UNIVERSIDADE FEDERAL DO TRIÂNGULO MINEIRO

TIFFANY BORGES CABRAL

CORRELAÇÃO DO TRATAMENTO COM CLOPIDOGREL E AGREGOMETRIA *POINT-OF-CARE* EM PACIENTES CARDIOVASCULARES

UBERABA

2025

Tiffany Borges Cabral

Correlação do Tratamento com Clopidogrel e Agregometria *point-of-care* em Pacientes Cardiovasculares

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 mestra.
Orientador(a): Profª. Drª. Fernanda Rodrigues Soares

Coorientador(a): Drª. Jéssica Ferreira Vieira

Uberaba
2025

Catalogação na fonte: Biblioteca da Universidade Federal do Triângulo Mineiro

C122c

Cabral, Tiffany Borges
Correlação do tratamento com clopidogrel e agregometria point-of-care em pacientes cardiovasculares / Tiffany Borges Cabral. -- 2025.
76 f.: il., fig., tab.

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

1. Doença da artéria coronariana. 2. Clopidogrel. 3. Farmacogenética. I. Soares, Fernanda Rodrigues. II. Universidade Federal do Triângulo Mineiro. III.Título.

CDU 611.13

Cicera Daniele da Silva - Bibliotecária CRB-6/3012

TIFFANY BORGES CABRAL

Correlação do Tratamento com Clopidogrel e Agregometria *point-of-care* em Pacientes Cardiovasculares

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 mestra.

30 de Julho de 2025.

Banca Examinadora:

_____

Prof. Drª. Fernanda Rodrigues Soares

Universidade Federal do Triângulo Mineiro

_____

Prof. Drª. Priscilla Elias Ferreira da Silva

Universidade de Uberaba

_____

Prof. Drª. Sarah Cristina Sato Vaz Tanaka

Universidade Federal do Triângulo Mineiro

Dedico este trabalho ao meu avô Edmir Pinto Maia (13/11/1942 - 23/01/2025) e ao meu tio Ezequiel Silva Borges (15/01/1988 - 04/12/2020), *in memoriam*.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço à minha família, em especial à minha irmã Daffiny Borges Cabral, à minha mãe Elisângela Silva Borges Cabral, ao meu pai Itelvino Conceição Cabral, à minha afilhada Nicole Peters Borges, ao meu marido Ruberth Amaral de Oliveira, à minha avó Terezinha Silva Maia, e outros, não necessariamente nessa ordem. Obrigada por estarem sempre ao meu lado, incentivando-me nos momentos mais difíceis, sendo pacientes durante minha ausência para a dedicação a este trabalho e segurando minha mão sempre que pensei em desistir.

À minha orientadora Prof. Drª. Fernanda Rodrigues Soares e a coorientadora Drª. Jéssica Ferreira Vieira, sou imensamente grata por todos os ensinamentos que me proporcionaram um melhor desempenho na elaboração desta pesquisa e na minha formação profissional.

Aos meus amigos, expresso minha gratidão, com um destaque à Ana Júlia Soares Pereira de Almeida, Mayara Rodrigues dos Santos, Raphaella de Sousa Melo Prado e outros por me apoiarem em tempos imagináveis. Também agradeço aos meus cães e gatos, que, de maneira singela, sempre me consolaram nos momentos de estresse e cansaço.

Aos membros do grupo de pesquisa, Arthur Ferreira, Bruno Miwa, Caique Monochio, Giovanna Sangirolami, Guilherme Belfort, Henrique Faleiros, Isadora Tassoni, Karwhory Wallas, Maria Laura Chaves, Mariana Scudeler, Murilo Porfírio e Vitória Profito, agradeço pela colaboração e disposição durante o processo de obtenção de dados.

À Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM), agradeço por me proporcionar esta oportunidade de formação, e ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), por permitir que eu recebesse bolsa para a realização deste mestrado.

Por fim, sou eternamente grata a todos, mencionados ou não, que de alguma forma contribuíram para esta jornada. Muito obrigada!

“A vida é uma alegria corrida entre as dores do parto e do infarto.”

Saulo Pessato

RESUMO

Introdução: A doença arterial coronariana (DAC) é causada pela obstrução das artérias coronárias por placas de ateroma, reduzindo o fluxo sanguíneo ao coração. O tratamento inclui angioplastia transluminal coronariana (ATC) e o uso de dupla antiagregação plaquetária (AAS e clopidogrel). A resposta ao clopidogrel pode ser avaliada pelo teste *point-of-care* (POC) VerifyNow®, que mede a agregação plaquetária. **Objetivo:** Avaliar a resposta clínica ao tratamento com clopidogrel e os resultados de agregometria POC em pacientes com doenças cardiovasculares (DCV) submetidos à ATC. **Métodos:** Trata-se de um estudo do tipo coorte prospectivo não etiológico, braço do projeto principal "Farmacogenética Cardiovascular e Ancestralidade no Brasil", ainda em andamento. Foram incluídos pacientes recrutados entre outubro de 2023 a março de 2025. Foram realizadas análises descritivas, comparativas e de associação (regressão logística simples e regressão linear simples) para avaliar a relação entre variáveis clínicas, laboratoriais e os valores de reatividade plaquetária. **Resultados:** Entre os 161 pacientes avaliados até o momento, 129 foram classificados como responsivos e 32 como não responsivos ao clopidogrel. Os não responsivos apresentaram unidades de reação à P2Y12 (PRU) significativamente mais altos ($p<0,0001$). A maior reatividade foi associada a presença de diabetes mellitus (DM; $p=0,0149$), estimativa do ritmo de filtração glomerular (eRFG) reduzido ($p=0,0189$), ureia elevada ($p=0,0088$), e menor contagem de eritrócitos ($p=0,0014$), hemoglobina ($p=0,0001$), hematócrito ($p<0,0001$) e plaquetas ($p=0,0237$). Por outro lado, o tabagismo apresentou associação com menor reatividade plaquetária ($p=0,0239$). **Discussão:** Os resultados indicam que os pacientes não responsivos ao clopidogrel apresentam maior reatividade plaquetária, com associação a fatores clínicos como diabetes, função renal e hematológicas alteradas. A associação entre tabagismo e menor reatividade pode estar relacionada ao paradoxo do fumante, hipótese ainda controversa na literatura. Além disso, o tabagismo foi associado a menores valores de PRU, possivelmente relacionado ao paradoxo do fumante, embora ainda necessite de comprovação mais robusta na literatura. **Conclusão:** Conclui-se que fatores clínicos e laboratoriais influenciam a resposta ao clopidogrel, reforçando a importância de estratégias terapêuticas individualizadas no tratamento antiplaquetário.

palavras-chave: clopidogrel; doença da artéria coronariana; farmacogenética.

ABSTRACT

Introduction: Coronary artery disease (CAD) is caused by the obstruction of coronary arteries by atherosclerotic plaques, reducing blood flow to the heart. Treatment includes percutaneous coronary intervention (PCI) and dual antiplatelet therapy (aspirin and clopidogrel). The response to clopidogrel can be assessed using the point-of-care (POC) VerifyNow® test, which measures platelet aggregation. **Objective:** To evaluate the clinical response to clopidogrel treatment and the results of POC aggregometry in patients with cardiovascular diseases (CVD) undergoing PCI. **Methods:** This is a prospective, non-etiological cohort study, part of the main project *"Cardiovascular Pharmacogenetics and Ancestry in Brazil"*, which is still ongoing. Patients recruited between October 2023 to March 2025 were included. Descriptive, comparative, and association analyses (simple logistic regression and simple linear regression) were performed to evaluate the relationship between clinical and laboratory variables and platelet reactivity values. **Results:** Among the 161 patients evaluated so far, 129 were classified as responders and 32 as non-responders to clopidogrel. Non-responders showed significantly higher P2Y12 reaction units (PRU) ($p<0.0001$). Higher platelet reactivity was associated with the presence of diabetes mellitus (DM; $p=0.0149$), reduced estimated glomerular filtration rate (eGFR; $p=0.0189$), elevated urea levels ($p=0.0088$), and lower red blood cell count ($p=0.0014$), hemoglobin ($p=0.0001$), hematocrit ($p<0.0001$), and platelet count ($p=0.0237$). Conversely, smoking was associated with lower platelet reactivity ($p=0.0239$). **Discussion:** The results indicate that patients who are non-responsive to clopidogrel present higher platelet reactivity, associated with clinical factors such as diabetes, impaired renal function, and hematological alterations. The association between smoking and lower reactivity may be related to the so-called "smoker's paradox," a hypothesis that remains controversial in the literature. **Conclusion:** Clinical and laboratory factors influence the response to clopidogrel, highlighting the importance of individualized antiplatelet treatment strategies.

Keywords: clopidogrel; coronary artery disease; pharmacogenetics.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Alterações eletrocardiograma..... 16
Figura 2 - Via farmacocinética do clopidogrel..... 20
Figura 3 - Fluxograma da metodologia do estudo.....28

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Características da população do estudo de acordo com a reatividade plaquetária durante o tratamento..... 33
Tabela 2 - Características clínicas (exames laboratoriais bioquímicos) dos pacientes do estudo de acordo com a reatividade plaquetária durante o tratamento..... 34
Tabela 3 - Características clínicas (exames laboratoriais hematológicos e parâmetros hematimétricos) dos pacientes do estudo de acordo com a reatividade plaquetária durante o tratamento..... 36
Tabela 4 - Regressão logística simples entre PRU e fatores de risco/variáveis estudadas..... 37
Tabela 5 - Regressão linear simples entre variáveis exames laboratoriais bioquímicos e características basais e reatividade plaquetária..... 38
Tabela 6 - Regressão linear simples entre variáveis de exames laboratoriais hematológicos e parâmetros hematimétricos e reatividade plaquetária..... 39

LISTA DE SIGLAS

AAS – Ácido Acetilsalicílico

ABC – Subfamília B de Cassete de Ligação de Adenosina Trifosfato

ABCB1 – Subfamília B de Cassete de Ligação de ATP, Membro 1

ADP – Adenosina Difosfato

AE – Angina Estável

AI – Angina Instável

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

AST/TGO – Aspartato Aminotransferase / Transaminase Glutâmico-Oxalacética

ATC – Angioplastia Transluminal Coronariana

ATP – Adenosina Trifosfato

AVE – Acidente Vascular Encefálico

BARC – Bleeding Academic Research Consortium

cAMP – Monofosfato Cíclico de Adenosina

CES1 – Carboxilesterase 1

CK-MB – Creatinoquinase MB

COX-1 – Ciclooxigenase-1

CYP – Citocromo P450

CYP1A2 – Citocromo P450, Família 1, Subfamília A, Polipeptídeo 2

CYP2C19 – Citocromo P450, Família 2, Subfamília C, Polipeptídeo 19

CYP2B6 – Citocromo P450, Família 2, Subfamília B, Polipeptídeo 6

DAC – Doença Arterial Coronariana

DAPT – Dupla Antiagregação Plaquetária

DCV – Doenças Cardiovasculares

DIC – Doença Isquêmica do Coração

DM – Diabetes Mellitus

DLP – Dislipidemia

DRC – Doença Renal Crônica

ECG – Eletrocardiograma

eRFG – Estimativa do Ritmo de Filtração Glomerular

FDA – Food and Drug Administration (Administração de Alimentos e Medicamentos)

GBD – Global Burden of Disease

GSH – Glutationa

HAS – Hipertensão Arterial Sistêmica

HbA1c – Hemoglobina Glicada
HC-UFMG – Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais
HC-UFTM – Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Triângulo Mineiro
HPR – High on-treatment Platelet Reactivity
IAM – Infarto Agudo do Miocárdio
IAMCSST – Infarto Agudo do Miocárdio com Supradesnível do Segmento ST
IAMSSST – Infarto Agudo do Miocárdio sem Supradesnível do Segmento ST
IBP – Inibidores da Bomba de Prótons
ICP – Intervenção Coronária Percutânea
IHME – Institute for Health Metrics and Evaluation
IMC – Índice de Massa Corporal
InfoLab – Sistema de Laboratório de Informações
K – Potássio
MACE – Major Adverse Cardiovascular Events (Eventos Cardiovasculares Maiores)
MS – Ministério da Saúde
Na – Sódio
OR – Odds Ratio
P2RY12 – Receptor Purinérgico P2Y12
PCDT – Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas
PDW – Amplitude de Distribuição das Plaquetas (Platelet Distribution Width)
PGE1 – Prostaglandina E1
POC – Point-of-Care (Teste Laboratorial à Beira do Leito)
PON1 – Paraoxonase 1
PRU – Unidades de Reação à P2Y12 (P2Y12 Reaction Units)
PRUTest – Teste de Reatividade Plaquetária ao P2Y12
P - Fósforo
SBC – Sociedade Brasileira de Cardiologia
SCA – Síndrome Coronariana Aguda
SCC – Síndrome Coronariana Crônica
SF – Stents Farmacológicos
SIH/SUS – Sistema de Informação Hospitalar do Sistema Único de Saúde
SME – Stents Metálicos Expansíveis
SMS – Secretaria Municipal de Saúde
SUS – Sistema Único de Saúde

TXA2 – Tromboxano A2

UDP – Uridina Difosfato

UGT2B4 – UDP-Glicuronosiltransferase Família 2, Membro B4

UGT2B7 – UDP-Glicuronosiltransferase Família 2, Membro B7

VPM – Volume Plaquetário Médio

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO..... 14
1.1 DOENÇAS CARDIOVASCULARES..... 14
1.2 ANGIOPLASTIA TRANSLUMINAL CORONARIANA..... 17
1.3 TRATAMENTO..... 18
1.4 FATORES NÃO GENÉTICOS E VARIABILIDADE NA RESPOSTA AO CLOPIDOGREL..... 21
1.5 AGREGOMETRIA..... 22
2. JUSTIFICATIVA..... 23
3. HIPÓTESE..... 25
4. OBJETIVOS..... 26
4.1 OBJETIVO GERAL..... 26
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS..... 26
5. MÉTODOS..... 27
5.1 DESENHO DO ESTUDO..... 27
5.2 RECRUTAMENTO E COLETA DE DADOS..... 28
5.3 COLETA DE AMOSTRAS E AGREGOMETRIA..... 29
5.4 ACOMPANHAMENTO PÓS-ALTA E GERENCIAMENTO DE DADOS..... 30
5.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA..... 30
6. RESULTADOS..... 32
7. DISCUSSÃO..... 41
8. CONCLUSÃO..... 44
REFERÊNCIAS..... 45
ANEXO A – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP..... 57
ANEXO B - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE) 66
APÊNDICE A - FORMULÁRIO I (QUESTIONÁRIO PARA O PACIENTE) - Farmacogenética Cardiovascular no Brasil..... 73
APÊNDICE B – FORMULÁRIO II (PRONTUÁRIO DO PACIENTE)..... 74
APÊNDICE C - POP TESTE DE AVALIAÇÃO DA AGREGAÇÃO PLAQUETÁRIA..... 76

1. INTRODUÇÃO

1.1 DOENÇAS CARDIOVASCULARES

As doenças cardiovasculares (DCV) são definidas como doenças que atingem o coração e/ou os vasos sanguíneos (Organização Mundial da Saúde, 2021). Dentre os vários tipos de DCV, destaca-se a doença isquêmica do coração (DIC), também conhecida como isquemia cardíaca, causada pela redução do fluxo sanguíneo ao músculo cardíaco devido à obstrução das artérias coronárias (Oliveira *et al.*, 2023). Segundo o *Institute for Health Metrics and Evaluation* (IHME), em 2021 foram registradas 9.000.000 de mortes por isquemias cardíacas, tornando-se a principal causa de morte no mundo. No mesmo período, as DCV foram responsáveis por 29% dos óbitos no mundo (IHME, 2024).

De acordo com a *Global Burden of Disease Study* (GBD), a incidência de DCV no Brasil, em 2019, foi de 475 casos por 100 mil habitantes. A prevalência aumenta com o avanço da idade, atingindo principalmente homens maiores de 44 anos. Ainda em 2019, o número total de indivíduos com DCV no país foi de 12.946.932, dos quais 51% eram do sexo masculino. Em 2021, a taxa de prevalência estimada na população geral foi de 6,9% (intervalo de 6,4% a 7,4%), sendo mais frequente no sexo masculino. O Sistema Único de Saúde (SUS) investe aproximadamente R$1.000.000.000,00 com procedimentos cardiovasculares por ano (Oliveira *et al.*, 2024).

Os principais fatores de risco para as DCV incluem: alcoolismo; diabetes mellitus (DM) devido aos danos vasculares que a mesma pode causar; dieta inadequada com alta ingestão de açúcares, gorduras, processados, sal e outros; dislipidemia (DLP) que predispõe à aterosclerose, ou seja, o acúmulo de gordura na parede das artérias; estresse; hipertensão arterial sistêmica (HAS) que sobrecarrega o coração e os vasos sanguíneos; obesidade, que também favorece a aterosclerose; sedentarismo; e tabagismo, que causa resistência nos vasos sanguíneos; entre outros (Précoma *et al.*, 2019).

A idade também é considerada um fator de risco para as DCV, pois desencadeia o enrijecimento fisiológico da parede das artérias, o que causa fragilidade capilar e redução da massa muscular nos idosos. Além disso, há uma tendência ao acúmulo de gordura na parede das artérias, o que pode diminuir o fluxo sanguíneo para o músculo cardíaco (Pereira; Barreto; Passos, 2008).

Com a transição demográfica, há um aumento na longevidade em nosso país, portanto as políticas públicas de saúde devem ser preparadas para fornecer cuidados à população idosa, garantindo que os preceitos da Lei n° 8.080, de 19 de setembro de 1990 sejam empregados de maneira humanizada, conforme a Política Nacional de Saúde da Pessoa Idosa, Portaria número 2.528 de 19 de outubro de 2006.

Entre os tipos de DCV, existe a doença arterial coronariana (DAC) que é ocasionada pela obstrução parcial ou total da artéria coronária, sendo desenvolvida na maioria dos casos pela aterosclerose, o que prejudica o suprimento cardíaco de nutrientes e oxigênio, podendo desencadear a isquemia miocárdica (Loureiro *et al*., 2023). A DAC pode ser classificada em síndrome coronariana crônica (SCC), anteriormente conhecida como angina estável (AE), e síndrome coronariana aguda (SCA) que se subdivide em angina instável (AI), infarto agudo do miocárdio sem supradesnível do segmento ST (IAMSSST) e infarto agudo do miocárdio com supradesnível do segmento ST (IAMCSST) (Kannam; Aroesty; Gersh, 2021).

A SCC consiste na redução do fluxo sanguíneo para o coração por um pequeno período de tempo, geralmente sem causar danos permanentes. Seus sinais e sintomas são caracterizados por uma dor precordial relacionada a esforços físicos ou estresses, que melhora com medicamentos como nitrato ou em repouso. No exame físico não costumam ser manifestadas alterações, mas no eletrocardiograma (ECG) pode apresentar depressão do segmento ST durante a dor, sugerindo isquemia, conforme Figura 1. Na angiografia coronária, pode ser observada redução do lúmen arterial (César *et al.*, 2004).

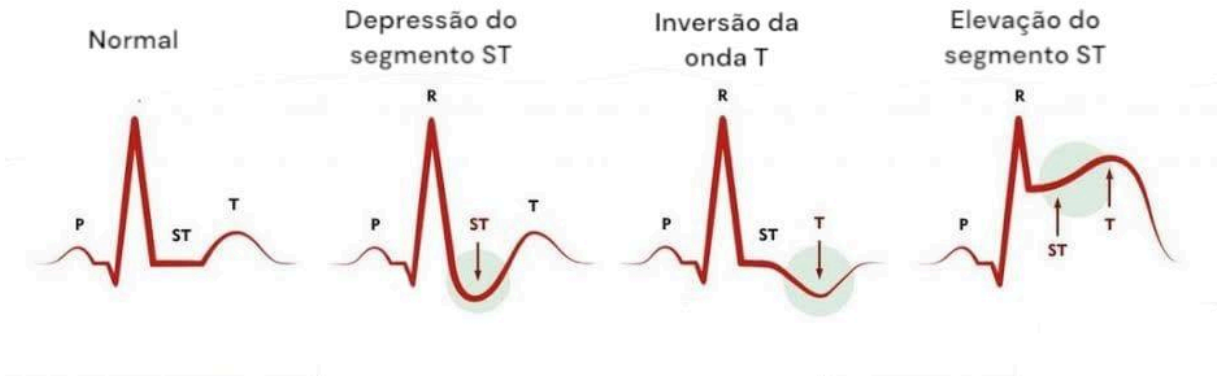
A AI apresenta como sinais e sintomas dor precordial intensa em repouso. No ECG pode haver depressão ou elevação do segmento ST, ou inversão da onda T, além de possível elevação da troponina, marcador de lesão cardíaca (Figura 1). Na angiografia coronária pode mostrar redução do lúmen arterial por lesões miocárdicas ou placas ateroscleróticas instáveis (Nicolau *et al.*, 2021).

O IAMSSST possui sinais e sintomas semelhantes a AI, como dor precordial intensa em repouso. O ECG pode apresentar depressão do segmento ST ou inversão da onda T, e há elevação da troponina, conforme ilustrado na Figura 1. A angiografia coronária, pode haver obstruções arteriais parciais (Nicolau *et al.*, 2021).

Já o IAMCSST consiste na obstrução completa da artéria. Os sinais e sintomas incluem dor precordial intensa em repouso, dispneia, náuseas e sudorese.

O ECG demonstra elevação do segmento ST em pelo menos duas derivações, e há elevação de troponina e/ou creatinoquinase MB (CK-MB), conforme demonstrado na Figura 1. Na angiografia coronária há obstrução completa da artéria (Nicolau, 2022).

Figura 1 - Alterações eletrocardiograma.



Fonte: Adaptada de Google Imagens.

De acordo com o Sistema de Informação Hospitalar do Sistema Único de Saúde (SIH/SUS), foram registradas 47.358 internações clínicas por infarto agudo do miocárdio (IAM) em 2008 e 81.143 em 2021. Os valores pagos por essas internações foram de R$145.683.996,00 em 2008 e R$167.576.265,00 em 2021. Em relação às internações por SCA, foram 63.300 em 2008 e 52.827 em 2021, totalizando 964.535 internações no período (Oliveira *et al*., 2024).

Em um estudo realizado entre 2016 a 2019 no Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFMG), em Belo Horizonte, analisaram 763 pacientes com SCA, dos quais 12,4% apresentavam AI, enquanto os demais foram diagnosticados com IAMCSST ou IAMSSST. A taxa de mortalidade foi de 2,9% (Oliveira *et al*., 2024).

De acordo com pesquisas realizadas no Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Triângulo Mineiro (HC-UFTM), instituição em que nosso trabalho foi realizado, um estudo prospectivo conduzido por Barbosa *et al.*, (2013) analisou 127 pacientes internados nas unidades de hemodinâmica e terapia intensiva pós angioplastia. Os pacientes foram acompanhados até a alta hospitalar, período em que 62,2% apresentaram complicações pós-operatórias, sendo 49,4% locais, 31,7% sistêmicas e 18,9% combinadas. O uso contínuo de anticoagulantes no pós-operatório foi identificado como fator de risco para essas ocorrências.

Outro trabalho realizado também no HC-UFTM, um estudo longitudinal de Cardoso (2021), avaliou 50 pacientes submetidos a angioplastia coronária eletiva entre setembro de 2020 a março de 2021, destes, 70% eram homens, 54% idosos e 72% hipertensos. A principal via de acesso utilizada foi a radial (64% dos casos). Houve hematomas em 20% dos pacientes, sendo 60% na via radial, 20% femoral maior e 20% femoral menor. Além de sangramentos do tipo classificação Bleeding Academic Research Consortium (BARC-2) em 10% dos casos, classificação que padroniza os tipos de sangramentos, sendo o tipo 2 clinicamente relevante, exige intervenção profissional, diagnóstico laboratorial ou aumento do tempo de internação, mas não leva a óbito (Wells *et al.*, 2019.). Apesar do estudo não realizar uma comparação estatística entre as vias de acesso, os principais fatores de risco relacionados foram idade avançada e índice de massa corporal (IMC) elevado. Essas evidências reforçam a importância do monitoramento rigoroso pós-procedimento, especialmente em pacientes com fatores de risco.

De janeiro a outubro de 2024, o HC-UFTM realizou 1.245 cateterismos eletivos e de urgência (EBSERH, 2024). O HC-UFTM realiza cerca de 630 consultas cardiológicas por mês, sendo que em 2025, no mês de janeiro registrou 642 atendimentos, em fevereiro 692 e em março 625 (UFTM, s.d.). Em março de 2025 ocorreu um mutirão com a parceria da Secretaria Municipal de Saúde (SMS), no qual houve 72 consultas, 12 cateterismos, 50 eletrocardiogramas e 87 ecocardiogramas, ampliando o acesso e otimizando o cuidado cardiovascular prestado à população (EBSERH, s.d.).

1.2 ANGIOPLASTIA TRANSLUMINAL CORONARIANA

Em 1974, o médico alemão radiologista e cardiologista Andreas Roland Grüntzig tornou-se famoso por realizar, pela primeira vez, o procedimento denominado dilatação transluminal percutânea ou angioplastia com balão, hoje conhecido como angioplastia transluminal coronariana (ATC) ou intervenção coronária percutânea (ICP). O procedimento é indicado para tratar diferentes condições envolvendo obstrução vascular, sendo a DAC uma de suas principais indicações, no qual é inserido um cateter via braquial, femoral ou radial, que se desloca até o óstio coronariano, e posteriormente, um *stent* é posicionado no local da obstrução para promover a revascularização miocárdica (Barton *et al*., 2014).

No Brasil, houve um aumento nas internações por ATC no SUS, passando de 38.635 em 2008 para 80.190 em 2021. O custo dos procedimentos também aumentou de R$471.716.260,00 em 2008 para R$579.077.077,00 em 2021 (Oliveira *et al*., 2024).

Os stents disponibilizados pelo SUS incluem os stents metálicos expansíveis (SME), os stents farmacológicos (SF) e os stents biodegradáveis. Os SF são revestidos com fármacos antiproliferativos. O tratamento mais indicado no pré e pós-angioplastia é a dupla antiagregação plaquetária (DAPT) (Feres et al., 2017).

1.3 TRATAMENTO

A DAPT consiste no uso de dois antiagregantes plaquetários, geralmente o ácido acetilsalicílico (AAS) e um antagonista do receptor purinérgico P2Y12 (P2RY12), como clopidogrel, prasugrel ou ticagrelor, com o objetivo de reduzir a formação de coágulos de sangue, principalmente após ICP (Feres *et al.*, 2022; Silva *et al.*, 2024). O valor do clopidogrel varia entre R$54,65 a R$261,69; enquanto o prasugrel tem valor comercial variando entre R$271,32 a R$474,70, e o ticagrelor apresenta preços entre R$95,66 a R$294,38 (Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2024).

A recomendação para pacientes que não utilizam essas medicações continuamente é que seja administrada uma dose de ataque, ou seja, primeiramente uma dose maior é fornecida para atingir rapidamente a concentração terapêutica do medicamento no organismo, e posteriormente uma dose de manutenção diária é administrada para manter essa concentração terapêutica (Goodman; Gilman, 2018).

De acordo com American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA, 2025), pacientes que realizaram ICP devido SCA e não faziam uso contínuo do medicamento devem utilizar a dose de ataque de AAS entre 162 a 325mg de preferência por via sublingual, juntamente com clopidogrel de 300 a 600mg, sendo 600mg em intervenções imediatas para inibir as plaquetas rapidamente de forma eficaz, e 300mg é recomendado em casos de maior tempo para realização da ATC e/ou em pacientes com risco de sangramento. A dose de manutenção diária consiste em 75 a 100mg de AAS e 75mg de clopidogrel por até 12 meses (Rao *et al.*, 2025).

Segundo o protocolo clínico e diretrizes terapêuticas (PCDT) do Ministério da Saúde (MS) para SCA, pacientes que realizaram ICP devem utilizar a dose de

ataque de AAS entre 160 a 325mg de preferência por via sublingual para melhor absorção, sendo mais utilizado no Brasil 200mg, juntamente com clopidogrel de 300 a 600mg, sendo recomendado não realizar dose de ataque de clopidogrel em pacientes com mais de 75 anos, administrando somente a dose de manutenção diária de 75mg. Já para os pacientes com IAMCSST, a dose de ataque indicada é de 600mg, podendo ser administrada 300mg em casos de riscos de sangramento, trombólise ou terapia de reperfusão. Em IAMSSST prescreve-se 300mg de dose de ataque, podendo considerar 600mg em casos de ICP precoce, livre do risco de sangramento. A dose de manutenção diária do clopidogrel é de 75mg por no mínimo um mês até nove meses, enquanto a terapia diária do AAS aconselhada é de 100mg (BRASIL, 2011).

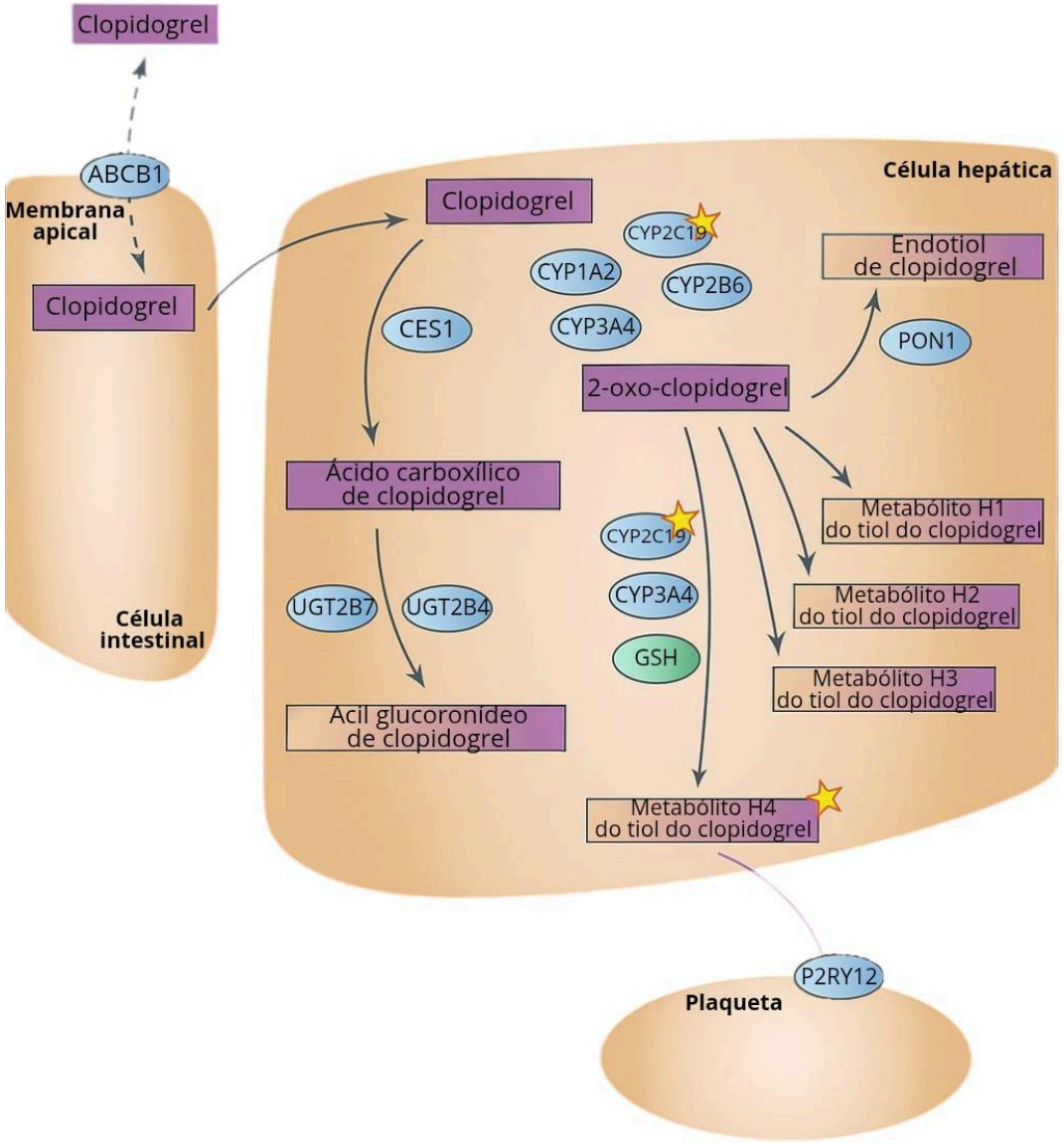
O AAS é um antiagregante plaquetário utilizado na DAPT para inibir de forma irreversível a enzima ciclooxigenase-1 (COX-1), reduzindo a síntese de tromboxano A2 (TXA2) e, consequentemente, a agregação plaquetária, para prevenir eventos trombóticos, principalmente após ATC (Ittaman; Vanwormer; Rezkalla, 2014).

O clopidogrel é um medicamento pertencente à classe terapêutica dos antiagregantes plaquetários, sendo originado das tienopiridinas. Pode ser apresentado como medicamento genérico bissulfato de clopidogrel. Considerado um pró-fármaco, o clopidogrel possui pouca atividade terapêutica inicialmente e precisa ser transformado em um fármaco ativo para exercer sua função. Após a ingestão por via oral, o clopidogrel apresenta uma meia vida de seis horas, sendo absorvido após atravessar a membrana apical das células intestinais por meio da proteína subfamília B de cassete de ligação de adenosina trifosfato, membro 1 (ABCB1). Uma fração do clopidogrel é processada pela enzima carboxilesterase 1 (CES1), que o converte em clopidogrel carboxílico, uma substância não ativa eliminada pelo organismo. Outra parte do clopidogrel é transformada em clopidogrel acil glucuronídeo através das enzimas UDP-glicuronosiltransferase família 2, membro B7 (UGT2B7) e UDP-glicuronosiltransferase família 2, membro B4 (UGT2B4), e clopidogrel endo-thiol através da enzima paraoxonase 1 (PON1), sendo ambas eliminadas do corpo, conforme Figura 2 (PharmGKB, 2024).

Com o auxílio das enzimas do citocromo P450 (CYP), principalmente a citocromo P450, família 2, subfamília C, polipeptídeo 19 (CYP2C19), e outras em menor quantidade, juntamente com co-fator glutationa (GSH), o clopidogrel é convertido em 2-oxo-clopidogrel e, posteriormente, se transforma em um metabólito

ativo conhecido como clopidogrel thiol H4, o qual é responsável por se ligar às plaquetas através do P2RY12, bloqueando a agregação plaquetária intercedida pela adenosina difosfato (ADP) por sete a dez dias, de acordo com a Figura 2 (PharmGKB, 2024). Após cerca de 120 horas da administração, 50% do clopidogrel é eliminado pela urina e 46% é eliminado pelas fezes (ANVISA, s.d.).

Figura 2 - Via farmacocinética do clopidogrel.



Fonte: Adaptado de https://www.pharmgkb.org/.

Indivíduos em uso de clopidogrel podem ter como reações adversas a ageusia, artralgia, cefaleia, confusão, constipação, creatinina alta, diarreia, disgeusia, dispepsia, dor abdominal, eosinofilia, estomatite, febre, flatulência,

ginecomastia, glomerulopatia, leucopenia, mialgia, náusea, neutropenia, parestesia, plaquetopenia, prurido, reação anafilática, sangramento excessivo, vertigem, vômito e outros (ANVISA, s.d.).

1.4 FATORES NÃO GENÉTICOS E VARIABILIDADE NA RESPOSTA AO CLOPIDOGREL

Alguns fatores podem interferir na eficácia do clopidogrel, como genéticos e não genéticos. Alterações hematológicas, como baixos níveis de hemoglobina, hematócrito e eritrócitos, pode afetar a viscosidade e alterar densidade da amostra, interferindo na resposta ao clopidogrel e nos testes de agregometria (Giustino *et al.*, 2016). A idade avançada diminui a função hepática, o que reduz a atividade enzimática, limitando sua ativação farmacológica (Pontis *et al*, 2022). Pacientes que possuem IMC elevado, apresentam maior dispersão tecidual do fármaco, levando a menor disponibilidade plasmática de clopidogrel (Wagner *et al.*, 2014). Com a DM, as plaquetas se tornam mais reativas, alterando a via P2Y12, inibindo a enzima CYP2C19, prejudicando o efeito do clopidogrel (Kumbhani *et al.*, 2015). A função renal comprometida proporciona a retenção de compostos urêmicos, atenuando a expressão enzimática, o que compromete a conversão do pró-fármaco em sua forma ativa (Tan *et al.*, 2017). O cigarro estimula as enzimas do citocromo P450, família 1, subfamília A, polipeptídeo 2 (CYP1A2) e citocromo P450, família 2, subfamília B, polipeptídeo 6 (CYP2B6) o que potencializa a resposta do clopidogrel, porém o tabagismo é um fator de risco cardiológico (Plakogiannis *et al.*, 2024). O uso concomitante de outros medicamentos, como por exemplo os inibidores da bomba de prótons (IBP), afetam as vias enzimáticas envolvidas na bioativação do clopidogrel (Wang *et al.*, 2015). Falhas na adesão ao tratamento interferem negativamente na ação do medicamento e aumentam os riscos de eventos adversos (Pallares *et al.*, 2009). Essa variabilidade pode acarretar em uma menor resposta medicamentosa, devido a *high on-treatment platelet reactivity* (HPR), o que aumenta o risco de eventos cardiovasculares, como trombose de *stent*, infarto do miocárdio e morte súbita, mesmo sob terapia de DAPT (Feres *et al.*, 2022).

Com isso, compreender mais sobre os fatores que influenciam na absorção, distribuição, metabolismo e excreção de um fármaco, auxilia na tomada de decisões individualizada.

1.5 AGREGOMETRIA

O teste mede a agregação plaquetária através de micropartículas revestidas em fibrinogênio, proteína à qual as plaquetas se ligam durante a formação de coágulos (Timur *et al.*, 2014). Essa agregação é proporcional ao número de receptores de integrina IIb/IIIa, sendo detectada pelo VerifyNow® através da transmitância da luz (Joo *et al.*, 2015). O resultado do teste é expresso em unidades de reação à P2Y12 (PRU), que quantifica o grau de agregação plaquetária mediada pelo ADP em relação ao P2RY12 acoplado à proteína G na superfície da plaqueta, sendo que resultados mais baixos de PRU indicam maior eficácia do inibidor da P2Y12, clopidogrel, pois a agregação plaquetária é reduzida (Collet, 2013).

O PRU*Test* consiste na ativação das plaquetas através do agonista ADP, que se liga aos receptores das plaquetas para ativá-las e promover sua agregação. A prostaglandina E1 (PGE1) aumenta os níveis de monofosfato cíclico de adenosina (cAMP) no interior das plaquetas o que reduz a ativação do P2RY12 responsável pela ativação das plaquetas (Falcão *et al*., 2013).

Diversas pesquisas demonstram que um PRU elevado, como o de 230, possui maior acurácia na identificação de pacientes com HPR, os quais apresentam maiores riscos. Hernandez-Suarez et al. (2018) reforça que esse corte é mais sensível para detectar desfechos isquêmicos após ATC. Price et al. (2011) também demonstram que pacientes com PRU≥230 apresentaram eventos cardíacos adversos maiores (MACE, do inglês major adverse cardiovascular events) quando comparados com aqueles com PRU<230.

Os MACEs avaliam a gravidade e evolução de pacientes com DCV, permitindo uma análise da evolução clínica dos pacientes e da eficácia de intervenções terapêuticas. Os componentes mais comuns do MACE incluem IAM, acidente vascular encefálico (AVE), morte cardiovascular e revascularização coronariana urgente (nova ATC ou cirurgia cardíaca), o que se associa a um pior prognóstico e maior risco de mortalidade (Bosco *et al.*, 2021).

Portanto, o uso do VerifyNow® no nosso estudo foi essencial para medir com precisão a reatividade plaquetária e detectar casos de HPR, identificando pacientes com resposta inadequada ao tratamento antiplaquetário.

2. JUSTIFICATIVA

O clopidogrel é utilizado como o principal antiagregante plaquetário após a realização de ATC em casos de DAC. A resposta a este medicamento é influenciada por diversos fatores, como alcoolismo, fatores ambientais, características antropométricas, comorbidades (como DM e DLP), dieta, estilo de vida, fatores fisiológicos, genéticos, interações medicamentosas, patologias, tabagismo, entre outros. Essa variabilidade compromete a eficácia terapêutica e pode aumentar o risco de eventos cardiovasculares adversos.

Embora estudos genéticos tenham contribuído para a compreensão dessa variabilidade, apenas uma parte dela é explicada. Além disso, a farmacogenética ainda não é aplicada de forma rotineira na prática clínica, principalmente quando os recursos são limitados. Fatores não genéticos, como características clínicas e laboratoriais dos pacientes, também influenciam a resposta ao clopidogrel, havendo uma necessidade de identificar pacientes com maior risco de resposta inadequada, de forma simples, custo-efetiva e aplicável à rotina hospitalar.

O uso de outros antiagregantes plaquetários alternativos, como prasugrel e ticagrelor, é recomendado pela *Food and Drug Administration* (FDA), Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) e também aprovado pela ANVISA em pacientes com resposta inadequada ao clopidogrel, a fim de evitar falhas terapêuticas (Calderaro *et al*., 2022; Lee *et al.*, 2022; Lorga Filho *et al.,* 2013). No entanto, a maioria dos estudos se concentram em populações não brasileiras, o que limita sua aplicabilidade no Brasil, devido à heterogeneidade genética e clínica da população, além das barreiras de acesso aos medicamentos. Além de que, segundo a ANVISA e a depender do fabricante, o paciente encontrará o melhor custo no clopidogrel, variando entre R$54,65 a R$261,69, o prasugrel entre R$271,32 a R$474,70, e o ticagrelor entre R$95,66 a R$294,38. Os preços mais elevados desses fármacos limitam o uso das populações socioeconomicamente vulneráveis, o que reforça a necessidade de adequar o tratamento conforme o perfil do paciente.

Diante disso, o presente estudo busca identificar fatores clínicos que possam influenciar a resposta ao clopidogrel e compreender quais características estão associadas à variabilidade na agregação plaquetária, por meio do equipamento VerifyNow® que realiza teste de agregometria para avaliar a agregação plaquetária através de valores de PRU permitindo verificar de forma quantitativa a eficácia do

clopidogrel, para futuramente otimizar a terapêutica, individualizar o tratamento e reduzir eventos cardiovasculares maiores (MACE).

3. HIPÓTESE

Pacientes submetidos à ATC no HC-UFTM que apresentam PRU>230, podem ter fatores clínicos e laboratoriais associados, sugerindo influência multifatorial, incluindo fatores genéticos e não genéticos, na variabilidade de resposta ao clopidogrel.

4. OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar a resposta clínica ao tratamento com clopidogrel e os resultados de agregometria POC em pacientes com DCV submetidos à ATC.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Analisar a resposta plaquetária ao clopidogrel utilizando a agregometria POC;
- Identificar fatores clínicos associados à variabilidade de resposta ao clopidogrel;
- Avaliar a associação entre variáveis clínicas e a variabilidade na resposta ao clopidogrel por meio da agregometria.

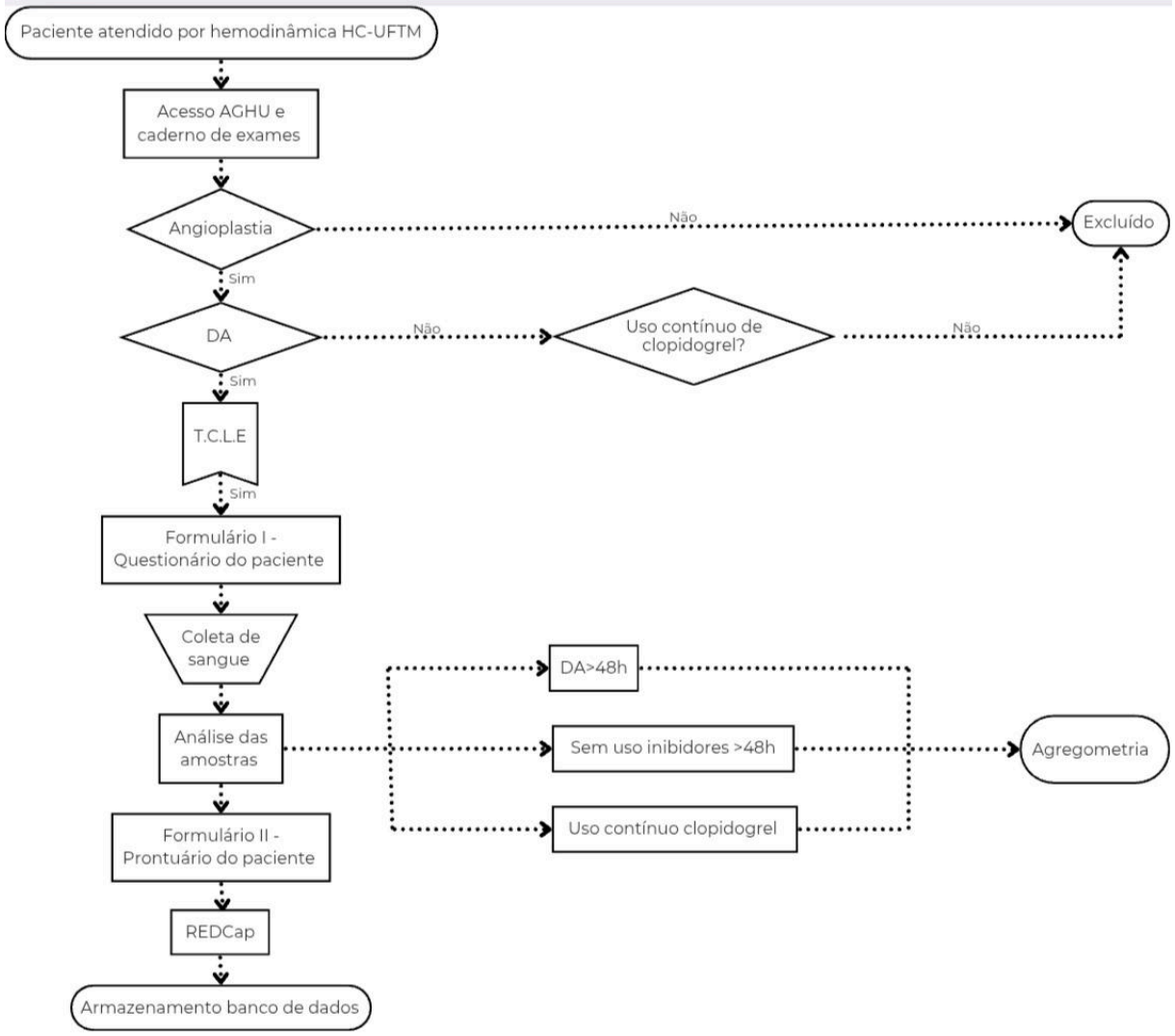
5. MÉTODOS

5.1 DESENHO DO ESTUDO

Foi conduzido um estudo do tipo coorte prospectivo não etiológico, que envolveu pacientes brasileiros recrutados no período de outubro de 2023 a março de 2025. O estudo integrou um braço do projeto principal intitulado “Farmacogenética Cardiovascular e Ancestralidade no Brasil”, que obteve Certificado de Apresentação de Apreciação Ética (CAAE) sob o número de parecer 71061822.4.0000.5154. A Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM), localizada em Minas Gerais (MG), foi a instituição proponente, e a Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG) atuou como principal financiadora (Anexo A).

Os critérios de inclusão abrangeram pacientes com DCV submetidos à ICP, em uso de clopidogrel e com capacidade cognitiva para assinar o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) (Anexo B). Foram excluídos do estudo pacientes que não atenderam aos critérios de inclusão, menores de 18 anos, mulheres grávidas, indivíduos que utilizaram prasugrel ou ticagrelor, e aqueles com alergia ao clopidogrel (Anexo A). O fluxograma com as etapas do processo de trabalho se encontra na Figura 3.

Figura 3 - Fluxograma da metodologia do estudo



Legenda: Aplicativo de Gestão para Hospitais Universitários (AGHU); Dose de ataque (DA); Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Triângulo Mineiro (HC-UFTM); Pesquisa de Captura Eletrônica de Dados (REDCap); Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

Fonte: Grupo de Pesquisa Genética de Populações e Farmacogenética (GP-PGx)

5.2 RECRUTAMENTO E COLETA DE DADOS

Os pacientes que haviam realizado ICP no HC-UFTM foram localizados por meio do Aplicativo de Gestão para Hospitais Universitários (AGHUx), no qual foi verificado se atendiam aos critérios de inclusão. No setor de hemodinâmica do hospital, um caderno ata com registros dos procedimentos realizados foi utilizado para conferir as informações obtidas no sistema.

Os pacientes deste estudo realizaram o procedimento no serviço de Hemodinâmica do HC-UFTM e utilizaram stents do modelo Inspiron (SF), compostos por cromo-cobalto e polímero bioabsorvível, liberador de Sirolimus.

Localizado o paciente, foi realizada uma apresentação formal, e seguida da explicação clara e acessível sobre o procedimento de ICP, incluindo como ele é realizado, a utilização do clopidogrel como parte do tratamento medicamentoso e sua importância, além dos detalhes do projeto descritos no TCLE (Anexo B). Caso o paciente não tivesse realizado a ICP, não utilizasse o clopidogrel ou recusasse participar do projeto, era excluído do estudo. Caso o paciente aceitasse participar, sua assinatura era coletada no TCLE, sendo entregue uma via ao paciente e arquivada a outra.

Posteriormente, o Formulário I foi preenchido, consistindo em um questionário aplicado à beira leito para coletar informações iniciais sobre o paciente (Apêndice A).

5.3 COLETA DE AMOSTRAS E AGREGOMETRIA

A amostra de sangue foi coletada para realização da agregometria, desde que atendesse aos critérios de elegibilidade, que incluiu o uso contínuo de clopidogrel por pelo menos 7 dias ou a administração da dose de ataque há mais de 48 horas, e o não uso de inibidores de IIb/IIIa, como abciximabe, eptifibatida ou tirofibana (48 horas após a suspensão do tratamento). A coleta incluiu um tubo com citrato de sódio 3,2% de 2 ml para agregometria e um tubo com ácido etilenodiaminotetracético (EDTA) de 4 ml destinado a genotipagem, abordada em outros trabalhos (Accriva Diagnostics, 2020).

A partir da constatação da variabilidade na resposta ao clopidogrel, se torna necessário o monitoramento da sua eficácia através de testes. Com isso, nossa pesquisa utilizou o VerifyNow®, um instrumento de análise point-of-care (POC) para avaliar a agregação plaquetária e verificar se os medicamentos antiplaquetários estão funcionando apropriadamente no organismo (Accriva Diagnostics, 2020). A eficácia do clopidogrel é mensurada por meio do teste de reatividade plaquetária ao P2Y12 (PRUTest), o que permite identificar quantitativamente se o paciente responde adequadamente ou não à medicação (Falcão et al., 2013).

As amostras de sangue, coletadas em tubos com citrato, foram transportadas e armazenadas em estantes dentro da caixa de material biológico, em temperatura ambiente, com validade de até quatro horas para a realização do teste de agregometria (Apêndice D).

Para identificar de maneira mais eficaz pacientes que possuem uma resposta imprópria ao clopidogrel evitando riscos cardiovasculares, utilizamos o valor de corte de 230 PRU conforme Hernandez-Suarez *et al.* (2018) e Price *et al.* (2011), nos quais indicaram que esse limiar apresenta melhor desempenho na detecção de reatividade plaquetária aumentada.

5.4 ACOMPANHAMENTO PÓS-ALTA E GERENCIAMENTO DE DADOS

Após a alta hospitalar, as informações clínicas e laboratoriais foram coletadas nos sistemas e registradas no Formulário II (Apêndice B). Os exames laboratoriais bioquímicos e hematológicos utilizados neste estudo foram realizados pelo Laboratório de Análises Clínicas do HC-UFTM, conforme a demanda assistencial. A coleta dos dados dos resultados foi realizada através do Sistema de Informações Laboratoriais (InfoLab).

Entre os 161 pacientes incluídos, 128 foram submetidos à angioplastia de urgência e 33 de forma eletiva. Do total, 105 pacientes urgentes e 24 eletivos foram classificados como responsivos (PRU<230), enquanto 23 urgentes e 9 eletivos foram considerados não responsivos (PRU>230).

Todos os dados coletados foram inseridos no Sistema Eletrônico de Captura de Dados para Pesquisa (REDCap), uma plataforma digital destinada à coleta, gerenciamento e compartilhamento de dados para pesquisa, bem como à criação e gestão de bancos de dados online. A plataforma permitiu a importação e exportação de dados, além da transferência de informações para softwares de análise estatística.

5.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para a análise estatística dos dados, foi utilizada a plataforma R (https://www.r-project.org/). O teste de *Shapiro-Wilk* foi aplicado para verificar a normalidade dos dados. O teste T de *Student* foi executado para análises comparativas entre dois grupos, comparando os pacientes responsivos (PRU<230) e não responsivos (PRU≥230), com variáveis que apresentavam distribuição paramétrica e o teste de *Wilcoxon* para as variáveis com distribuição não-paramétrica. O teste exato de *Fisher* foi empregado para verificar se há diferença estatística entre duas variáveis categóricas. Além disso, foram realizadas regressão linear simples para avaliar a associação entre os valores contínuos de

PRU e variáveis numéricas (resultados de exames laboratoriais). Já a regressão logística simples foi empregada para analisar a associação entre os valores de PRU e variáveis categóricas (como tabagismo, DM e outros fatores clínicos). O nível de significância adotado foi de 5% ($p < 0,05$).

6. RESULTADOS

Foram avaliados dados de 161 participantes do estudo que realizaram o teste de agregometria. Destes, 102 eram do sexo masculino e 59 do sexo feminino. Quanto à etnia, 44,1% se autodeclararam brancos, 40,37% pardos, 13,04% pretos e 2,48% amarelos. Em relação aos hábitos, 32,92% eram tabagistas e 42,86% etilistas. Os principais diagnósticos no momento do procedimento incluíram IAMCSST (32,3%) e angina instável (19,9%). As comorbidades mais prevalentes foram HAS (68,94%), DM (34,78%) e DLP (24,22%). Após a coleta de informações com o auxílio do Formulário II (Apêndice B), do AGHUx e do InfoLab, os dados foram armazenados em uma planilha com informações de antropometria, hábitos de vida, diagnósticos, comorbidades e exames laboratoriais.

Com a intenção de identificar os pacientes que não responderam adequadamente ao clopidogrel e comparar os diferentes fatores laboratoriais e clínicos, foi adotado o valor de corte de PRU de 230, conforme Hernandez-Suarez *et al.* (2018) e Price *et al.* (2011). Assim, os participantes do estudo foram separados em dois grupos, os responsivos (PRU<230) e os não responsivos (PRU≥230).

A Tabela 1 evidencia as características gerais dos participantes do estudo. Pode-se observar que o valor de PRU foi significativamente maior no grupo dos não responsivos em relação ao grupo dos responsivos (<0,0001), indicando, como esperado, maior reatividade plaquetária durante o tratamento, e consequente maior agregação plaquetária, que pode mostrar menor eficácia do clopidogrel.

A mediana de idade dos participantes do estudo da coorte total foi de 62 (31-84) anos, sendo 62 (31-84) anos entre os pacientes responsivos e 65 (31-78) anos entre os não responsivos ao clopidogrel, sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos (p=0,1301). O mesmo se aplica ao gênero, em que há majoritariamente homens entre os participantes do estudo, mas sem diferença estatisticamente significativa.

Em geral, a coorte do estudo é majoritariamente autodeclarada branca (44,1%), apresentando diferença estatisticamente significativa próxima a 0,05 (p=0,044) na comparação entre responsivos e não responsivos. Apenas a DM demonstrou diferença estatisticamente significativa entre os grupos (p=0,0149), sendo mais comum entre os não responsivos 17 (53,13%), porém não estabelece relação de causa e efeito.

Tabela 1 – Características da população do estudo de acordo com a reatividade plaquetária durante o tratamento.

Características	Total (n=161)	Responsivos (n=129)	Não responsivos (n=32)	p-value
PRU	170,2±70,84	154 (29-229)	270,5 (230-338)	<0,0001*
Idade (anos)	62 (31-84)	62 (31-84)	65 (31-78)	0,1301
IMC (Kg/m2)	27,56 (17,19-48,65) (n=151)	28 (17,19-48,65) (n=120)	26,08 (19,47-40,27) (n=31)	0,5141
	n (%)	**n (%)**	**n (%)**	
Gênero				0,0799
Gênero masculino	102 (63,35)	86 (67,67)	16 (50)	
Gênero feminino	59 (36,65)	43 (33,33)	16 (50)	
Etnia autodeclarada				
Amarela	4 (2,48)	2 (1,55)	2 (6,25)	0,1263
Branca	71 (44,1)	57 (44,19)	14 (43,75)	0,04447*
Parda	65 (40,37)	52 (40,31)	13 (40,63)	0,9741
Preta	21 (13,04)	18 (13,95)	3 (9,38)	0,4912
Diagnósticos				
SCC	24 (14,91)	18 (13,95)	6 (18,75)	0,4953
Angina instável	32 (19,87)	26 (20,16)	6 (18,75)	0,8585
IAMCSST	52 (32,30)	43 (33,33)	9 (28,13)	0,5728
IAMSSST	49 (30,43)	39 (30,23)	10 (31,25)	0,9109
DAC	4 (2,48)	3 (2,33)	1 (3,13)	0,7948
Fatores de risco				
HAS	111 (68,94)	85 (65,89)	26 (81,25)	0,0928
Diabetes mellitus	56 (34,78)	39 (30,23)	17 (53,13)	0,0149*
Dislipidemia	39 (24,22)	31 (24,03)	8 (25)	0,9088
Tabagismo	53 (32,92)	45 (34,88)	8 (25)	0,2869
Etilismo	69 (42,86)	56 (43,41)	13 (40,63)	0,7756

Nota: Os valores são apresentados como média±DP, mediana(mínimo-máximo) e n (%) conforme característica e tipo de distribuição de dados. Não responsivos definido por PRU (Unidades de Reatividade Plaquetária) acima do ponto de corte (PRU≥230), de acordo com Hernandez-Suarez *et al.* (2018) e Price *et al.* (2011). *p<0,05, o que é estatisticamente significativo. Classificação do estado nutricional segundo o IMC conforme o Ministério da Saúde ([s. d.]): para adultos, valores abaixo de 18,5 indicam baixo peso; entre 18,5 e 24,9 peso adequado; entre 25,0 e 29,9 sobrepeso; e ≥ 30,0 obesidade. Para idosos (≥ 60 anos), IMC ≤ 22,0 indica baixo peso; entre 22,1 e 26,9 peso adequado; e ≥ 27,0 sobrepeso. Abreviaturas: PRU, Unidades de reação P2Y12; HAS, Hipertensão Arterial Sistêmica; IMC, Índice de Massa Corporal; IAMCSST, Infarto Agudo do Miocárdio Com Supradesnível do Segmento ST; IAMSSST, Infarto Agudo do Miocárdio Sem Supradesnível do Segmento ST; SCC, Síndrome Coronariana Crônica.

A descrição das análises dos dados das características clínicas dos participantes do estudo estão disponíveis nas Tabelas 2 (exames laboratoriais bioquímicos) e 3 (exames laboratoriais hematológicos e hematimétricos). Dos parâmetros avaliados (aspartato aminotransferase - AST/TGO, cálcio total, CK-MB, creatinina, estimativa do ritmo de filtração glomerular - eRFG, fósforo sérico - P, magnésio, potássio sérico - K, sódio sérico - Na, troponina, ureia e glicose), apenas

eRFG foi significativamente maior (p=0,0189) no grupo dos responsivos [76,5 (10-121)] quando comparado com o grupo dos não responsivos [68,5 (10-105)]; e a ureia foi significativamente maior (p=0,0088) no grupo dos não responsivos.

Tabela 2 - Características clínicas (exames laboratoriais bioquímicos) dos pacientes do estudo de acordo com a reatividade plaquetária durante o tratamento.

Características	**Valor de referência**	**Total (n=161)**	**Responsivos (n=129)**	**Não responsivos (n=32)**	**p-value**
AST/TGO	11 a 34 U/L	n=42 37,45 (11,20-387,5)	n=32 37,45 (12-354,6)	n=10 49,40 (11,20-387,5)	0,9652
Cálcio total	8,4 a 10,2 mg/dL	n=90 8,861±0,6278	n=73 8,856±0,5921	n=17 8,882±0,7836	0,8779
CK-MB	< 25,00 U/L	n=97 33,6 (11,1-1143)	n=80 34,55 (11,10-1085)	n=17 25,50 (16,20-1143)	0,3350
Creatinina	0,70 A 1,20 mg/dL	n=159 0,99 (0,52-5,54)	n=127 0,98 (0,52-5,22)	n=32 1,13 (0,66-5,540)	0,1025
eRFG	Superior a 90 mL/min/1,73 m2.	n=158 74 (10-121)	n=126 76,5 (10-121)	n=32 68,5 (10-105)	0,0189*
Fósforo sérico	2,3 a 4,7 mg/dL	n=94 3,462±0,7952	n=79 3,461±0,7773	n=15 3,467±0,9131	0,9791
Magnésio	1,6 a 2,6 mg/dL	n=122 2,034±0,2995	n=99 2,017±0,3007	n=23 2,109±0,2891	0,1880
Potássio sérico	3,5 a 5,1 mmol/L	n=156 4,3 (2,3-141,0)	n=124 4,3 (2,3-141)	n=32 4,3 (3,5-5,7)	0,8567
Sódio sérico	136 a 145 mmol/L	n=153 139 (4,0-146)	n=122 139 (4-146)	n=31 140 (134-144)	0,5954
Troponina I	Mulheres: < 0,016 ng/mL	n=144 0,5595 (0,001-366,2)	n=115 0,5240 (0,001-135,9)	n=29 0,6430 (0,002-366,2)	0,7333

	Homens: < 0,034 ng/mL				
Ureia	Homens (adultos): < 50 anos: 8,9 a 20,6 mg/dL > 50 anos: 8,4 a 25,7 mg/dL Mulheres (adultas): < 50 anos: 7,0 a 18,7 mg/dL > 50 anos: 9,8 a 20,1 mg/dL	n=157 34,70 (14,6-146,6)	n=125 34 (14,6-146,6)	n=32 39,15 (22,30-142,5)	0,0088*
Glicose	Adultos (jejum): 60 a 99 mg/dL	n=60 103,2 (62,6-357,1)	n=45 102,8 (71,80-357,1)	n=15 104,2 (62,60-244,7)	0,6482

Fonte: Autor, 2025.

Nota: Os valores são apresentados como média±DP e mediana(mínimo-máximo) conforme característica e tipo de distribuição de dados. Não responsivos é definido por Unidades de Reatividade Plaquetária (PRU) acima do ponto de corte (PRU≥230), de acordo com Hernandez-Suarez *et al.* (2018) e Price *et al.* (2011). Os valores de referência apresentados foram definidos a partir de dados provenientes do HC-UFTM. Nesta tabela não há diferenciação entre idade e sexos, embora alguns parâmetros possam variar de acordo com essas características, tais particularidades devem ser consideradas na interpretação. Abreviaturas: AST/TGO, Aspartato Aminotransferase; CK-MB, Creatinoquinase MB; eRFG, Estimativa do Ritmo de Filtração Glomerular.

Em relação aos dados hematológicos e hematimétricos dos participantes do estudo, observou-se que os não responsivos apresentaram níveis significativamente mais baixos de eritrócitos (p=0,0014), hemoglobina (p=0,0001) e hematócrito (p<0,0001) em comparação aos responsivos. Além disso, houve diferença estatisticamente significativa na contagem de plaquetas, com valores mais baixos no grupo não responsivo (p=0,0237). Para os demais parâmetros avaliados, incluindo leucócitos totais, subpopulações leucocitárias e índices plaquetários (volume

plaquetário médio - VPM e amplitude de distribuição das plaquetas - PDW), não foram observadas diferenças significativas entre os grupos.

Tabela 3 - Características clínicas (exames laboratoriais hematológicos e parâmetros hematimétricos) dos pacientes do estudo de acordo com a reatividade plaquetária durante o tratamento.

Características	**Valor de referência**	**Todos (n=161)**	**Responsivos (n=129)**	**Não responsivos (n=32)**	**p-value**
Eritrócitos	3,9 - 5,2 milhões/mm³	4,615 (1,94-6,1) n=150	4,71 (1,94-6,1) n=118	4,37 (2,61-5,5) n=32	0,0014*
Hemoglobina	13,5 - 17,5 g/dL	13,55 ±1,8 n=149	13,83±1,813 n=118	12,47±1,286 n=31	0,0001*
Hematócrito	35,0 - 45,0 %.	40,8 (18,8-51,9) n=149	41,65 (18,8-51,9) n=118	38,5 (28,5-43,7) n=31	<0,0001 *
Leucócitos	3.500 - 10.500 /mm3	9040 (2980-21920) n=149	9455 (3940-21920) n=118	8000 (2980-16040) n=31	0,0890
Neutrófilos	1.700 - 8.000 /mm3	5831 (1460-20013) n=148	6076 (1845-20013) n=118	4796 (1460-12672) n=30	0,1196
Bastonetes	0 - 840 /mm3	97,5 (0-4471) n=148	97,5 (0-4471) n=118	92,5 (0-327) n=30	0,5869
Segmentados	1.700 - 8.000 /mm3	5667 (1347-17710) n=148	5973 (1735-17710) n=118	4746 (1347-12511) n=30	0,1402
Eosinófilos	50 - 500 /mm3	112,5 (0-4496) n=148	106,5 (0-4496) n=118	130,5 (0-1661) n=30	0,8077
Basófilos	0 - 100 /mm3	38,50 (0-350) n=148	42 (0-350) n=118	32,5 (0-156) n=30	0,2583

Linfócitos	1.000 - 4.500 /mm3	1929 (302-6375) n=148	2000 (364-6375) n=118	1745 (302-3706) n=30	0,2532
Monócitos	300 - 900 /mm3	537,5 (101-1832) n=148	563,5 (121-1832) n=118	460 (101-1444) n=30	0,0823
Plaquetas	150.000 - 450.000 /mm3	232307±65958 n=150	238627±64849 n=118	209000±65767 n=32	0,0237*
VPM	7,0 - 11,8 fL	10 (8,3-19200) n=150	10 (8,3-192000) n=118	10,05 (8,7-13,5) n=32	0,8846
PDW	7,9 - 15,1 fL	15 (9-62,10) n=145	16 (9-62,1) n=117	13,8 (9,5-57,8) n=28	0,5017

Fonte: Autor, 2025.
Nota: Os valores são apresentados como média±DP, mediana(mínimo-máximo) conforme característica e tipo de distribuição de dados. Não responsivos é definido por Unidades de Reatividade Plaquetária (PRU) acima do ponto de corte (PRU≥230), de acordo com Hernandez-Suarez *et al*. (2018) e Price *et al.* (2011). *p < 0,05, o que é estatisticamente significativo. Abreviaturas: VPM, Volume Plaquetário Médio; PDW, Amplitude de Distribuição das Plaquetas.

Embora a análise comparativa entre os grupos responsivos e não responsivos tenha revelado diferenças significativas em alguns parâmetros clínicos, essa abordagem não permite avaliar o grau de associação entre cada variável e a reatividade plaquetária. Para explorar essa investigação, foram conduzidas análises de regressão linear e logística simples, com o objetivo de verificar a associação entre variáveis clínicas e laboratoriais e a resposta ao clopidogrel, mensurada em PRU.

Assim, a Tabela 4 traz análises de regressão logística simples entre PRU e fatores de risco/variáveis estudadas (gênero, HAS, DM, DLP, etilismo e tabagismo). Destas variáveis analisadas, apenas o tabagismo apresentou associação estatisticamente significativa com a variabilidade no PRU (p=0,0239; Odds Ratio - OD=0,9944; Intervalo de Confiança de 95% - IC 95%: 0,9893 a 0,9991), o que indica que o tabagismo está associado a uma menor chance de não resposta ao clopidogrel, isto é, fumantes teriam menor risco de PRU elevado.

Tabela 4 - Regressão logística simples entre PRU e fatores de risco/variáveis estudadas.

PRU	p-valor	IC 95%	OR
Gênero	0,5364	-0,04095 to 1,657	0,9986
HAS	0,3632	0,9975 to 1,007	1,002
Diabetes mellitus	0,3596	0,9976 to 1,007	1,002
Dislipidemia	0,7518	0,9940 to 1,004	0,9992
Etilismo	0,1773	0,9924 to 1,001	0,9969
Tabagismo	0,0239*	0,9893 to 0,9991	0,9944

Fonte: Autor, 2025.

Nota: IC 95%, Intervalo de Confiança de 95%; HAS, Hipertensão Arterial Sistêmica; OR, Odds Ratio; PRU, Unidades de Reatividade Plaquetária.

Em relação às análises de regressão linear simples entre variáveis de exames laboratoriais bioquímicos e características basais e reatividade plaquetária (Tabela 5), a idade mostrou uma associação positiva com o PRU (Beta=0,02387; p=0,0419), sugerindo que indivíduos com idade mais avançada tendem a apresentar maior reatividade plaquetária. Valores elevados de creatinina também se associaram a valores maiores de PRU (Beta=0,00223; p=0,0043), enquanto menores taxas de eRFG estiveram associadas a maiores valores de PRU (Beta=-0,0106; p=0,0002). Esses achados apontam para uma possível influência da função renal na variabilidade da resposta ao clopidogrel. Já o IMC, AST/TGO, cálcio total, CK-MB, P sérico, magnésio, Na sérico, K sérico, troponina I e glicose não foram significativos.

Tabela 5 - Regressão linear simples entre variáveis exames laboratoriais bioquímicos e características basais e reatividade plaquetária.

PRU	p-valor	R squared	Beta (slope)	IC 95%
Idade	0,0419*	0,02577	0,02387	0,0008817 to 0,04686
IMC	0,2657	0,008309	-0,007504	-0,02077 to 0,005767
AST/TGO	0,5330	0,009790	0,1247	-0,2760 to 0,5254
Cálcio total	0,7569	0,001094	-0,0002975	-0,002202 to 0,001607
CK-MB	0,8322	0,0004749	0,06651	-0,5549 to 0,6879
Creatinina	0,0043*	0,05078	0,002238	0,0007128 to 0,003764
eRFG	0,0002*	0,08314	-0,1003	-0,1530 to -0,04762
Fósforo sérico	0,8249	0,0005350	-0,0002688	-0,002675 to 0,002137

Magnésio	0,2116	0,01298	0,0004933	-0,0002843 to 0,001271
Sódio sérico	0,3848	0,005005	0,01156	-0,01465 to 0,03776
Potássio sérico	0,6284	0,001525	-0,006430	-0,03262 to 0,01976
Troponina I	0,5081	0,003090	0,02697	-0,05339 to 0,1073
Ureia	0,0003*	0,08097	0,08531	0,03971 to 0,1309
Glicose	0,3830	0,01315	-0,08445	-0,2768 to 0,1079

Fonte: Autor, 2025.
Nota: IC 95%: Intervalo de Confiança de 95%. Abreviaturas: AST/TGO, Aspartato Aminotransferase; CK-MB, Creatinoquinase MB; eRFG, Estimativa do Ritmo de Filtração Glomerular; IMC, Índice de Massa Corporal; PRU, Unidades de Reatividade Plaquetária.

A regressão linear simples entre parâmetros hematológicos e os valores de PRU (Tabela 6) não identificou associações estatisticamente significativas, embora algumas variáveis tenham apresentado tendência de associação. O hematócrito, por exemplo, demonstrou uma relação inversa com o PRU (Beta=-0,01192; p=0,0559), sugerindo que valores mais baixos de hematócrito podem estar relacionados à maior reatividade plaquetária, ainda que esse resultado não tenha atingido significância estatística. As plaquetas totais também apresentaram uma possível associação negativa com PRU (Beta=-139,6; p=0,0674), reforçando a necessidade de análises mais robustas para confirmar essa tendência.

Tabela 6 - Regressão linear simples entre variáveis de exames laboratoriais hematológicos e parâmetros hematimétricos e reatividade plaquetária.

PRU	p-valor	R squared	Beta (slope)	IC 95%
Eritrócitos	0,5749	0,002426	-0,0004339	-0,001961 to 0,001093
Hemoglobina	0,0744	0,02428	-0,003829	-0,008040 to 0,0003826
Hematócrito	0,0559	0,02782	-0,01192	-0,02415 to 0,0003063
Leucócitos	0,6782	0,001328	1,856	-6,976 to 10,69
Neutrófilos	0,5485	0,002776	2,648	-6,061 to 11,36
Bastonetes	0,8844	0,0001632	0,07520	-0,9463 to 1,097
Segmentados	0,5528	0,002716	2,489	-5,786 to 10,76
Eosinófilos	0,6117	0,001988	-0,2866	-1,401 to 0,8276
Basófilos	0,4365	0,004665	-0,04634	-0,1638 to 0,07111
Linfócitos	0,6174	0,001925	-0,5639	-2,792 to 1,664
Monócitos	0,8316	0,0003490	0,07257	-0,6013 to 0,7465
Plaquetas	0,0674	0,02550	-139,6	-289,4 to 10,15

VPM	0,8286	0,0003619	-4,431	-44,84 to 35,98
PDW	0,4779	0,003943	-0,01639	-0,06196 to 0,02918

Fonte: Autor, 2025.

Nota: IC 95%, Intervalo de Confiança de 95%. Abreviaturas: PRU, Unidades de Reatividade Plaquetária; VPM, Volume Plaquetário Médio; PDW, Amplitude de Distribuição das Plaquetas.

Em síntese, os resultados deste trabalho demonstram que fatores clínicos e laboratoriais podem estar associados à variabilidade na resposta ao clopidogrel, mensurada por meio do teste de agregometria POC. Algumas diferenças foram observadas entre os grupos responsivos e não responsivos, sendo que os valores de eRFG, eritrócitos, hemoglobina, hematócrito e plaquetas são maiores no grupo dos responsivos ao clopidogrel, enquanto os não responsivos apresentam maior PRU, diabetes e ureia. Os testes de associação mostraram que a creatinina (p=0,0043), a ureia (p = 0,0003), o eRFG (p = 0,0002) e o tabagismo (p = 0,0239) tiveram associação significativa com os valores de PRU. Esses dados reforçam a complexidade da resposta ao clopidogrel, que podem contribuir para uma abordagem mais individualizada e auxiliar no desenvolvimento de estratégias futuras para estratificação de risco e monitoramento de pacientes em uso de terapia antiplaquetária.

7. DISCUSSÃO

Como esperado, os valores de PRU foram significativamente mais altos no grupo dos não responsivos ao clopidogrel, em concordância com a literatura que associa níveis elevados de PRU à menor eficácia do clopidogrel (Angiolillo *et al.*, 2007; Bonello *et al*., 2010; Gurbel *et al*., 2003; Price *et al.*, 2011; Sharma *et al*., 2013). Os resultados obtidos contribuem para a compreensão da variabilidade na resposta ao clopidogrel e destacam a relevância da agregometria como ferramenta complementar na estratificação da resposta farmacológica. Porém, é importante ressaltar que os valores de PRU podem variar em um mesmo paciente ao longo do tempo, devido a fatores clínicos, adesão ao tratamento e outras condições. Essa questão será aprofundada em futuros trabalhos do grupo, o que reforça a importância do monitoramento contínuo da resposta plaquetária (Hochholzer *et al.*, 2014).

A etnia branca foi autodeclarada pela maioria dos participantes da coorte e apresentou diferença estatisticamente significativa, com maior frequência no grupo dos não responsivos. Este último dado, poderia se justificar devido a ocorrência de variações nos genes do citocromo P450, como o CYP2C19*2, metabolizador lento, que está presente principalmente em população asiática e também é encontrado em brancos (Mega *et al.*, 2009; Nguyen *et al*., 2022; Scott *et al*., 2013; Shuldiner *et al.*, 2009).

Dentre os fatores de risco analisados, a DM obteve uma diferença estatisticamente significativa, sendo mais frequente entre os pacientes não responsivos em comparação aos responsivos. Tal fenômeno pode ser atribuído a mecanismos fisiopatológicos, como resistência à insulina, alterações no receptor P2Y12, aumento da expressão de glicoproteínas plaquetárias e níveis elevados de hemoglobina glicada (HbA1c), os quais contribuem para a HRP (Angiolillo *et al.*, 2005, 2006, 2007, 2014).

A análise dos parâmetros laboratoriais relacionados à função renal indicou que a eRFG demonstrou associação negativa com os valores de PRU, enquanto ureia e creatinina apresentaram associação positiva, demonstrando uma associação entre disfunção renal e maior reatividade plaquetária. Esses dados condizem com Mangiacapra *et al.* (2022) e Baber *et al.* (2015) que dizem que a insuficiência renal (IR) está ligada à HPR. Segundo Wu *et al.* (2019) a redução na função renal pode comprometer a bioativação do fármaco, aumentando o PRU e o risco de MACE.

Além disso, Ortega-Paz *et al.* (2024) destaca que esses fatores podem se potencializar com a presença de DM. Ainda que esses valores, isoladamente, não caracteriza um quadro de doença renal crônica (DRC), eles sugerem uma possível disfunção renal que pode influenciar a farmacodinâmica do clopidogrel, devido à uremia acumular toxinas, como indoxil sulfato e para-cresoL (p-cresol), que diminuem a expressão das enzimas do citocromo P450, incluindo CYP2C19, que auxiliam na ativação hepática do clopidogrel, reduzindo sua eficácia (Jain et al., 2012). Além de que pode haver uma queda dos receptores de glicoproteína IIb/IIIa, alterando a liberação de ADP, também prejudicando a efetividade do medicamento (Capodanno; Angiolillo, 2012).

As alterações observadas nos parâmetros hematimétricos, como a redução de eritrócitos, hemoglobina e hematócrito no grupo dos não responsivos, se alinham com os trabalhos de Giustino *et al.* (2016), Pendyala *et al.* (2014) e Verdoia *et al.* (2019, 2021) que demonstram que parâmetros hematológicos reduzidos se interligam com a HRP. Isso ocorre devido à redução da massa dos eritrócitos e da viscosidade sanguínea, podendo afetar a ativação e agregação plaquetária, além de interferir na densidade da amostra e alterar os resultados do VerifyNow® (Kakouros *et al*., 2013; Kim *et al.*, 2014; Janssen *et al.*, 2017). Embora os valores não indicam anemia de maneira isolada, a redução desses parâmetros podem interferir na resposta ao clopidogrel. Além disso, condições pré-analíticas, como a coleta, armazenamento, transporte, tempo para análise e outros, podem alterar a precisão dos exames, afetando a interpretação (Magnette et al., 2016).

Apesar de ainda não existirem estudos específicos sobre o custo-benefício da implantação do equipamento VerifyNow no SUS, especialmente em ambiente hospitalar, é importante destacar sua relevância na redução de eventos cardiovasculares adversos, o que pode diminuir o tempo de internação, os gastos com complicações e, consequentemente, os custos hospitalares. Além disso, o teste permite verificar a eficácia do clopidogrel, evitando o uso de fármacos alternativos com custo elevado e viabilizando uma terapia mais individualizada, principalmente para pacientes com fatores de risco (Lomakin *et al*., 2019).

A regressão logística simples demonstrou associação entre tabagismo e a redução dos valores de PRU. Um fenômeno descrito por Cho *et al.* (2010), conhecido como *"smoker's paradox"*, sugere que alguns elementos presentes na fumaça do cigarro, como o monóxido de carbono, estimulam as enzimas do

citocromo P450, como a CYP1A2 e CYP2B6, promovendo maior ativação hepática do clopidogrel, e, consequentemente, promovendo maior inibição plaquetária (Gagne *et al.*, 2013; Gupta *et al*., 2016; Gurbel et al., 2013; Plakogiannis et al., 2024; Zhang *et al.*, 2017). Embora essa teoria possa oferecer uma possível explicação para a associação observada, consiste em um fenômeno ainda pouco descrito na literatura e com resultados controversos (Gupta *et al*., 2019). Além disso, é importante destacar que os fumantes possuem maior risco de eventos cardiovasculares adversos, como IAM, reestenose de *stent* e morte súbita, independentemente da resposta ao antiplaquetário (Liu *et al.*, 2019).

Durante a execução do nosso trabalho, houve algumas intercorrências naturais do processo de pesquisa, as quais auxiliaram no desenvolvimento da metodologia e em questionamentos que aprimoraram a prática. Dentre elas, inclui-se a recusa de pacientes, o que demonstrou a importância de estratégias e padronização na abordagem, e dificuldades na coleta de amostras para agregometria e genotipagem, como fragilidade capilar, o que exigiu aperfeiçoamento da técnica. Além disso, identificamos a escassez de dados importantes, como, altura, comorbidades, hábitos de vida, peso, terapia hospitalar, uso de medicações contínuas e outros, o que propõe uma anotação nos prontuários de maneira completa e uma melhora no sistema de registros hospitalares, auxiliando em futuras pesquisas e na qualidade da assistência prestada ao paciente. Outro fator presente foi a falta de exames laboratoriais, como perfil lipídico, que poderia proporcionar uma análise científica e uma abordagem clínica ao paciente mais precisa.

8. CONCLUSÃO

Com base nos objetivos propostos, podemos concluir que a resposta ao clopidogrel naqueles pacientes que realizaram ICP é demonstrada através de um teste realizado no equipamento VerifyNow®, e que resultados elevados indicam maior agregação plaquetária, menor resposta medicamentosa e maior risco de eventos cardiovasculares adversos.

Neste trabalho, foi possível identificar diversos fatores associados à baixa resposta ao clopidogrel, como fatores de risco (DM e tabagismo), alterações em exames laboratoriais relacionados à função renal (creatinina, eRFG e ureia) e parâmetros hematimétricos (eritrócitos, hemoglobina, hematócrito e plaquetas). A etnia branca foi predominante entre os não responsivos, mas essa variável não demonstrou associação estatística relevante com a variabilidade da resposta ao medicamento. Esses dados reforçam a importância de considerar características clínicas e laboratoriais para a personalização do tratamento antiplaquetário, com ajuste de doses, fármacos alternativos (prasugrel e ticagrelor) e/ou monitoramento da reatividade plaquetária.

Para todas as variáveis analisadas neste estudo, incluindo características clínicas, exames laboratoriais bioquímicos e hematológicos, são necessários dados complementares.

REFERÊNCIAS

ACCRIVA DIAGNOSTICS. **Manual do usuário do sistema VerifyNow.** 1. ed. San Diego, CA: Accriva Diagnostics, 2020. p. 102.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). **Lista de preços de medicamentos.** [20--?]. Disponível em: https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos/arquivos/pdf_conformidade_site_20241105_195640284.pdf/@@download/file. Acesso em: 18 nov. 2024.

ANGIOLILLO, D. J. *et al.* Impact of platelet reactivity on cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease. **Journal of the American College of Cardiology,** Baltimore, v. 50, n. 16, p. 1541–1547, out. 2007. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17936152/. Acesso em: 26 maio 2025.

ANGIOLILLO, D. J. *et al.* Impaired responsiveness to the platelet $P2Y_{12}$ receptor antagonist clopidogrel in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease. **Journal of the American College of Cardiology,** Baltimore, v. 64, n. 10, p. 1005–1014, 9 set. 2014. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25190236/. Acesso em: 26 maio 2025.

ANGIOLILLO, D. J. *et al.* Insulin therapy is associated with platelet dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus on dual oral antiplatelet treatment. **Journal of the American College of Cardiology,** v. 48, n. 2, p. 298-304, jul. 2006. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16843179/. Acesso em: 10 jun. 2025.

ANGIOLILLO, D. J. *et al.* Platelet function profiles in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease on combined aspirin and clopidogrel treatment. **Diabetes,** v. 54, n. 8, p. 2430-2435, ago. 2005. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16046311/. Acesso em: 10 jun. 2025.

ANGIOLILLO, D. J. *et al.* Variability in individual responsiveness to clopidogrel: clinical implications, management, and future perspectives. **J Am Coll Cardiol,** v. 49, n. 14, p. 1505-1516, 2007. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17418288/. Acesso em: 9 jun. 2025.

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Bula eletrônica: Bissulfato de clopidogrel** – registro nº 1558405100034. Brasília: ANVISA, s.d. Disponível em: https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=1558405100034. Acesso em: 06 fev. 2025.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Síndromes Coronarianas Agudas.** Brasília, DF, 2011. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/protocolo_uso/pcdt_sindromescoronarianasagudas.pdf. Acesso em: 19 jun. 2025.

BABER, U. *et al.* Prevalence and Impact of High Platelet Reactivity in Chronic Kidney Disease: Results From the Assessment of Dual Antiplatelet Therapy With Drug-Eluting Stents Registry. **Circulation: Cardiovascular Interventions,** v. 8, n. 6, 2015. Disponível em: https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/circinterventions.115.001683. Acesso em: 28 maio 2025.

BARBOSA, Maria Helena et al. Complicações em pacientes submetidos à Angioplastia Coronariana Transluminal Percutânea. **Enfermería Global,** v. 31, p. 24-33, jul. 2013. Disponível em: https://scielo.isciii.es/pdf/eg/v12n31/pt_clinica2.pdf. Acesso em: 18 jun. 2025.

BARTON, M. et al. Balloon Angioplasty – The Legacy of Andreas Grüntzig, M.D. (1939–1985). **Frontiers in Cardiovascular Medicine,** [S. l.], v. 1, p. 15, dez. 2014. Disponível em: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4671350/. Acesso em: 20 nov. 2024.

BONELLO, L. *et al.* Consensus and future directions on the definition of high on-treatment platelet reactivity to adenosine diphosphate. **J Am Coll Cardiol,** v. 56, n. 12, p. 919-933, 2010. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20828644/. Acesso em: 9 jun. 2025.

BOSCO, E. *et al.* Major adverse cardiovascular event definitions used in observational analysis of administrative databases: a systematic review. **BMC Medical Research Methodology,** v. 21, n. 1, art. 241, 6 nov. 2021. Disponível em: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8571870/. Acesso em: 6 jun. 2025.

BRASIL. Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990. Dispõe sobre as condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização e o funcionamento dos serviços correspondentes e dá outras providências. **Diário Oficial da União:** seção 1, Brasília, DF, 20 set. 1990. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis /l8080.htm. Acesso em: 06 nov. 2024.

BRASIL, Ministério da Saúde. **Portaria nº 2.528, de 19 de outubro de 2006.** Diário Oficial da União: seção 1, Brasília, DF, 20 out. 2006. Disponível em:

http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2006/prt2528_19_10_2006.html. Acesso em: 24 out. 2024.

BRASIL. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas: Síndromes Coronarianas Agudas.** Brasília, 2023. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/protocolo_uso/pcdt_sindromescoronarianasagudas.pdf. Acesso em: 6 nov. 2024.

CALDERARO, D. *et al.* Atualização da Diretriz de Avaliação Cardiovascular Perioperatória da Sociedade Brasileira de Cardiologia: Foco em Manejo dos Pacientes com Intervenção Coronária Percutânea – 2022. **Arq Bras Cardiol,** [s. l.], v. 118, n. 2, p. 536-547, 2022. DOI: 10.36660/abc.20220039. Disponível em: https://abccardiol.org/wp-content/uploads/articles_xml/0066-782X-abc-118-02-0536/0066-782X-abc-118-02-0536.x44344.pdf. Acesso em: 20 jun. 2025.

CAPODANNO, D.; ANGIOLILLO, D. J. Antithrombotic Therapy in Patients With Chronic Kidney Disease. **Circulation,** v. 125, n. 21, 29 maio 2012. Disponível em: https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.084996. Acesso em: 9 jun. 2025.

CARDOSO, G. L. **Complicações vasculares pós-angioplastia transluminal coronária percutânea e fatores associados.** 2021. 92 f. Dissertação (Mestrado em Atenção à Saúde) – Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Uberaba (MG), 2021. Disponível em: <https://bdtd.uftm.edu.br/bitstream/123456789/1204/1/Dissert Gabriela L Cardoso.pdf>. Acesso em: 18 jun. 2025.

CÉSAR, L. A. M. *et al.* Diretrizes de doença coronariana crônica angina estável. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia,** São Paulo, v. 83, supl. 2, p. 1-50, set. 2004. Disponível em: https://www.scielo.br/j/abc/a/DSH5Y73Fwx5SHLSXSkfWX6t/. Acesso em: 6 fev. 2025.

CHO, J. H. et al. The Impact of Smoking on Post-Clopidogrel Platelet Reactivity in Patients With Acute Myocardial Infarction. **Korean Circulation Journal,** v. 40, n. 3, p. 119-124, 2010. Disponível em: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2844977/. Acesso em: 28 maio 2025.

COLLET, J. P. Current Concepts in the Clinical Utility of Platelet Reactivity Testing. **Interventional Cardiology: Reviews,** Research, Resources, v. 8, n. 2, p. 100-106, ago. 2013. Disponível em: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5808737/. Acesso em: 5 jun. 2025.

DUCONGE, J. *et al*. Pharmacogenomic polygenic risk score for clopidogrel responsiveness among Caribbean Hispanics: A candidate gene approach. **Clinical and Translational Science (CTS),** v. 14, n. 6, p. 2254-2266, ago./ 2021. Disponível em: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8604227/. Acesso em: 18 nov. 2024.

EBSERH. **Em parceria com a SMS, Hospital de Clínicas realiza mutirão de cardiologia.** EBSERH, [s.d.]. Disponível em: https://www.gov.br/ebserh/pt-br/comunicacao/noticias/em-parceria-com-a-sms-hospital-de-clinicas-realiza-mutirao-de-cardiologia. Acesso em: 16 jun. 2025.

EBSERH. **HC-UFTM zera a fila para a realização de cateterismos.** EBSERH, 27 maio 2024. Disponível em: https://www.gov.br/ebserh/pt-br/hospitais-universitarios/regiao-sudeste/hc-uftm/comunicacao/noticias/hc-uftm-zera-a-fila-para-a-realizacao-de-cateterismos. Acesso em: 16 jun. 2025.

FALCÃO, F. J. D. A. *et al*. Receptores Plaquetários P2Y12: Importância na Intervenção Coronariana Percutânea. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia,** v. 101, n. 3, p. 227-282, 2013. Disponível em: https://www.scielo.br/j/abc/a/JYVFzj8xMDjVFhx4yK4YVSz/?lang=pt&format=pdf. Acesso em: 20 nov. 2024.

FDA U.S FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. **FDA Drug Safety Communication: Reduced effectiveness of Plavix (clopidogrel) in patients who are poor metabolizers of the drug.** Silver Spring, Maryland, 12 mar. 2010. Disponível em: https://www.fda.gov/drugs/postmarket-drug-safety-information-patients-and-providers/fda-drug-safety-communication-reduced-effectiveness-plavix-clopidogrel-patients-who-are-poor. Acesso em: 18 nov. 2024.

FERES, F. *et al*. Atualização da Diretriz de Avaliação Cardiovascular Perioperatória com Intervenção Coronária Percutânea – 2022. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia,** v. 118, n. 2, p. 536-547, fev. 2022. Disponível em: https://abccardiol.org/article/atualizacao-da-diretriz-de-avaliacao-cardiovascular-perioperatoria-da-sociedade-brasileira-de-cardiologia-foco-em-manejo-dos-pacientes-com-intervencao-coronaria-percutanea-2022/. Acesso em: 24 out. 2024.

FERES, F. *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 suppl 1, p.

1-81, 2017. Disponível em: https://abccardiol.org/article/diretriz-da-sociedade-brasileira-de-cardiologia-e-da-sociedadebrasileira-de-hemodinamica-e-cardiologia-intervencionista-sobre-intervencaocoronaria-percutanea/. Acesso em: 20 nov. 2024.

GAGNE, J. J. *et al.* Effect of smoking on comparative efficacy of antiplatelet agents: systematic review, meta-analysis, and indirect comparison. **The BMJ,** v. 347, p. f5307, 17 set. 2013. Disponível em: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3775704/. Acesso em: 6 ago. 2025.

GIUSTINO, G. *et al.* Impact of Anemia on Platelet Reactivity and Ischemic and Bleeding Risk: From the Assessment of Dual Antiplatelet Therapy With Drug-Eluting Stents Study. **The American Journal of Cardiology,** v. 117, n. 12, p. 1877-1883, 2016. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002914916304210?casa_token=NduZZoOrHNkAAAAA:AkAvKOoa4LrM3rgWkRLONV9WE31AbNi7g8Eyk3Gd0e1E6SSQmzJXF_vDms6FMVErXZ8RMVSXU0AZ. Acesso em: 28 maio 2025.

GOODMAN, L. S.; GILMAN, A. **Goodman & Gilman: Manual de farmacologia e terapêutica.** 13. ed. São Paulo: McGraw-Hill, 2018. Disponível em: http://repo.upertis.ac.id/1824/1/Goodman___Gilman_s-_manual_of_Pharmacology_and_Therapeutics.pdf. Acesso em: 6 fev. 2025.

GUPTA, R. *et al.* Impact of Smoking on Platelet Reactivity and Clinical Outcomes After Percutaneous Coronary Intervention: Findings From the ADAPT-DES Study. **Circ Cardiovasc Interv,** v. 12, n. 11, 2019. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31672031/. Acesso em: 10 jun. 2025.

GUPTA, T. *et al.* Smoker's Paradox in Patients With ST‐Segment Elevation Myocardial Infarction Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention. **Journal of the American Heart Association,** v. 5, n. 4, 22 abr. 2016. Disponível em: https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/jaha.116.003370. Acesso em: 6 ago. 2025.

GURBEL, P. A. *et al.* Clopidogrel for coronary stenting: response variability, drug resistance, and the effect of pretreatment platelet reactivity. **Circulation,** Baltimore, v. 107, n. 23, p. 2908–2913, 17 jun. 2003. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12796140/. Acesso em: 26 maio 2025.

GURBEL, P. A. *et al.* The influence of smoking status on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of clopidogrel and prasugrel: the PARADOX study. **J Am Coll**

Cardiol, v. 62, n. 6, p. 505-12, 2013. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23602770/. Acesso em: 9 jun. 2025.

HERNANDEZ-SUAREZ, D. 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,** n. 11, p. 95-106, jun./ 2018. Disponível em: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5996853/. Acesso em: 18 nov. 2024.

HOCHHOLZER, W. *et al.* Variability of individual platelet reactivity over time in patients treated with clopidogrel – insights from the ELEVATE-TIMI 56 trial. **J Am Coll Cardiol,** v. 64, n. 4, p. 361–368, 2014. Disponível em: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11284982/. Acesso em: 4 ago. 2025.

INSTITUTE FOR HEALTH METRICS AND EVALUATION (IHME). **Program in Cardiovascular Health Metrics.** Seattle, EUA, atual. 16 maio 2024. Disponível em: https://www.healthdata.org/research-analysis/cardiovascular-health. Acesso em: 19 nov. 2024.

ITTAMAN, Sunitha V.; VANWORMER, Jeffrey J.; REZKALLA, Shereif H. The Role of Aspirin in the Prevention of Cardiovascular Disease. **Clin Med Res,** v. 12, n. 3-4, p. 147–154, dez. 2014. Disponível em: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4317158/. Acesso em: 18 jun. 2025.

JAIN, N. *et al.* Antiplatelet Therapy in the Management of Cardiovascular Disease in Patients with CKD: What Is the Evidence? **Clin J Am Soc Nephrol,** v. 8, n. 4, p. 665–674, 27 set. 2012. Disponível em: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5972379/. Acesso em: 9 jun. 2025.

JANSSEN, P. W. A. *et al.* The effect of correcting VerifyNow®P2Y12 assay results for hematocrit in patients undergoing percutaneous coronary interventions. **J Thromb Haemost.,** v. 15, n. 4, p. 618-623, abr. 2017. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28135786/. Acesso em: 9 jun. 2025.

JOO, S. J. *et al.* An Assay of Measuring Platelet Reactivity Using Monoclonal Antibody against Activated Platelet Glycoprotein IIb/IIIa in Patients Taking Clopidogrel. **Korean Circulation Journal,** v. 45, n. 5, p. 378-385, 8 maio 2015. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26413105/. Acesso em: 5 jun. 2025.

KAKOUROS, N. *et al.* Hematocrit alters VerifyNow®P2Y12 assay results independently of intrinsic platelet reactivity and clopidogrel responsiveness. **Journal**

of Thrombosis and Haemostasis, v. 11, n. 10, p. 1814-1822, out. 2013. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24118870/. Acesso em: 28 maio 2025.

KANNAM, J. P.; AROESTY, J. M.; GERSH, B. J. Chronic coronary syndrome: Overview of care. In: **UpToDate.** [S. l.]: UpToDate, Inc., [jan. 2024/jun.2021]. Disponível em: https://pt.scribd.com/document/744207576/Chronic-coronary-syndrome-Overview-of-care-UpToDate. Acesso em: 5 jun. 2025.

KIM, Y. G. *et al.* Different Influences of Hematocrit on the Results of Two Point-Of-Care Platelet Function Tests, the VerifyNow®Assay and Multiple Electrode Platelet Aggregometry. **PLoS One,** v. 9, n. 11, 2014. Disponível em: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4245259. Acesso em: 9 jun. 2025.

KUMBHANI, D. J. *et al.* State-of-the-Art: Hypo-responsiveness to oral antiplatelet therapy in patients with type 2 diabetes mellitus. **Curr Cardiovasc Risk Rep,** v. 9, n. 4, jan. 2015. Disponível em: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4382012/. Acesso em: 17 jun. 2025.

LEE, C. R. *et al*., Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for CYP2C19 Genotype and Clopidogrel Therapy: 2022 Update. **Clinical Pharmacology & Therapeutics,** v. 0, n. 0, 2022. Disponível em: https://files.cpicpgx.org/data/guideline/publication/clopidogrel/2022/35034351.pdf. Acesso em: 18 nov. 2024.

LIU, Z. *et al.* Effectiveness and Safety of Platelet ADP–P2Y12 Receptor Inhibitors Influenced by Smoking Status: A Systematic Review and Meta‐Analysis. **J Am Heart Assoc,** 2019. Disponível em: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6509729. Acesso em: 6 ago. 2025.

LOMAKIN, N. *et al.* Cost-effectiveness of Platelet Function-Guided Strategy with Clopidogrel or Ticagrelor. **European Cardiology Review,** v. 14, n. 3, p. 175–178, 18 dez. 2019. Disponível em: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6950204/. Acesso em: 5 ago. 2025.

LORGA FILHO, A. M. *et al.* Diretrizes brasileiras de antiagregantes plaquetários e anticoagulantes em cardiologia. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia,** [s. l.], v. 101, n. 3, supl. 3, 2013. DOI: 10.5935/abc.2013S009. Disponível em: https://www.scielo.br/j/abc/a/BHqJP3FZGGSSf6Lcnqw6JRH/. Acesso em: 19 jun. 2025.

LOUREIRO, G. M. *et al*. Evidence for the Need to Update Hypertension Guidelines in Young People: Data From the SAMPAC Cohort. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, São Paulo, v. 121, n. 4, p. e9-e11, 2023. Disponível em: https://www.scielo.br/j/abc/a/DSH5Y73Fwx5SHLSXSkfWX6t/?format=pdf. Acesso em: 19 nov. 2024.

MAGNETTE, A. *et al*. Pre-analytical issues in the haemostasis laboratory: guidance for the clinical laboratories. **Thrombosis Journal,** v. 14, p. 49, 2016. Disponível em: https://thrombosisjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12959-016-0123-z. Acesso em: 4 ago. 2025.

MANGIACAPRA, F. *et al.* Prevalence and clinical impact of high platelet reactivity in patients with chronic kidney disease treated with percutaneous coronary intervention: An updated systematic review and meta-analysis. **Catheterization and Cardiovascular Interventions,** v. 99, n. 4, p. 1086-1094, mar. 2022. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35088526/. Acesso em: 28 maio 2025.

MEGA, J. L. *et al.* Cytochrome p-450 polymorphisms and response to clopidogrel. **N Engl J Med,** v. 360, n. 4, p. 354-362, 22 jan. 2009. Disponível em: https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa0809171. Acesso em: 10 jun. 2025.

MINISTÉRIO DA SAÚDE (MS). Secretaria de Atenção à Saúde (SAS). Departamento de Atenção Básica (DAB). **SISVAN: notas e critérios.** Brasília, [s. d.]. Disponível em: http://tabnet.datasus.gov.br/cgi-win/SISVAN/CNV/notas_sisvan.html. Acesso em: 25 ago. 2025.

NGUYEN, A. B. *et al*. Evaluation of race and ethnicity disparities in outcome studies of CYP2C19 genotype-guided antiplatelet therapy. **Frontiers in Cardiovascular Medicine,** v. 9, p. 991646, 23 ago. 2022. Disponível em: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9445150/. Acesso em: 5 ago. 2025.

NICOLAU, J. C. Infarto Agudo do Miocárdio com Supradesnivelamento do Segmento ST Tratado com Intervenção Coronária Percutânea Primária: A Importância de Dados Locais. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia,** Rio de Janeiro, v. 119, n. 3, p. 458-459, ago. 2022. Disponível em: https://abccardiol.org/short-editorial/infarto-agudo-do-miocardio-com-supradesnivelamento-do-segmento-st-tratado-com-intervencao-coronaria-percutanea-primaria-a-importancia-de-dados-locais/. Acesso em: 19 nov. 2024.

NICOLAU, J. C. *et al.* Diretriz de angina instável e infarto agudo do miocárdio sem supradesnível do segmento ST – 2021. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia,** São

Paulo, v. 117, n. 1, p. 181-264, 2021. Disponível em: https://abccardiol.org/wp-content/uploads/articles_xml/0066-782X-abc-117-01-0181/0066-782X-abc-117-01-0181.x71817.pdf. Acesso em: 6 fev. 2025.

OLIVEIRA, G. M. M. de *et al*. Estatística Cardiovascular - Brasil 2023. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia,** v. 121, n. 2, mar. 2024. Disponível em: https://abccardiol.org/article/estatistica-cardiovascular-brasil-2023/. Acesso em: 19 nov. 2024.

OLIVEIRA, G. M. M. de *et al.* Posicionamento sobre Doença Isquêmica do Coração – A Mulher no Centro do Cuidado – 2023. **ABC Cardiol,** 2023. Disponível em: https://abccardiol.org/article/posicionamento-sobre-doenca-isquemica-do-coracao-a-mulher-no-centro-do-cuidado-2023/. Acesso em: 5 jun. 2025.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Doenças cardiovasculares (DCV).** Genebra, Suíça, 11 jun. 2021. Disponível em: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds. Acesso em: 6 fev. 2025.

ORTEGA-PAZ, L. *et al.* Clopidogrel-mediated P2Y12 inhibition according to renal function and diabetes mellitus status. **Journal of Clinical Pharmacology,** v. 45, n. 3, p. 123-130, 2024. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2452302X24000998. Acesso em: 28 maio 2025.

PALLARES, M. J. *et al.* Barriers to clopidogrel adherence following placement of drug-eluting stents. **Ann Pharmacother,** v. 43, n. 2, p. 259-67, fev. 2009. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19193589/. Acesso em: 17 jun. 2025.

PENDYALA, L. K. *et al.* Does baseline hematocrit influence the assays of on-treatment platelet reactivity to clopidogrel? **American Heart Journal,** v. 168, n. 4, p. 545-551, 2014. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25262265/. Acesso em: 28 maio 2025.

PEREIRA, J. C.; BARRETO, S. M.; PASSOS, V. M. A. O perfil de saúde cardiovascular dos idosos brasileiros precisa melhorar: Estudo de base populacional. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia,** Belo Horizonte, v. 1, p. 1-10, 2008. Disponível em: https://abccardiol.org/wp-content/uploads/2020/08/04_9101001.x80020.pdf. Acesso em: 06 nov. 2024.

PESSATO, Saulo. A vida é uma alegria corrida entre as... In: **Pensador.** Disponível em: https://www.pensador.com/frase/MjU0NDM3Mg/. Acesso em: 15 jun. 2025.

PHARMGKB. **Clopidogrel Pathway, Pharmacokinetics.** Disponível em: https://www.pharmgkb.org/pathway/PA154424674. Acesso em: 20 nov. 2024.

PHARMGKB. **Platelet Aggregation Inhibitor Pathway, Pharmacodynamics.** Disponível em: https://www.pharmgkb.org/pathway/PA154444041. Acesso em: 6 fev. 2025.

PLAKOGIANNIS, F. A. *et al.* Investigation of smoking on the antiplatelet response to clopidogrel: Unravelling the smoker's paradox. **Pathol Res Pract.,** v. 257, maio 2024. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38640781/. Acesso em: 9 jun.2025.

PONTIS, A. *et al.* Impact of age on in vitro metabolism of clopidogrel: a potential explanation for high on-treatment platelet reactivity in the elderly? **Res Pract Thromb Haemost,** v. 7, n. 1, p. 100014, dez. 2022. Disponível em: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9986101/. Acesso em: 17 jun. 2025.

PRÉCOMA, D. B. *et al.* Atualização da Diretriz de Prevenção Cardiovascular da Sociedade Brasileira de Cardiologia – 2019. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia,** São Paulo, v. 113, n. 4, p. 787-891, out. 2019. Disponível em: https://abccardiol.org/wp-content/uploads/articles_xml/0066-782X-abc-113-04-0787/0066-782X-abc-113-04-0787.x65822.pdf. Acesso em: 6 fev. 2025.

PRICE, M. J. *et al.* Platelet Reactivity and Cardiovascular Outcomes After Percutaneous Coronary Intervention: A Time-Dependent Analysis of the Gauging Responsiveness With a VerifyNow®P2Y12 Assay: Impact on Thrombosis and Safety (GRAVITAS) Trial. **Circulation,** v. 124, n. 10, p. 1132-1137, 2011. Disponível em: https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.029165. Acesso em: 31 maio 2025.

PRICE, M. J. *et al.* Standard- vs high-dose clopidogrel based on platelet function testing after percutaneous coronary intervention: the GRAVITAS randomized trial. **JAMA,** Chicago, v. 305, n. 11, p. 1097–1105, 16 mar. 2011. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21406646/. Acesso em: 26 maio 2025.

RAO, S. V. *et al.* 2025 ACC/AHA/ACEP/NAEMSP/SCAI Guideline for the Management of Patients With Acute Coronary Syndromes: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. **Circulation,** [s. l.], v. 151, n. 13, 2025. DOI: 10.1161/CIR.0000000000001309. Disponível em:

https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0000000000001309#sec-4-4. Acesso em: 19 jun. 2025.

SCOTT, S. A. *et al.* Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guidelines for CYP2C19 Genotype and Clopidogrel Therapy: 2013 Update. **Clinical Pharmacology & Therapeutics,** v. 94, n. 3, p. 317-323, set. 2013. Disponível em: https://ascpt.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1038/clpt.2013.105. Acesso em: 10 jun. 2025.

SHARMA, R. K. *et al.* Platelet function testing to predict hyporesponsiveness to clopidogrel in patients with chest pain seen in the emergency department. **Vasc Health Risk Manag.,** v. 9, p. 187-193, 2013. Disponível em: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3646472/. Acesso em: 31 maio 2025.

SHULDINER, A. R. *et al.* Association of cytochrome P450 2C19 genotype with the antiplatelet effect and clinical efficacy of clopidogrel therapy. **JAMA,** v. 302, n. 8, p. 849-857, 26 ago. 2009. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19706858/. Acesso em: 07 nov. 2024.

SILVA, J. P. *et al.* Escolha de dupla antiagregação na doença arterial coronariana: apenas uma questão de equilíbrio entre a carga isquêmica e o risco de sangramento? **Arquivos Brasileiros de Cardiologia,** São Paulo, v. 121, n. 11, p. 1-3, nov. 2024. Disponível em: https://www.scielo.br/j/abc/a/gFrN5QxWZW8Yg37ddKyvRhp/. Acesso em: 6 fev. 2025.

TAN, M.-L. *et al.* Effect of Chronic Kidney Disease on Nonrenal Elimination Pathways: A Systematic Assessment of CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, and OATP. **Clin Pharmacol Ther,** v. 103, n. 5, p. 854-867, out. 2017. Disponível em: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5947523/. Acesso em: 17 jun. 2025.

TIMUR, A. A. *et al.* Multi-parameter assessment of platelet inhibition and its stability during aspirin and clopidogrel therapy. **Thrombosis Research,** v. 134, n. 1, p. 96–104, 2014. Disponível em: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4097303/. Acesso em: 5 jun. 2025.

UFTM. **Saiba como funcionam os atendimentos de cardiologia no HC-UFTM.** UFTM, [s.d.]. Disponível em: https://www.uftm.edu.br/ultimas-noticias/6052-saiba-como-funcionam-os-atendimentos-de-cardiologia-no-hc-uftm. Acesso em: 16 jun. 2025.

VERDOIA, M. et al. Low hemoglobin predicts high-platelet reactivity and major cardiovascular ischemic events at long-term follow-up among ACS patients receiving dual antiplatelet therapy with ticagrelor. **Catheterization and Cardiovascular Interventions,** v. 98, n. 7, p. 1309-1316, dez. 2021. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33527669/. Acesso em: 28 maio 2025.

VERDOIA, M. *et al.* Prevalence and predictors of high-on treatment platelet reactivity during prasugrel treatment in patients with acute coronary syndrome undergoing stent implantation. **Journal of Cardiology,** v. 73, n. 3, p. 198-203, mar. 2019. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0914508718303058#. Acesso em: 28 maio 2025.

WAGNER, H. *et al.* Higher body weight patients on clopidogrel maintenance therapy. **J Thromb Thrombolysis,** v. 38, n. 2, p. 127-36, 2014. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24043374/. Acesso em: 17 jun. 2025.

WANG, Z.-Y. *et al.* Pharmacokinetic drug interactions with clopidogrel: updated review and risk management in combination therapy. **Therapeutics and Clinical Risk Management,** v. 11, p. 449-467, mar. 2015. Disponível em: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4373598/. Acesso em: 17 jun. 2025.

WU, Y. *et al.* High on-clopidogrel platelet reactivity and chronic kidney disease: a meta-analysis of literature studies. **Scandinavian Cardiovascular Journal,** v. 53, n. 2, p. 55-61, abr. 2019. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30909763/. Acesso em: 28 maio 2025.

ZHANG, Yan-Jiao *et al.* Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Responses to Clopidogrel: Evidences and Perspectives. **International Journal of Environmental Research and Public Health,** v. 14, n. 3, p. 301, 16 mar. 2017. Disponível em: https://www.mdpi.com/1660-4601/14/3/301. Acesso em: 6 ago. 2025.

ANEXO A – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

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 buscará 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:

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

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.

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

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

ANEXO B - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

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 10 cc (o equivalente a duas colheres de chá). A amostra de sangue será coletada nas 48h após seu procedimento cardiovascular, sem necessidade de jejum.
- pegar uma gota do seu sangue para fazer algumas medidas sobre a coagulação do sangue, importantes em quem toma o medicamento clopidogrel.
- coletar dados do seu prontuário médico nos Hospitais das Clínicas da UFMG e da UFTM ou dos ambulatórios que fazem seu acompanhamento médico.
- que você nos autorize a contatá-lo ocasionalmente por telefone ou Whatsapp para fazer perguntas sobre sua saúde.
- que caso você aceite participar do estudo, você responda a um questionário sobre dados pessoais e de sua saúde por aproximadamente 15 minutos.

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

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 genéticas influenciam as doenças cardiovasculares e a resposta aos fármacos cardiovasculares, no contexto das suas orígenes 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.

E possível que para fazer esse estudo, seja necessário enviar uma parte do seu DNA para um laboratório no exterior, 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.
- Se você tem algumas variantes genéticas que possam influenciar a eficácia do tratamento com clopidogrel.

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

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.

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: [redacted]
Telefone: [redacted]

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 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: [redacted]
Telefone: [redacted]
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:

( ) Autorizo a guarda do material.

( ) Não autorizo a guarda do material.

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.

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

_____
Assinatura do participante

_____ _____

Assinatura do pesquisador responsável Assinatura do pesquisador assistente

Telefone de contato dos pesquisadores:

Dra. Fernanda Rodrigues Soares – [redacted]

Dr. Eduardo Tarazona Santos – [redacted]

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

Questionário

ID:

1. Nome completo:
2. Data de nascimento:
3. Código do prontuário:
4. Endereço completo:
5. Sexo:
6. Etnia autodeclarada:
7. Local de Nascimento:
8. Local de residência:
9. Uso de outros medicamentos:
10. Problemas de saúde:
11. Histórico familiar de doença cardiovascular:
12. Medicamentos em uso atualmente:
13. Há quanto tempo usa clopidogrel?
14. Grau de Escolaridade

( ) Não Alfabetizado ( ) Ensino médio incompleto

( ) Fundamental incompleto ( ) Ensino médio completo

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

( ) Fundamental completo ( ) Ensino superior incompleto

( ) Ensino superior completo

15. Renda Familiar

( ) Menor ou igual a 1 salário

( ) Maior que 5 a menor ou igual a 10 salários mínimos

( ) Maior que 1 a menor ou igual a 2 salários mínimos

( ) Maior que 10 salários mínimos

( ) Maior que 2 a menor ou igual a 5 salários mínimos

16. Tabagismo ativo? ( )Sim ( )Não

Ex-tabagista? ( )Sim ( )Não

Carga tabágica (anos/maço): _____

17. Consumo de álcool

( )Frequentemente ( )Socialmente ( )Nunca

18. Exercício Físico (Pergunta Direta)

Realiza exercício como recomendado pelas diretrizes (150min/semana - 3 x por 50min ou 5 x por 30min)?

( ) Sim ( ) Não ( ) Não sabe responder

19. Telefone:

20. E-mail:

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**

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

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:**
USO DE MEDICAMENTOS:_____ _____ _____
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:**
USO DE ANABOLIZANTES: ☐ Sim ☐ Não **Quantidade:** **Frequência:**
CONSUMO DE CAFEÍNA: ☐ Sim ☐ Não **Quantidade:**
EXERCÍCIO FÍSICO: ☐Sedentário ☐2x na semana ☐> 4 dias na semana

APÊNDICE B – FORMULÁRIO II (PRONTUÁRIO DO PACIENTE)

FORMULARIO II (PRONTUARIO DO PACIENTE)

NOME:	**ID:**
PRONTUÁRIO:	**SEXO:** ☐F ☐M
DATA DE NASCIMENTO:	**IDADE:**
PESO:	**ALTURA:**
ETNIA AUTODECLARADA: ☐ Amarela ☐ Branca ☐ Indígena ☐ Parda ☐ Preta	
PROCEDÊNCIA: ☐PS ☐UPA ☐Outro	
DATA DA INTERNAÇÃO: _____/_____/_____	
QUEIXA:_____	
DIAGNÓSTICO MÉDICO:	
ANGIOPLASTIA: ☐Eletiva ☐Urgência	
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 REPOUSO:		
PA:	**PAM:**	**FC:**
TERAPIA HOSPITALAR:		
EVOLUÇÃO NA UNIDADE CORONÁRIA:		
HIPERTENSÃO: ☐ Sim ☐ Não	**DIABETES:** ☐Tipo 1 ☐Tipo 2 ☐Não	

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 – 119mmHg ☐120 – 139mmHg ☐140 – 159mmHg ☐160 – 199mmHg ☐> 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	

APÊNDICE C - POP TESTE DE AVALIAÇÃO DA AGREGAÇÃO PLAQUETÁRIA

Universidade Federal do Triângulo Mineiro - UFTM
Laboratório de Genética Humana - LGH

POP TESTE DE AVALIAÇÃO DA AGREGAÇÃO PLAQUETÁRIA	
Número: 14 **Elaborado por:** Tiffany Borges Cabral **Data Realização:** Janeiro/2024	**Revisado por:** Tiffany Borges Cabral **Data Revisão:** Julho/2024

Materiais necessários:

1. 1 dispositivo de teste;
2. EPI's;
3. Instrumento VerifyNow ™;
4. 1 tubo de amostra.

Procedimento:

1. Recomenda-se realizar o teste Controle de Qualidade Eletrônico (EQC) uma vez ao dia para confirmar a integridade do instrumento, ao ligar o aparelho pela primeira vez, conforme POP;
2. Ligar o equipamento usando o interruptor que fica na parte traseira;
3. Aguardar a mensagem ser exibida "sistema está aquecendo";
4. Aguardar essa mensagem sumir;
5. Aguardar o equipamento aquecer por 15 minutos antes de iniciar o teste;
6. Se paramente conforme POP;
7. Clique na tecla correspondente ao teste (primeira tecla);
8. Digite a ID do paciente;
9. Aperte na primeira tecla ao lado direito;
10. A tela vai solicitar, que insira o cartucho no equipamento;
11. Abra o pacote de alumínio do cartucho;
12. Segure o cartucho no local de apoio;
13. Remova a tampa da agulha girando no sentido horário e puxando;
14. Abra a tampa do equipamento e insira o cartucho no equipamento até ouvir dois cliques;
    a. Obs.: Se o cartucho for de um lote novo, use o leitor de código de barras para ler o código de barras na embalagem do cartucho.
15. Agite o tubo que está com a amostra de sangue no mínimo 5 vezes delicadamente para misturar os reagentes antes do teste;
16. Quando a tela solicitar a inserção do tubo. Insira o tubo encaixando no poço do cartucho;
17. Quando o tubo estiver completamente encaixado, o equipamento vai emitir dois bipes sonoros;
18. Fechar a tampa de entrada do teste em 2 segundos;
    a. CUIDADO: A amostra é pressurizada em determinadas etapas do teste. Nunca remova o tubo de amostra ou o dispositivo de teste enquanto o teste estiver em andamento. Para cancelar um teste, pressione a tecla Voltar. Aguarde o aviso antes de retirar o dispositivo de teste e o tubo.
19. Aguardar de 3 a 5 minutos o equipamento processar a amostra e exibir o resultado em PRU na tela;
20. Registrar os resultados em caderno ATA e planilha Dados dos pacientes voluntários conforme POP;
21. Abra a tampa e remova o cartucho com o tubo juntos;
    a. ATENÇÃO: não separar o cartucho do teste.
22. Feche a tampa de entrada do teste;
23. Descarte o cartucho com o tubo juntos em lixo biológico conforme POP;
    a. Se for iniciar um novo teste, aperte na primeira tecla ao lado direito da tela para retornar ao menu principal;
    b. Desligar o equipamento usando o interruptor que fica na parte traseira.
24. Desparamentar conforme POP.

Referências:

https://bchcicu.org/wp-content/uploads/2018/07/0600219870002___20110920.pdf