

# Desfecho Cardiovascular em Longo Prazo com Base na Capacidade de Resposta à Aspirina e ao Clopidogrel em Pacientes Jovens com Infarto do Miocárdio com Elevação do Segmento ST

*Long Term Cardiovascular Outcome Based on Aspirin and Clopidogrel Responsiveness Status in Young ST-Elevated Myocardial Infarction Patients*

Mustafa Umut Somuncu,<sup>1</sup> Ali Riza Demir,<sup>2</sup> Seda Tukenmez Karakurt,<sup>2</sup> Huseyin Karakurt,<sup>2</sup> Turgut Karabag<sup>3</sup>

Bulent Ecevit University – Faculty of Medicine -, Department of Cardiology, Zonguldak – Turkey

Istanbul Mehmet Akif Ersoy Thoracic and Cardiovascular Surgery Training and Research Hospital, Istanbul – Turkey

Istanbul University, Istanbul – Turkey

## Resumo

**Fundamento:** Um subgrupo de pacientes que recebem terapia antiplaquetária continua a apresentar eventos cardiovasculares recorrentes, possivelmente por resistência aos medicamentos. O efeito da baixa resposta à aspirina ou ao clopidogrel sobre o prognóstico foi avaliado em diferentes populações.

**Objetivo:** Investigar a prevalência de baixa resposta à terapia antiplaquetária e sua relação com eventos adversos cardiovasculares em pacientes jovens com infarto do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST (IAMCST).

**Métodos:** Em nosso estudo, incluímos 123 pacientes com IAMCST e idade inferior a 45 anos, submetidos à intervenção percutânea primária. No quinto dia após admissão hospitalar, os pacientes foram rastreados quanto à capacidade de resposta à aspirina e ao clopidogrel. Seguimos um delineamento fatorial 2x2 e os pacientes foram alocados a um dos quatro grupos formados segundo presença de resistência à aspirina e/ou ao clopidogrel. Os pacientes foram acompanhados por um período de três anos. Um valor de P inferior a 0,05 foi considerado estatisticamente significativo.

**Resultados:** Nós identificamos 48% de resistência a um ou mais agentes antiplaquetários em pacientes jovens com IAMCST. Houve maior ocorrência de MACE em pacientes com baixa resposta à terapia antiplaquetária dupla ou ao clopidogrel em comparação àqueles com resposta adequada à terapia dupla (OR: 1,875; 1,144-3,073; p < 0,001; OR: 1,198; 0,957-1,499; p = 0.036, respectivamente). Após ajuste quanto a possíveis fatores de confusão, pacientes com baixa resposta à terapia dupla apresentaram risco 3,3 vezes maior para MACE em três anos em comparação àqueles com resposta adequada a essa terapia.

**Conclusão:** Atenção deve ser dada à resistência à terapia antiplaquetária dupla quanto ao risco aumentado de eventos adversos cardiovasculares, especialmente em pacientes jovens com IAMCST. (Arq Bras Cardiol. 2019; 112(2):138-146)

**Palavras-chave:** Síndrome Coronariana Aguda; Aspirina/efeitos adversos; Agregação Plaquetária; Adulto Jovem; Infarto do Miocárdio com Supradesnível do Segmento ST; Mortalidade.

## Abstract

**Background:** A subset of patients who take antiplatelet therapy continues to have recurrent cardiovascular events which may be due to antiplatelet resistance. The effect of low response to aspirin or clopidogrel on prognosis was examined in different patient populations.

**Objective:** We aimed to investigate the prevalence of poor response to dual antiplatelet therapy and its relationship with major adverse cardiovascular events (MACE) in young patients with ST-elevation myocardial infarction (STEMI).

**Methods:** In our study, we included 123 patients under the age of 45 with STEMI who underwent primary percutaneous intervention. A screening procedure to determine both aspirin and clopidogrel responsiveness was performed on the fifth day of admission. We followed a 2x2 factorial design and patients were allocated to one of four groups, according to the presence of aspirin and/or clopidogrel resistance. Patients were followed for a three-year period. A p-value less than 0.05 was considered statistically significant.

**Results:** We identified 48% of resistance against one or more antiplatelet in young patients with STEMI. More MACE was observed in patients with poor response to dual platelet therapy or to clopidogrel compared those with adequate response to the dual therapy (OR: 1.875, 1.144-3.073, p < 0.001; OR: 1.198, 0.957-1.499, p = 0.036, respectively). After adjustment for potential confounders, we found that poor responders to dual therapy had 3.3 times increased odds for three-year MACE than those with adequate response to the dual therapy.

**Conclusion:** Attention should be paid to dual antiplatelet therapy in terms of increased risk for cardiovascular adverse events especially in young patients with STEMI. (Arq Bras Cardiol. 2019; 112(2):138-146)

**Keywords:** Acute Coronary Syndrome; Aspirin/adverse effects; Platelet Aggregation; Young Adult; ST Elevation Myocardial Infarction; Mortality.

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

Correspondência: Mustafa Umut Somuncu •

Bulent Ecevit University - Tip Fakültesi Dekanlığı İbn-i Sina Kampusu 67600, Esenkoy/Kozlu, Zonguldak - Turkey

E-mail: usomuncu@gmail.com, umutsomuncu@hotmail.com

Artigo recebido em 07/05/2018, revisado em 05/07/2018, aceito em 23/07/2018

DOI: 10.5935/abc.20180251

### Introdução

Síndrome coronária aguda (SCA) é considerada a principal causa de morte no mundo, especialmente em países ocidentais, apesar do desenvolvimento tecnológico, novos medicamentos e maior nível de conhecimento.<sup>1</sup> Observou-se que a terapia com aspirina inibe doença cardiovascular e cerebrovascular em aproximadamente um de cada quatro pacientes.<sup>2</sup> Em pacientes com doença arterial coronariana, a terapia antiplaquetária foi incluída nas diretrizes europeias como recomendação classe 1.<sup>3</sup> Eventos isquêmicos continuam a ocorrer em uma proporção significativa de pacientes em terapia antiplaquetária. Tal fato pode estar relacionado com atividade plaquetária aumentada pelo uso dessas drogas, e é conhecido como resistência aos antiplaquetários.

Evidências crescentes sugerem diferentes taxas de resistência a agentes antiplaquetários em pacientes em risco de complicações aterotrombóticas. Além disso, o efeito da resistência a agentes antiplaquetários, detectada bioquimicamente, sobre eventos adversos foi relatado em diferentes estudos.<sup>4-6</sup> Em uma metanálise com mais de 50 estudos, a associação da resistência à aspirina e ao clopidogrel com eventos cardiovasculares foi claramente demonstrada.<sup>7</sup>

Apesar da utilização de agentes antiplaquetários mais potentes, tais como ticagrelor e prasugrel, o clopidogrel ainda é usado em um número significativo de pacientes, ora por questões financeiras, ora pelo risco de sangramento. A resistência à aspirina e ao clopidogrel podem levar a sérias consequências, especialmente em pacientes mais jovens que sofreram infarto do miocárdio, devido ao uso em longo prazo. A baixa resposta à aspirina e ao clopidogrel foi investigada separadamente em diferentes grupos de pacientes, e os fatores contribuintes foram investigados em muitos estudos. Contudo, existem dados insuficientes sobre a resposta combinada à aspirina e ao clopidogrel. Além disso, em nosso conhecimento, todos os estudos avaliaram a prevalência e o efeito prognóstico da resistência a agentes antiplaquetários em pacientes jovens com infarto do miocárdio. Assim, em nosso estudo, a prevalência da resistência à aspirina e ao clopidogrel e a relação da baixa resposta à terapia antiplaquetária dupla com eventos cardiovasculares adversos importantes (MACE, *major adverse cardiovascular events*) foi avaliada em pacientes jovens com infarto agudo do miocárdio com supradesnívelamento do segmento ST (IAMCST) submetidos à intervenção coronária percutânea (ICP) primária. Assim, nosso objetivo foi medir a prevalência da resistência à terapia antiplaquetária dupla em pacientes jovens com IAMCST, e avaliar o efeito dessa baixa resposta sobre suas condições clínicas.

### Métodos

Neste estudo observacional prospectivo, 123 pacientes consecutivos (< 45 anos de idade), internados em um centro com alto volume de atendimento, com diagnóstico de IAMCST e submetidos à ICP primária, foram incluídos neste estudo. Os critérios de exclusão foram: tratamento prévio com inibidores da glicoproteína IIb/IIIa, uso de anticoagulantes ou drogas anti-inflamatórias não esteroides nos últimos dez dias, doença maligna em atividade, condições inflamatórias crônicas, diátese hemorrágica, tratamento trombolítico no

último mês, doença renal ou hepática grave e contagem de plaquetas < 100 000/mL, hematócrito < 30%, e ausência de indicação ou ICP malsucedida. Pacientes com IAMCST foram definidos como pacientes com dor torácica típica com duração de mais de 30 minutos, elevação do segmento ST  $\geq 0,2$  mV em duas ou mais derivações precordiais contíguas, ou derivações de membros adjacentes ao eletrocardiograma (ECG) padrão de 12 derivações. Todos os procedimentos de ICP primária foram realizados por cirurgiões que realizam mais de 100 ICPs ao ano em um único centro (> 3000 ICPs/ano). O número mínimo de participantes a serem incluídos para um tamanho do efeito de 0,4 e poder de 80% foi 156 (para teste t para amostras independentes e teste de Mann Whitney). Durante o acompanhamento dos participantes, 33 foram excluídos por suspeita de uso de medicamentos, sendo então incluídos 123 pacientes. O poder calculado para a amostra final foi de 70%. O tamanho da amostra foi calculado utilizando-se o programa G-Power 3.9.1.2. Inicialmente, os pacientes seriam alocados em dois grupos – pacientes com resistência aos medicamentos (n = 59) e pacientes que responderam ao tratamento (n = 64). Contudo, a fim de tornar a randomização entre os grupos mais precisa, foram formados quatro grupos de acordo com a resposta aos medicamentos usados combinados ou separadamente.

O estudo foi realizado de acordo com a Declaração de Helsinki. Os participantes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido, e o estudo foi aprovado pelo comitê de ética da nossa universidade.

### Análise dos dados dos pacientes

Foram coletados dados demográficos, história clínica, e terapias prévias dos pacientes. Os fatores de risco foram categorizados em apresentar ou não IAMCST. Eletrocardiograma de 12 derivações foi realizada logo após internação dos pacientes, e o tipo de infarto do miocárdio foi definido a partir do ECG. Dentro de 24-72 horas após a revascularização, uma ecocardiografia transtorácica (Vivid S5 probe 3 S-RS/GE Healthcare, Wauwatosa, Wisconsin, EUA) foi realizada para cálculo da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) usando o método de Simpson.<sup>8</sup> A angioplastia primária foi realizada somente para obstrução (total ou parcial) da artéria relacionada ao infarto (ARI). O sucesso da intervenção foi definido como redução da oclusão ou estenose da ARI para 30%, com fluxo TIMI3 após a intervenção coronária.

### Delineamento do estudo

Neste estudo observacional prospectivo, seguimos um delineamento fatorial 2x2 para formação de grupos segundo a presença ou ausência de resistência à aspirina e ao clopidogrel – baixa resposta à aspirina (n = 20; idade  $39,7 \pm 3,7$  anos), baixa resposta ao clopidogrel (n = 23; idade  $39,6 \pm 4,1$  anos), baixa resposta a ambas medicações (n = 16; idade  $40,5 \pm 4,1$  anos), boa resposta para ambas (n = 64; idade  $38,7 \pm 4,0$  anos). Todos os pacientes receberam terapia antiplaquetária dupla durante 1 ano após alta hospitalar. Após esse período, foi prescrita aspirina com terapia cardíaca. Os pacientes foram convocados para

controle um mês e seis meses após o procedimento depois, verificando-se a adesão ao tratamento. Pacientes que não fizeram uso de agentes antiplaquetários no período de acompanhamento foram excluídos do estudo. Ao final de três anos, os pacientes foram consultados quanto à ocorrência de eventos cardiovasculares e a relação desses eventos com a resposta a agentes antiplaquetários foi avaliada.

### Avaliação da resistência aos antiplaquetários

Todos os participantes receberam aspirina mastigável de 300mg ou 100mg (de acordo com uso prévio) e clopidogrel antes da angiografia coronária. Após decidir-se pela intervenção coronariana, administrou-se heparina (100 UI/kg) aos pacientes. Após a angioplastia, todos os pacientes foram internados na unidade coronariana, em que a terapia antitrombótica foi administrada a uma dose diária de 100 mg de aspirina, 75 mg de clopidogrel e administração subcutânea de enoxaparina. O momento de se realizar testes de agregação plaquetária para identificar baixa resposta também é importante. Assim, realizou-se um rastreamento para determinar a capacidade de resposta à aspirina e ao clopidogrel no quinto dia da internação para facilitar o estado estacionário das medicações e se assegurar que o teste de agregação plaquetária fosse realizado quando se atingisse a máxima inibição. A agregação plaquetária no sangue total foi realizada por um agregômetro de plaquetas, um analisador Multiplate® da função plaquetária que opera sobre a superfície de plaquetas ativadas para ativar receptores que permitem sua ligação a superfícies artificiais (Multiplate®; Dynabarte GmbH, Munich, Germany). A agregação plaquetária foi quantificada como área sob a curva, grau de agregação, e velocidade de agregação. Resultados da agregação plaquetária foram expressos como unidade de agregação (UA) x minuto, e valores acima de 500 UA x minutos foram definidos como resistência a agentes antiplaquetários (usados combinados ou separadamente).<sup>9</sup>

### Seguimento

Os dados dos pacientes durante o acompanhamento foram obtidos dos registros do hospital ou por entrevista (pessoalmente ou por contato telefônico) de pacientes, familiares ou médicos. Desfechos clínicos primários foram mortalidade cardiovascular, revascularização do vaso alvo (RVA), reinfarto do miocárdio não fatal, insuficiência cardíaca avançada e acidente vascular cerebral. Desfechos clínicos secundários foram mortalidade cardiovascular, RVA, reinfarto não fatal, acidente vascular cerebral e insuficiência cardíaca avançada, considerados um a um.

### Análise estatística

A análise estatística foi realizada utilizando o programa SPSS para Windows, versão 18.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, EUA). Métodos visuais (histogramas, gráficos de probabilidade) e métodos analíticos (teste de Kolmogorov-Smirnov, teste de Shapiro-Wilk) foram usados para avaliar a distribuição normal das variáveis. Análises descritivas foram apresentadas como média e desvios padrões para variáveis com distribuição normal, e como mediana e intervalo interquartil para variáveis sem distribuição normal. As variáveis categóricas foram expressas

como números e porcentagens. Comparações entre os grupos foram realizadas pelo teste t de *Student* não pareado ou análise de variância simples (*one-way ANOVA*) para variáveis contínuas com distribuição normal, e teste de Kruskal-Wallis ou Mann-Whitney para variáveis contínuas sem distribuição normal. Teste de Tukey e teste T2 de Tamhane foram usados com base no pressuposto de igual variância nas comparações binárias entre grupos com distribuição normal e mais de duas variáveis independentes. O teste U de Mann-Whitney foi usado para comparação binária de múltiplos grupos sem distribuição normal. Correção de Bonferroni foi usada para ajustar às comparações múltiplas. Dados categóricos foram comparados pelo teste do qui-quadrado. Dada a diferença estatística no modelo total, o teste do qui-quadrado foi aplicado em grupos binários para comparação dos resultados relacionados aos MACEs no período de três anos. A curva de sobrevida acumulada para mortalidade cardíaca em 3 anos foi construída pelo método de Kaplan-Meier, com diferenças avaliadas pelos testes de *log-rank*. Análise de regressão multivariada de Cox foi realizada pelo método *backward stepwise*, incluindo as variáveis com  $p < 0,01$  na análise univariada, para identificar preditores independentes de MACE em três anos. Um valor de  $p$  inferior a 0,05 foi considerado estatisticamente significativo.

### Resultados

Entre os 123 pacientes incluídos no estudo, a prevalência de pacientes com baixa resposta à aspirina foi de 16,2%, ao clopidogrel 18,6%, a à terapia dupla 13,0%. Em outras palavras, foi detectada uma prevalência de 47,8% de resistência a um ou mais agentes antiplaquetários em pacientes jovens com infarto do miocárdio. Entre as características basais dos pacientes, houve diferença na porcentagem de pacientes com hiperlipidemia, presença de história familiar, contagem de plaquetas e agregação plaquetária entre os grupos. Nenhuma outra diferença foi detectada (Tabela 1).

Aos três anos de acompanhamento, a diferença no desfecho primário (composto por mortalidade cardiovascular, reinfarto não fatal, RVA, insuficiência cardíaca avançada e acidente vascular cerebral) foi estatisticamente significativa entre os grupos ( $p < 0.001$ ). Quando analisamos desfechos secundários, a mortalidade cardíaca e o RVA foram estatisticamente mais altos no grupo de pacientes com baixa resposta à terapia dupla ( $p = 0,002$ ;  $p = 0,010$ , respectivamente) (Tabela 2). Maior ocorrência de MACE foi observada no grupo de pacientes com baixa resposta à terapia dupla e ao clopidogrel em comparação aos pacientes com resposta adequada à terapia dupla (OR:1,875; 1.144-3.073;  $p < 0,001$ ; OR: 1,198; 0,957-1,499;  $p = 0,036$ , respectivamente) (Figura 1).

Na análise de regressão logística, história familiar, FEVE e tempo de agregação plaquetária com clopidogrel foram identificados como preditores independentes para MACE em três anos. Além disso, observamos que pacientes com baixa resposta à terapia dupla apresentaram uma chance 3,3 vezes maior para sofrer MACE em três anos em comparação ao grupo de pacientes com resposta adequada à terapia dupla, independente da história familiar e FEVE (Tabela 3). Ainda, o gráfico de sobrevida (método de Kaplan-Meier) para mortalidade cardiovascular em três anos dos grupos está apresentado na Figura 2.

**Tabela 1 – Características basais da população do estudo, média ± desvio padrão /mediana e intervalo interquartil ou número (%)<sup>π</sup>**

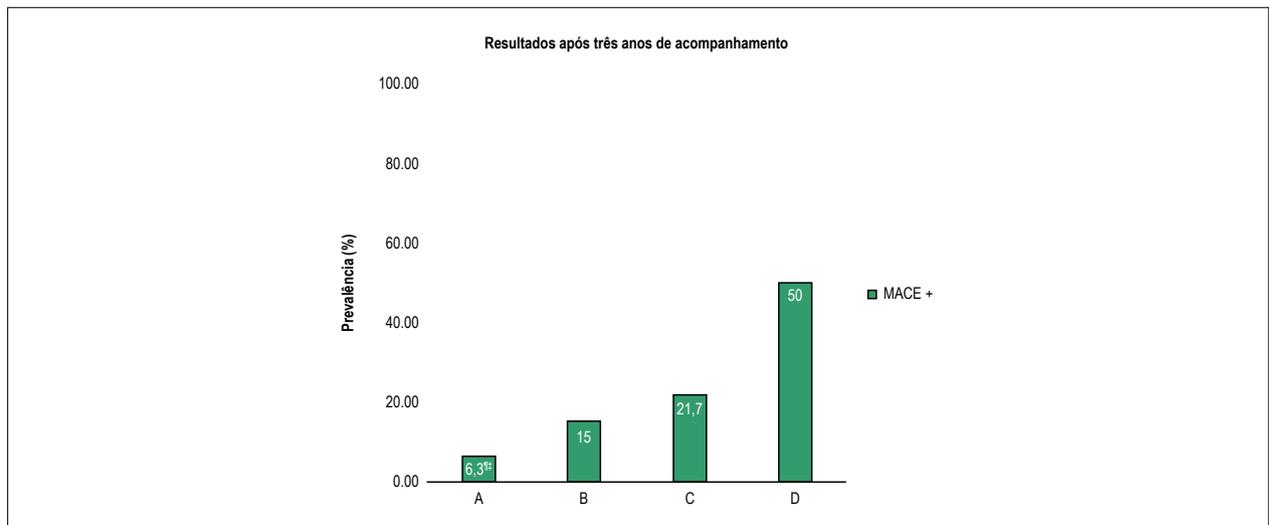
	Resposta adequada à terapia dupla (n = 64)	Baixa resposta à aspirina (n = 20)	Baixa resposta ao clopidogrel (n = 23)	Baixa resposta à terapia antiplaquetária dupla (n = 16)	p
Idade, anos <sup>β</sup>	38,7 ± 4,0	39,7 ± 3,7	39,6 ± 4,1	40,5 ± 4,7	0,372
Homens, n (%)	59 (92,2)	18 (90,0)	20 (87)	16 (100,0)	0,520
IMC, kg/m <sup>2</sup>	29,9 ± 4,6	28,6 ± 3,1	29,8 ± 4,2	29,3 ± 4,0	0,668
Hiperlipidemia, n (%)	19 (29,7)	9 (45)	14 (60,9)	10 (62,5)	0,017
Hipertensão, n (%)	23 (35,9)	6 (30)	6 (26,1)	6 (37,5)	0,810
Diabetes mellitus, n (%)	7 (10,9)	3 (15)	3 (13)	1 (6,3)	0,861
Tabagismo, n (%)	46 (71,9)	13 (65,0)	17 (73,9)	11 (68,8)	0,919
História familiar, n (%)	4 (6,3)	4 (20)	6 (26,1)	6 (37,5)	0,008
Colesterol total, mg/dL <sup>β</sup>	185,8 ± 48,7	188,4 ± 40,0	200,5 ± 48,7	208,7 ± 42,3	0,277
HDL, mg/dL <sup>β</sup>	37,0 ± 11,8	36,4 ± 9,4	38,6 ± 7,9	34,3 ± 7,9	0,652
LDL, mg/dL <sup>β</sup>	122,2 ± 34,1	126,0 ± 31,9	142,6 ± 42,1	137,3 ± 37,6	0,104
Triglicérides, mg/dL <sup>‡</sup>	121,5(69,7-202,2)	111,5(83,0-207,2)	101,0(62,0-194,0)	174,0(142,0-264,0)	0,060
Creatinina, mg/dL <sup>‡</sup>	0,80(0,80-0,90)	0,80(0,70-0,90)	0,80(0,80-1,00)	0,90(0,80-0,97)	0,417
Hematócrito, % <sup>β</sup>	43,0 ± 4,0	44,8 ± 4,8	42,3 ± 5,2	44,3 ± 2,6	0,202
Plaquetas, 10 <sup>3</sup> μL <sup>* β</sup>	256,5 ± 45,5	309,4 ± 71,2	300,2 ± 81,1	300,3 ± 77,5	0,001
FEVE, % <sup>‡</sup>	50,0(45,0-56,5)	50,0(42,7-55,0)	55,0(50,0-60,0)	51,5(41,2-58,7)	0,244
<b>Artéria culpada, %</b>					<b>0,449</b>
ADAE	33 (51,6)	11 (57,9)	11 (47,8)	9 (56,3)	
CX	9 (14,1)	6 (31,6)	5 (21,7)	3 (18,8)	
ACD	22 (34,4)	2 (10,5)	7 (30,4)	4 (25,0)	
Escore Syntax	17,6 ± 9,0	19,4 ± 10,7	17,6 ± 7,4	16,3 ± 7,3	0,766
Tempo de agregação para aspirina (UA x min) <sup>‡ β</sup>	277,0 ± 98,9	789,1 ± 203,0	300,7 ± 133,7	738,0 ± 191,2	< 0,001
Tempo de agregação para clopidogrel (UA x min) <sup>‡*</sup>	288,5 ± 234,0-376,0)	347,0(280,2-407,2)	608,0(523,0-728,0)	685,0(607,2-766,0)	< 0,001

IMC: índice de massa corporal; HDL: lipoproteína de alta densidade; LDL: lipoproteína de baixa densidade; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; ADAE: artéria descendente anterior esquerda; CX: artéria circunflexa; ACD: artéria coronária direita; UA: unidade de agregação; min: minute. <sup>\*</sup>p < 0,05 para resposta adequada à terapia antiplaquetária dupla vs. outros grupos; <sup>†</sup>p < 0,05 para baixa resposta à aspirina vs. resposta adequada à aspirina; <sup>‡</sup>p < 0,05 para baixa resposta ao clopidogrel vs. resposta adequada ao clopidogrel; <sup>§</sup> teste de Kruskal-Wallis foi usado para múltiplas variáveis independentes sem distribuição normal, a o teste de Mann-Whitney usado para comparações binárias; <sup>π</sup> dados categóricos comparados pelo teste do qui-quadrado. B One-way ANOVA foi usado para variáveis independentes com distribuição normal, com análises post-hoc pelos testes de T2 de Tamhane ou teste de Tukey.

**Tabela 2 – Desfechos da população do estudo em três anos, n (%)<sup>†</sup>**

Variável	Resposta adequada à terapia antiplaquetária dupla (n = 64)	Baixa resposta à aspirina (n = 20)	Baixa resposta ao clopidogrel (n = 23)	Baixa resposta à terapia antiplaquetária dupla (n = 16)	p
Desfechos primários*	4 (6,3)	3 (15,0)	5 (21,7)	8 (50,0)	< 0,001
<b>Desfechos secundários<sup>†</sup></b>					
Mortalidade cardíaca	0 (0)	1 (5,0)	0 (0)	3 (18,8)	0,002
IM não fatal	1 (1,6)	1 (5,0)	2 (8,7)	2 (12,5)	0,283
RVA	0 (0)	1 (5,0)	3 (13,0)	3 (18,8)	0,010
AVC	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	---
Insuficiência cardíaca avançada	3 (4,7)	1 (5,0)	2 (8,7)	2 (12,5)	0,671

AVC: acidente vascular cerebral; RVA: revascularização de vaso alvo; IM: infarto do miocárdio; \* Desfechos primários foram compostos de mortalidade cardiovascular, reinfarco não fatal, revascularização de vaso alvo, insuficiência cardíaca avançada, acidente vascular cerebral; <sup>†</sup> Desfechos secundários foram mortalidade cardiovascular, reinfarco não fatal, revascularização de vaso alvo, insuficiência cardíaca avançada, acidente vascular cerebral separadamente; <sup>‡</sup> todos os dados na tabela foram comparados pelo teste do qui-quadrado e expressos em porcentagens.

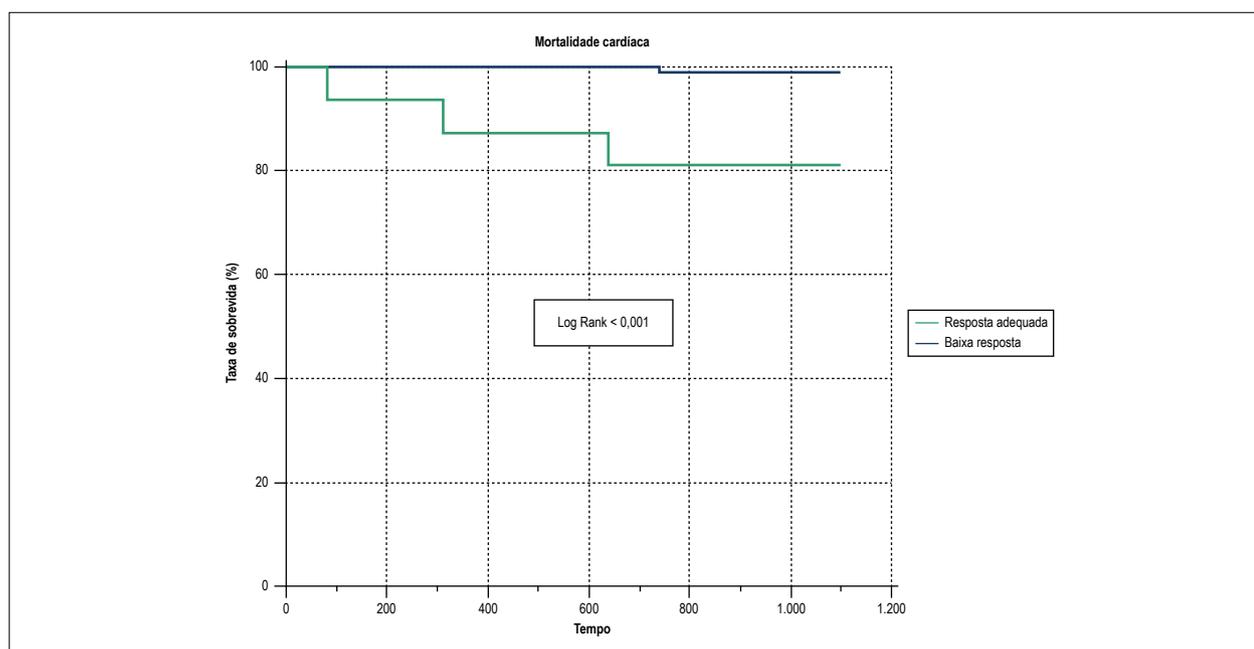


**Figura 1** – Gráfico de barra mostrando a prevalência de eventos cardiovasculares adversos importantes (MACE) nos quatro grupos com base na resposta à aspirina e ao clopidogrel. (A) Pacientes com resposta adequada à terapia antiplaquetária dupla; (B) pacientes com baixa resposta à aspirina; (C) pacientes com baixa resposta ao clopidogrel; (D) pacientes com baixa resposta à terapia antiplaquetária dupla. MACE: eventos cardiovasculares adversos importantes. ¶ em comparação a pacientes com baixa resposta à terapia antiplaquetária dupla (OR:1,875 1,144-3,073;  $p < 0,001$ ); ‡ em comparação a pacientes com baixa resposta ao clopidogrel (OR: 1,198; 0,957-1,499;  $p = 0,036$ ).

**Tabela 3** – Regressão logística multivariada para potenciais preditores de MACE em três anos de acompanhamento

	Análise univariada		Análise multivariada	
	OR (IC 95%)	p valor	OR (IC 95%)	p valor
<b>Primeiro modelo<sup>†</sup></b>				
Idade, anos	1,079 (0,951- 1,225)	0,239		
Sexo masculino	2,420 (0,569-10,292)	0,231		
História familiar	5,056 (1,720-14,861)	0,003	5,972 (1,449-24,615)	0,013
Hiperlipidemia	1,142 (0,435-2,994)	0,788		
Diabetes mellitus	3,481 (1,026-11,810)	0,045	5,194 (0,884-30,540)	0,068
Hipertensão	2,323 (0,878-6,142)	0,089	3,271 (0,823-12,998)	0,092
Artéria culpada*	4,583 (1,434-14,650)	0,010	2,959 (0,604–14,498)	0,181
FEVE, %	0,878 (0,823-0,938)	< 0,001	0,832 (0,761-0,909)	< 0,001
Creatinina, mg/dl	0,828 (0,051-13,450)	0,894		
Tempo agregação (aspirina) (UA x min)	1,002 (1,000-1,003)	0,078	1,000 (0,998-1,003)	0,838
Tempo agregação clopidogrel (UA x min)	1,002 (1,000-1,004)	0,041	1,003 (1,000-1,006)	0,022
<b>Segundo modelo<sup>†</sup></b>				
Resposta adequada <sup>‡</sup>		Ref,	Ref,	Ref,
Baixa resposta à aspirina <sup>‡</sup>		0,230	2,075 (0,503-8,549)	0,312
Baixa resposta ao clopidogrel <sup>‡</sup>		0,048	4,056 (0,618 -25,612)	0,065
Baixa resposta à terapia dupla <sup>‡</sup>		< 0,001	3,334 (0,484-22,954)	0,002

IC: intervalo de confiança; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; min: minuto; MACE: eventos cardiovasculares adversos importantes; UA: unidade de agregação; OR: odds ratio; \*Artéria culpada foi dividida em artéria descendente anterior esquerda (ADAE) e não-ADAE (artéria circunflexa e artéria coronária direita); <sup>‡</sup> Esses grupos foram incluídos no segundo modelo em vez do tempo de agregação com aspirina e clopidogrel; <sup>¶</sup> Nagelkerke R2 do primeiro modelo foi 49,2; <sup>†</sup> Nagelkerke R2 do segundo modelo foi 59,4%.



**Figura 2** – Análise de Kaplan-Meier mostrando taxa de mortalidade de três anos de acordo com resposta a agentes antiplaquetários. Os pacientes com resposta adequada à aspirina e/ou clopidogrel foram considerados como “resposta adequada”. Pacientes com resistência tanto à aspirina como ao clopidogrel foram analisados como “baixa resposta”.

## Discussão

Os achados do presente estudo podem ser assim resumidos: (a) entre pacientes com IAMCST e idade inferior a 45 anos, submetidos à ICP, 47,8% apresentam uma baixa resposta à aspirina e/ou clopidogrel; (b) pacientes com baixa resposta à terapia dupla apresentaram ocorrência significativamente maior de MACE aos três anos de acompanhamento em comparação aos pacientes que responderam à terapia dupla. A análise de desfecho secundário mostrou uma diferença significativa em mortalidade cardíaca e RVA entre os grupos; (c) após ajuste para potenciais fatores de confusão, observou-se que apresentar baixa resposta à terapia dupla foi um preditor independente de MACE. Ainda, o gráfico de Kaplan-Meier de sobrevivência em três anos mostrou prognóstico ruim em pacientes com baixa resposta à terapia dupla (log-rank < 0,001).

A resistência aos agentes antiplaquetários é um fenômeno multifatorial estudado em muitas populações, por diferentes métodos. Assim, a presença de resultados variados na literatura dificulta a comparação de nossos resultados com os apresentados em outros estudos. Contudo, a ausência de estudos em jovens com IAMCST e de resultados em longo prazo da resistência à terapia dupla torna este estudo único e valioso.

Não existe uma maneira isolada de se iniciar eventos trombóticos, de modo que a inibição de um único caminho não previne todas as complicações trombóticas. Além disso, em alguns pacientes, a sensibilidade da aspirina e do clopidogrel é baixa, resultando em complicações clínicas. Portanto, vários estudos foram conduzidos para determinar as implicações clínicas de se apresentar baixa resposta à aspirina e/ou ao clopidogrel. Em uma meta-análise com 1813 pacientes e 12 estudos avaliando o efeito da resistência à aspirina sobre o prognóstico, a média de resistência bioquímica à aspirina foi de

27% e o *odds ratio* para MACE foi 3,8 (intervalo de confiança, IC 95% 2,3-6,1) em pacientes com resistência à aspirina.<sup>4</sup> Em outra meta-análise com 2930 pacientes, a resistência à aspirina foi detectada em 28% desses pacientes, eventos cardiovasculares em 41% (OR 3,85, IC 95% 3,08-4,80), mortalidade em 5,7% (OR 5,99; IC 95%: 2,28-15,72), e síndrome coronária aguda em 39,4% (OR 4,06, IC 95% 2,96-5,56).<sup>5</sup> Em outro estudo com pacientes com doença arterial periférica e sintomáticos, a resistência à aspirina foi identificada como preditor independente de eventos cardiovasculares adversos, com razão de chance (*hazard ratio*) de 2,48.<sup>10</sup> Em pacientes com infarto agudo do miocárdio sem supradesnívelamento do ST (IAMSSTE), pacientes resistentes à aspirina apresentaram risco significativamente maior para morte cardiovascular, com *hazard ratio* de 2,6 (IC 95% 1,6-4,3) que aqueles sensíveis à aspirina (23,1% vs. 9,6%).<sup>11</sup> Apesar de todos esses estudos terem demonstrado uma associação da resistência à aspirina com eventos cardiovasculares, em nosso estudo, o aumento em MACE em pacientes com baixa resposta à aspirina não foi estatisticamente significativo (15% vs. 6%,  $O = 0,217$ ). Primeiramente, a falta de significância estatística pode ter sido causada pelo menor tamanho de nossa amostra. Segundo, esses estudos foram realizados em diferentes grupos de pacientes, usando diferentes métodos. Além disso, nesses estudos citados, não houve análise por subgrupos levando em consideração os pacientes mais jovens. Podemos especular que a resistência à aspirina nesse grupo de pacientes parece não afetar a ocorrência de eventos cardiovasculares devido a diferentes mecanismos fisiopatológicos. No entanto, observamos uma contribuição sinérgica da capacidade de resposta ao clopidogrel ao aumento de eventos cardiovasculares. Estudos maiores são necessários para esclarecer esse dado conflitante.

Quando estudos sobre a resposta ao clopidogrel são revisados, observa-se que a resistência ao clopidogrel é clinicamente expressa em diferentes grupos de pacientes. Em uma meta-análise investigando a capacidade de diferentes testes de função plaquetária em identificar, com confiança, pacientes em risco de desenvolver eventos cardiovasculares secundários, Wisman et al.<sup>7</sup> avaliaram a reatividade plaquetária aumentada à aspirina e ao clopidogrel em 55 estudos com um total de 22.441 pacientes e em 59 estudos com 34776 pacientes, respectivamente. A taxa de reatividade plaquetária aumentada à aspirina foi de 22,2%, o que esteve associada com um risco aumentado para eventos cardiovasculares [risco relativo (RR) 2,09; IC 95% 1,77-2,47]. Os autores relataram reatividade plaquetária aumentada ao clopidogrel em 40,4% dos pacientes, o que esteve associado com risco aumentado para eventos cardiovasculares (RR 2,80; IC 95% 2,40-3,27). Ainda, dez estudos identificaram risco aumentado para eventos cardiovasculares em pacientes com elevada reatividade plaquetária à terapia dupla (RR 2,77; IC 95% 1,87-4,12). Em nosso estudo, apesar de os pacientes com resistência somente à aspirina ou ao clopidogrel apresentarem mais eventos cardiovasculares, esse dado não alcançou significância estatística.

Por outro lado, similar à meta-análise, baixa resposta à terapia antiplaquetária dupla foi um preditor independente de MACE (RR 3,33; IC 95% 0,484-22,954). Ainda, de acordo com essa meta-análise,<sup>7</sup> o método Multplate®, o mesmo utilizado em nosso estudo, é um dos mais confiáveis para identificar eventos cardiovasculares.

O efeito da resistência aos agentes antiplaquetários sobre trombose de *stent* foi avaliado como desfecho clínico em alguns estudos. Slottow et al.<sup>12</sup> compararam 26 pacientes internados com trombose de *stent*, em terapia antiplaquetária dupla com terapia dupla com um grupo controle para determinar a relação entre trombose de *stent* e resistência a agentes antiplaquetários.<sup>12</sup> Nesse estudo, reação à aspirina e ao clopidogrel foi significativamente maior em paciente com trombose precoce de *stent* farmacológico. Dois outros estudos em que se avaliou a resistência ao clopidogrel apresentaram resultados similares, a trombose de *stent* foi mais frequente após seis meses de acompanhamento.<sup>13,14</sup> Em outro estudo em que se comparou a resposta ao clopidogrel com fenotipagem e genotipagem, pacientes com baixa resposta ao clopidogrel, identificada por agregometria de múltiplos eletrodos (MEA), apresentaram maior risco de desenvolverem MACE ou trombose de *stent* que aqueles com resposta adequada ao medicamento (12,5% vs. 0,3%,  $p < 0,001$ , e 18,5% vs. 11,3%,  $p = 0,022$ , respectivamente).<sup>15</sup> Apesar de não termos avaliado nenhum parâmetro de trombose, a frequência de mortalidade e RVA foi significativamente maior em pacientes com baixa resposta à terapia dupla que naqueles que responderam à terapia.

Na literatura, identificamos somente um estudo com delineamento similar ao nosso estudo quanto aos grupos dos pacientes, isto é, considerando a resposta (presença ou baixa resposta) à terapia antiplaquetária dupla. Campo et al.<sup>16</sup> avaliaram o status de resposta à aspirina e ao clopidogrel em 1.277 pacientes após ICP.<sup>16</sup> Nesse estudo, os autores observaram que, após um ano de acompanhamento, a baixa

resposta ao clopidogrel é um preditor independente de infarto do miocárdio e eventos cardiovasculares, ao passo que uma baixa resposta à aspirina não foi preditora de pior desfecho. Uma diferença nesse estudo foi o fato de que a resposta à aspirina e a resposta ao clopidogrel de 207 pacientes foram avaliadas em conjunto em subgrupos, e 25 pacientes foram identificados como pacientes com baixa resposta à terapia dupla. Nessa análise por subgrupos, o desfecho composto (mortalidade global, infarto do miocárdio, e acidente vascular cerebral) em um ano foi maior no grupo de pacientes que responderam em comparação aos com baixa resposta à terapia antiplaquetária dupla. Tal fato deveu-se, principalmente, à alta taxa de infarto do miocárdio (20% vs. 8,6%;  $p = 0,007$ ). Poderiam ser esperadas menores taxas de mortalidade em nosso estudo, devido ao fato de os pacientes serem mais jovens; contudo, nosso período de acompanhamento foi mais longo que no estudo de Campo et al.<sup>16</sup> o que pode ter compensado tal fato. Como resultado, similar a esse estudo, encontramos uma diferença significativa em mortalidade cardíaca entre pacientes com resposta adequada e com baixa resposta (18,8% vs. 5,0%,  $p = 0,002$ ).

Ainda, há estudos demonstrando que testes de função plaquetária não têm importância prognóstica, diferente ao que nós apresentamos no presente estudo. Reny et al.<sup>17</sup> detectaram que nem testes específicos da resposta aos medicamentos antiplaquetários, tampouco aqueles baseados na agregação plaquetária em resposta a esses compostos, agregam algum valor preditivo à recorrência de eventos isquêmicos em pacientes com doença cardiovascular estável.<sup>17</sup> Contudo, nesse estudo, pacientes que tiveram eventos isquêmicos em menos de um mês antes do estudo foram excluídos. Conseqüentemente, uma baixa resposta à terapia antiplaquetária pode ser menos crítica em pacientes estáveis com doença cardiovascular, conforme relatado em estudos anteriores.<sup>18-20</sup> Pode-se presumir que testes de função plaquetária possam ter maior impacto sobre desfechos clínicos em nossos pacientes ao considerar que a ativação plaquetária está relacionada a processos inflamatórios, e que a inflamação é um dos fatores mais importantes em síndromes coronárias agudas, especialmente em pacientes com IAMCST.

Este estudo reforça a ideia de que doses padronizadas de manutenção de drogas antiplaquetárias não preveniriam MACE em alguns pacientes. Seria possível superar a resistência plaquetária aumentando a dose do medicamento em nosso grupo? Alguns ensaios mostraram que o aumento da dose de aspirina reduz taxas de resistência à aspirina, mas esse efeito é ausente em 5-10% dos pacientes. Além disso, hemorragia gastrointestinal e outros efeitos colaterais podem aumentar quando a dose de aspirina é aumentada nesses pacientes. Ainda, altas doses de aspirina podem reduzir a produção de prostaciclina, um importante vasodilatador endógeno e agente antiplaquetário, inibindo a enzima cicloxigenase 2. Ainda, em nosso estudo, pacientes com resistência somente à aspirina não apresentaram diferença estatisticamente diferente em termos de MACE em comparação a pacientes com resposta à terapia dupla, enquanto que pacientes com resistência somente ao clopidogrel mostraram diferença significativa. Geisler et al.<sup>21</sup> mostraram que a resposta ao clopidogrel pode ser reduzida após síndrome coronariana

aguda. Isso sugere que elevada atividade plaquetária após a síndrome coronariana aguda pode estar presente, e que a dose padrão de clopidogrel pode não ser suficiente para inibir atividade plaquetária. Paralelamente, mostrou-se que a adição de uma dose de 600 mg de clopidogrel em pacientes já tratados cronicamente com a medicação leva à maior inibição da agregação plaquetária induzida por ADP.<sup>22</sup> Tal informação pode ser refletida na prática clínica, principalmente em algumas situações de risco. Assim, em caso de resposta inadequada ao clopidogrel, o escalonamento de dose ou o uso de inibidores mais potentes (ticagrelor, prasugrel) pode ser considerado. Por essas razões, se altas doses de aspirina ou de clopidogrel beneficiam pacientes jovens com infarto do miocárdio ainda precisa ser investigado.

Nosso estudo tem algumas limitações. Primeiramente, este estudo foi conduzido em um único centro, o que pode ter ocasionado viés de seleção. Além disso, uma vez que nós estudamos uma população específica, o número de pacientes participantes em nosso estudo foi relativamente pequeno, o que pode ter contribuído para a ausência de diferença estatisticamente significativa entre alguns grupos. Ainda, a sensibilidade a agentes antiplaquetários foi medida somente uma vez, e alguns pesquisadores sugerem que essa medida seja realizada mais de uma vez. Ainda, ao considerar a heterogeneidade dos resultados de diferentes estudos, o uso de um único método laboratorial constitui uma importante limitação do estudo. No entanto, o teste múltiplo de função plaquetária (Multiplate®) reduz o risco de erros laboratoriais, por ser mais rápido, causar menos problemas, e não necessitar de preparo específico em comparação à agregometria óptica convencional. Terceiro, devido ao delineamento do estudo, resultados do teste de sensibilidade plaquetária não podem ser generalizados para grupos de diferentes faixas etárias e outras formas de doença arterial coronariana. Quarto, o clopidogrel foi usado como o segundo agente antiplaquetário para IAMCST, uma vez que o uso de outros inibidores de P2Y12 não tinha sido incluído nas diretrizes para o manejo de IAMCST durante o período do estudo. Finalmente, os níveis séricos de aspirina e de clopidogrel não foram medidos; contudo, a história clínica de cada paciente foi colhida por entrevista individual, e aqueles com uso irregular do medicamento foram excluídos do estudo.

## Conclusão

Apesar de existirem muitos estudos na literatura sobre a resposta plaquetária a diferentes medicamentos antiplaquetários, muitas questões permanecem sem resposta.

Em resumo, encontramos que a baixa resposta à terapia antiplaquetária dupla é um preditor essencial de MACE, incluindo mortalidade cardiovascular e RVA em um período de acompanhamento de três anos em pacientes em pacientes jovens submetidos à ICP para IAMCST. Apesar de as diretrizes apontarem que o uso de inibidores de P2Y12 mais potentes são úteis após a síndrome coronariana aguda de acordo com diretrizes, não existe um estudo esclarecendo seu uso após um ano. Assim, aspirina e clopidogrel devem ser usados em longo prazo após síndrome coronariana aguda. Por isso, apesar de a avaliação rotineira de resistência a antiplaquetários não ser recomendada para a população geral, deveria ser considerada em pacientes jovens com infarto do miocárdio e, caso seja detectada resistência, uma terapia antiplaquetária mais potente poderia ser usada após um ano da síndrome coronariana aguda. Estudos mais abrangentes são necessários para esclarecer essa possibilidade.

## Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Somuncu MU, Demir AR, Karabag T; obtenção de dados: Somuncu MU, Demir AR, Karakurt ST, Karakurt H; análise e interpretação dos dados: Somuncu MU, Karakurt ST, Karakurt H; análise estatística: Karabag T; redação do manuscrito: Somuncu MU, Demir AR, Karakurt ST; revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Somuncu MU, Karakurt H, Karabag T.

### Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

### Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

### Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

### Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Mehmet Akif Ersoy Thoracic and Cardiovascular Surgery Training and Research Hospital sob o número de protocolo 07.03.2014. 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. Gaziano JM. Global burden of cardiovascular disease. In: Braunwald E, Zipes DP, Libby P. Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 2001. p. 1-17.
2. 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. Erratum in: *BMJ*. 2002;324(7330):141.
3. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al; European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR); ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J*; 2012;33(13):1635-701. Erratum in: *Eur Heart J*. 2012;33(17):2126.
4. Snoep JD, Hovens MM, Eikenboom JC, van der Bom JG, Huisman MV. Association of laboratory-defined aspirin resistance with a higher risk of recurrent cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2007;167(15):1593-9.
5. Krasopoulos G, Brister SJ, Beattie WS, Buchanan MR. Aspirin 'resistance' and risk of cardiovascular morbidity: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2008;336(7637):195-8.
6. Gori AM, Grifoni E, Valenti R, Giusti 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.
7. Wisman PP, Roest M, Asselbergs FW, de Groot PG, Moll FL, van der Graaf Y, et al. Platelet-reactivity tests identify patients at risk of secondary cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost*. 2014;12(5):736-47.
8. Schiller NB, Shah PM, Crawford M, DeMaria A, Devereux R, Feigenbaum H, et al. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms. *J Am Soc Echocardiogr*. 1989;2(5):358-67.
9. Weisser H, Von Pape K, Dzijan-Hom M, Calatzis A. Control of aspirin effect in chronic cardiovascular patients using two whole blood platelet function assays: PFA-100 and Multiple electrode aggregometry. *Clin Chem Lab Med*. 2006;44:A81-A198.
10. Pasala T, Hoo JS, Lockhart MK, Waheed R, Sengodan P, Alexander J, et al. Aspirin resistance predicts adverse cardiovascular events in patients with symptomatic peripheral artery disease. *Tex Heart Inst J*. 2016;43(6):482-7.
11. Foussas SG, Zairis MN, Tsimimpis VG, Makrygiannis SS, Patsourakos NG, Adamopoulou EM, et al. The impact of aspirin resistance on the long-term cardiovascular mortality in patients with non-ST segment elevation acute coronary syndromes. *Clin Cardiol*. 2009;32(3):142-7.
12. Pinto Slottow TL, Bonello L, Gavini R, Beauzile P, Sushinsky SJ, Scheinowitz M, et al. Prevalence of aspirin and clopidogrel resistance among patients with and without drug-eluting stent thrombosis. *Am J Cardiol*. 2009;104(4):525-30.
13. Buonamici P, Marcucci R, Migliorini A, Gensini GF, Santini A, Paniccia R, et al. Impact of platelet reactivity after clopidogrel administration on drug-eluting stent thrombosis. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(24):2312-7.
14. Price MJ, Endemann S, Gollapudi RR, Valencia R, Stinis CT, Levisay JP, et al. Prognostic significance of post-clopidogrel platelet reactivity assessed by a point-of-care assay on thrombotic events after drug-eluting stent implantation. *Eur Heart J*. 2008;29(8):992-1000.
15. Siller-Matula JM, Delle-Karth G, Lang IM, Neunteufl T, Kozinski M, Kubica J, et al. Phenotyping vs. genotyping for prediction of clopidogrel efficacy and safety: the PEGASUS-PCI study. *J Thromb Haemost*. 2012;10(4):529-42.
16. Campo G, Fileti L, de Cesare N, Meliga E, Furgieri A, Russo F, et al; 3T/2R Investigators. Long-term clinical outcome based on aspirin and clopidogrel responsiveness status after elective percutaneous coronary intervention: a 3T/2R (tailoring treatment with tirofiban in patients showing resistance to aspirin and/or resistance to clopidogrel) trial substudy. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(18):1447-55.
17. Reny JL, Berdague P, Poncet A, Barazer I, Nollis S, Fabbro-Peray P, et al; Antiplatelet Drug Resistances and Ischemic Events (ADRIE) Study Group. Antiplatelet drug response status does not predict recurrent ischemic events in stable cardiovascular patients. *Circulation*. 2012;125(25):3201-3210.
18. Ritchie ME. Nuclear factor-kappa B is selectively and markedly activated in humans with unstable angina pectoris. *Circulation*. 1998;98(17):1707-13.
19. Burnier L, Fontana P, Kwak BR, Angelillo-Scherrer A. Cell-derived microparticles in haemostasis and vascular medicine. *Thromb Haemost*. 2009;101(3):439-51.
20. Gresele P, Falcinelli E, Loffredo F, Cimmino G, Corazzi T, Forte L, et al. Platelets release matrix metalloproteinase-2 in the coronary circulation of patients with acute coronary syndromes: possible role in sustained platelet activation. *Eur Heart J*. 2011;32(3):316-25.
21. Geisler T, Langer H, Wydymus M, Göhring K, Zürn C, Bigalke B, et al. Low response to clopidogrel is associated with cardiovascular outcome after coronary stent implantation. *Eur Heart J*. 2006;27(20):2420-5.
22. Kastrati A, von Beckerath N, Jost A, Pogatsa-Murray G, Gorchakova O, Schomig A. Loading with 600 mg clopidogrel in patients with coronary artery disease with and without chronic clopidogrel therapy. *Circulation*. 2004;110(14):1916-9.

