhecimento de escrita, será aceito o carimbo da digital no local da assinatura. Logo, uma via será pertencente ao participante.

No grupo caso serão incluídos os pacientes com fenótipo predito como metabolizadores lentos e intermediários de clopidogrel e no grupo controle, os outros metabolizadores. Os pacientes serão acompanhados pelo período de no mínimo doze meses, para identificar ocorrência de eventos adversos cardiovasculares.

Além disso, existe a possibilidade de envio dos dados coletados para exterior para serem analisados e incluídos em novas pesquisas, caso haja colaboração com instituições estrangeiras, de acordo com a Resolução CNS nº 340 de 2004, mediante à autorização de armazenamento e envio do material biológico por parte dos participantes.

Todos os procedimentos serão iniciados somente após a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da UFTM e da UFMG."

"CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO DOS PARTICIPANTES

Critério de inclusão

1. Pacientes que apresentaram síndrome coronária aguda com colocação de stent, fazendo o uso de clopidogrel e com capacidade cognitiva para assinar o TCLE

Critérios de exclusão

1. Qualquer desvio que não corrobore com os critérios acima.
2. Pacientes menores de 18 anos de idade;
3. Mulheres grávidas;
4. Pessoas que fazem uso de prasugrel ou ticagrelor;
5. Pacientes com alergia ao clopidogrel;
6. Ausência de informações nos prontuários."

Objetivo da Pesquisa:

Segundo os pesquisadores:

"Objetivo primário:

Avaliar a viabilidade e pertinência de implementar no Brasil a genotipagem de biomarcadores farmacogenéticos e biomarcadores de agregometria (point-of-care) como ferramenta para tomada de decisões terapêuticas em pacientes com prescrição de clopidogrel."

"Objetivos secundários:

1. Testar a hipótese que entre os pacientes brasileiros miscigenados cardiovasculares com prescrição de clopidogrel, os metabolizadores lentos e intermediários para CYP2C19 têm maior risco de apresentar eventos cardiovasculares importantes, como infarto do miocárdio, angina instável e morte cardiovascular, que outros tipos de metabolizadores para CYP2C19.
2. Definir a arquitetura genética da resposta a clopidogrel em brasileiros miscigenados.
3. Avaliar as diferenças nos níveis da expressão gênica nas plaquetas em pacientes metabolizadores lentos, intermediários e normais para CYP2C19 sob prescrição de clopidogrel.
4. Avaliar a ancestralidade genômica desses pacientes e sua possível correlação com as características clínicas e genéticas avaliadas."

Avaliação dos Riscos e Benefícios:
Segundo os pesquisadores:

"Riscos
- Como se trata de um procedimento invasivo, é possível que ocorra hematoma no local de punção, vermelhidão e incômodo durante a coleta. Limitamos que os pesquisadores responsáveis por essa etapa sejam qualificados e tenham experiência em punção perifé-rica, além de seguir o protocolo de Procedimento Operacional Padrão (POP) específico de cada instituição participante.

- Em relação aos dados coletados, mencionamos, por menor que seja, o risco possível de perda de confidencialidade durante a coleta, transporte e armazenamento. Inteiramos que a equipe mantém rigorosamente o cuidado e proteção de dados. O material coletado será identificado com o número de atendimento do participante, apenas os pesquisado-res terão conhecimento de nome, sobrenome e demais informações pessoais. Durante o transporte do material biológico, contaremos com caixas próprias, lacradas e íntegras, a fim de evitar acidentes, perda ou roubo. O laboratório onde acontecerá a pesquisa possui softwares e sistemas operacionais atualizados e seguros, sem risco de vulnerabilidade, também limitado o acesso apenas aos pesquisadores participantes.

Benefícios
- As informações de agregometria e o genótipo de CYP2C19 serão disponibilizadas ao médico tratante do paciente. Os pacientes, a critério do médico tratante, poderão ter seu tratamento redirecionado para um outro fármaco que possa ter uma resposta terapêutica mais rápida e

Endereço: Av. Getúlio Guaritá, nº 159, Casa das Comissões
Bairro: Abadia **CEP:** 38.025-440
UF: MG **Município:** UBERABA
Telefone: (34)3700-6803 **E-mail:** cep@uftm.edu.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DO TRIÂNGULO MINEIRO - UFTM

O CEP-UFTM informa que de acordo com as orientações da CONEP, o pesquisador deve notificar na página da Plataforma Brasil, o início do projeto. A partir desta data de aprovação, é necessário o envio de relatórios parciais (semestrais), assim como também é obrigatória, a apresentação do relatório final, quando do término do estudo.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_2005831.pdf	21/07/2023 10:47:58		Aceito
Outros	Resposta_CEP.pdf	21/07/2023 10:47:21	FERNANDA RODRIGUES	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	MODELO_PROJETO_2023_07_17.docx	21/07/2023 10:45:31	FERNANDA RODRIGUES SOARES	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_modelo_UFTM_2023_07_17.docx	21/07/2023 10:44:50	FERNANDA RODRIGUES SOARES	Aceito
Declaração de concordância	carta_anuencia.pdf	04/07/2023 13:39:51	FERNANDA RODRIGUES	Aceito
Outros	FORMULARIO_PRONTUARIO.doc	04/07/2023 13:37:02	FERNANDA RODRIGUES	Aceito
Outros	PACIENTE_FORMULARIO.doc	04/07/2023 13:35:44	FERNANDA RODRIGUES	Aceito
Folha de Rosto	folhaDeRosto_assinada.pdf	04/01/2023 10:43:03	FERNANDA RODRIGUES	Aceito

Situação do Parecer:
Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:
Não

Endereço: Av. Getúlio Guaritá, nº 159, Casa das Comissões
Bairro: Abadia **CEP:** 38.025-440
UF: MG **Município:** UBERABA
Telefone: (34)3700-6803 **E-mail:** cep@uftm.edu.br

UBERABA, 11 de Agosto de 2023

Assinado por:
Alessandra Cavalcanti de Albuquerque e Souza
(Coordenador(a))

Endereço: Av. Getúlio Guaritá, nº 159, Casa das Comissões
Bairro: Abadia **CEP:** 38.025-440
UF: MG **Município:** UBERABA
Telefone: (34)3700-6803 **E-mail:** cep@uftm.edu.br

adequada, ressaltando que não haverá introdução de tratamento novo;
- Geração de conhecimento para posterior implantação da farmacogenética na terapia de antiagregação plaquetária;
- No final da pesquisa, será preparado um relatório com linguagem adequada, resumindo os resultados obtidos a ser discutido com autoridades de saúde pública do Estado e do Ministério da Saúde;

- Envio de informações para a Sociedade Brasileira de Cardiologia para contribuir com as diretrizes de uso de antiplaquetários e divulgação dos resultados com o Sistema Único de Saúde."

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:
Trata-se de retorno de parecer anterior (6.182.392), em que os pesquisadores atenderam as solicitações do CEP-UFTM.

Os pesquisadores propõem realizar um estudo junto a 500 participantes que fazem uso dos serviços de cardiologia em tratamento com clopidogrel no Hospital das Clínicas da UFTM e outros 500 pacientes de mesmo perfil, usuários do Hospital das Clínicas da UFMG.

Equipe de pesquisadores vinculada na Plataforma Brasil: Profa Dra Fernanda Rodrigues Soares (Responsável Principal) e pesquisadores relacionados: Eduardo Martín Tarazona Santos, Antonio Luiz Pinho Ribeiro, Rone Marques Padilha, Luiz Guilherme Passaglia, Caique Manochio Nunes Da Silva, Mariana Meira Scudeler, Maria Laura Chaves Alves, Karwhory Wallas Lins Da Silva e Gabriel Batista.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:
Termos de apresentação obrigatória apresentados.

Recomendações:
Não há.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:
De acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 466/12 e Norma Operacional 001/2013, o Colegiado do CEP-UFTM manifesta-se pela aprovação do protocolo de pesquisa proposto.

Endereço: Av. Getúlio Guaritá, nº 159, Casa das Comissões
Bairro: Abadia **CEP:** 38.025-440
UF: MG **Município:** UBERABA
Telefone: (34)3700-6803 **E-mail:** cep@uftm.edu.br

APÊNDICE B - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Universidade Federal do Triângulo Mineiro
Instituto de Ciências Biológicas e Naturais
Rua Vigário Carlos, nº 100 – Bairro Abadia – CEP 38.025-350 – Uberaba – MG
34 3700-6434

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO
(Para participantes do Projeto "Farmacogenética Cardiovascular e Ancestralidade no Brasil")

Justificativa da pesquisa
Convidamos você a participar da pesquisa: Farmacogenética Cardiovascular e Ancestralidade no Brasil. Essa pesquisa é importante porque queremos entender como a genética das pessoas influenciam as doenças cardiovasculares e a resposta aos medicamentos para tratar essas doenças.

Objetivo da pesquisa
O objetivo desta pesquisa é entender como variações no seu DNA (seus genes) influenciam a sua resposta ao medicamento clopidogrel, que seu médico receitou para você e você está tomando. Sua participação é importante, pois queremos entender por que algumas pessoas o medicamento funciona melhor que em outras.

Procedimentos e informação coletada
Caso você aceite participar desta pesquisa será necessário coletarmos uma amostra do seu sangue no Hospital das Clínicas da UFTM ou da UFMG. A amostra será de aproximadamente 6 ml e será coletada nas 48h após seu procedimento cardiovascular, sem necessidade de jejum, para fazer algumas medidas sobre a coagulação do sangue e variantes genéticas, importantes em quem toma o medicamento clopidogrel. Depois disso, vamos coletar dados do seu prontuário médico nos Hospitais das Clínicas da UFMG e da UFTM ou dos ambulatórios que fazem seu acompanhamento médico. Caso aceite participar da pesquisa, precisamos que você nos autorize a contatá-lo ocasionalmente por telefone ou Whatsapp para fazer perguntas sobre sua saúde. Também após a sua autorização, requeremos que você responda a um questionário sobre dados pessoais e de sua saúde por aproximadamente 10 a 15 minutos.

As amostras coletadas serão armazenadas pelos grupos de pesquisa do Dr. Eduardo Tarazona Santos na Universidade Federal de Minas Gerais ou da Dra. Fernanda Rodrigues Soares na Universidade Federal do Triangulo Mineiro. Nós iremos estudar no laboratório as suas informações genéticas (seu DNA ou outras moléculas fabricadas pelo seu organismo a partir do seu DNA, que se chamam RNA ou proteínas), para: (i) estudar e descobrir as variantes

Este documento deverá ser emitido em duas vias, uma para o participante e outra para o pesquisador.

Rubrica do participante	Data	Rubrica do pesquisador	Data

Universidade Federal do Triângulo Mineiro
Instituto de Ciências Biológicas e Naturais
Rua Vigário Carlos, nº 100 – Bairro Abadia – CEP 38.025-350 – Uberaba – MG
34 3700-6434

genéticas influenciam as doenças cardiovasculares e a resposta aos fármacos cardiovasculares, no contexto das suas origens como pessoa brasileira miscigenada, (ii) descobrir como o clopidogrel junto com essas variantes genéticas influenciam essa resposta, (iii) estimar suas componentes de ancestralidade europeias, africanas, indígenas e eventualmente asiáticas.

É possível que para fazer esse estudo, seja necessário enviar uma parte do seu DNA para um laboratório no exterior, de acordo com a Resolução CNS n° 340/2004, o que nós iremos fazer unicamente se você nos autorizar no final do presente documento. Nesse caso, o laboratório que irá fazer as análises nos devolverá todo o DNA que sobrou dessas análises encomendadas por nós.

Riscos dos procedimentos
Os riscos da coleta de sangue com uma agulha estéril da sua veia podem gerar desconforto ou dor, e podem incluir desmaio, e/ou hematoma (mancha roxa na pele). Qualquer dor deve durar apenas alguns instantes. Para minimizar os riscos serão tomadas as seguintes providências: todos os procedimentos são realizados com esterilização adequada, portanto o risco de infecção no local de inserção da agulha é extremamente baixo. A amostra de sangue colhida é pequena e não representa risco à sua saúde. A identificação das amostras de sangue será feita por códigos para evitar que as pessoas tenham informação sobre seus exames.

Benefícios da participação no estudo
Nós informaremos ao seu médico tratante sobre os resultados sobre as medidas realizadas da coagulação do sangue, importantes em quem toma o medicamento clopidogrel. Notificamos também caso você tenha algumas variantes genéticas que possam influenciar a eficácia do tratamento com clopidogrel.

Divulgação dos resultados
A presente pesquisa tem natureza acadêmica e não comercial. Os resultados serão divulgados em revistas científicas especializadas, de forma que a partir dessas publicações não seja possível descobrir sua identidade nem que você participou do estudo. Os resultados do teste de agregometria serão disponibilizados semanalmente, de acordo com a demanda e fluxo dos pacientes atendidos, e, para os participantes, será disponibilizado um laudo impresso detalhado com os dados da agregometria, de linguagem simples afim de facilitar o entendimento do participante, que poderá ser entregue nos retornos ambulatoriais ou mediante

Este documento deverá ser emitido em duas vias, uma para o participante e outra para o pesquisador.

Rubrica do participante	**Data**	**Rubrica do pesquisador**	**Data**

Universidade Federal do Triângulo Mineiro
Instituto de Ciências Biológicas e Naturais
Rua Vigário Carlos, nº 100 – Bairro Abadia – CEP 38.025-350 – Uberaba – MG
34 3700-6434

solicitação do indivíduo. Os demais testes serão disponibilizados da mesma forma à medida que os resultados forem surgindo.

Natureza da participação

Você poderá obter quaisquer informações relacionadas a sua participação nesta pesquisa, a qualquer momento que desejar, por meio dos pesquisadores do estudo. Sua participação é voluntária, e em decorrência dela você não receberá qualquer valor em dinheiro. Você não terá nenhum gasto por participar nesse estudo, pois qualquer gasto que você tenha por causa dessa pesquisa lhe será ressarcido. Você poderá não participar do estudo, ou se retirar a qualquer momento, sem que haja qualquer constrangimento junto aos pesquisadores, ou prejuízo quanto atendimento, tratamento ou acompanhamento no Hospital das Clínicas bastando você dizer ao pesquisador que lhe entregou este documento. Você não será identificado neste estudo, pois a sua identidade será de conhecimento apenas dos pesquisadores da pesquisa, sendo garantido o seu sigilo e privacidade. Você tem direito a requerer indenização diante de eventuais danos que você sofra em decorrência dessa pesquisa. Se você autorizar, seu sangue coletado poderá ser armazenado para pesquisas futuras. Estudos futuros poderão esclarecer se você possui alta ou baixa probabilidade de ter efeitos colaterais com a utilização de outros medicamentos como analgésicos, antidepressivos, anticoagulantes e quimioterápicos. Caso você concorde com o armazenamento, você será informado sobre o resultado dessas pesquisas futuras e poderá se beneficiar em outros tipos de tratamentos. Você pode excluir a autorização de armazenamento da sua amostra a qualquer momento, sem nenhum prejuízo. A amostra de seu sangue ficará armazenada na UFTM ou UFMG em condições apropriadas para estudos futuros.

Contato dos pesquisadores responsáveis pelo projeto de pesquisa:

Pesquisador(es):

Nome: Dra. Fernanda Rodrigues Soares
E-mail: fernanda.soares@uftm.edu.br
Telefone: (34) 3700-6434
Endereço: Universidade Federal do Triângulo Mineiro (de segunda a sexta feira, das 8 às 12 horas e das 14 às 17 horas, no Laboratório de Genética Humana, Rua Vigário Carlos, 100, 12º andar, Bairro Abadia, Uberaba-MG).

Nome: Dr. Eduardo Tarazona Santos
E-mail: edutars@gmail.com
Telefone: (31) 3409-2572

Este documento deverá ser emitido em duas vias, uma para o participante e outra para o pesquisador.

Rubrica do participante	Data	Rubrica do pesquisador	Data

Universidade Federal do Triângulo Mineiro
Instituto de Ciências Biológicas e Naturais
Rua Vigário Carlos, nº 100 – Bairro Abadia – CEP 38.025-350 – Uberaba – MG
34 3700-6434

Endereço: Universidade Federal de Minas Gerais (de segunda a sexta feira, das 8 às 12 horas e das 14 às 17 horas, na Av. Antônio Carlos, 6627, Prédio do ICB, terceiro andar, Sala L3-258, Belo Horizonte-MG).

Em caso de dúvida em relação a esse documento, favor entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Triângulo Mineiro, pelo telefone (34) 3700-6803, ou no endereço Av. Getúlio Guaritá, 159, Casa das Comissões, Bairro Abadia – CEP: 38025-440 – Uberaba-MG – de segunda a sexta-feira, das 08:00 às 12:00 e das 13:00 às 17:00. Os Comitês de Ética em Pesquisa são colegiados criados para defender os interesses dos participantes de pesquisas, quanto a sua integridade e dignidade, e contribuir no desenvolvimento das pesquisas dentro dos padrões éticos.

Eu, _____, li e/ou ouvi o esclarecimento acima e compreendi para que serve o estudo e a quais procedimentos serei submetido. A explicação que recebi esclarece os riscos e benefícios do estudo. Eu entendi que sou livre para interromper minha participação a qualquer momento, sem justificar minha decisão e que isso não afetará o atendimento, tratamento ou acompanhamento que estou recebendo. Sei que meu nome não será divulgado, que não terei despesas e não receberei dinheiro para participar do estudo. Concordo em participar do estudo, Farmacogenética Cardiovascular e Ancestralidade no Brasil, e receberei uma via assinada deste documento.

Também fui informado de que há interesse em se guardar o material biológico coletado para estudos futuros e entendi as razões para isso, de forma que, de acordo com a Resolução CNS n° 340/2004:

( ) Autorizo a guarda do material. O material genético será armazenado, mantendo a confidencialidade dos dados pessoais, nos laboratórios de genética da UFMG e UFTM para futuros estudos.

( ) Não autorizo a guarda do material para estudos futuros. Isso não afetará na pesquisa presente e não trará nenhum prejuízo para o participante.

Este documento deverá ser emitido em duas vias, uma para o participante e outra para o pesquisador.

Rubrica do participante	**Data**	**Rubrica do pesquisador**	**Data**

Universidade Federal do Triângulo Mineiro
Instituto de Ciências Biológicas e Naturais
Rua Vigário Carlos, nº 100 – Bairro Abadia – CEP 38.025-350 – Uberaba – MG
34 3700-6434

( ) Autorizo o envio do de parte do meu material genético para análises no estrangeiro, sendo que o material sobrante deve ser devolvido aos grupos de pesquisa brasileiros.

( ) Não autorizo o envio do de parte do meu material genético para análises no estrangeiro, sendo que o material sobrante deve ser devolvido aos grupos de pesquisa brasileiros. Isso não afetará na pesquisa presente e não trará nenhum prejuízo para o participante.

Uberaba (ou Belo Horizonte), .../ ...../.....

_____
Assinatura do participante

_____ _____

Assinatura do pesquisador responsável Assinatura do pesquisador assistente

Telefone de contato dos pesquisadores:

Dra. Fernanda Rodrigues Soares – (34)99634-0855

Dr. Eduardo Tarazona Santos – (31)99120-9702

Este documento deverá ser emitido em duas vias, uma para o participante e outra para o pesquisador.

Rubrica do participante	**Data**	**Rubrica do pesquisador**	**Data**

APÊNDICES C- Formulários de recrutamento, formulário de dados clínicos e formulário de acompanhamento

FORMULÁRIO I (QUESTIONÁRIO PARA O PACIENTE) - Farmacogenética Cardiovascular no Brasil

NOME: **ID:**
PRONTUÁRIO: **SEXO:** □ F □ M
DATA DE NASCIMENTO: **IDADE:**
TELEFONE: ( )_____-_____
PESO: **ALTURA:**
ENDEREÇO:
ETNIA AUTODECLARADA:
LOCAL DE NASCIMENTO:
LOCAL DE RESIDÊNCIA:
GRAU DE ESCOLARIDADE: □ Analfabeto □ Fundamental I incompleto □ Fundamental completo □ Ensino médio incompleto □ Ensino médio completo □ Superior incompleto □ Superior completo
RENDA FAMILIAR: □Menor ou igual a 1 salário □Até 2 salários □2 a 5 salários □> 5 salários
PROCEDÊNCIA: □PS □UPA □Outro:
DATA DA INTERNAÇÃO:
QUEIXA: _____ _____ _____
DIAGNÓSTICO MÉDICO: _____ _____ _____ _____ _____
ANGIOPLASTIA: □ Eletiva □ Urgência
DATA DA ANGIOPLASTIA: **NECESSÁRIO 2°T:** □ Sim □ Não
PA: **PAM:** **FC:**
HIPERTENSÃO: □ Sim □ Não **DIABETES:** □ Sim □ Não
OUTRAS DOENÇAS:
HISTÓRICO FAMILIAR:
ALERGIA MEDICAMENTOSA: □Sim □Não **Quais:**
MEDICAMENTOS EM USO:

_____ _____ _____ _____ _____ _____
TEMPO DE USO DO CLOPIDOGREL: **Paciente relata desconforto após o uso de Clopidogrel? □ Sim □ Não Quais:** **Paciente relata mudança física ou emocional após o uso de Clopidogrel? □ Sim □Não Quais:** **Paciente relata que alguma queixa existente piorou após o uso de Clopidogrel?□Sim□Não Quais:** **Paciente relata as seguintes situações desde que iniciou o uso de Clopidogrel:** **□ Mialgia □ Cefaleia □ Quedas □ Tropeços □ Síncope □ Taquicardia □ Sudorese □Fadiga Hemorragias □ Outros:** _____ _____ _____
TABAGISTA: □ Sim □ Não **Tempo:** **Quantidade:**
EX TABAGISTA: □ Sim □Não **Tempo:** **Quantidade:**
CONSUMO DE ÁLCOOL: □Não □Socialmente □Frequentemente
CONSUMO DE DROGAS ILÍCITAS: □ Sim □ Não **Quais:** **Quantidade:** **Tempo:**
USO DE ANABOLIZANTES: □ Sim □ Não **Quantidade:** **Frequência:**
CONSUMO DE CAFEÍNA: □ Sim □ Não **Quantidade:**
EXERCÍCIO FÍSICO: □Sedentário □2x na semana □> 4 dias na semana

FORMULÁRIO II (PRONTUÁRIO DO PACIENTE)

NOME:	ID:
PRONTUÁRIO:	SEXO: ☐F ☐M
DATA NASCIMENTO:	IDADE:
PESO:	ALTURA:
PROCEDÊNCIA: ☐PS ☐UPA ☐Outro	DATA DA INTERNAÇÃO:
QUEIXA:	
DIAGNÓTICO MÉDICO:	
HIPERTENSÃO: ☐ Sim ☐ Não	DIABETES: ☐Tipo 1 ☐Tipo 2 ☐Não
DATA DA ANGIOPLASTIA:	NECESSÁRIO 2°T: ☐Sim ☐Não

***STENT* FARMACOLÓGICO**

☐ Tronco	☐ DP
☐ DA	☐ VP
☐ Dg1	☐ Diagonal
☐ Dg2	☐ Diagonalis
☐ CX	☐ Ponte safena
☐ Mg1	☐ Ponte Mamária
☐ Mg2	☐ Outros
☐ CD	

INTERCORRÊNCIAS:

TEMPO DE RESPOUSO:

PA:	PAM:	FC:

TERAPIA HOSPITALAR:

EVOLUÇÃO NA UNIDADE CORONARIANA:

_____
_____

ESCORE TIMI - para o paciente agudo

IDADE	☐ <65 anos ☐ 66-74 anos ☐ >75 anos	☐ 0 pontos ☐ 2 pontos ☐ 3 pontos
DIABETES, HAS ou ANGINA	☐ Sim ☐ Não	☐ 1 ponto ☐ 0 pontos
PAS <100mmHg	☐ Sim ☐ Não	☐ 3 pontos ☐ 0 pontos
FC >100bpm	☐ Sim ☐ Não	☐ 2 pontos ☐ 0 pontos
KILLIP II-IV	☐ Sim ☐ Não	☐ 2 pontos ☐ 0 pontos
PESO <67kg	☐ Sim ☐ Não	☐ 1 ponto ☐ 0 pontos
ELEVAÇÃO SUPRA ST	☐ Sim ☐ Não	☐ 1 ponto ☐ 0 pontos
TEMPO PARA TRATAMENTO > 4h	☐ Sim ☐ Não	☐ 1 ponto ☐ 0 pontos
TOTAL		

ESCORE GRACE - para o paciente agudo

1- Idade	☐< 30 ☐30 – 39 ☐40 – 49 ☐50 – 59 ☐60 - 69 ☐70 - 79 ☐80 – 89 ☐≥ 90	☐0 ☐8 ☐25 ☐41 ☐58 ☐75 ☐91 ☐100	**4- Creatinina**	☐ 0,0- 0,39 ☐ 0,4- 0,79 ☐ 0,8 - 1,19 ☐ 1,2 - 1,59 ☐ 1,6 - 1,99 ☐ 2,0- 3,99 ☐>4	☐ 1 ☐ 4 ☐ 7 ☐ 10 ☐ 13 ☐ 21 ☐ 28
2 - FC	☐< 50bpm ☐50 – 69bpm ☐70 – 89bpm ☐90 – 109bpm ☐110 – 149bpm ☐150 – 199bpm ☐> 200bpm	☐0 ☐3 ☐9 ☐15 ☐24 ☐38 ☐46	**5 - Classificação Killip**	☐ I ☐ II ☐ III ☐ IV	☐ 0 ☐ 20 ☐ 39 ☐ 59
			6 - Elevação de enzimas cardíacas	☐ Sim ☐ Não	☐ 14 ☐ 0
3 - PAS	☐< 80mmHg ☐80 – 99mmHg ☐100 – 119mmH ☐120 – 139mmH ☐140 – 159mmH ☐160 – 199mmH ☐> 200	☐58 ☐53 ☐43 ☐34 ☐24 ☐10 ☐0	**7 - Desvio do segmento ST (infra ou supra)**	☐ Sim ☐ Não	☐ 28 ☐ 0
			8 - Parada cardiorrespiratória	☐ Sim ☐ Não	☐ 39 ☐ 0
			Total		

ESCORE SYNTAX – para o paciente ambulatorial SYNTAX ESCORE II

SYNTAX Score I	
Age (yers**)**	
CrCl (mL/min**)**	
LVEF (%)	
Left Main	☐ Não ☐ Sim
Gender	☐ M ☐ F
COPD	☐ Não ☐ Sim
PVD	☐ Não ☐ Sim
SYNTAX Score II	

FORMULÁRIO III (ACOMPANHAMENTO DO PACIENTE)

Nome:	RG-HC:	ID:
Pesquisador:		Data: ____/____ /_____
Acompanhamento? ( ) 30 dias ( ) 3 meses ( ) 6 meses ( ) 1 ano		

RETORNO AMBULATORIAL

Desde a última ligação/angioplastia, paciente retornou ao médico? Quantas vezes?	( ) sim, ____	( ) não
Data/local, motivos (retorno/emergência), e intervenções: _____ _____ _____		

HOSPITALIZAÇÃO

Desde a última ligação/angioplastia, paciente foi hospitalizado?	( ) sim, _____	( ) não
Motivos (s):_____ _____ _____		
Período (data inicial e final):	Local:	

EVENTOS ADVERSOS CARDIOVASCULARES

Desde a última ligação/angioplastia, paciente apresentou eventos adversos?	( ) sim, _____	( ) não
Queixas principais e duração:		
HPMA (Intensidade, Frequência, Fatores de Melhora/Piora, medidas corretoras e descrição): _____ _____		

FARMACOTERAPIA DO CLOPIDOGREL

Está tomando clopidogrel? ( ) sim ( ) não	Início:	Duração:
Se sim, tem tomado todos os dias?	( ) sim	( ) não, dias: _____
Quantas caixas já tomou? _____		
Se sim, qual o esquema posológico (qt^{de}, horário, alimentação/bebida, outro medicamento)? _____ _____		
Se não, por que parou? ( ) outro :_____ ( ) efeitos colaterais ( ) dinheiro ( ) tempo ( ) dificuldade de engolir ( ) esquecimento		
Como você adquire o clopidogrel?		
Tem alguma dificuldade para adquirir? ( ) não ( ) financeira ( ) locomoção ( ) outra: _____		
Como está sendo a sua experiência com o uso do clopidogrel? ( ) péssima ( ) ruim ( ) indiferente ( ) boa ( ) ótima		
Você sabe para que serve o clopidogrel? ( ) Sim, _____ ( ) não		

FARMACOTERAPIA ATUAL

Quais medicamentos está tomando em casa **depois** da angioplastia?

_____
_____
_____

Quais medicamentos estava tomando em casa **antes** da angioplastia?

_____
_____
_____

ROTINA E HÁBITOS

Como são os hábitos alimentares, prática de exercício físico e rotina do paciente?

_____
_____
_____

Houve alguma mudança na rotina do paciente desde a angioplastia/ última ligação?

_____
_____
_____

FICHA DE EFEITO ADVERSO (SE HOUVER)

<table>
<tr><td colspan="4">DESCRIÇÃO DA REAÇÃO:
_____
_____
_____
_____</td></tr>
<tr><td>POSOLOGIA:</td><td></td><td>INÍCIO DA REAÇÃO:</td><td>_____ /_____ /_____</td></tr>
<tr><td>INTENSIDADE:</td><td>( ) LEVE
( ) MODERADA
( ) SEVERA</td><td>FREQUÊNCIA:</td><td>( ) INTERMITENTE
( ) CONTÍNUA</td></tr>
<tr><td>MEDIDAS CORRETORAS:</td><td colspan="3">( ) EXPECTANTE ( ) SUSPENSÃO DO FÁRMACO (MEDIDA MÉDICA)
( ) SUSPENSÃO DO FÁRMACO (PELO PRÓPRIO PACIENTE)
( ) NOVO TRATAMENTO (_____)
( ) REDUÇÃO DA DOSE ( ) OUTRO:_____</td></tr>
<tr><td>CRITÉRIOS DE GRAVIDADE:</td><td colspan="3">( ) HOSPITALIZAÇÃO / PROLONGAMENTO DA HOSPITALIZAÇÃO
( ) RISCO DE MORTE ( ) INCAPACIDADE</td></tr>
<tr><td>DESFECHO:</td><td colspan="3">( ) RESOLVIDO ( ) EM RESOLUÇÃO ( ) RESOLVIDO COM SEQUELAS
( ) NÃO RESOLVIDO ( ) MORTE</td></tr>
<tr><td colspan="4">OUTRAS OBSERVAÇÕES:
_____
_____
_____
_____</td></tr>
</table>