

# Alta Atividade Plaquetária Residual em Resposta ao Ácido Acetilsalicílico na Síndrome Coronariana Aguda Sem Supra de ST: Comparação entre as Fases Aguda e Tardia

*High Residual Platelet Reactivity during Aspirin Therapy in Patients with Non-ST Segment Elevation Acute Coronary Syndrome: Comparison Between Initial and Late Phases*

Marianna Dewey Andrade Dracoulakis,<sup>1</sup> Paul Gurbel,<sup>2</sup> Marco Cattaneo,<sup>3</sup> Herlon Saraiva Martins,<sup>4</sup> José Carlos Nicolau,<sup>4</sup> Roberto Kalil Filho<sup>4</sup>

Hospital da Bahia - Instituto de Ensino e Pesquisa,<sup>1</sup> Salvador, BA – Brasil

Sinai Hospital of Baltimore - Sinai Center for Thrombosis Research,<sup>2</sup> Baltimore – EUA

Universita Degli Studi Di Milano - Unita di Medicina III,<sup>3</sup> Milão – Itália

Universidade de São Paulo - Faculdade de Medicina Hospital das Clínicas,<sup>4</sup> São Paulo, SP – Brasil

## Resumo

**Fundamento:** A alta atividade plaquetária (AAP) durante a terapia com ácido acetilsalicílico (AAS) é fator de mau prognóstico nas síndromes coronarianas agudas (SCA). A prevalência de AAP durante a SCA é maior do que a relatada na doença estável. No entanto, não está claro se esta prevalência de AAP é um fenômeno transitório ou característica dessa população de alto risco.

**Objetivo:** O objetivo principal é comparar, em uma mesma população, os efeitos do AAS sobre a função plaquetária nas fases inicial e tardia da SCA. Os objetivos secundários são: correlação entre os testes entre si e a relação entre os testes e a variação dos marcadores inflamatórios (proteína C reativa e interleucina-6).

**Métodos:** Foram estudados prospectivamente 70 pacientes com SCA sem elevação de ST (SCSST) em uso de 100 a 200 mg de AAS por dia por pelo menos 7 dias. A função plaquetária foi avaliada nas primeiras 48 horas e 3 meses após por quatro métodos: VerifyNow™ (VFN), agregometria de sangue total (AST) com ácido araquidônico (AA) e colágeno como agonistas, e analisador de função plaquetária (PFA). O nível de significância estatístico considerado foi  $< 0,05$ .

**Resultados:** A média de idade foi de  $65 \pm 9,7$  anos e 54% da população eram do sexo feminino. De acordo com os métodos mais específicos (AST com AA e VFN), a incidência de AAP foi significativamente maior na fase inicial, em relação à tardia: AST com AA 31% versus 13%,  $p = 0,015$ ; VFN 32% versus 16%,  $p = 0,049$ . Os outros métodos testados, menos específicos para o AAS, não mostraram diferenças significativas entre as fases. A correlação entre os métodos foi fraca ou moderada ( $r$  variando de 0,3 a 0,5,  $p < 0,05$ ), e não houve associações significativas entre AAP e marcadores inflamatórios.

**Conclusão:** A prevalência de AAP durante a terapia com AAS, avaliada por métodos específicos para ciclooxigenase 1 (COX-1), é maior durante a fase aguda do que na tardia da SCASST. (Arq Bras Cardiol. 2019; 113(3):357-363)

**Palavras-chave:** Síndrome Coronariana Aguda; Agregação Plaquetária; Isquemia Miocárdica; Idoso; Aspirina/uso terapêutico; Aspirina/efeitos adversos.

## Abstract

**Background:** High platelet reactivity (HPR) during therapy with acetylsalicylic acid (ASA) is a poor prognostic factor in acute coronary syndromes (ACS). The prevalence of HPR during ACS is greater than that reported in stable diseases. However, it is unclear whether this prevalence of HPR is a transient phenomenon or a characteristic of this high-risk population.

**Objective:** The main objective is to compare the effects of ASA on platelet function in the initial and late phases of ACS in a single population. Secondary objectives are: correlation between the tests between themselves and the relationship between the tests and the variation of the inflammatory markers (C-reactive protein and interleukin-6).

**Methods:** Seventy patients with non-ST segment elevation (NSTEMI) ACS in use of 100-200 mg of ASA per day for at least 7 days were prospectively studied. Platelet function was assessed in the first 48 hours and subsequently after 3 months using four methods: VerifyNow™ (VFN), whole blood platelet aggregation (WBPA) with arachidonic acid (AA) and collagen as agonists, and platelet function analyzer (PFA). The level of statistical significance considered was  $< 0.05$ .

**Results:** According to the more specific methods (WBPA with AA and VFN), the incidence of HPR was significantly higher in the early phase than in the late phase: WBPA with AA: 31% versus 13%,  $p = 0.015$ ; VFN: 32% versus 16%,  $p = 0.049$ . The other methods tested, which were less specific for ASA, did not show significant differences between phases. The correlation between the methods was weak or moderate ( $r$  ranging from 0.3 to 0.5,  $p < 0.05$ ), and there were no significant associations between HPR and inflammatory markers.

**Conclusion:** The prevalence of HPR during AAS therapy, assessed by specific methods for cyclooxygenase 1 (COX-1), is higher during the acute phase than in the late phase of NSTEMI ACS. (Arq Bras Cardiol. 2019; 113(3):357-363)

**Keywords:** Acute Coronary Syndrome; Platelet Aggregation/drug effects; Myocardial Ischemia; Aged; aspirin/therapeutic use; Aspirin/adverse effects.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Marianna Dewey Andrade Dracoulakis •

Hospital da Bahia - Instituto de Ensino e Pesquisa - Av. Professor Magalhães Neto, 1541. CEP 41810-020, Salvador, BA – Brasil

E-mail: madewey@hotmail.com, marianna.andrade@hospitaldabahia.com.br

Artigo recebido em 31/07/2018; revisado recebido em 20/07/2018; aceito em 19/12/2018

DOI: 10.5935/abc.20190146

## Introdução

O ácido acetilsalicílico (AAS) é amplamente utilizado como tratamento antiplaquetário de primeira linha para as síndromes coronarianas agudas (SCA), sendo recomendado pelas diretrizes da American Heart Association e American College of Cardiology,<sup>1</sup> European Society of Cardiology<sup>2</sup> e Sociedade Brasileira de Cardiologia<sup>3</sup> para pacientes com SCA sem supradesnível do segmento ST (SCASSST).

O AAS foi testado com eficácia comprovada em vários ensaios clínicos randomizados em todo o espectro da doença arterial coronariana, tanto aguda quanto crônica.<sup>4-7</sup> No entanto, alguns estudos têm demonstrado alta variabilidade na resposta antiplaquetária individual ao AAS em diferentes populações e cenários.<sup>8</sup> Esta variabilidade pode contribuir, pelo menos em parte, para a elevada taxa de recorrência de eventos isquêmicos em pacientes com doença arterial coronariana.<sup>9,10</sup>

A prevalência de alta atividade plaquetária (AAP) em pacientes utilizando AAS depende, entre outros fatores, do teste laboratorial e do ponto de corte utilizados, e também do cenário clínico. Nos portadores de doença arterial crônica a prevalência varia de 0 a 57% (24%, em média).<sup>10-13</sup> Mais importante tem sido descrito que os pacientes portadores de AAP têm pior evolução clínica, com maior incidência de eventos cardiovasculares graves, incluindo mortalidade.<sup>10,11,14</sup>

Nas SCA, a prevalência estimada de AAP é supostamente maior.<sup>15</sup> Estudos prévios sugerem que a carga aterosclerótica e a inflamação sistêmica podem ter influência importante na reatividade plaquetária.<sup>16,17</sup> No entanto, não está claro se esta alta prevalência de AAP é um fenômeno transitório da fase aguda ou uma característica permanente dessa população de alto risco, já que nenhum estudo de nosso conhecimento analisou a resposta ao AAS durante as fases aguda e crônica em uma mesma população. O presente estudo foi desenhado para dar uma resposta definitiva sobre essa importante questão.

## Métodos

### População do estudo

Inclusão prospectiva de 70 pacientes consecutivos admitidos no departamento de emergência (DE) de um hospital terciário de cardiologia com diagnóstico de SCASSST, com avaliação inicial na admissão (fase aguda) e subsequentemente 3 meses após a alta (fase tardia). Os pacientes foram considerados elegíveis para inclusão se  $\geq 18$  anos de idade, tivessem sido diagnosticados com angina instável ou infarto agudo do miocárdio sem supradesnível do segmento ST nas primeiras 48 horas do início do quadro clínico, e estivessem em uso de 100 mg a 200 mg de AAS por, pelo menos, 7 dias antes do evento.

Os principais critérios de exclusão eram uso de outro antiagregante plaquetário além do AAS, uso de anticoagulação oral ou parenteral, realização de intervenção coronariana percutânea (ICP) nos últimos 30 dias ou cirurgia de revascularização miocárdica nos últimos 90 dias. Outros critérios de exclusão eram hemoglobina  $< 10$  g/dL; plaquetas  $< 100.000/\text{mm}^3$  ou  $> 500.000/\text{mm}^3$ ; clearance de creatinina

$< 30$  mL/minuto; insuficiência cardíaca descompensada (Killip III ou IV); uso atual de inotrópicos ou vasopressores; e doenças hematológicas ou neoplásicas conhecidas.

### Modelo

Os pacientes foram avaliados em dois momentos diferentes: inicialmente, quando da admissão no DE, antes da administração de qualquer outro tratamento antitrombótico exceto AAS, e 3 meses após a alta hospitalar, quando também deveriam estar em uso de AAS como único antiagregante plaquetário. Em cada avaliação, os pacientes fizeram avaliação e entrevista médica e submeteram-se a coleta sanguínea 1 a 4 horas após o uso do AAS. Adesão ao tratamento com AAS era sistematicamente avaliada na entrevista médica presencial. O estudo está de acordo com a Declaração de Helsinki e foi aprovado pelo Comitê de Ética local, e os pacientes forneceram consentimento informado.

### Objetivos

O objetivo primário do estudo foi comparar a agregação plaquetária, em pacientes com SCASSST, na fase aguda (primeiras 48 horas do quadro clínico) em relação à fase tardia (3 meses após), utilizando quatro métodos diferentes de avaliação da agregação plaquetária: VerifyNow™ aspirin (VFN) (Accumetrics, Inc., San Diego, Califórnia, EUA); agregometria de sangue total (AST) usando ácido araquidônico (AA) (Sigma-Aldrich, Saint Louis, Missouri, EUA) e colágeno (Chrono-Log®; Chrono-Log Co., Havertown, Pennsylvania, EUA); analisador de função plaquetária PFA-100® com o cartucho de colágeno e epinefrina (COL/EPI) (Siemens Healthcare Diagnostics, Newark, Delaware, EUA). Os objetivos secundários foram a correlação entre os quatro testes na fase aguda e a relação entre cada um dos testes com marcadores inflamatórios (proteína C reativa e interleucina-6).

### Coleta de sangue

Todas as coletas sanguíneas foram realizadas por meio de punção venosa de veia antecubital com agulha de calibre 21, entre 10h00 e 13h00. Em até 2 horas da coleta os quatro testes eram realizados.

### Definição de AAP

Os valores de corte utilizados para definição de AAP foram: PFA-100®, tempo de fechamento (CT; do inglês, *closure time*)  $< 150$  segundos;<sup>18</sup> VFN, *aspirin reaction units* (ARU)  $\geq 550$  (de acordo com o fabricante); AST com AA,  $\Omega \geq 3$ ;<sup>19</sup> AST com colágeno,  $\Omega \geq 10$ .<sup>20</sup>

### Análise estatística

O tamanho amostral foi calculado com base no resultado médio esperado do teste de PFA-100® de 191 segundos  $\pm 100$ <sup>21</sup> durante a fase aguda e a estimativa de redução de 25 segundos desse valor na fase crônica. De acordo com o teste de McNemar, com poder de 80% e alfa de 0,05, foram necessários 70 pacientes. As variáveis contínuas foram avaliadas quanto à sua distribuição (gaussiana ou não) pelo teste de Kolmogorov-Smirnov.

As variáveis contínuas paramétricas foram apresentadas com média  $\pm$  desvio padrão, e as não paramétricas como medianas e intervalos interquartis (25-75). Os testes de Mann-Whitney (variáveis não gaussianas) ou T de Student (variáveis gaussianas) não pareado com a correção de Welch foram utilizados quando indicado. Ao comparar dois tempos diferentes, foram utilizados o teste de Wilcoxon para as variáveis não gaussianas e o T de Student pareado para amostras gaussianas. As variáveis categóricas foram apresentadas em frequências relativas e absolutas. As tabelas de distribuição de contingência foram analisadas usando o teste de qui quadrado e o teste exato de Fisher. A análise de correlação entre os testes foi feita com o coeficiente de correlação de Spearman. Valores de  $p < 0,05$  foram considerados estatisticamente significativos. O software utilizado foi o SPSS (IBM Corporation), versão 11.

## Resultados

### Características dos pacientes

As características demográficas e basais dos pacientes estão resumidas na Tabela 1. Quase metade dos pacientes relatava história prévia de diabetes. A maioria (64%) teve classificação para trombólise no infarto do miocárdio (TIMI) de risco para SCA sem supra de ST igual a 3 ou 4 na admissão. Todos os pacientes estavam em uso de AAS 100 a 200 mg como único antiagregante plaquetário nos últimos 7 dias antes da coleta dos exames, tanto na fase aguda quanto na fase tardia.

### Objetivo primário

Os testes de agregação plaquetária foram divididos em COX-1-específicos (AST com AA e VFN) e COX-1-não específicos (AST com colágeno e PFA-100®). Os testes COX-1-específicos foram associados a maior reatividade plaquetária na fase aguda, em relação à fase tardia (Figura 1). As comparações entre as fases pelos testes COX-1-não específicos não mostraram diferenças significativas (PFA = 215,9  $\pm$  83,75 segundos *versus* 200,51  $\pm$  84,63 segundos, respectivamente, nas fases aguda e tardia,  $p = 0,233$ ; AST com colágeno, 7,19  $\pm$  5,64  $\Omega$  *versus* 6,46  $\pm$  5,09  $\Omega$ ,  $p = 0,658$ ).

Quando os resultados foram categorizados de acordo com os valores de corte preestabelecidos para o diagnóstico de AAP (Tabela 2), os testes COX-1-específicos foram associados a diferenças significativas entre as fases aguda e tardia (AST com AA, 31,4% *versus* 12,8%,  $p = 0,015$ ; VFN, 32,1% *versus* 16%,  $p = 0,049$ ), enquanto os não específicos não demonstraram diferenças significativas (PFA, 34,2% *versus* 40%,  $p = 0,50$ ; AST com colágeno, 33,8% *versus* 30,8%,  $p = 0,86$ ).

### Objetivos secundários

#### Correlação entre os testes plaquetários

Na fase aguda, os métodos analisados correlacionaram-se significativamente (Tabela 3). Entretanto, a magnitude dessa correlação foi apenas moderada ( $r > 0,4$ ) entre AST com AA e AST com colágeno. A correlação entre os outros métodos foi apenas fraca ( $r > 0,2$  e  $< 0,4$ ).

Tabela 1 – Características demográficas e basais dos pacientes

Número de pacientes	70
Idade, anos (média $\pm$ DP)	64,2 $\pm$ 9,7
Sexo feminino, n (%)	38 (54,3)
<b>História médica</b>	
Diabetes melito, n (%)	34 (48,6)
Hipertensão, n (%)	61 (87,1)
Dislipidemia, n (%)	58 (82,9)
Tabagismo atual, n (%)	11 (15,7)
Obesidade, n (%)	16 (22,9)
História familiar de DAC, n (%)	28 (40)
IAM, n (%)	41 (58,6)
CRM ou ICP, n (%)	38 (54,3)
ICC, n (%)	6 (8,6)
<b>Tipo de SCA</b>	
Angina instável, n (%)	54 (77,1)
IAM SST, n (%)	16 (22,9)
<b>Escore TIMI de risco</b>	
0 a 2, n (%)	15 (21)
3 a 4, n (%)	45 (64)
$\geq 5$ , n (%)	10 (15)
<b>Medicações de uso prévio</b>	
IBP, n (%)	32 (45,7)
Betabloqueadores, n (%)	55 (78,6)
Bloqueadores de canal de cálcio, n (%)	10 (15)
IECA/BRA, n (%)	45 (64,3)
Antagonistas da aldosterona, n (%)	3 (4,3)
Exames laboratoriais	Mediana (25 <sup>o</sup> /75 <sup>o</sup> )
Hemoglobina, g/dL	13,7 (12,8/14,7)
Leucócitos $\times 1.000/\text{mm}^3$	8,0 (6,5/9,2)
Plaquetas $\times 1.000/\text{mm}^3$	220 (179/273)
Creatinina, g/dL	1,0 (0,9/1,2)

BRA: bloqueadores do receptor da angiotensina; CRM: cirurgia de revascularização miocárdica; DAC: doença arterial coronariana; IAM: infarto agudo do miocárdio; IBP: inibidores de bomba de prótons; ICC: insuficiência cardíaca congestiva; ICP: intervenção coronariana percutânea; IECA: inibidores da enzima conversora da angiotensina; SCA: síndrome coronariana aguda; SST: supradesnivel do segmento ST; TIMI: thrombolysis in myocardial infarction.

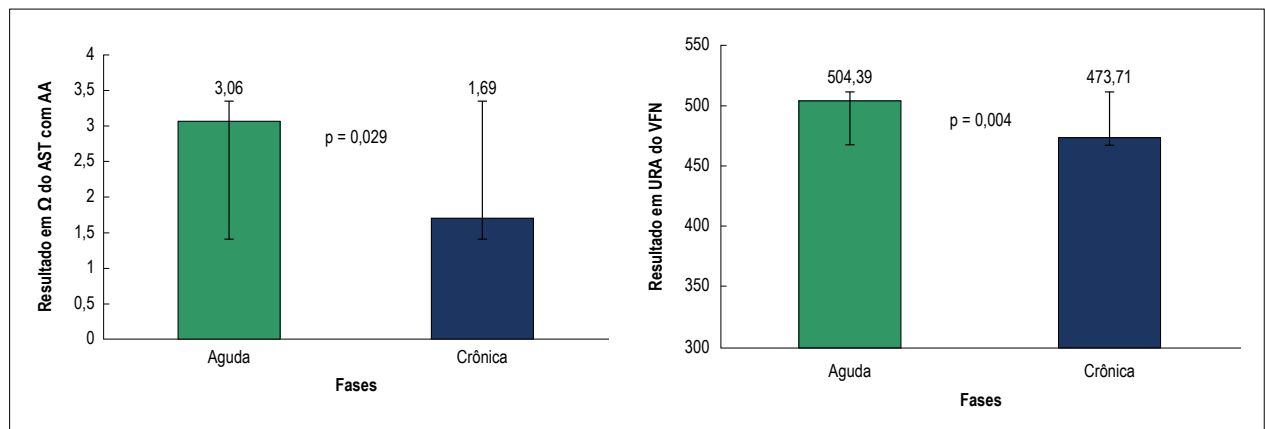
### Varição dos marcadores inflamatórios e da reatividade plaquetária entre as fases aguda e tardia

Os níveis de proteína C reativa (PCR) diferiram significativamente entre as fases aguda e tardia [mediana PCR = 2,84 mg/dL (1,54 a 8,41) *versus* 1,41 mg/dL (0,73 a 5,64),  $p = 0,006$ ], enquanto a interleucina-6 (IL-6) não diferiu entre as duas fases [mediana IL-6 = 2,1 pg/mL (2,0 a 5,68) *versus* 2,0 pg/mL (2,0 a 3,25),  $p = 0,110$ ]. Quando a variação da PCR (aguda/tardia) foi comparada com a variação dos

**Tabela 2 – Comparação de AAP por meio de diferentes testes plaquetários entre as fases aguda e tardia**

Teste	Fase Aguda	Fase Tardia	p
	AAP	AAP	
PFA	34,2%	40%	0,503
AST com AA	31,4%	12,8%	0,015
VFN	32,1%	16%	0,049
AST com Col	33,8%	30,8%	0,860

AAP: alta atividade plaquetária; AST: agregometria com sangue total; AA: ácido araquidônico; Col: colágeno; PFA: Platelet Function Analyzer (PFA-100®); VFN: VerifyNow™; p: valor de p.



**Figura 1 – Comparação dos testes COX-1-específicos (AST com AA e VFN) entre as fases aguda e tardia. AST: agregometria de sangue total; AA: ácido araquidônico; VFN: VerifyNow™; URA: unidades de reação ao ácido acetilsalicílico.**

**Tabela 3 – Correlação entre os testes plaquetários na fase aguda**

		AST com AA	AST com Col	VFN
PFA	$r_s$	-0,429*	-0,281*	-0,279*
AST com AA	$r_s$		0,498*	0,393*
AST com Col	$r_s$			0,318*

\*  $p < 0,05$ . AA: ácido araquidônico; Col: colágeno; AST: agregometria de sangue total; PFA: PFA-100®;  $r_s$ : coeficiente de correlação de Spearman; VFN: VerifyNow™.

métodos nas duas fases analisadas, uma correlação fraca, porém significativa (Figura 2), foi demonstrada entre a PCR e o VFN ( $r = 0,29$ ,  $p = 0,03$ ).

## Discussão

Nossos dados demonstram diferenças significativas quanto à resposta ao AAS durante as fases aguda e tardia da coronariopatia aguda.

Estudos prévios documentaram, de forma inequívoca, que o AAS reduz a ocorrência de eventos cardiovasculares em pacientes com DAC.<sup>4-7</sup> Mesmo com o advento dos novos agentes antiplaquetários que atuam bloqueando o receptor P2Y12, o papel do AAS permanece, sendo considerado, em todas as diretrizes, como tratamento de uso rotineiro nessa população.<sup>1-2</sup> No entanto, está bem estabelecido que existe uma variabilidade significativa na função plaquetária residual durante a terapia com AAS, especialmente no contexto da SCA, na qual a prevalência de AAP é mais

evidente.<sup>8,17</sup> O motivo dessa variabilidade não é totalmente compreendido. Uma hipótese é que a AAP esteja presente em uma subpopulação de pacientes com DAC crônica, levando a diminuição da eficácia do AAS e, como consequência, aumentando a probabilidade de desenvolver eventos cardiovasculares isquêmicos. Outra hipótese é a de que a AAP se desenvolva durante o episódio isquêmico agudo, em consequência do aumento da reatividade plaquetária pelos fenômenos que ocorrem na fase aguda (aumento da atividade inflamatória, aumento da taxa de renovação plaquetária, ativação do sistema de coagulação, entre outros).

Que seja do nosso conhecimento, este estudo foi o primeiro a testar ambas as hipóteses em uma mesma população de pacientes com SCASSST. Nossos resultados mostraram que, para a maioria dos pacientes, a AAP é lábil, com maior prevalência observada durante a fase aguda em comparação com a fase tardia. Esses resultados são consistentes com os dados relatados por Hobikoglu et al.,<sup>21</sup> que analisaram duas populações diferentes (um grupo de pacientes hospitalizados

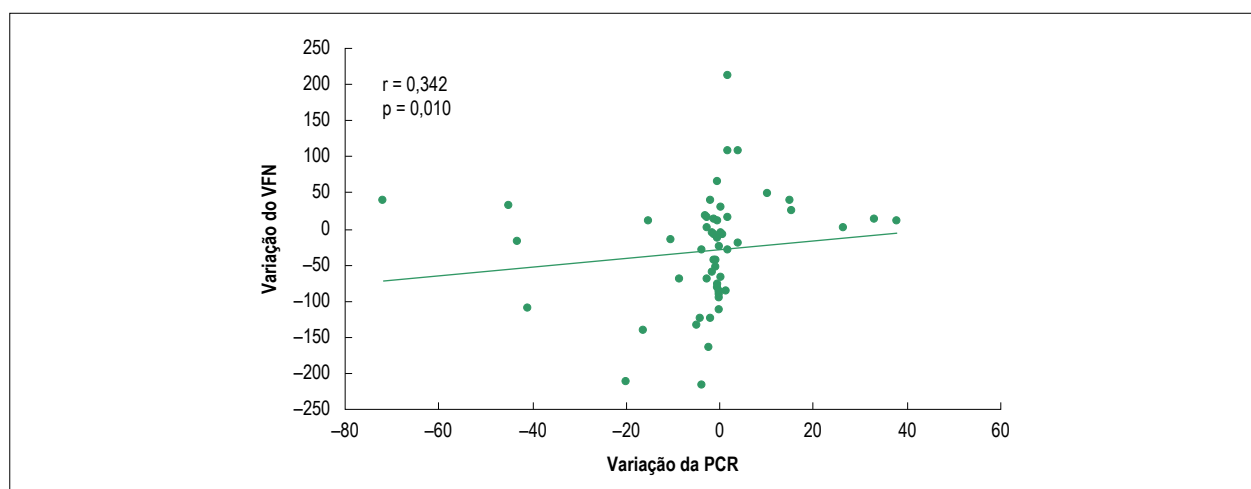


Figura 2 – Correlação entre a variação da PCR e do VFN (aguda/tardia). PCR: proteína C reativa; VFN: VerifyNow™; r: coeficiente de Spearman.

com SCA e outro grupo de pacientes com DAC crônica). As presentes demonstrações podem ter um importante impacto terapêutico, já que aproximadamente um terço dos nossos pacientes apresentou AAP durante a fase inicial da SCA, e novos regimes, incluindo modificação da dosagem e utilização de antiplaquetários mais potentes, podem ser propostos para diminuir o risco de eventos isquêmicos. Neubauer et al.,<sup>22</sup> avaliaram um esquema terapêutico de escalonamento de dose de AAS e clopidogrel em pacientes com SCA ou angina instável submetidos a ICP e considerados não respondedores pelo AST com AA e difosfato de adenosina (ADP). Os pacientes considerados não respondedores ao AAS foram tratados com doses crescentes de 100 mg a 300 mg por dia, e até 500 mg, se necessário, com melhora da resposta terapêutica.

Por outro lado, nossos dados demonstram que, apesar de haver diminuição significativa na incidência de AAP durante a fase crônica, um percentual significativo da população ainda apresenta AAP nessa fase.

A alta taxa de renovação plaquetária que ocorre em diversas situações (inclusive nas SCA) poderia ser uma das explicações para os nossos achados; porém, esse mecanismo não foi analisado no presente estudo. Conforme demonstrado em estudos prévios em pacientes diabéticos e em pós-operatório de cirurgia cardíaca,<sup>23-25</sup> o número de plaquetas imaturas circulantes aumenta em consequência ao aumento do consumo de plaquetas, levando a elevação exponencial da taxa de renovação plaquetária. Em estudo realizado por Dillinger et al.,<sup>26</sup> comparando diferentes doses de AAS duas vezes ao dia em pacientes diabéticos com DAC e pelo menos um fator de risco, o uso do fármaco duas vezes ao dia reduziu a taxa de AAP quando comparado à mesma dose administrada uma vez ao dia. No entanto, no estudo CURRENT o uso de dose dobrada de AAS não demonstrou benefícios quando comparado à dose convencional.<sup>27</sup>

Outra possibilidade seria a influência do processo inflamatório, característico da fase aguda, sobre a função plaquetária, resultando em maior ativação plaquetária e aumento da AAP em resposta ao AAS. No presente estudo, observou-se associação significativa, porém fraca, entre inflamação e reatividade plaquetária, analisadas por PCR e

VFN, respectivamente ( $r = 0,293$ ,  $p = 0,03$ ). Em população de DAC estável, Bernlochner et al.,<sup>28</sup> mostraram associação significativa, positiva e independente entre níveis de PCR e de agregação plaquetária, esses avaliados por meio de AST com ADP. Na mesma direção, Tantry et al.,<sup>29</sup> relataram correlação significativa entre marcadores inflamatórios (incluindo PCR), marcadores de hipercoagulabilidade e função plaquetária em diferentes espectros da DAC (assintomáticos, DAC estável e SCA). Entretanto, contrariamente a esses achados Ziegler et al.,<sup>30</sup> demonstraram que, em pacientes com doença arterial periférica, não houve correlação significativa entre PCR e agregação plaquetária mensurada pelo PFA-100®. Esses resultados conflitantes podem ser atribuídos, pelo menos parcialmente, a diferenças metodológicas.

Em nosso estudo, foram utilizados simultaneamente diferentes métodos de determinação da função plaquetária. A correlação entre os testes durante a fase aguda foi significativa, mas a magnitude dessas correlações foi apenas fraca ou moderada. Inesperadamente, mesmo os métodos classificados como COX-1-específicos mostraram correlação de média a baixa entre si. Esses achados são consistentes com resultados de estudos anteriores: Lordkipanidzé et al.,<sup>19</sup> estudaram 201 pacientes com DAC estável em uso aspirina<sup>19</sup> usando seis testes diferentes. A prevalência de AAP variou de 4%, quando analisado por agregometria óptica com AA, a 59,5%, quando analisado por PFA-100® (COL/EPI). Nesse estudo, como no nosso, houve correlações fracas entre os métodos de determinação da função plaquetária, incluindo os métodos específicos da COX-1. O presente estudo foi o primeiro a analisar diferentes métodos de agregação plaquetária durante as fases aguda e tardia, em uma mesma população de portadores de SCASST.

Em resumo, nossos achados podem ter importante implicação terapêutica ao demonstrar que um terço dos pacientes demonstraram AAP na fase aguda, gerando a hipótese de que novos regimes posológicos devam ser testados nessa população. Além disso, apesar do fato de haver diminuição significativa na incidência de AAP durante a fase crônica, um percentual significativo da população ainda apresenta AAP nessa fase.

### Limitações do estudo

Em primeiro lugar, nosso estudo teve um tamanho amostral relativamente pequeno, mas foi adequado para avaliar o desfecho primário. No entanto, os resultados secundários devem ser considerados como geradores de hipóteses e ser interpretados com cautela; portanto, também devem ser analisados com igual cautela. Segundo, todos os pacientes faziam uso crônico de AAS em dose de 100 mg/dia a 200 mg/dia, mas as doses individuais não foram coletadas, e podem ter influenciado os resultados obtidos.<sup>25</sup> Finalmente, em tempos recentes, o papel das plaquetas jovens (imaturas) tem sido valorizado; se tivessem sido avaliadas no presente estudo (o que não foi feito), poderiam ter acrescentado informações importantes.

### Conclusão

Em conclusão, a prevalência de AAP durante a terapia com AAS medida por métodos COX-1-específicos é maior durante a fase aguda do que na fase tardia de pacientes com SCA sem supra de ST. No entanto, a relação entre a inflamação, como indicado pela PCR e pela IL-6, e a reatividade plaquetária nessas duas fases é fraca, sugerindo que a variabilidade no estado de inflamação pode não desempenhar um papel nas mudanças temporais da reatividade plaquetária nessa população.

### Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa e Análise e interpretação dos dados: Dracoulakis MDA, Martins HS,

Nicolau JC; Obtenção de dados: Dracoulakis MDA; Análise estatística, Obtenção de financiamento e Redação do manuscrito: Dracoulakis MDA, Nicolau JC; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Dracoulakis MDA, Gurbel P, Cattaneo M, Martins HS, Nicolau JC, Kalil Filho R.

### Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

### Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado pela FAPESP.

### Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de tese de Doutorado de Marianna Deway Andrade Dracoulakis pelo Instituto do Coração - HCFMUSP.

### Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da CAPESQ - HCFMUSP sob o número de protocolo 0992/08. Todos os procedimentos envolvidos nesse estudo estão de acordo com a Declaração de Helsinki de 1975, atualizada em 2013. O consentimento informado foi obtido de todos os participantes incluídos no estudo.

### Referências

1. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, Casey DE Jr, Ganiats TG, Holmes DR Jr, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;130(25):e344-426.
2. Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016;37(3):267-315.
3. Nicolau JC, Timerman A, Marin-Neto JA, Piegas LS, Barbosa CJ, Franci A, et al. Guidelines of Sociedade Brasileira de Cardiologia for Unstable Angina and Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction (II Edition, 2007) 2013-2014 Update. *Arq Bras Cardiol*. 2014;102(3 Suppl 1):1-61.
4. Lewis HD Jr, Davis JW, Archibald DG, Steinke WE, Smitherman TC, Doherty JE, et al. Protective effects of aspirin against acute myocardial infarction and death in men with unstable angina. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med*. 1983;309(7):396-403.
5. Théroux P, Ouimet H, McCans J, Latour JG, Joly P, Lévy G, et al. Aspirin, heparin, or both to treat acute unstable angina. *N Engl J Med*. 1988;319(17):1105-11.
6. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet*. 1988;2(8607):349-60.
7. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*. 2002;324(7329):71-86.
8. Hovens MM, Snoep JD, Eikenboom JC, van der Bom JG, Mertens BJ, Huisman MV. Prevalence of persistent platelet reactivity despite use of aspirin: a systematic review. *Am Heart J*. 2007;153(2):175-81.
9. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2009;373(9678):1849-60.
10. Chen WH, Cheng X, Lee PY, Ng W, Kwok JY, Tse HF, et al. Aspirin resistance and adverse clinical events in patients with coronary artery disease. *Am J Med*. 2007;120(7):631-5.
11. Eikelboom JW, Hirsh J, Weitz JI, Johnston M, Yi Q, Yusuf S. Aspirin-resistant thromboxane biosynthesis and the risk of myocardial infarction, stroke, or cardiovascular death in patients at high risk for cardiovascular events. *Circulation*. 2002;105(14):1650-5.
12. Le Quellec S, Bordet JC, Negrier C, Dargaud Y. Comparison of current platelet functional tests for the assessment of aspirin and clopidogrel response. *Thromb Haemost*. 2016;116(4):638-50.
13. Gurbel PA, Bliden KP, DiChiara J, Newcomer J, Weng W, Neerchal NK, et al. Evaluation of dose-related effects of aspirin on platelet function: results from the Aspirin-Induced Platelet Effect (ASPECT) study. *Circulation*. 2007;115(25):3156-64.

14. Gori AM, Grifoni E, Valenti R, Ciusti B, Paniccia R, Parodi G, et al. High on-aspirin platelet reactivity predicts cardiac death in acute coronary syndrome patients undergoing PCI. *Eur J Intern Med.* 2016 May;30:49-54.
15. Hobikoglu GF, Norgaz T, Aksu H, Ozer O, Erturk M, Nurkalem Z, et al. High frequency of aspirin resistance in patients with acute coronary syndrome. *Tohoku J Exp Med.* 2005;207(1):59-64.
16. Aksu K, Donmez A, Keser G. Inflammation-induced thrombosis: mechanisms, disease associations and management. *Curr Pharm Des.* 2012;18(11):1478-93.
17. Muhlestein JB. Effect of antiplatelet therapy on inflammatory markers in atherothrombotic patients. *Thromb Haemost.* 2010;103(1):71-82.
18. Buyukasik Y, Karakus S, Goker H, Haznedaroglu IC, Ozatli D, Sayinalp N, et al. Rational use of the PFA-100 device for screening of platelet function disorders and von Willebrand disease. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2002;13(4):349-53.
19. Lordkipanidzé M, Pharand C, Schampaert E, Turgeon J, Palisaitis DA, Diodati JC. A comparison of six major platelet function tests to determine the prevalence of aspirin resistance in patients with stable coronary artery disease. *Eur Heart J.* 2007;28(14):1702-8.
20. Ivandic BT, Giannitsis E, Schlick P, Staritz P, Katus HA, Hohlfeld T. Determination of aspirin responsiveness by use of whole blood platelet aggregometry. *Clin Chem.* 2007;53(4):614-9.
21. Hobikoglu GF, Norgaz T, Aksu H, Ozer O, Erturk M, Destegul E, et al. The effect of acetylsalicylic acid resistance on prognosis of patients who have developed acute coronary syndrome during acetylsalicylic acid therapy. *Can J Cardiol.* 2007;23(3):201-6.
22. Neubauer H, Kaiser AF, Endres HG, Krüger JC, Engelhardt A, Lask S, et al. Tailored antiplatelet therapy can overcome clopidogrel and aspirin resistance – the Bochum clopidogrel and aspirin plan (BOCLA-Plan) to improve antiplatelet therapy. *BMC Med.* 2011 Jan;9:3.
23. Tschöepe D, Roesen P, Esser J, Schwippert B, Nieuwenhuis HK, Kehrel B, et al. Large platelets circulate in an activated state in diabetes mellitus. *Semin Thromb Hemost.* 1991;17(4):433-8.
24. Golański J, Chłopicki S, Golański R, Gresner P, Iwaszkiewicz A, Watala C. Resistance to aspirin in patients after coronary artery bypass grafting is transient: impact on the monitoring of aspirin antiplatelet therapy. *Ther Drug Monit.* 2005;27(4):484-90.
25. Rocca B, Santilli F, Pitocco D, Mucci L, Petrucci G, Vitacolonna E, et al. The recovery of platelet cyclooxygenase activity explains interindividual variability in responsiveness to low-dose aspirin in patients with and without diabetes. *J Thromb Haemost.* 2012;10(7):1220-30.
26. Dillinger JG, Drissa A, Sideris G, Bal dit Sollier C, Voicu S, Silberman SM, et al. Biological efficacy of twice daily aspirin in type 2 diabetic patients with coronary artery disease. *Am Heart J.* 2012;164(4):600-6.e1.
27. Mehta SR, Tanguay JF, Eikelboom JW, Jolly SS, Joyner CD, Granger CB, et al. Double-dose versus standard-dose clopidogrel and high-dose versus low-dose aspirin in individuals undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes (CURRENT-OASIS 7): a randomised factorial trial. *Lancet.* 2010; 376(9748):1233-43.
28. Bernlochner I, Steinhubl S, Braun S, Morath T, Jaitner J, Stegherr J, et al. Association between inflammatory biomarkers and platelet aggregation in patients under chronic clopidogrel treatment. *Thromb Haemost.* 2010;104(6):1193-200.
29. Tantry US, Bliden KP, Suarez TA, Kreutz RP, Dichiaro J, Gurbel PA. Hypercoagulability, platelet function, inflammation and coronary artery disease acuity: Results of the Thrombotic Risk Progression (TRIP) Study. *Platelets.* 2010;21(5):360-7.
30. Ziegler S, Alt E, Brunner M, Speiser W, Minar E. Influence of systemic inflammation on the interpretation of response to antiplatelet therapy, monitored by PFA-100. *Semin Thromb Hemost.* 2005;31(4):416-9.

