

JOSÉ RONALDO MONT'ALVERNE FILHO

**Efeito dos novos antiagregantes plaquetários prasugrel e
ticagrelor administrados *upstream* sobre os achados
angiográficos da angioplastia primária**

**Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo, para obtenção do
título de Doutor em Ciências**

Programa de: Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. Pedro Alves Lemos Neto

**São Paulo
2015**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Mont'Alverne Filho, José Ronaldo

Efeitos dos novos antiagregantes plaquetários prasugrel e ticagrelor,
administrados *upstream*, sobre os achados angiográficos da angioplastia primária
/ José Ronaldo Mont'Alverne Filho. -- São Paulo, 2015.

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

Orientador: Pedro Alves Lemos Neto.

Descritores: 1.Infarto do miocárdio 2.Inibidores da agregação de plaquetas
3.Angiografia coronária 4.Intervenção coronária percutânea 5.Trombectomia
6.Reperusão miocárdica

USP/FM/DBD-246/15

DEDICATÓRIA

A meus pais, Ronaldo e Nadya, que me ensinaram e guiaram pelo caminho que segui, apoiando e estimulando

A minha esposa, Daniela, pelo amor, paciência, apoio e por estar presente me minha vida

A meus filhos, Felipe e Henrique, fonte de minhas forças e recompensa por tudo que faço na vida

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. PEDRO LEMOS ALVES NETO, meu orientador, pelas idéias, disponibilidade, paciência e pelos preciosos ensinamentos que permitiram a realização dessa tese.

Ao Prof. Dr. CARLOS ROBERTO MARTINS RODRIGUES SOBRINHO, pelo estímulo e ajuda que possibilitou o início deste estudo e por todas as sugestões à sua realização.

Ao Dr. ÍTALO MARTINS DE OLIVEIRA, pela idéia, estímulo e coordenação do doutorado interinstitucional, fundamental para seu sucesso.

Ao Dr. FREDERICO AUGUSTO DE LIMA E SILVA, pelo apoio à realização deste doutorado interinstitucional, estimulando a pesquisa em nossa instituição.

À CAPES projeto Dinter - Novas Fronteiras e à FUNCAP, pelo estímulo à pesquisa em nossas instituições e em nosso estado, contribuindo para formação de novos pesquisadores.

Ao Dr. FERNANDO SOARES MEDEIROS, Prof. Dr. JOÃO LUIZ ALENCAR DE ARARIPE FALCÃO e Dr. FRANCISCO CLÁUDIO COUTO FALCÃO, pela contribuição na paciente avaliação dos estudos hemodinâmicos e pelo apoio nos meus momentos de dúvida.

Ao Dr. JOSÉ ERIRTÔNIO FAÇANHA BARRETO, chefe do serviço de hemodinâmica, pela amizade e disponibilidade com que pôs o serviço para realização deste estudo.

Ao Prof. Dr. JOSÉ CARLOS NICOLAU, Prof. Dr. CARLOS VICENTE SERRANO JÚNIOR, Prof. Dr. ROBERTO ROCHA CORRÊA VEIGA GIRALDEZ, banca de minha qualificação, pelas valiosas sugestões e correções que contribuíram para melhor finalização deste estudo.

Aos FUNCIONÁRIO(A)S DA HEMODINÂMICA do Hospital de Messejana Dr. Carlos Alberto Studart Gomes (enfermeiros, auxiliares e técnicos de enfermagem e técnicos em radiologia) por estarem sempre solícitos, me ajudando a coletar os dados do estudo.

Ao meu irmão ALEXANDRE MIRANDA MONT'ALVERNE, sempre presente e disponível para compartilhar suas experiências e pensamentos que sempre acrescentam.

Ao meu irmão MARCELO MIRANDA MONT'ALVERNE, que sempre apoiou e mostrou bom senso em suas sugestões, contribuindo em muitas de minhas decisões.

À minha sogra MARILENA ELIAS GARDANO BUCCHARLES, sempre solícita a me ajudar.

Aos amigos ARLINDO NOGUEIRA SOBRINHO, IVIAN TEIXEIRA DE SOUZA e SÂNGELO ANDRÉ RIBEIRO ABREU, que sempre estiveram por perto e solícitos a ajudar nos momentos mais difíceis.

Aos meus COLEGAS DE DINTER, por compartilharem os momentos conjuntos de dificuldade e os de maior felicidade, ajudando sempre que possível.

Aos MEUS PACIENTES, motivo principal deste estudo, meu respeito e agradecimento.

NORMATIZAÇÃO

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

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

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

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

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**LISTA DE TABELAS****LISTA DE FIGURAS****RESUMO****SUMMARY**

1	INTRODUÇÃO.....	1
2	OBJETIVOS.....	9
3	METODOLOGIA.....	11
3.1	Casuística e critérios de inclusão e exclusão.....	12
3.2	Definições.....	12
3.3	Desenho do estudo.....	13
3.4	Análise estatística.....	17
3.5	Aspectos éticos.....	17
4	RESULTADOS.....	18
5	DISCUSSÃO.....	28
6	CONCLUSÃO.....	37
7	LIMITAÇÕES.....	39
8	REFERÊNCIAS.....	41
9	APÊNDICES.....	51
	APÊNDICE A.....	52
	APÊNDICE B.....	54
	ARTIGO SUBMETIDO À PUBLICAÇÃO.....	57

LISTAS

IAM	infarto agudo do miocárdio
IAMSST	infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST
AAS	ácido acetilsalicílico
TIMI	<i>thrombolysis in myocardial infarction grade</i>
Δt	tempo entre o início dos sintomas e sua chegada ao hospital (Delta T)
ICo	insuficiência coronariana
HAS	hipertensão arterial sistêmica
DM	<i>diabetes mellitus</i>
Min	minutos
DA	descendente anterior
CX	circunflexa
CD	coronária direita
AVC	acidente vascular cerebral
AIT	ataque isquêmico transitório
PRU	<i>Platelet Reactivity Unit</i>
VASP	<i>Vasodilator-Stimulated Phosphoprotein</i>

Tabela 1	Classificação da Carga de trombo.....	14
Tabela 2	Classificação da perfusão miocárdica pela angiografia: Blush miocárdico.....	16
Tabela 3	Classificação do fluxo coronariano TIMI.....	16
Tabela 4	Características clínicas.....	19
Tabela 5	Análise descritiva da comparação dos grupos dois a dois.....	20
Tabela 6	Características angiográficas.....	21
Tabela 7	Análise angiográfica da perfusão miocárdica, carga de trombo e aspiração macroscópica de material aterotrombótico (desfechos primários).....	22
Tabela 8	Comparação entre os grupos de fármacos dois a dois.....	24
Tabela 9	Análise da perfusão miocárdica e da carga de trombo pela angiografia, ajustando o delta T pelo modelo de regressão.....	25
Tabela 10	Comparação entre os grupos de fármacos dois a dois, ajustando o delta T pelo modelo de regressão.....	26
Tabela 11	Comparação entre os grupos de fármacos dois a dois, ajustando o tempo (min) do uso da medicação à angioplastia pelo modelo de regressão.....	27

Figura 1	Material aterotrombótico coletado com cateter aspirador de trombo.....	15
Figura 2	Coronária direita com carga de trombo grau IV, na primeira injeção de contraste.....	23

RESUMO

Mont'Alverne JR. *Efeito dos novos antiagregantes plaquetários prasugrel e ticagrelor, administrados "upstream", sobre os achados angiográficos da angioplastia primária* [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2015.

Introdução. A dupla antiagregação plaquetária traz benefícios no tratamento do infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST (IAMSST). Há variabilidade intra e interindividual no uso do clopidogrel e isso influencia no benefício do seu uso nesse grupo de pacientes. O objetivo desta pesquisa foi avaliar os efeitos de novo antiagregantes plaquetários (prasugrel e ticagrelor) administrados na sala de emergência ("*upstream*") sobre o resultado angiográfico da angioplastia primária, levando em conta o fluxo coronariano TIMI, o *blush* miocárdico e a carga de trombo. **Métodos.** Foi realizado um ensaio clínico, randomizado, cego, com 131 pacientes admitidos com IAMSST. Todos os pacientes receberam ácido acetilsalicílico (AAS). Os pacientes foram randomizados para receber clopidogrel (n=44), prasugrel (n=41) ou ticagrelor (n=46) como dose de ataque ainda na emergência. Todos os pacientes foram submetidos a aspiração manual de trombos. Ao término do procedimento, o resultado angiográfico foi avaliado quanto ao fluxo TIMI, o *blush* miocárdico e a carga de trombo. **Resultados.** O fluxo coronariano TIMI ≥ 1 antes do procedimento foi observado mais frequentemente com o uso de ticagrelor (n = 10, 21,7%) do que com o clopidogrel (n = 1, 2,3%) e prasugrel (n = 5, 12,2%; p = 0,019). O fluxo TIMI coronária no fim do procedimento não diferiu significativamente entre os grupos (p = 0,101). Melhor resultado no que diz respeito ao *blush* miocárdico foi observada com prasugrel, que produziu um grau de blush III em 85,4% (n = 35) dos pacientes, em comparação com o clopidogrel (54,5%; n = 24) e ticagrelor (67,4%; n = 31; p = 0,025). A carga de trombo pré-procedimento foi maior no grupo de clopidogrel, em que 97,7% (n = 43) dos casos denotaram carga de trombo grau 4/5, enquanto 87,8% (n = 36) do grupo prasugrel tiveram respostas semelhantes, e 80,4% (n = 37) foram observadas no grupo ticagrelor (p = 0,03). **Conclusão.** Os novos antiagregantes plaquetários ticagrelor e prasugrel parecem exercer efeito sobre o resultado angiográfico dos pacientes submetidos a angioplastia primária. O

uso do ticagrelor propiciou menor carga de trombo e um fluxo TIMI melhor no pré-procedimento e o uso do prasugrel ensejou melhor perfusão miocárdica analisada pelo *blush* miocárdico. Não houve diferença no fluxo angiográfico TIMI pós procedimento.

Descritores: infarto do miocárdio; inibidores da agregação plaquetária; angiografia coronária; intervenção coronária percutânea; trombectomia; reperfusão miocárdica.

SUMMARY

Mont'Alverne JR. *Effect of new antiplatelet prasugrel and ticagrelor upstream therapy, on angiographic results of primary percutaneous coronary intervention* [Thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2015.

Introduction. Dual antiplatelet therapy has benefits in the treatment of acute myocardial infarction with ST-segment elevation (STEMI). There is variability intra and inter individual in the use of clopidogrel and this influences the benefit of its use in this group of patients. The objective of this research was to evaluate the angiographic results of Upstream Clopidogrel, Prasugrel, or Ticagrelor For Patients Treated With Primary Angioplasty. **Methods.** A clinical trial was conducted, randomized, double blind, with 131 patients admitted with STEMI. All patients received acetylsalicylic acid (ASA). Patients were randomized to receive clopidogrel (n = 44), prasugrel (n = 41) or ticagrelor (n = 46) as loading dose even in emergency. All patients were submitted to manual thrombus aspiration. At the end of the procedure, the angiographic result was evaluated for TIMI flow, myocardial blush and thrombus burden. **Results.** A coronary TIMI flow ≥ 1 before the percutaneous procedure was observed more frequently with the use of ticagrelor (n=10, 21.7%) than with clopidogrel (n=1, 2.3%) and prasugrel (n=5, 12.2%; p=0.019). The coronary TIMI flow at the end of the procedure did not significantly differ between the groups (p=0.101). A better result with respect to myocardial blush was observed with prasugrel, which yielded a blush grade of III in 85.4% (n=35) of patients, compared with clopidogrel (54.5%; n=24) and ticagrelor (67.4%; n=31; p=0.025). The pre-procedural thrombus burden was found to be of a higher grade in the clopidogrel group, in which 97.7% (n=43) of the cases exhibited thrombus burdens grade 4/5, whereas 87.8% (n=36) of the prasugrel group had similar responses, and 80.4% (n=37) were observed in the ticagrelor group (p=0.03). **Conclusions.** The novel antiplatelet agents represented by ticagrelor and prasugrel appear to have effect on the angiographic outcome of patients undergoing primary angioplasty. The use of ticagrelor led to a smaller thrombus burden and better TIMI flow at the beginning of the procedure and the use of

prasugrel produced a better myocardial perfusion analyzed by myocardial blush. There was no difference in post angioplasty TIMI flow

Keywords: myocardial infarction; platelet aggregation inhibitors; coronary angiography; percutaneous coronary intervention; thrombectomy; myocardial reperfusion.

INTRODUÇÃO

1. Introdução

As doenças do aparelho circulatório são a principal causa de morbidade e mortalidade na sociedade moderna. Segundo o Ministério da Saúde do Brasil, cerca de 30,69% dos óbitos decorrem das doenças circulatórias, sendo a cardiopatia isquêmica responsável por 53,8/100.000⁽¹⁾. Sua etiopatogenia baseia-se na aterosclerose, uma doença crônica que afeta grandes e médias artérias e se origina da interação das células da parede do vaso, lipoproteínas e células inflamatórias⁽²⁾. Sua manifestação clínica mais devastadora se dá pela ruptura da placa aterosclerótica, resultando oclusão súbita do lúmen da coronária por mecanismo trombótico, comprometendo o fluxo anterógrado, levando ao infarto agudo do miocárdio (IAM).

Em estudo observacional feito com cerca de 11.700 pacientes internados por síndrome coronariana aguda em países em desenvolvimento, sendo 46% dos casos de infarto do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST (IAMST), a mortalidade de 30 dias e um ano foi de 5% e 8,4%, respectivamente⁽³⁾. A sua real incidência na população é incerta, já que uma parcela dos pacientes com IAM não chega a ter o diagnóstico⁽⁴⁾.

O tratamento do infarto agudo do miocárdio tem como finalidade limitar o tamanho da área infartada, sendo este importante fator prognóstico para o paciente. Para se atingir este objetivo, é necessária a reperfusão coronariana precoce com redução da demanda e manejo das fontes de energia do miocárdio, além de prevenir a lesão de reperfusão⁽⁵⁾. O método mais eficaz para se obter a reperfusão coronariana é a angioplastia coronariana, tendo o implante de stent primário menor taxa de reinfarto e reestenose⁽⁶⁾.

Salienta-se a importância de três parâmetros angiográficos (fluxo anterógrado coronariano, perfusão miocárdica tecidual blush e carga de trombo) na análise do sucesso de uma angioplastia primária naquilo que é seu objetivo principal, qual seja, a reperfusão miocárdica eficaz com recuperação da função miocárdica. Tais parâmetros guardam relação direta com o prognóstico do paciente⁽⁷⁻⁹⁾.

Em relação ao fluxo anterógrado coronariano, de 12 a 30% dos casos de angioplastia primária não atingem resultado ótimo, classificado como TIMI 3.

Este fenômeno, caracterizado como “slow-flow” e “no-reflow”⁽¹⁰⁾, está associado a maior taxa de mortalidade intra-hospitalar, infarto do miocárdio pós-procedimento^(11,12). Vários preditores deste fenômeno são relacionados, como idade do paciente, choque cardiogênico/insuficiência cardíaca congestiva, angina pré-infarto, tempo entre o início dos sintomas e a reperfusão (Δt – delta T), circulação colateral e fluxo coronariano TIMI 0 ao início do procedimento⁽¹³⁾. Outros fatores preditores relacionados ao fluxo coronariano insatisfatório descrito em pacientes com infarto de parede anterior são o número de ondas Q no momento da reperfusão, o que traduz na realidade um maior delta T, o tamanho da área infartada definida pelo número de derivações eletrocardiográficas envolvidas e o fluxo coronariano da coronária culpada antes do procedimento (fluxo TIMI pré-procedimento)⁽¹³⁾.

Outro importante critério angiográfico de reperfusão é a medida de perfusão miocárdica tecidual, onde se avaliam a dinâmica e o grau de densidade do contraste caracterizado pelo *blush* miocárdico. Esse parâmetro já mostrou correlação com mortalidade precoce e tardia no infarto agudo do miocárdio tratado com angioplastia primária^(7,14). O *blush* miocárdico grau 2 e 3 são atingidos em cerca de 25 a 55%^(8,15) dependendo da análise feita, tendo sido relatado em 77% no estudo HORIZONS-AMI⁽⁷⁾.

Trombo na vigência do infarto agudo do miocárdio é uma marca etiopatogênica que, do ponto de vista angiográfico, exprime variados graus de manifestação, desde a não visualização angiográfica de sinais sugestivos de trombo até uma importante e predominante quantidade de trombo em relação ao diâmetro do vaso culpado e da placa aterosclerótica. Essa variabilidade na manifestação angiográfica da carga de trombo foi graduada por Sianos G. et al⁽⁹⁾, numa classificação de 0 a 5. Foi identificada correlação entre alta carga de trombo (caracterizada como grau 4, qual seja, imagem angiográfica sugestiva de trombo de mais do dobro do diâmetro do vaso culpado) como preditor de mortalidade e eventos cardíacos adversos (morte, infarto ou revascularização do vaso-alvo). A carga de trombo está relacionada a maior taxa de embolização distal, trombose de stent e *no-reflow*^(9,16,17).

Além da reperfusão mecânica propiciada pelo tratamento localizado da placa aterotrombótica, são utilizados métodos coadjuvantes, como alguns

fármacos, seja de infusão intravenosa (inibidores da glicoproteína IIb/IIIa) e/ou intracoronária (adenosina e nitrato). Os efeitos de tais fármacos foram extensamente estudados e baseiam-se na ação vasodilatadora direta sobre o vaso manipulado e a microcirculação (nitrato), na ação antiplaquetária sobre a placa aterosclerótica rota, além da ação sobre a microembolização de trombo para a microcirculação (inibidores da glicoproteína IIb/IIIa) e finalmente ação de inibir a formação de radicais livres, inibir atividade e acúmulo de neutrófilos, melhorar a função endotelial e repor os estoques de fosfato do endotélio (adenosina)⁽¹⁸⁾.

Estratégias mecânicas adjuvantes a angioplastia com implante de stent primário para obtenção de melhor perfusão tecidual incluem dispositivos de proteção da microcirculação, seja por meio de filtros de proteção distal ou aspiradores de trombos. A utilização de cateteres de aspiração manual de trombo é mais amplamente estudada, e os resultados são conflitantes. Um estudo randomizado com cerca de 1000 pacientes demonstrou melhores resultados na reperfusão miocárdica com o uso dos cateteres aspiradores de trombo, traduzidos por um melhor *blush* miocárdico final e taxa de resolução do segmento ST, além de mostrar benefício clínico na análise de 30 dias. Esse benefício se justificou pelo papel eficaz na prevenção e/ou tratamento do fenômeno de *slow/no-reflow*⁽¹⁹⁾. O procedimento de aspiração de material aterotrombótico do interior da coronária dita 'culpada' pelo infarto agudo do miocárdio é classificado como de indicação IIA pelo Consenso Brasileiro de Cardiologia Intervencionista e, de rotina, é realizado a critério do operador⁽²⁰⁾. Apesar desses dados robustos, um novo estudo recente randomizou mais de dez mil pacientes para o uso desta estratégia e, apesar de se ter observado maior taxa de resolução de segmento ST como critério de reperfusão e menor grau de embolização distal, não se observou superioridade em reduzir eventos clínicos em 30 dias⁽²¹⁾.

A administração precoce via oral de antiagregantes plaquetários também se mostrou importante na estratégia farmacológica adjuvante. Mais recentemente, destacam-se três antiagregantes plaquetários, que, associados ao ácido acetilsalicílico, mostraram benefícios no tratamento das síndromes coronarianas agudas. São eles o clopidogrel, prasugrel e ticagrelor. A

precocidade com que esses antiagregantes plaquetários são administrados pode ensejar, teoricamente, diferenças no grau de agregabilidade plaquetária no momento da intervenção percutânea primária. Em decorrência dos estudos iniciais com esses fármacos, a Diretriz Brasileira de Antiagregantes Plaquetários e Anticoagulantes em Cardiologia⁽²²⁾ recomenda que o prasugrel seja administrado somente após conhecimento da anatomia coronariana, ou seja, na sala de hemodinâmica, enquanto que clopidogrel e ticagrelor seja administrados na sala de emergência (**upstream**). Tal diferença na abordagem dos antiagregantes plaquetários suscita novos estudos a respeito da importância do uso *upstream* desses fármacos.

O clopidogrel é um agente antiplaquetário da classe dos tienopiridínicos que inibem de forma seletiva e irreversível os receptores P2Y₁₂ das plaquetas. Trata-se de uma pró-droga que necessita ser metabolizada no fígado com participação do citocromo P450 (especialmente o CYP2C19), passando para circulação sanguínea apenas 15% de droga ativa do que foi absorvido inicialmente⁽²³⁾. O uso deste antiagregante plaquetário em situação de síndrome coronariana aguda foi relacionado a uma redução de 31% de morte ou infarto do miocárdio. Tal benefício foi observado desde os primeiros dias de uso e até cerca de nove meses, conforme protocolo do estudo PCI-CURE⁽²⁴⁾. A dose inicialmente recomendada do clopidogrel era de 300mg de dose de ataque e 75mg diários de manutenção. Estudo que avaliou, entretanto, a taxa de agregabilidade plaquetária relacionada ao tempo de administração da dose de ataque mostrou que 600mg de clopidogrel reduzem de forma significativa a agregação plaquetária no mesmo período de quando comparado com 300mg de clopidogrel⁽²⁵⁾. Tal achado confirmou benefício clínico pela redução de infarto periprocedimento em casos de angioplastia com implante de stent envolvendo casos eletivos ou síndrome coronariana aguda sem supra desnivelamento de segmento ST⁽²⁶⁾.

Há alguns anos, é estudada a resistência ao clopidogrel, definido como sua incapacidade de inibição plaquetária detectado por métodos laboratoriais. Há ainda uma variabilidade na resposta ao clopidogrel que envolve fatores genéticos, interação com fármacos ou situação clínica, como diabetes⁽²⁷⁻³⁰⁾. A resistência ao clopidogrel é diretamente influenciada pela taxa basal de

agregação plaquetária do indivíduo prévia ao tratamento⁽³¹⁾. Dessa forma, a velocidade com que se atingirá uma adequada antiagregação e mesmo os níveis que se irá atingir dependem, afora fatores genéticos, da agregação plaquetária de base. O impacto clínico foi testado por Parodi e cols⁽³²⁾, que mostraram uma taxa significativamente maior de eventos isquêmicos e trombose de stent em pacientes com síndrome coronariana aguda que apresentavam mais altas taxas de reatividade plaquetária. Nesse estudo, foi relatada resistência ao clopidogrel em 14% das pessoas estudadas.

O prasugrel é um tienopiridínico de terceira geração que promove potente inibição irreversível do receptor P2Y12 das plaquetas. Apesar de pertencer à mesma classe de fármacos que clopidogrel, há diferenças importantes. Mesmo sendo uma pró-droga, como o clopidogrel, o prasugrel é convertido em metabólito ativo de maneira mais eficaz, agindo mais rapidamente, potente e com menor variabilidade interindividual. Sua absorção e metabolização levam um tempo médio de 30 minutos⁽³³⁾. A comparação do prasugrel com o clopidogrel em pacientes com síndrome coronariana aguda mostrou que a superioridade laboratorial se traduz em resultados clínicos mediante a redução significativa de eventos isquêmicos, inclusive trombose de stent⁽³⁴⁾.

Apesar dessas características farmacodinâmicas e resultados clínicos do prasugrel, encontram-se níveis de até 25% de alta reatividade plaquetária em pacientes com síndrome coronariana aguda, e que geraram maior taxa de eventos isquêmicos em relação aos que tiveram baixa reatividade plaquetária⁽³⁵⁾. Há de se levar em conta os métodos laboratoriais de medição da agregabilidade plaquetária e suas falhas de metodologia.

O ticagrelor é um ciclopentil-triazolo-pirimidina que inibe de forma reversível o receptor P2Y12 das plaquetas. Diferentemente do clopidogrel e prasugrel, é uma medicação de ação direta e não pró-droga. Outro diferencial farmacodinâmico importante é seu caráter reversível de ligação com as plaquetas e sua eliminação eminentemente biliar que se faz de modo mais rápido. Enquanto clopidogrel e prasugrel levam cerca de cinco dias para serem eliminados, o ticagrelor leva de um a dois dias, o que se torna uma vantagem caso o paciente necessite se submeter a procedimento cirúrgico. Por outro

lado, isso conduz à necessidade de uso da medicação na modalidade de duas tomadas ao dia⁽³³⁾.

Seu benefício clínico foi comprovado pelo estudo PLATO, que o comparou com o clopidogrel da dose de ataque de 300mg a 600mg e manutenção de 75mg diários. Houve redução significativa de mortalidade de causas vasculares e infarto do miocárdio, sem haver aumento em sangramentos maiores⁽³⁶⁾. Trata-se de um estudo multicêntrico, randomizado e duplo-cego, com pacientes com síndrome coronariana aguda, no qual cerca de 38% tinham supradesnivelamento do segmento ST.

A comparação entre o prasugrel e ticagrelor referente aos seus efeitos na agregabilidade plaquetária foi realizada em alguns estudos, e, diferentemente do que se poderia supor, não houve diferença significativa no grau ou na velocidade de antiagregação plaquetária⁽³²⁾. Chama a atenção o fato de que a agregabilidade plaquetária não atinge os níveis esperados, com somente cerca de 50% dos indivíduos devidamente antiagregados após duas horas da administração da medicação. A possível resposta para esses achados é o fato de que tais estudos tenham incluído exclusivamente pacientes com infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST. Essa situação clínica está comumente associada a altas taxas de agregação plaquetária de base, o que influencia a rapidez e os níveis de antiagregação plaquetária a serem atingidos⁽²⁵⁾. Além disso, o infarto agudo do miocárdio está associado à absorção gastrointestinal reduzida ou retardada secundária a alterações hemodinâmicas, vasoconstrição sistêmica, ativação adrenérgica e alto risco de vômitos. Além disso, idade avançada, elevado índice de massa corpórea e polifarmacoterapia podem influenciar na ação dos antiplaquetários^(37,38).

Dessa forma, há distintos antiagregantes plaquetários que exprimem melhor desempenho na rapidez de início de ação e taxa global de antiagregação plaquetária em pessoas com doença coronariana estável e nos casos de síndrome coronariana aguda (não exclusivamente infarto do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST) e que mostram benefícios clínicos nessas situações. No infarto com supradesnivelamento do segmento ST, no entanto, os níveis de antiagregação plaquetária estão aquém

do esperado, conforme estudos de medição laboratorial da agregabilidade plaquetária.

Uma vez que os parâmetros angiográficos citados anteriormente (fluxo TIMI, *blush* miocárdico e carga de trombo intracoronário) são preditores de eventos adversos em pacientes submetidos a angioplastia primária, cabe questionar se os novos antiagregantes plaquetários prasugrel e ticagrelor, pela precocidade com que promovem antiagregação plaquetária, influenciariam nesses parâmetros do procedimento percutâneo.

OBJETIVOS

2. Objetivos

Objetivo Geral. Avaliar o efeito dos novos antiagregantes plaquetários, administrados *upstream*, sobre os achados angiográficos de pacientes com IAMCSST tratados com angioplastia primária.

Objetivos específicos. O efeito dos novos antiagregantes plaquetários, administrados *upstream*, sobre os achados angiográficos serão avaliados por meio da análise 1) do fluxo angiográfico pré- e pós- angioplastia primária; 2) da perfusão miocárdica **blush** pós-angioplastia primária e 3) da carga trombótica.

METODOLOGIA

3. Metodologia

3.1 Casuística e critérios de inclusão e exclusão

Foram randomizados 132 pacientes admitidos à emergência do Hospital de Messejana Dr. Carlos Alberto Studart Gomes, em Fortaleza, Ceará - Brasil, com o diagnóstico de IAMSST, no período de abril de 2011 a setembro de 2013.

Os critérios de inclusão envolvem pacientes com infarto agudo do miocárdio com até 12 horas de evolução, com idade superior a 18 anos, peso superior a 60Kg e que não façam uso prévio de clopidogrel, prasugrel ou ticagrelor, que não tenham histórico de isquemia cerebral transitória ou acidente vascular encefálico e assinatura, por parte do paciente ou responsável, caso este esteja impossibilitado de fazê-lo, do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (APÊNDICE A).

Foram excluídos do estudo aqueles pacientes com instabilidade hemodinâmica, pacientes previamente revascularizados cirurgicamente e casos de insucesso na inserção do cateter aspirador de trombo.

3.2 Definições

O IAMSST foi definido como a existência de sinais e sintomas de isquemia miocárdica aguda com duração de mais de 20 minutos e eletrocardiograma mostrando supradesnivelamento do segmento ST maior ou igual a 2 mm em pelo menos duas derivações precordiais ou igual ou maior a 1mm em pelo menos duas derivações periféricas ou ainda evidência de um novo bloqueio de ramo esquerdo. Do ponto de vista angiográfico, há obstrução da coronária por material aterotrombótico, fruto da ruptura da placa aterósclerótica e formação de trombo plaquetário e rico em complexo de trombina.

Os desfechos angiográficos a serem analisados são o fluxo angiográfico coronariano, a perfusão miocárdica *blush* pós-angioplastia primária e a carga trombótica.

O fluxo angiográfico TIMI foi avaliado por dois cardiologistas intervencionistas, de forma cega, de acordo com a classificação predeterminada na tabela 1. De forma geral, o fluxo 0 ou I foi TIMI foi caracterizado como artéria ocluída e TIMI II e III como tendo havido completo enchimento arterial após três ciclos cardíacos. O fenômeno de *no-reflow* foi definido como redução do fluxo anterógrado <2 na ausência de dissecção, trombo, espasmo ou estenose severa residual⁽³⁹⁾.

A avaliação angiográfica da perfusão miocárdica (*blush*) é uma técnica simples que pode ser realizada durante o exame ou posteriormente, descrita detalhadamente na tabela 2. Avaliam-se o tamanho e a intensidade do borramento miocárdico seguido do esvaziamento da coronária, tomando-se cuidado para que as imagens da artéria analisada não fiquem sobrepostas, preferencialmente, a análise da coronária direita em projeção oblíqua anterior esquerda cranial, a circunflexa em oblíqua anterior esquerda caudal e a descendente anterior em oblíqua anterior direita cranial. A imagem é avaliada durante pelo menos três ciclos cardíacos até o completo esvaziamento dos vasos epicárdicos. A análise final foi realizada preferencialmente durante a diástole⁽⁴⁰⁾.

A classificação de carga trombótica é feita com suporte na angiografia inicial pré-procedimento e utilizados os parâmetros descritos na tabela 1. De forma geral, a carga trombótica foi estratificada em baixa, quando classificada de 0 a 3, e alta carga trombótica, quando classificada 4 ou 5⁽⁹⁾.

3.3 Desenho do estudo

Este é um estudo prospectivo, randomizado, intervencionista e cego para os avaliadores dos parâmetros angiográficos do desfecho, no qual os pacientes com diagnóstico de infarto agudo do miocárdio foram randomizados para receber, ainda no setor de pronto atendimento ("*upstream*"), AAS 200mg e Clopidogrel 600mg via oral (n = 44), AAS 200mg e prasugrel 60mg via oral (n = 41) ou AAS 200mg e ticagrelor 180mg via oral (n = 46). Foi excluído um paciente por nele não ter sido realizada angioplastia primária, uma vez que era um paciente triarterial com lesão de tronco e a coronária culpada se encontrava

pérvia. Tal paciente havia sido randomizado para uso de ticagrelor. A randomização foi por sorteio feito pelo plantonista. Dentro de um envelope, eram colocados três papéis com os nomes dos três grupos e, após o sorteio, o paciente tomava a medicação definida. Tal procedimento foi feito de forma a não retardar o encaminhamento do paciente à sala de hemodinâmica para o tratamento de reperfusão. Inicialmente, a randomização incluiu somente os grupos clopidogrel e prasugrel na razão 1:1. Em setembro de 2012, o ticagrelor passou a compor a randomização na razão 1:1:3. O motivo da entrada posterior do grupo ticagrelor decorreu do fato de este medicamento somente ter sido lançado comercialmente naquele mês. Nesse momento, já haviam sido randomizados 52 pacientes.

O paciente foi então encaminhado à sala de hemodinâmica, conforme rotina do hospital. Todos os casos foram feitos por via femoral. Foi realizada a coronariografia, inicialmente da artéria não culpada, seguida da artéria culpada pelo evento coronariano agudo. O procedimento foi realizado com introdutor e cateter 6F ou 7F, feita anticoagulação plena do paciente com 100U/Kg de heparina não fracionada endovenosa. A angiografia obtida desta injeção na artéria culpada foi classificada, em momento posterior, pela carga de trombo, conforme tabela 1. Passagem de fio guia 0,014” de forma habitual pelo segmento ocluído da artéria culpada, com a subsequente aspiração manual do material intra-coronário.

Tabela 1. Classificação da Carga de trombo

Classificação	Carga de trombo
Grau 0 (G0)	Sem sinais angiográficos de trombo
Grau 1 (G1)	Possível presença de trombo (“hazziness”, imagem convexa amolecida em oclusão total)
Grau 2 (G2)	Trombo visivelmente presente, de dimensões < que ½ do diâmetro do vaso
Grau 3 (G3)	Trombo visivelmente presente, de dimensões > que ½ e < 2x o diâmetro do vaso
Grau 4 (G4)	Trombo visivelmente presente, de dimensões >2x o diâmetro do vaso
Grau 5 (G5)	oclusão total (sem condições de análise)

A aspiração do material aterotrombótico foi feita com o cateter EXPORT 6F™ (Medtronic Vascular Incorporation, Santa Rosa, CA) ou cateter PRONTO V3™ (Vascular Solutions, Inc. Minneapolis, Minnesota), em seringa de 20 ou 30ml sob efeito Venturi. A seringa era lentamente esvaziada numa cuba, passando por um filtro de 70 µm que posteriormente era lavada com solução fisiológica, deixando à mostra o material aspirado pelo cateter, conforme mostra figura 1. O uso de monocordil intracoronário foi feito em todos os pacientes, à exceção daqueles com hipotensão ou com infarto de ventrículo direito (n=4). Os inibidores da glicoproteína IIb/IIIa (n=18) e adenosina intracoronária (n=30) foram usados de forma seletiva e administrados somente após ser feita a última imagem angiográfica a ser avaliada posteriormente para avaliação do resultado. Dessa forma, os desfechos angiográficos avaliados não foram influenciados pelo uso destas medicações.



Figura 1: Material aterotrombótico coletado com cateter aspirador de trombo

Todos os procedimentos foram feitos por um só cardiologista intervencionista. A análise do resultado final do procedimento por parâmetros angiográficos, sendo eles o fluxo TIMI e o *blush* miocárdico, foram classificados conforme tabelas 2 e 3.

Tabela 2. Classificação da perfusão miocárdica pela angiografia: Blush miocárdico

Classificação	Aspecto angiográfico
Grau 0	Sem blush miocárdico ou densidade de contraste;
Grau 1	Mínimo blush miocárdico ou densidade de contraste;
Grau 2	Moderado blush miocárdico ou densidade de contraste, mas inferior ao obtido durante injeção em artéria coronária não relacionada ao infarto.
Grau 3	Blush miocárdico ou densidade de contraste normal, comparável ao obtido em injeção em artéria coronária não relacionada ao infarto

Posteriormente o filme do procedimento foi analisado por dois cardiologistas intervencionistas não envolvidos no procedimento, a fim de fazer as classificações de fluxo TIMI, *blush* miocárdico e carga de trombo. Nos casos de discordância entre os dois cardiologistas intervencionistas, o terceiro foi chamado para fazer tais classificações com base na classificação dos cardiologistas anteriores.

Foi preenchida uma ficha com os dados clínicos e angiográficos do exame realizado (Apêndice B) colhidos do próprio paciente ou de seus familiares no momento do atendimento médico.

Tabela 3. Classificação do fluxo coronariano TIMI

Classificação	Aspecto angiográfico
Grau 0	Sem fluxo anterógrado além do ponto de oclusão
Grau 1	O contraste ultrapassa o ponto de oclusão, mas não chega às porções distais da artéria.
Grau 2	Reperusão parcial: O contraste ultrapassa a obstrução e opacifica as porções distais da artéria, mas de forma lenta se comparada com as áreas perfundidas pela artéria não culpada.
Grau 3	Fluxo anterógrado normal distal à obstrução com opacificação distal na mesma velocidade das demais artérias não envolvidas no infarto

3.4 Análise estatística

Inicialmente, realizou-se uma categorização das variáveis TIMI PRE, TIMI final, *blush* final e carga de trombo. Posteriormente, por grupo de tratamento, foram realizadas análises descritivas por meio de tabelas e quadros de medidas-resumo. A análise de homogeneidade dos grupos em relação às variáveis categorizadas foi realizada por intermédio do Teste Exato de Fischer, enquanto para as variáveis quantitativas foi utilizado o Teste não Paramétrico de Kruskal Wallis. A análise para o teste de normalidade da distribuição de variáveis quantitativas foi realizado pelo teste de Shapiro-Wilk.

O modelo de regressão Log-Linear com distribuição de Poisson e aproximação robusta foi utilizado para a estimativa dos riscos relativos, bem como para testar a homogeneidade dos grupos ajustados respectivamente pelas variáveis aspiração, tempo (min) entre o diagnóstico e uso da medicação. A Análise de Correlação de Spearman foi utilizada para verificar a correlação linear entre as variáveis quantitativas.

O cálculo do n foi baseado na premissa de que o parâmetro de perfusão tecidual *blush* é atingido com o uso do clopidogrel em 55% dos pacientes. Espera-se, neste estudo, que esse percentual chegue a 85% com o uso dos novos antiagregantes plaquetários. Sendo assim, chegou-se a um número de 42 pacientes em cada grupo com poder de amostra de 80% e significância de 5%.

3.5 Aspectos éticos

A pesquisa seguiu os preceitos da Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde, do Ministério da Saúde do Brasil, sendo aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Messejana Dr. Carlos Alberto Studart Gomes com o número 816/11.

RESULTADOS

4. Resultados

Dos 131 pacientes avaliados, 86 (65,6%) eram do sexo masculino e 37 eram diabéticos (28,2%). Conforme mostrado na tabela 4, os três grupos encontram-se homogêneos quanto às características clínicas, à exceção do delta T e do tempo entre o uso do antiagregante plaquetário e a recanalização arteriais. O tempo entre o início dos sintomas e sua chegada ao hospital (Delta T) teve média total de 345,4min (210-480), havendo diferença significativa entre os grupos ($p=0,032$).

Tabela 4 - Características clínicas

	Clopidogrel N = 44	Prasugrel N = 41	Ticagrelor N = 46	p
Idade (anos)	58 (51,2 - 64)	60 (51 - 66)	58 (52 - 69)	0,8
Sexo masculino	68,2	68,3	60,9	0,7
Tabagismo atual	50	53,7	41,3	0,51
História de dislipidemia	45,5	46,3	37	0,62
Histórico familiar de ICo	54,5	39	32,6	0,1
Angina prévia	63,6	68,3	65,2	0,92
IAM prévio	4,2	2,4	10,9	0,28
Hipertensão arterial sistêmica	45,5	53,7	60,9	0,35
<i>Diabetes Mellitus</i>	34,1	17,1	32,6	0,16
Tempo (min) entre início da dor e chegada ao hospital (Delta T)	392,1 (250 - 525)	302,5 (150 - 420)	339,1 (224 - 457)	0,032
Tempo entre a chegada ao hospital e uso da medicação	20 (15-45)	25 (15 - 35)	20 (10 - 33)	0,3
Tempo (min) entre o uso da medicação à angioplastia	54 (39 - 64)	42 (34,5 - 50)	45 (26 - 65)	0,028
Tempo chegada ao hospital e angioplastia (Porta-Balão)	78 (63,7 - 96)	65 (56,5 - 86)	77 (53,2 - 104,2)	0,16

Os números são percentuais ou mediana (intervalo interquartil)

ICo: Insuficiência coronariana; IAM: Infarto Agudo do Miocárdio; min.: Minutos

O tempo porta-balão (tempo entre a chegada ao hospital até a recanalização) foi menor no grupo prasugrel, mas sem atingir significância estatística. O tempo decorrido entre a administração do antiagregante plaquetário em estudo e a recanalização coronariana, entretanto, se mostrou maior no grupo clopidogrel ($p=0,028$).

Em relação a esses dois parâmetros clínicos avaliados que mostraram diferença significativa, e que podem eventualmente influenciar no resultado final do estudo, foi feita uma comparação dos antiagregantes entre si. Notou-se que em ambos os parâmetros (Delta T e tempo decorrido entre a administração do antiagregante plaquetário em estudo e a recanalização coronariana), a diferença se deu entre o prasugrel e clopidogrel, tendo os pacientes do grupo clopidogrel um maior delta T e maior intervalo do uso do clopidogrel até a angioplastia. Os grupos prasugrel e ticagrelor são homogêneos entre si em todos os parâmetros (Tabela 5).

Tabela 5 - Análise descritiva da comparação dos grupos dois a dois

		Média	Prasugrel	Ticagrelor
Tempo (min) entre início da dor e a chegada ao hospital (Delta T)				
	Clopidogrel	392,1	0,026	0,546
	Prasugrel	302,5	-	0,542
	Ticagrelor	339,1	-	-
Tempo (min) do uso da medicação à angioplastia				
		61	0,025	0,233
	Clopidogrel	42,8	-	1
	Prasugrel	53,5	-	-
	Ticagrelor			

Quanto às características angiográficas (tabela 6), observou-se diferença significativa quanto ao número de stents implantados. Quando se analisa, entretanto, a extensão de metal dos stents implantados, dado pela soma das extensões dos stents e, portanto, a quantidade de metal intracoronariano, não se observou diferença estatística entre os grupos. Verificou-se, também, baixa necessidade de predilatação (17,1 a 39,1%), o que

se justifica pelo uso do cateter aspirador de trombo em todos os casos. A ocorrência de predilatação foi menor no grupo prasugrel, sobretudo em relação ao ticagrelor, não atingindo significância estatística. As artérias mais frequentemente tratadas foram a descendente anterior e coronária direita, com maior grau complexidade (lesões B2 e C) variando de 63% a 81%, em média.

Tabela 6 - Características angiográficas

	Clopidogrel	Prasugrel	Ticagrelor	P
	N = 44	N = 41	N = 46	
Artéria				0,72
DA	47,7	53,7	45,7	
CD	50	39	47,8	
Outras	2,3	7,3	6,5	
Tipo de lesão				0,11
A/B1	18,4	20	37	
B2/C	81,6	80	63	
Extensão da lesão				0,2
<10 mm	9,5	9,8	10,9	
10-20 mm	40,5	36,6	58,7	
>20 mm	50	53,7	30,4	
Predilatação	27,3	17,1	39,1	0,076
Número de stents	1,1 (1 – 1)	1,43 (1 – 2)	1,19 (1 – 1,3)	0,051
Extensão de metal	23.6 (17.3 - 30)	29.3 (18 - 36.5)	25.2 (15 - 30)	0,19
Pressão de implante (atm)	15,9 (14 – 17,5)	15,9 (14 – 18)	16 (14 – 18)	0,85

Os números são percentuais ou mediana (intervalo interquartil)

DA: Descendente anterior; CX: Circunflexa; CD: Coronária direita.

A despeito de o cateter aspirador de trombos ter sido utilizado em todos os pacientes, não houve aspiração de material macroscópico em todos os casos. Tivemos material macroscópico efetivamente aspirado em 35 pacientes do grupo clopidogrel (79,5%), 27 pacientes do grupo prasugrel (65,9%) e 25 pacientes do grupo ticagrelor (54,3%) com $p=0,042$ (tabela 7). Maior carga de trombo (classificação 4 ou 5) foi encontrada nos pacientes do grupo clopidogrel em relação aos demais grupos (97,7% clopidogrel vs 87,8% prasugrel e 80,4%

ticagrelor, $p=0,023$). O fluxo TIMI inicial, ou seja, antes de começar a intervenção coronariana, foi 0 ou 1 em 97,7% (43/44) no grupo clopidogrel, 87,8% (36/41) no grupo prasugrel e 78,3% (36/46) no grupo ticagrelor, indicando maior taxa de artéria fechada ao início do procedimento no grupo clopidogrel ($p=0,019$). Destarte, os pacientes que fizeram uso de clopidogrel tiveram maior carga de trombo intracoronário, maior taxa de material efetivamente aspirado intracoronário e uma quantidade maior de artéria fechada (fluxo TIMI 0/1), em relação aos novos antiagregantes plaquetários (prasugrel e ticagrelor).

Tabela 7 - Análise angiográfica da perfusão miocárdica, carga de trombo e aspiração macroscópica de material aterotrombótico (desfechos primários).

	Clopidogrel N = 44 (%)	Prasugrel N = 41 (%)	Ticagrelor N = 46 (%)	P
TIMI inicial				
0-1	43 (97,7)	36 (87,8)	36 (78,3)	0,019
2-3	1 (2,3)	5 (12,2)	10 (21,7)	
TIMI final				
0-1	3 (6,8)	0 (0)	3 (6,5)	0,25
2	11 (25)	6 (14,6)	6 (13)	
3	30 (68,2)	35 (85,4)	37 (80,4)	
Blush				
0-1	20 (45,5)	6 (14,6)	15 (32,6)	0,047
2	12 (27,3)	4 (9,8)	10 (21,7)	
3	24 (54,5)	35 (85,4)	31 (67,4)	
TIMI 3 e blush 3	23 (52,3)	33 (80,5)	31 (67,4)	0,022
Material aspirado	35 (79,5)	27 (65,9)	25 (54,3)	0,041
Carga de trombo				
0-3	1 (2,3)	5 (12,2)	9 (19,6)	0,036
4-5	43 (97,7)	36 (87,8)	37 (80,4)	

O sucesso da intervenção percutânea avaliada pelo fluxo TIMI pós-procedimento 2 ou 3 não se mostrou diferente entre os grupos que usaram

clopidogrel (93,2%), prasugrel (100%) ou ticagrelor (93,5%), com um resultado total de fluxo final 2 ou 3 em 95,4% dos casos ($p=0,25$).

A análise do *blush* miocárdico mostrou que o grupo prasugrel obteve o melhor resultado (*Blush* 3) com maior frequência, chegando a 85,4% (35/41) enquanto o grupo clopidogrel chegou a 54,5% (24/44) e o grupo ticagrelor atingiu em 67,4% (31/46) com $p=0,047$. Quando se analisa o melhor resultado angiográfico possível da angioplastia primária, com fluxo TIMI 3 e *blush* miocárdico 3, observa-se que o grupo prasugrel atingiu 80,5%, superior ao clopidogrel (52,3%) e ticagrelor (67,4%) com $p=0,022$ (tabela 7).

Foi feita análise dos desfechos que se mostraram estatisticamente relevantes (fluxo TIMI inicial, *blush* miocárdico, composto TIMI 3 e *blush* 3, carga de trombo e presença de material aspirado pelo cateter) comparando os antiagregantes entre si em grupos de dois, ou seja, prasugrel vs clopidogrel, ticagrelor vs clopidogrel e prasugrel vs ticagrelor, conforme visto na tabela 8.

O ticagrelor revelou-se estar associado a menor carga de trombo, menos material efetivamente aspirado pelo cateter aspirado de trombos e menos casos com fluxo TIMI inicial 0/1 (figura 2). Essa superioridade, no entanto, se reflete apenas na comparação direta com o clopidogrel, não havendo diferença quando comparado com o prasugrel, conforme descrito na tabela 8.



Figura 2: Coronária direita com carga de trombo grau IV, na primeira injeção de contraste

Isso demonstra que o uso do ticagrelor, em relação ao clopidogrel, diminui de forma significativa a possibilidade de material aterotrombótico a ser aspirado, assim como proporciona maior taxa de reperfusão coronariana, justificada pela maior ação e mais precoce ação antiagregante plaquetária.

O prasugrel, por sua vez, denotou melhor resultado quanto à perfusão miocárdica, com maior taxa de *blush* 3. Na análise em grupos de dois, percebeu-se que essa superioridade ocorreu em relação ao clopidogrel (RR=1,45, p=0,003). Comparado ao ticagrelor, obteve apenas um resultado limítrofe (RR=0,78, p=0,051).

Tabela 8 - Comparação entre os grupos de fármacos dois a dois

	Prasugrel / Clopidogrel		Ticagrelor / Clopidogrel		Ticagrelor / Prasugrel	
	RR (IC)	P	RR (IC)	p	RR (IC)	p
TIMI pré 0-1	0,89 (0,79-1,01)	0,087	0,80 (0,68-0,93)	0,006	0,89 (0,73-1,07)	0,236
Blush 3	1,45 (1,16-2,1)	0,003	1,23 (0,88-1,73)	0,213	0,78 (0,62-1,0)	0,051
TIMI 3 e blush 3	1,46 (1,08-1,95)	0,011	1,3 (0,95-1,77)	0,096	0,89 (0,71-1,11)	0,307
Material aspirado	0,82 (0,63-1,08)	0,165	0,68 (0,5-0,92)	0,018	0,83 (0,58-1,16)	0,281
Carga de trombo 4-5	0,89 (0,79-1,01)	0,087	0,82 (0,7-0,95)	0,011	0,91 (0,76-1,1)	0,347

RR: Risco Relativo; IC: Intervalo de Confiança

Conforme descrito anteriormente, o delta T foi maior no grupo clopidogrel em relação ao grupo prasugrel (tabela 5). Esse dado ganha relevância uma vez que é sabida a relação do maior delta T com um pior fluxo coronariano ao final da angioplastia primária caracterizada como um preditor de *slow-flow* e *no-reflow*, e isso pode ter influenciado no melhor resultado do prasugrel sobre o clopidogrel. Analisou-se, então, se, neste experimento, esse

aspecto guardava relação com tal desfecho desfavorável.

Fazendo uma análise dos mesmos desfechos da tabela 7, ajustando o delta T pelo modelo de regressão logística, percebeu-se que os resultados demonstrando que o grupo prasugrel exprime melhores graus de perfusão miocárdica *blush* e o grupo ticagrelor com menor carga de trombo, maior taxa de artéria aberta ao início do procedimento e menor quantidade de material aspirado, não foram modificados quando do referido ajuste (tabela 9).

Tabela 9 - Análise da perfusão miocárdica e da carga de trombo pela angiografia, ajustando o delta T pelo modelo de regressão.

	Clopidogrel N = 44 (%)	Prasugrel N = 41 (%)	Ticagrelor N = 46 (%)	p
TIMI pre				
0-1	43 (97,7)	36 (87,8)	36 (78,3)	0,006
2-3	1 (2,3)	5 (12,2)	10 (21,7)	
TIMI pós				
0-1	3 (6,8)	0 (0)	3 (6,5)	0,051
2-3	41 (93,2)	41 (100)	43 (93,5)	
Blush				
0-2	20 (45,5)	6 (14,6)	15 (32,6)	0,023
3	24 (54,5)	35 (85,4)	31 (67,4)	
TIMI 3 e blush 3	25 (56,8)	34 (82,9)	34 (73,9)	0,159
Material aspirado	35 (79,5)	27 (65,9)	25 (54,3)	0,03
Carga de trombo				
0-3	1 (2,3)	5 (12,2)	9 (19,6)	0,018
4-5	43 (97,7)	36 (87,8)	37 (80,4)	

Da mesma forma que antes, na análise comparativa dos grupos de dois antiagregantes plaquetários no modelo ajustado para o delta T (tabela 10), a superioridade do prasugrel e ticagrelor nos parâmetros citados se mantém sobre o clopidogrel, não havendo diferença detectada entre os grupos prasugrel e ticagrelor.

Outro parâmetro importante que se mostrou diferente entre os grupos foi o tempo decorrido entre a administração do antiagregante plaquetário e a

recanalização, seja pela simples passagem do fio guia, cateter aspirador de trombo ou balão de angioplastia, visto na tabela 4 ($p=0,028$).

Tabela 10 - Comparação entre os grupos de fármacos dois a dois, ajustando o delta T pelo modelo de regressão.

	Clopidogrel / Prasugrel		Clopidogrel / Ticagrelor		Prasugrel / Ticagrelor	
	RR (IC)	p	RR (IC)	p	RR (IC)	p
TIMI pré 0-1	0,88 (0,76-1,01)	0,07	0,79 (0,67-0,93)	0,006	0,89 (0,74-1,08)	0,264
Blush 3	1,43 (1,07-1,92)	0,015	1,17 (0,84-1,63)	0,336	0,81 (0,64-1,03)	0,1
Material aspirado	0,82 (0,62-1,08)	0,172	0,68 (0,5-0,92)	0,015	0,82 (0,58-1,16)	0,276
Carga de trombo 4-5	0,9 (0,79-1,02)	0,11	0,82 (0,7-0,96)	0,015	0,91 (0,76-1,09)	0,327

RR: Risco Relativo; IC: Intervalo de Confiança

Da mesma forma, porém, que outras diferenças encontradas nos parâmetros clínicos e angiográficos, quando realizado o ajuste dos desfechos citados na tabela 7, especificamente para este parâmetro, não se observou mudanças nos resultados encontrados, conforme mostra a tabela 11, assemelhando-se aos resultados indicados nas tabelas 8 e 10.

Tabela 11 - Comparação entre os grupos de fármacos dois a dois, ajustando o tempo (min) do uso da medicação à angioplastia pelo modelo de regressão.

	Clopidogrel / Prasugrel		Clopidogrel / Ticagrelor		Prasugrel / Ticagrelor	
	RR (IC)	P	RR (IC)	p	RR (IC)	p
TIMI pré 0-1	0,88 (0,77-1,07)	0,062	0,8 (0,68-0,94)	0,01	0,91 (0,75-1,1)	0,343
Blush 3	1,5 (1,07-2,08)	0,016	1,26 (0,88-1,8)	0,204	0,84 (0,68-1,05)	0,138
TIMI 3 e Blush 3	1,41 (1,03-1,95)	0,032	1,29 (0,92-1,8)	0,128	0,91 (0,73-1,14)	0,419
Material aspirado	0,85 (0,64-1,13)	0,285	0,73 (0,54-0,98)	0,036	0,85 (0,6-1,2)	0,364
Carga de trombo 4-5	0,89 (0,78-1,02)	0,099	0,8 (0,71-0,97)	0,022	0,93 (0,77-1,11)	0,45

RR: Risco Relativo; IC: Intervalo de Confiança; min: Minutos

]

DISCUSSÃO

5. Discussão

A reperfusão miocárdica ótima ocorre quando há um fluxo coronariano final TIMI 3, *blush* miocárdico 2 ou 3 e uma redução do supra de ST maior do que 70% em relação ao pré-procedimento. Do ponto de vista angiográfico, pode-se definir *no-reflow* como fluxo final à angioplastia primária TIMI < 3 ou TIMI 3 com *blush* 0 ou 1. Cerca de 50% dos pacientes com fluxo TIMI 3 apresentam *blush* 0 ou 1⁽⁴⁰⁾. Dois estudos avaliaram o prognóstico do paciente com IAMSST relacionado a reperfusão mecânica⁽⁴¹⁾ e farmacológica⁽⁴²⁾, demonstrando bom prognóstico nos casos de concordância dos critérios angiográficos e eletrocardiográficos de reperfusão (*blush* 2 ou 3 e resolução do segmento ST em > 70%), péssimo prognóstico nos casos de concordância desses critérios de forma inversa e prognóstico intermediário nos casos de discordância desses critérios de reperfusão. Os pacientes com *no-reflow* apresentam alta prevalência de complicações precoces pós-infarto (arritmias, derrame pericárdico, tamponamento cardíaco, insuficiência cardíaca), remodelamento adverso do ventrículo esquerdo, maior permanência hospitalar por insuficiência cardíaca e maior mortalidade⁽⁴³⁾. Lee et al demonstraram que o *no-reflow* está associado a um relevante aumento da mortalidade 30 dias após o infarto (32% vs. 2.8%, $p < 0,001$)⁽⁴⁴⁾.

As causas de *no-reflow* envolvem a combinação de quatro fatores patogênicos: 1) embolização distal de material aterotrombótico; 2- lesão de isquemia; 3 - lesão de reperfusão; e 4 - suscetibilidade da microcirculação à lesão. Relativamente à embolização distal, o principal fator preditor é a composição da placa aterotrombótica. Kotani et al⁽⁴⁵⁾ analisaram material aspirado da coronária culpada pelo infarto e demonstraram que pacientes com *no-reflow* apresentavam mais placa ateromatosa e maior quantidade de fibrina e plaquetas, macrófagos e cristais de colesterol no material aspirado. Limbruno et al⁽⁴⁶⁾ mostraram a relevância na carga trombótica como preditor de embolização distal. Fukuda et al⁽¹⁶⁾ realizaram um estudo de avaliação angiográfica e ultrassonográfica de preditores de embolização distal no IAMSST, demonstrando que a carga trombótica identificada angiograficamente e a massa móvel à ultrassonografia intravascular estavam associadas à

embolização distal. Sianos et al⁽⁹⁾ estratificaram a carga trombótica intracoronária no IAMSST e mostraram correlação entre maior carga trombótica e mortalidade e eventos como morte, infarto e revascularização da artéria relacionada ao infarto.

Dessa forma, o fluxo coronariano, *blush* miocárdico e a carga trombótica estão associados a um pior prognóstico no tratamento percutâneo do infarto agudo do miocárdio, e maneiras de melhorar esses desfechos teriam o potencial de influenciar não só no resultado imediato do procedimento mas também no impacto clínico tardio. Este estudo demonstrou que o ticagrelor promove melhor fluxo coronariano TIMI pré-angioplastia primária, assim como menor carga de trombo avaliada angiograficamente e menor taxa de aspiração de material macroscópico intracoronariano, ao se comparar com o clopidogrel. Quando comparado com o prasugrel, a despeito de se mostrar numericamente superior, não se expressou estatisticamente significativa. O fluxo coronariano TIMI final ao procedimento não foi influenciado pelo tipo de antiagregante plaquetário utilizado. A perfusão miocárdica avaliada pelo *blush* foi significativamente melhor com o uso do prasugrel em comparação com os que usaram o clopidogrel, mas não superior ao ticagrelor.

No manejo da embolização distal, o implante de stent direto, evitando a predilatação com balão, parece ter influência reduzindo o *no-reflow*. Loubeyre et al⁽⁴⁷⁾ demonstram melhor grau de reperfusão miocárdica pós-angioplastia primária nos casos de implante de stent direto. O estudo ora relatado indicou um percentual de predilatação que variou de 17 a 39% dos casos, justificado pelo uso do cateter aspirador de trombo em todos os eventos. A aspiração manual de trombos ou trombectomia manual demonstra melhora na reperfusão miocárdica⁽⁴⁸⁾. O estudo REMEDIA⁽⁴⁹⁾ também demonstra que a trombectomia realizada de forma manual com cateter aspirador de trombo melhora o grau de reperfusão miocárdica. Nesse estudo o *blush* miocárdio ≥ 2 foi de 58% para 68% ($p=0,02$) e a resolução de $\geq 70\%$ do segmento ST foi de 36,7% para 44,9% ($p=0,03$). Neste ensaio, o *blush* miocárdico global foi ≥ 2 em 88,5% dos casos, variando de 81,8% no grupo que usou clopidogrel e 95,1% naquele que usou prasugrel. O benefício maior se deu justamente nos casos de maior carga trombótica visualizada angiograficamente. O uso de glicoproteína IIb/IIIa

melhora a reperfusão miocárdica demonstrada por maior taxa de resolução do supra do segmento ST (>50%) após 60 minutos de angioplastia primária (73% vs. 57%, $p < 0,05$)⁽⁵⁰⁾. Esse efeito parece estar relacionado à redução da carga trombótica⁽⁵¹⁾.

O benefício clínico da aspiração manual já se mostra controverso, uma vez que o estudo TAPAS⁽¹⁹⁾ mostrou melhora do *blush* miocárdico ao final do procedimento e também menor mortalidade. Estudo recente, de Jolly e cols⁽²¹⁾, entretanto, não mostrou benefício da trombectomia manual em desfechos clínicos, inclusive havendo maior taxa de acidente vascular cerebral em 30 dias; assim como o estudo TASTE, que também não demonstrou benefício clínico na redução de morte, re-hospitalização por infarto do miocárdio e trombose de stent, entre o uso ou não do cateter aspirador de trombos no IAMSST⁽⁵²⁾.

O clopidogrel é um antiagregante plaquetário tienopiridínico de segunda geração, com benefício clínico comprovado em pacientes com síndrome coronariana aguda, sem supradesnivelamento de segmento ST, pelo estudo CURE⁽⁵³⁾ e PCI CURE⁽²⁴⁾, demonstrando melhora no desfecho primário de morte cardiovascular, infarto e acidente vascular cerebral (AVC) em 12 meses (9,3% vs 11,4%, $p < 0,001$). O impacto negativo da trombose de stent passou a levantar preocupação quanto ao uso de clopidogrel no concernente à duração de seu uso⁽⁵⁴⁾ e quanto à variabilidade da resposta, pois muitos pacientes seriam hiporresponsivos ou resistentes ao clopidogrel (5 a 44%)⁽³³⁾. A dose de 600mg de clopidogrel atinge antiagregação plaquetária plena após uma a duas horas de sua administração⁽⁵⁵⁾.

A superioridade do prasugrel em relação ao clopidogrel já foi demonstrada no estudo TRITON-TIMI 38⁽³⁴⁾, que mostrou redução de 12,1% para 9,9% na taxa de morte de causa cardíaca, infarto do miocárdio (IAM) não fatal ou AVC não fatal. Essa superioridade ocorreu basicamente em decorrência de uma significativa redução no IAM não fatal desde os primeiros dias após a intervenção percutânea. Neste estudo, o uso do prasugrel foi feito na sala de hemodinâmica, logo após o diagnóstico angiográfico, e somente cerca de 26% dos casos se tratava de IAM com supra de ST. Este experimento mostrou ainda maior e significativa taxa de sangramento (2.4% vs 1.8%,

p=0,03), incluindo sangramento fatal (0.4% vs 0.1%, p=0,002) para os pacientes que usaram prasugrel. Foram identificados pacientes de menos de 60Kg, maiores de 75 anos e com histórico de AVC/AIT como sendo subgrupos de pacientes que influenciaram nesse resultado de maior sangramento.

Em análise feita nos pacientes do estudo TRITON TIMI-38 com IAMSST⁽⁵⁶⁾, o prasugrel se mostrou superior nos desfechos primários em 30 dias (6,5% vs 9,5%, p=0,0017) e 15 meses (10% vs 12,4%, p=0,02) e desfechos secundários, incluindo trombose de stent. Nesses casos de IAMSST, não houve aumento da taxa de sangramento maior ou menor do prasugrel em relação ao clopidogrel. O IAMSST é um cenário clínico com elevado risco de trombose, e o uso de potentes antiagregantes plaquetários se torna mais decisivo na redução de eventos isquêmicos periprocedimento, otimizando os resultados angiográficos.

Uma vez que o estudo TRITON TIMI-38 estabeleceu o uso do prasugrel somente após o conhecimento da anatomia coronariana, mostrando as vantagens já descritas, o estudo ACCOAST⁽⁵⁷⁾ avaliou o uso do prasugrel na sala de emergência (*upstream*) em paciente com IAM SST, demonstrando não haver vantagem nesse tipo de conduta quanto à redução de eventos isquêmicos maiores, justificado pelo rápido início de ação da medicação. Houve, no entanto, significativo aumento da taxa de sangramento maior nos casos em que o prasugrel foi administrado *upstream*. Nesse estudo, 68,7% dos pacientes foram submetidos a angioplastia coronariana (ACCOAST-PCI)⁽⁵⁸⁾ e, nessa análise, trombo visualizado angiograficamente foi relacionado a um aumento três vezes maior dos desfechos primários (morte cardiovascular, infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral, revascularização de urgência ou uso de glicoproteína IIb/IIIa). Mesmo o prasugrel utilizado previamente ao estudo hemodinâmico não modificou a imagem angiográfica de trombo ou mesmo a ocorrência de trombose de stent. Observou-se trombo em 20% e 22% dos pacientes com e sem pré-tratamento com prasugrel, respectivamente (p=0,21), da mesma forma que este estudo não demonstrou uma superioridade do prasugrel em relação ao clopidogrel no grau angiográfico de trombo intracoronário.

Ao contrário do prasugrel, demonstrou-se que o ticagrelor parece ter clara influência na redução da carga de trombo, inclusive pela maior taxa de artéria aberta ao início do procedimento e menor taxa de aspiração de material macroscópico pelo cateter aspirador de trombo. Zafar et al⁽⁵⁹⁾ avaliaram a formação de trombo em pessoas que fizeram uso de clopidogrel ou ticagrelor em associação com ácido acetilsalicílico e bivalirudina e mostraram que, mesmo em uso de tais medicações, o ticagrelor promoveu efeito na redução de formação de trombo após apenas uma hora do uso.

Em artigo publicado por DeWood e cols⁽⁶⁰⁾, avaliando a evolução angiográfica da coronária no infarto agudo do miocárdio em 322 pacientes submetidos a coronariografia nas primeiras 24 horas, foi relatado que, nas primeiras horas de infarto, a artéria encontra-se mais frequentemente ocluída, mas, com o passar das horas, sobretudo após a sexta hora, as artérias encontram-se mais frequentemente abertas, sugerindo que o espasmo coronariano e a formação de trombo têm papel fundamental na evolução angiográfica do infarto. Levando em conta esse dado e os indicadores encontrados por Zafar et al⁽⁵⁹⁾, citados no parágrafo anterior, pode-se entender a razão de se encontrar mais frequentemente artérias abertas nos pacientes que usaram ticagrelor, não por um efeito fibrinolítico, mas pelo efeito na redução de formação de novos trombos numa situação clínica de alta trombogenicidade. O estudo CLARITY TIMI-28⁽⁶¹⁾ demonstra bem essa hipótese pela avaliação do fluxo coronariano TIMI e perfusão miocárdica *blush* em pacientes com IAMSST tratados com trombolíticos e que receberam ou não clopidogrel. Os pacientes realizaram estudo angiográfico em média 84 horas depois e o grupo que recebeu clopidogrel teve maior taxa de fluxo TIMI 3 (67,8% vs 60,8%, $p < 0,001$) e *blush* 3 (55,8% vs 51,2%, $p = 0,008$).

A despeito dessa informação e do achado deste estudo, os investigadores do estudo ATLANTIC⁽⁶²⁾ compararam os efeitos da administração do ticagrelor ainda na fase pré-hospitalar, com seu uso na sala de emergência (*upstream*), e não encontraram diferença na redução do supradesnivelamento do segmento ST maior que 70% (13,2% vs 12,4%, $p = 0,63$) nem com fluxo TIMI 3 à angiografia inicial (17,4% vs 16,9%, $p = 0,82$). Nesse mesmo estudo, foram feitas análises da farmacodinâmica da droga em

37 pacientes, não sendo encontrada diferença na reatividade plaquetária entre o uso *upstream* e pré-hospitalar do ticagrelor, cuja diferença de tempo de administração foi em média de 31 minutos. Na avaliação do resultado final da angioplastia em termos de fluxo TIMI 3, não houve diferença entre os grupos (82,2% vs 80,4%, $p=0,34$). Neste ensaio, no qual o ticagrelor foi administrado *upstream* no hospital, o fluxo TIMI 3 na angiografia inicial ocorreu em 10,9% e o fluxo TIMI 3 ao final do procedimento foi de 80,4%.

A carga de trombo intracoronário é um conhecido fator de risco para eventos cardiovasculares adversos a longo prazo, embolização distal e trombose de stent^(13,17). Esteve associado a pior fluxo coronariano epicárdico e perfusão miocárdica *blush* ao final da angioplastia primária. Pode-se mencionar elevado tempo porta-balão, classe Killip maior ou igual a II, grau de anisocitose das hemácias, dentre outros que estão associados a alta carga trombótica no infarto agudo do miocárdio⁽²³⁾. Em estudo de Li et al⁽⁶³⁾, o uso de prasugrel no infarto agudo do miocárdio esteve associado a menor carga de trombo à angiografia inicial (6.3% vs 18.1%; $p = 0,038$), não tendo havido vantagem significativa do prasugrel sobre o clopidogrel na frequência de fluxo TIMI inicial ≥ 1 (28,6% vs 21,2%, $p=0,33$) ou ainda fluxo TIMI final 3 (82,8% vs 84,9%, $p=0,75$). A medição da agregabilidade plaquetária após oito horas de administração do antiagregante plaquetário, medido pelo método VASP (Vasodilator-Stimulated Phosphoprotein), mostrou diferença significativa favorável ao prasugrel (22,2% vs 70,5%, $p<0,001$), ratificando o precoce pico de antiagregação plaquetária do prasugrel. Neste experimento, foi encontrada superioridade do prasugrel sobre o clopidogrel nesses parâmetros de carga de trombo, TIMI inicial e final, mas se encontrou melhor perfusão miocárdica medida pelo *blush*.

O estudo RAPID⁽³²⁾ avaliou a agregabilidade plaquetária pelo método PRU (*Platelet Reactivity Unit*) VerifyNow em paciente com infarto do miocárdio com supra de ST, que receberam doses de 60mg de prasugrel ou 180mg de ticagrelor. Nesse estudo, o prasugrel foi não inferior em comparação ao ticagrelor em termos de taxa de antiagregação plaquetária, mas o dado interessante foi que, com ambos os fármacos, somente quatro horas após a

administração da dose de ataque, se atingiu uma efetiva inibição plaquetária na metade dos pacientes (*Platelet reactivity units* - PRU < 240).

Dessa forma, por este estudo, o prasugrel não está exercendo antiagregação plaquetária efetiva no momento da angioplastia primária. O estudo ora relatado, porém, mostra que os pacientes que fizeram uso de prasugrel obtiveram melhor *blush* miocárdico do que aqueles que usaram clopidogrel. Isso demonstra que, talvez, mesmo não atingindo um grau de antiagregação plaquetária ótima no IAMSST, o prasugrel ainda expressa influência no resultado angiográfico da angioplastia primária, em um dos fatores diretamente relacionados à morbimortalidade, que é o *blush* miocárdico. O mesmo pode ser dito do ticagrelor, uma vez que este estudo mostrou melhores resultados no fluxo TIMI inicial e redução da carga de trombo nos pacientes que tomaram ticagrelor, em relação aos que tomaram clopidogrel.

Alexopoulos et al⁽⁶⁴⁾ compararam a taxa de inibição plaquetária do prasugrel e ticagrelor na vigência de infarto agudo do miocárdio e não identificaram diferença entre eles. Chama a atenção, nesta pesquisa, a elevada taxa de reatividade plaquetária em 46,2% e 34,6% dos pacientes que tomaram ticagrelor e prasugrel, respectivamente, após duas horas de administrada a medicação. Isso pode ser justificado pela absorção prejudicada da medicação na vigência de IAMSST, polifarmacoterapia ou mesmo um quadro clínico de alta trombogenicidade, como é o IAMSST. Nesta pesquisa, o tempo médio entre a administração do antiagregante plaquetário e a recanalização percutânea foi de cerca de 50min.

Na análise específica do subgrupo do estudo PLATO com IAMSST⁽⁶⁵⁾, o ticagrelor reduziu a mortalidade total ($p=0,05$), trombose de stent ($p=0,03$) e infarto agudo do miocárdio ($p=0,03$), tendo expressado aumento na taxa de AVC ($p=0,02$). Mesmo assim, o benefício clínico do ticagrelor nos casos de IAMSST seguiu o observado no estudo PLATO. Não obstante, o desfecho primário nesse subgrupo de pacientes do estudo PLATO mostrou redução de 10,8% vs 9,4% ($p=0,07$).

O subestudo do PLATO que avaliou a melhora eletrocardiográfica do supradesnivelamento do segmento ST não mostrou efeito benéfico do ticagrelor sobre o clopidogrel desse critério de reperfusão miocárdica⁽⁶⁶⁾. A

redução de 50% do supradesnivelamento do segmento ST foi de 65% para o ticagrelor e 64,4% para os pacientes que usaram clopidogrel. Feita uma estratificação dos pacientes de acordo com o delta T (tempo de início dos sintomas), os pacientes de menos de três horas tiveram uma redução de 50% no supra de ST de 77,1% vs 77,3%, e os pacientes de mais de três horas foram de 59,8% vs 59% para ticagrelor e clopidogrel, respectivamente (P=NS). Foi sugerido que o benefício clínico observado em 12 meses decorresse mais dos efeitos na prevenção na recorrência de eventos vasculares, e não da rapidez de ação do ticagrelor.

A avaliação angiográfica de 2.616 dos 18.624 pacientes randomizados no estudo PLATO não mostrou, diferentemente desta investigação, qualquer influência do antiagregante plaquetário oral sobre o fluxo TIMI pré ou pós-procedimento, *blush* miocárdico ou carga de trombo⁽⁶⁷⁾. Não houve qualquer diferença significativa entre o clopidogrel e ticagrelor nesses aspectos citados. Vale salientar que este estudo angiográfico do PLATO envolveu somente cerca de 55% de pacientes com IAM SST, o que pode ter influenciado na ausência de vantagem do ticagrelor sobre o clopidogrel.

CONCLUSÃO

6. Conclusão

Os novos antiagregantes plaquetários ticagrelor e prasugrel, administrados *upstream*, modificam os achados angiográficos pré- e pós-angioplastia primária de pacientes com IAMSST, quando comparados ao clopidogrel.

LIMITAÇÕES

7. Limitações

Este estudo expressa algumas limitações, primeiramente referentes ao número reduzido de pacientes estudados, a despeito de ter preenchido os critérios no cálculo estatístico, mantendo poder de amostra de 80%, e ratificando as previsões descritas no referido cálculo estatístico.

O delta T (tempo entre o início dos sintomas e chegada ao hospital) mostrou-se estatisticamente diferente entre os grupos. Os pacientes que tomaram prasugrel tiveram um delta T inferior aos pacientes que tomaram clopidogrel (302min vs 392min, $p=0,026$). Esse parâmetro tem influência comprovada sobre o resultado angiográfico da angioplastia primária, sendo um preditor de *no-reflow*. Yip et al.⁽⁶⁸⁾ confirmaram um delta T prolongado (>240 minutos) como um preditor independente de *no-reflow* e *slow-flow*. A despeito dessa heterogeneidade entre os grupos, após o ajuste das análises de fluxo TIMI inicial e final, *blush* miocárdico e carga de trombo, não houve alteração dos resultados encontrados neste estudo. O tempo porta-balão (tempo em minutos da chegada ao hospital e recanalização) não denota diferença entre os grupos mas atinge média próxima do limite desejável, não sendo, no entanto, fator que influenciou no resultado entre os grupos. O tempo entre a administração do antiagregante plaquetário e a recanalização também se mostra maior no grupo clopidogrel em relação ao prasugrel (61min vs 42min, $p=0,025$). Isso na realidade deveria favorecer o melhor resultado para o clopidogrel que teve mais tempo para fazer efeito antes do procedimento percutâneo. Foi exatamente o contrário do que se observou, entretanto, com o prasugrel sendo superior em termos de melhor *blush* miocárdico.

**REFERÊNCIAS
BIBLIOGRÁFICAS**

8. Referências Bibliográficas

1. Ministério da Saúde (BR). DATASUS 2011: Taxa de internação hospitalar (SUS) por causas selecionadas [acesso em 2014 Ago 20]. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br>
2. Braunwald E. Heart Disease – A textbook of cardiovascular medicine. 7th edição, caps. 47 e 48; p.1167 - 1242; 2005.
3. Bazzino O, Monaco R, Mario B, Montalescot G, Antepara N, Nicolau JC, for the ACCESS investigators. Management of acute coronary syndromes in developing countries: ACute Coronary Events—a multinational Survey of current management Strategies. *Am Heart J* 2011;162(5):852-859.e22.
4. Castro I, Yordi LM, Yordi G, Ortiz J, Feldman J, Sant'Anna JRM. Síndromes Isquêmicas Agudas. In: Castro I (org). *Cardiologia: Princípios e Prática*. Porto Alegre: Artmed, 1999. p.697-722.
5. Yang EH, Brilakis ES, Reeder GS, Gersh BJ. Modern management of acute myocardial infarction. *Current problems in cardiology* 2006;31(12):769-817.
6. Grines CL, Cox DA, Stone GW, Garcia E, Mattos LA, Giambartolomei A, et al. Coronary angioplasty with or without stent implantation for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1999;341(26):1949-56.
7. Brener SJ, Dizon JM, Mehran R, Guerchicoff A, Lansky AJ, Farkouh et al. Complementary prognostic utility of myocardial blush grade and ST-segment resolution after primary percutaneous coronary intervention: Analysis from the HORIZONS-AMI trial. *Am Heart Journal* 2013;166(4):676-83.
8. Gibson CM, Cannon CP, Murphy SA, Ryan KA, Mesley R, Marble SJ, et al. Relationship of TIMI myocardial perfusion grade to mortality after administration of thrombolytic drugs. *Circulation* 2000;101:125-130.
9. Sianos G, Papafaklis MI, Serruys PW. Angiographic thrombus burden classification in patients with ST segment elevation myocardial infarction treated

with percutaneous coronary intervention. *J Invasive Cardiol* 2010;22(10 Suppl B):6B-14B.

10. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Hand M, et al. ACC/AHA Guidelines for the management of patients with ST- elevation myocardial infarction – executive summary. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:671-719.

11. Resnic FS, Wainstein M, Lee MK, Behrendt D, Wainstein RV, Ohno-Machado L, et al. No-reflow is an independent predictor of death and myocardial infarction after percutaneous coronary intervention. *Am Heart J* 2003;145(1):42-6.

12. Ramirez-Moreno A, Cardenal R, Pera C, , Pagola C, Guzmán M, Vázquez E, et al. Predictors and prognostic value of myocardial injury following stent implantation. *Int J Cardiol* 2004;97(2):193-8.

13. Iwakura K, Ito H, Kawano S, Shintani Y, Yamamoto K, Kato A, et al. Predictive factors for development of the no-reflow phenomenon in patients with reperfused anterior wall acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2001;38(2):472-7.

14. Brener SJ, Cristea E, Mehran R, Dressler O, Lansky AJ, Stone GW. Relationship between angiographic dynamic and densitometric assessment of myocardial reperfusion and survival in patients with acute myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention: The Harmonizing Outcomes with Revascularization and Stents in AMI (HORIZONS-AMI) trial. *Am Heart Journal* 2011;162(6):1044-51.

15. Huczek Z, Filipiak KJ, Kochman J, Piatkowski R, Grabowski M, Roik M, et al. Baseline platelet reactivity in acute myocardial infarction treated with primary angioplasty – influence on myocardial reperfusion, left ventricular performance, and clinical events. *Am Heart J* 2007;154(1):62-70.

16. Fukuda D, Tanaka A, Shimada K, Nishida Y, Kawarabayashi T, Toshikawa J. Predicting angiographic distal embolization following percutaneous coronary intervention in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*.

2003;91(4):403-407.

17. Bae JH, Know TG, Hyun DW, Rihal CS, Lerman A. Predictors of slow flow during primary percutaneous coronary intervention: an intravascular ultrasound-virtual histology study. *Heart* 2008;94(12):1559-64.

18. Mehta S, Alfonso CE, Oliveros E, Shamshad F, Flores AI, Cohen S, Falcão E. Adjunct therapy in STEMI intervention. *Cardiol Clin* 2010;28(1):107-125.

19. Vlaar PJ, Svilaas T, van der Horst IC, Diercks GF, Fokkema ML, de Smet BJ, et al. Cardiac death and reinfarction after 1 year in the thrombus Aspiration during Percutaneous coronary intervention in Acute Myocardial infarction study (TAPAS): a 1-year follow-up study. *Lancet* 2008;371(9628):1915-20.

20. Mattos L.AP, Neto PAL, Rassi-Jr A, Marin-Neto JA, Sousa AGMR, Devito FS, et al. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia – Intervenção Coronária Percutânea e Métodos Diagnósticos em Cardiologia Intervencionista (II Edição). *Revista Brasileira de Cardiologia Invasiva* 16(suplemento 2); 2008.

21. Jolly SS, Cairns JA, Yusuf S, Meeks B, Pogue J, Rokoss MJ, et al. Randomized trial of primary PCI with or without routine manual thrombectomy. *N Engl J Med* 2015;372(15):1389-1398

22. Lorga Filho AM, Azmus AD, Soeiro AM, Quadros AS, Avezum Junior A, Marques AC, et al. Diretrizes Brasileiras de Antiagregantes Plaquetários e Anticoagulantes em Cardiologia. *Arq Bras Cardiol.* 2013;101(Supl.3):1-93.

23. Simon T, Verstuyft C, Mary-Krause M, Quteineh L, Drouet E, Méneveau N, et al. Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2009;360(4):363-75.

24. Mehta, SR, Yusuf S, Peters RJG, Bertrand ME, Lewis BS, Natarajan MK, et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 2001;358(9281):527-33.

25. Muller I, Seyfarth M, Rüdiger S, Wolf B, Pogatsa-Murray G, Schömig A,

Gawaz M. Effect of a high loading dose of clopidogrel on platelet function in patients undergoing coronary stent placement. *Heart* 2001;85(1):92-93.

26. Patti G, Colonna G, Pasceri V, Pepe LL, Montinaro A, Di Sciascio G. Randomized trial of high dose of clopidogrel for reduction of periprocedural myocardial infarction in patients undergoing coronary intervention. *Circulation* 2005;111(16):2099-2106.

27. Momary KM, Dorsch MP, Bates ER. Genetic causes of clopidogrel unresponsiveness: which ones really count? *Pharmacotherapy* 2010;30(3):265-74.

28. Cuisset T, Frere C, Quilici J, Poyet R, Gaborit B, Bali L, et al. Comparison of omeprazole and pantoprazole influence on a high 150mg clopidogrel maintenance dose the PACA (próton Pump Inhibitors And Clopidogrel Association) prospective randomized study. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(13):1149-53.

29. Siller-Matula JM, Lang I, Christ G, Jilma B. Calcium-channel blockers reduce the antiplatelet effect of clopidogrel. *J Am Coll Cardiol* 2008;52(19):1557-63.

30. Mangiacapra F, Patti G, Peace A, Gatto L, Vizzi V, Ricottini E, et al. Comparison of platelet reactivity and periprocedural outcomes in patients with versus without diabetes mellitus and treated with clopidogrel and percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2010;106(5):619-23.

31. Gurbel PA, Bliden KP, Hiatt BL, O'Connor CM.. Clopidogrel for coronary stenting: Response variability, drug resistance and the effect of pre treatment platelet reactivity. *Circulation* 2003;107(23):2908-2913.

32. Parodi G, Valenti R, Bellandi B, Migliorini A, Marcucci R, Comito V, et al. Comparison of prasugrel and ticagrelor loading doses in ST-segment elevation myocardial infarction patients (RAPID). *J Am Coll Cardiol* 2013;61(15):1601-6.

33. Sakhuja R, Yeh RW, Bhatt DL. Antiplatelet agents in acute coronary syndromes. *Curr Probl Cardiol* 2010;35:123-170.
34. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, et al. Prasugrel versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes for the TRITON- TIMI 38. *N Engl J Med* 2007;357(20):2001-15.
35. Bonello L, Pansieri M, Mancini J, Bonello R, Maillard L, Barnay P, et al High on-treatment platelet reactivity after prasugrel loading dose and cardiovascular events after percutaneous coronary intervention in acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2011;58(5):467-73.
36. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes for the PLATO. *N Engl J Med* 2009;361(11):1045-57.
37. Silvain J, Cayla G, Hulot JS, Fiuzi J, Kerneis M, O'Connor SA, et al. High on-thienopyridine platelet reactivity in elderly coronary patients: the SENIOR PLATELET study. *Eur Heart J* 2012;33:1241-50.
38. Bonello-Pallot N, Armero S, Paganelli F, Mancini J, De Labriolli A, Bonello C, et al. Relation of body mass index to high on-treatment platelet reactivity and of failed clopidogrel dose adjustment according to platelet reactivity monitoring in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2009;104(11):1511-5.
39. The TIMI Study Group. The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) trial. *N Engl J Med*. 1985;312(14):932-936.
40. Van't Hof AW, Liem A, Suryapranata H, Hoorntje JC, de Boer MJ, Zijlstra F, for the Zwolle Myocardial Infarction Study Group. Angiographic assessment of myocardial reperfusion in patients treated with primary angioplasty for acute myocardial infarction: myocardial blush grade. *Circulation* 1998;97(23):2302– 6.
41. Sorajja P, Gersh BJ, Costantini C, McLaughlin MG, Zimetbaum P, Cox DA, et al. Combined prognostic utility of ST-segment recovery and myocardial blush

after primary percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2005;26:667–74.

42. Giugliano RP, Sabatine MS, Gibson CM, Roe MT, Harrington RA, Murphy SA, et al. Combined assessment of thrombolysis in myocardial infarction flow grade, myocardial perfusion grade, and ST-segment resolution to evaluate epicardial and myocardial reperfusion. *Am J Cardiol* 2004;93(11):1362–7.

43. Niccoli G, Burzotta F, Galiuto L, Crea F. Myocardial no-reflow in humans. *J Am Coll Cardiol* 2009;54(4):281-92.

44. Lee CH, Wong HB, Tan HC, Zhang JJ, Teo SG, Ong HY, et al. Impact of reversibility of no reflow phenomenon on 30-day mortality following percutaneous re-vascularization for acute myocardial infarction-insights from a 1,328patient registry. *J Interv Cardiol* 2005;18(4): 261-266.

45. Kotani J, Nanto S, Mintz GS, Kitakaze M, Ohara T, Morozumit T, et al. Plaque gruel of atheromatous coronary lesion may contribute to the no-reflow phenomenon in patients with acute coronary syndrome. *Circulation* 2002;106(13):1672–7.

46. Limbruno U, De Carlo M, Pistolesi S, Micheli A, Petronio AS, Cumacci T, et al. Distal embolization during primary angioplasty: histopathologic features and predictability. *Am Heart J* 2005;150(1):102– 8.

47. Loubeyre C, Morice MC, Lefèvre T, Piéchaud JF, Louvard Y, Dumas P. A randomized comparison of direct stenting with conventional stent implantation in selected patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2002;39(1):15–21.

48. Svilaas T, Vlaar PJ, van der Horst IC, Diercks FH, de Smet BJGL, van den Heuvel AFM, et al. Thrombus aspiration during primary percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2008;358(6):557– 67.

49. Burzotta F, Trani C, Romagnoli E, Mazzari MA, Rebuzzi AG, De Vita M, et al. Manual thrombusaspiration improves myocardial reperfusion: the

randomized evaluation of the effect of mechanical reduction of distal embolization by thrombus-aspiration in primary and rescue angioplasty (REMEDIA) trial. *J Am Coll Cardiol* 2005;46(2):371– 6.

50. Petronio AS, De Carlo M, Ciabatti N, Amoroso G, Limbruno U, Palogi C et al. Left ventricular remodeling after primary coronary angioplasty in patients treated with abciximab or intracoronary adenosine. *Am Heart J* 2005;150(6):1015.

51. Gibson CM, de Lemos JA, Murphy SA, Marble SJ, McCabe CH, Cannon CP, Antman EM, Braunwald E, TIMI Study Group. Combination therapy with abciximab reduces angiographically evident thrombus in acute myocardial infarction: a TIMI 14 substudy. *Circulation* 2001;103(21):2550–2554.

52. Fröbert O, Lagerqvist B, Olivecrona GK, Omeric E, Gudnason T, Maerig M, et al. Thrombus Aspiration during ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2013;369(17):1587-97.

53. Yusuf S, Fox KK, Tognoni G, Zhao F, Metha SR, Chrolavicius S, et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001;345(7):494-502.

54. Jensen LO, Maeng M, Kaltoft A, Thaysson P, Hanson HHT, Botteher M, et al. Stent thrombosis, myocardial infarction, and death after drug-eluting and bare-metal stent coronary interventions. *J Am Coll Cardiol* 2007;50(5):463-70.

55. Hochholzer W, Trenk D, Bestehorn HP, Fischer B, Valina CM, Ferencic M, et al. Impact of the degree of periinterventional platelet inhibition after loading with clopidogrel on early clinical outcome of elective coronary stent placement. *J Am Coll Cardiol* 2006;48(9):1742-50.

56. Montalescot G, Wiviott SD, Braunwald E, Murphy SA, Gibson CM, McCabe CH, et al. Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2009;373(9665):723-31.

57. Montalescot G, Bolognese L, Dudek D, Goldstein P, Hamm C, Tanguay JF, et al. Pretreatment with prasugrel in non-ST-Segment elevation acute coronary syndromes for the ACCOAST. *N Engl J Med* 2013;369(11):1045-57.
58. Montalescot G, Collet J, Ecollan P, Bolognese L, ten Berg J, Dudek D, et al. Effect of prasugrel pre-treatment strategy in patients undergoing percutaneous coronary intervention for NSTEMI - The ACCOAST-PCI study. *J Am Coll Cardiol* 2014;64(24):2563-71.
59. Zafar MU, Vorchheimer DA, Tewar MP, Giannarelli C, Crippa M, Sartori S, et al. Ticagrelor reduces thrombus formation more than clopidogrel, even when co-administered with bivalirudin. *Thromb Haemost* 2014; 112(5):1069-70.
60. Dewood M, Spores J, Notske R, Mouser LT, Burroughs R, Golden MS, Lang HT. Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction. *N Engl J Med* 1980;303(16):897-902.
61. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson M, López-Sendón JL, Montalescot G, Theroux P, et al. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation – for the CLARITY TIMI-28 Investigators. *N Engl J Med* 2005;352(12):1179-89.
62. Montalescot G, van't Hof AW, Lapostolle F, Silvain J, Lassen JF, Bolognese L, et al. Prehospital ticagrelor in ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 2014;371(11):1016-27.
63. Li Y, Tai B, Sia W, Phua Q, Richards MA, Low A, et al. Angiographic and platelet reactivity outcomes with prasugrel 60mg pretreatment and clopidogrel 600mg pretreatment in primary percutaneous coronary intervention. *J Thromb Thrombolysis* 2012;34(4):499-505.
64. Alexopoulos D, Xanthopoulou I, Gkizas V, Kassimis G, Theodoropoulos KC, Makris G, et al. Randomized assessment of ticagrelor versus prasugrel antiplatelet effects in patients with ST-Segment-Elevation myocardial infarction. *Circ Cardiovasc Interv* 2012;5(6):797-804.

65. Steg PG, James S, Harrington RA, Ardissino D, Becker RC, Cannon CP, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with ST-elevation acute coronary syndromes intended for reperfusion with primary percutaneous coronary intervention - A platelet inhibition and patient outcomes (PLATO) trial subgroup analysis. *Circulation* 2010;122(21):2131-2141.
66. Armstrong PW, Siha H, Fu Y, Westerhout CM, Steg PG, James SK, et al. ST-Elevation acute coronary syndromes in the platelet inhibition and patient outcomes (PLATO) Trial. *Circulation* 2012;125(3):514-521.
67. Kunadian V, James SK, Wojdyla DM, Zorkun C, Wu J, Storey RF, et al. Angiographic outcomes in the PLATO Trial (Platelet Inhibition and Patient Outcomes). *J Am Coll Cardiol Intv* 2013;6(7):671-83.
68. Yip H, Chen M, Chang H, Hang CL, Hsieh YK, Fang CY, Wu CL. Angiographic morphologic features of infarct-related arteries and timely reperfusion in acute myocardial infarction. *CHEST* 2002;122(4):1322-32.

APÊNDICES

APÊNDICE A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

I – DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. Nome do paciente: _____

Data de nascimento: ___/___/___ Sexo: M () F ()

Endereço: _____

Telefone: _____

II – DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

1. Título do protocolo de pesquisa: **“EFEITO DOS NOVOS ANTIAGREGANTES PLAQUETÁRIOS PRASUGREL E TICAGRELOR, ADMINISTRADOS UPSTREAM, SOBRE OS ACHADOS ANGIOGRÁFICOS DA ANGIOPLASTIA PRIMÁRIA”**

Pesquisador: **Dr. José Ronaldo Mont’Alverne Filho**

Cargo/Função: **Médico** Inscrição conselho regional: **nº 6397**

2. Avaliação do risco da pesquisa: (probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como conseqüência imediata ou tardia do estudo).

sem risco () risco mínimo (**X**) risco médio ()

risco baixo () risco maior ()

O risco do estudo está relacionado ao risco inerente ao procedimento percutâneo na vigência de infarto agudo do miocárdio.

III – REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA, CONSIGNANDO:

A pessoa que o senhor(a) acompanha está sofrendo de infarto do coração. O infarto é causado pelo entupimento da artéria do coração pela gordura do sangue e por coágulo. O tratamento é feito pelo cateterismo cardíaco para desentupir o vaso do coração. É preciso que ele tome alguns remédios para “afinar” o sangue e assim possa ajudar a desentupir o vaso do coração. Esses remédios são usados de rotina nesses casos com benefício comprovado. Estamos realizando este estudo para comparar o efeito de três tipos de remédios sobre o coágulo que está causando o infarto. Os três remédios têm benefício comprovado e o uso de um dos três já é feito de rotina juntamente

com aspirina. O seu parente irá tomar um dos três remédios e será encaminhado para fazer o cateterismo para tratar do infarto. Durante o cateterismo será recolhido a gordura e o coágulo que estão causando o infarto através de um cateter e eventual colocação de um *stent*, que seria uma *molinha de metal* que mantém o vaso do coração aberto. O material aspirado será armazenado para posterior análise. Não há risco adicional ao exame provocado por esta coleta de material, havendo, na realidade fortes indícios de benefício.

IV – ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA:

O senhor (a) terá acesso quando quiser as informações, riscos e benefícios relacionados com o trabalho. Caso queira, o senhor (a) poderá retirar seu consentimento para não participar mais do trabalho, mas continuará a ser atendido de mesma maneira.

O senhor (a) poderá:

1. Ter acesso, a qualquer tempo, às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive para elucidar eventuais dúvidas;
2. Liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e de deixar de participar do estudo, sem que isso traga prejuízo à continuidade da assistência;
3. Salvaguarda da confidencialidade, sigilo e privacidade;

V – INFORMAÇÕES DE NOME, ENDEREÇO E TELEFONE DO RESPONSÁVEL LEGAL PELA PESQUISA.

Nome: Dr. José Ronaldo Mont`Alverne Filho

Assinatura Datiloscópica

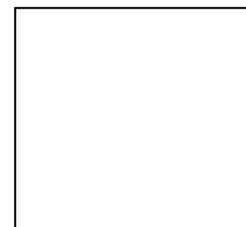
Endereço: Av. Frei Cirilo, 3480

Telefone: (85) 31014186

Comitê de Ética em Pesquisa – HM

Endereço: Av. Frei Cirilo, 3480

Telefone: (85) 31017845



Assinatura do pesquisador _____

Assinatura do paciente ou responsável _____

APÊNDICE B - FICHA DE AVALIAÇÃO CLÍNICA E ANGIOGRÁFICA

NOME: _____ IDADE: _____

SEXO: _____ DATA: ____/____/____ PESO: _____ ALTURA: _____

CINE: _____

1. IAM PRÉVIO - () SIM () NÃO

2. ANGINA PRÉVIA AO IAM - () SIM () NAO

3. FATORES DE RISCO: HAS () DMID() DMNID ()
DLP () DVP () TABAGISTA ()
HF+ICO () IRC ()

4. HORÁRIO DO

DIAGNÓSTICO: _____

HORÁRIO DA MEDICAÇÃO: _____

HORÁRIO DA ASPIRAÇÃO INTRACORONÁRIA: _____

5. INFARTO AGUDO DO MIOCÁRDIO

LOCALIZAÇÃO: _____

DERIVAÇÕES COM SUPRA: _____

DERIVAÇÕES COM INFRA _____

 $\Delta T =$ _____ PORTA BALÃO: _____

ONDAS Q _____

6. ANGIOGRAFIA

ARTÉRIA CULPADA: _____

LOCAL: _____

GRAU DE LESÃO: _____

TIPO DE LESÃO: () A () B1 () B2 () C

TROMBO: () SIM () NÃO

CÁLCIO: () SIM () NÃO

EXTENSÃO: () <10MM () 10 – 20MM () >20MM

EXTENSÃO DA CORONARIOPATIA: _____

FLUXO INICIAL: TIMI _____

COLATERAL: () SIM () NÃO GRAU: _____

INTRODUTOR: _____

PREDILATAÇÃO: () SIM () NÃO

BALÃO: _____ PRESSÃO: _____

BALÃO: _____ PRESSÃO: _____

IMPLANTE DE STENT

STENT : _____ PRESSÃO: _____

STENT : _____ PRESSÃO: _____

RAMO LATERAL: () NÃO () SIM: RAMO _____ FLUXO _____

DIÂMETRO _____

DISSECÇÃO: () SIM () NÃO

FLUXO FINAL: TIMI _____ BLUSH _____

COMPLICAÇÕES:

Upstream Clopidogrel, Prasugrel, or Ticagrelor For Patients Treated With Primary Angioplasty: Results of an Angiographic Randomized Pilot Study

Running title: Antiplatelet agents in primary angioplasty

Word count: 3858

José R. Mont'Alverne-Filho MD^{1,2}

Carlos R. M. Rodrigues-Sobrinho MD PhD²

Fernando S. Medeiros MD^{1,2}

Joao L. Falcão MD PhD^{1,2}

Rafael C. Silva MD³

Kevin J. Croce MD⁴

Jose C. Nicolau MD PhD³

Marco Valgimigli MD PhD⁵

Patrick W. Serruys MD PhD^{5,6}

Pedro A. Lemos MD PhD³

1. Hospital de Messejana Dr. Carlos Alberto Studart Gomes, Fortaleza-CE, Brazil
2. Federal University of Ceara, Fortaleza-CE, Brazil
3. Heart Institute (InCor), University of São Paulo Medical School, Sao Paulo-SP, Brazil
4. Cardiovascular Division, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, USA
5. Department of Interventional Cardiology, Erasmus University Medical Centre, Thoraxcenter, Rotterdam, The Netherlands
6. International Centre for Circulatory Health, NHLI, Imperial College London, London, United Kingdom.

Correspondence to:

Pedro A. Lemos MD PhD

Av. Dr. Eneas de Carvalho Aguiar, 44, Bloco I, 3o andar, Hemodinâmica

São Paulo-SP 05403-000, Brazil

E-mail: pedro.lemos@incor.usp.br

Abstract

Objectives: The main objective of the present randomized pilot study, was to explore the effects of upstream prasugrel or ticagrelor in comparison with upstream clopidogrel for patients with ST-segment-elevation myocardial infarction (STEMI) undergoing primary percutaneous coronary intervention (PCI).

Background: Dual antiplatelet therapy has been shown to be beneficial for patients with STEMI. Clopidogrel have limitations in platelet inhibition.

Methods: A total of 132 patients with STEMI within the first 12 hours of chest pain referred to primary angioplasty were randomized to upstream clopidogrel (600 mg), prasugrel (60 mg), or ticagrelor (180 mg) while still in the emergency room. All patients underwent protocol-mandated thrombus aspiration.

Results: Thrombus material was retrieved in 79.5% of the clopidogrel group and there was less thrombus removed from the artery in the prasugrel and ticagrelor groups (65.9% and 54.3% respectively; $p=0.041$). At baseline angiography, large thrombus burden was significantly more frequent in the clopidogrel (97.7%) than in the prasugrel (87.8%) and ticagrelor (80.4%) groups ($p=0.036$). Also, at baseline, 97.7% presented with an occluded target vessel in the clopidogrel group (97.7%), which was significantly less observed in the prasugrel (87.8%) and in the ticagrelor (78.3%) groups ($p=0.019$). At the end of the procedure, the percentage of patients with combined TIMI grade III flow and myocardial blush grade III were 52.3% for clopidogrel, 80.5% for prasugrel and 67.4% for ticagrelor ($p=0.022$).

Conclusions: In patients with STEMI undergoing primary PCI within 12 hours, upstream prasugrel and ticagrelor were associated with better angiographic results, in comparison with upstream clopidogrel.

Keywords: Acute myocardial infarction, Antiplatelet therapy, Coronary angiography, myocardial perfusion

Introduction

Dual antiplatelet therapy with aspirin and clopidogrel has been extensively shown to be beneficial for patients with ST segment elevation myocardial infarction (STEMI) treated with either thrombolytics^(1,2) or primary percutaneous coronary intervention (PCI). However, clopidogrel is known to have several limitations, such as suboptimal onset of action after a loading dose, suboptimal inhibition of platelet activity, and a large variation in platelet inhibition response⁽³⁻⁵⁾.

In this context, several authors have advocated the use of clopidogrel “as soon as possible” in STEMI patients, the so-called upstream clopidogrel,⁽⁶⁾ a strategy that has been previously shown to reduce reinfarction, stent thrombosis, and mortality^(7,8). Moreover, reduced inhibition of platelet aggregation due to resistance to clopidogrel has been proven an independent predictor of failed myocardial reperfusion after primary angioplasty⁽⁹⁾.

Recently, both prasugrel and ticagrelor were shown in randomized trials to be superior to clopidogrel for patients admitted with acute coronary syndromes, including patients with STEMI treated with primary PCI⁽¹⁰⁻¹⁵⁾. Compared to clopidogrel, these new drugs have faster onset of action and achieve higher levels of platelet inhibition^(16, 17).

A number of studies suggested that pretreatment with prasugrel or ticagrelor was associated with improved ECG resolution, even though the eventual clinical benefits still remain to be established⁽¹⁸⁻²⁰⁾. Also, previous analyses have

demonstrated that pre-hospital platelet inhibition with tirofiban improves the angiographic profile of patients with STEMI⁽²¹⁾. However, currently, little is known about the effects of upstream administration of either prasugrel or ticagrelor on angiographic findings during primary PCI. Angiography is known to be a powerful diagnostic test to probe mechanistic features in patients with acute coronary syndromes⁽²²⁾. Also, angiographic surrogates have been extensively shown to be robust predictors of prognosis in STEMI patients treated with primary PCI⁽²³⁾.

The main objective of the present randomized pilot study was to explore the angiographic response of upstream prasugrel or ticagrelor in comparison with clopidogrel for STEMI patients undergoing primary PCI.

Materials and Methods

Study Design, Patient Population, and Therapeutic Procedures

The present study is a prospective, randomized trial conducted between April 2011 and September 2014. Main inclusion criteria were admission with STEMI (\geq 1mm ST elevation in 2 or more adjacent or contiguous 12-lead ECG derivations), with less than 12 hours of symptoms, and referred to primary PCI. Main exclusion criteria were age <18 years, weight <60 kg, previous use of clopidogrel, prasugrel or ticagrelor in the last month, history of transient cerebral ischemia or stroke, and cardiogenic shock at presentation. The study complied with the Declaration of Helsinki, was approved by the institutional Ethics Committee, and written informed consent was obtained from every patient included in the trial.

The total population of 132 patients was included in two phases. In the first 17 months, 52 patients were initially randomized at a ratio of 1:1 for clopidogrel or prasugrel. In the last period of the study, when ticagrelor became available for

commercial use in the country, the remaining 80 patients were randomized at a ratio of 1:1:3 for clopidogrel, prasugrel or ticagrelor respectively. The randomization ratio of the last inclusion phase was deliberately chosen to achieve a similar final sample size in all study arms.

Every patient received oral aspirin 200 mg macerated immediately following the STEMI diagnosis, and after the randomization received a loading dose of the allocated antiplatelet drug (clopidogrel 600 mg, prasugrel 60 mg, or ticagrelor 180 mg respectively), while still in the emergency room.

Primary PCI was performed via femoral route with 6Fr or 7Fr vascular sheaths and full anticoagulation was achieved with intravenous unfractionated heparin (100 U/Kg), to achieve an activated clotting time of approximately 300 seconds. An initial angiography of the culprit vessel, before any intracoronary manipulation, was acquired in one or more projections. Intracoronary nitroglycerin was used in a routine basis, except for patients with hypotension or right ventricular infarction (n=4). After a 0.014" guidewire inserted to the distal portion of the culprit coronary, aspiration of atherothrombotic material was performed in all patients, regardless of the amount of thrombus present on the initial angiogram (EXPORT 6F™, Medtronic Vascular Incorporation, Santa Rosa, CA, USA; or PRONTO V3™, Vascular Solutions, Inc., Minneapolis, MN, USA). After thrombus aspiration, the interventional strategy was entirely left at the discretion of the operator. Glycoprotein IIb/IIIa inhibitors (n=18) and intracoronary adenosine (n=30) were used selectively, as bailout strategies, always after the final angiographic results were registered for endpoint analyses. Immediately after the procedure, the patients were admitted into the hospital care unit or transferred to other

peripheral hospitals.

Angiographic Analysis and Endpoint Definition

The intracoronary aspirate was gently and carefully cleared with saline immersion over a 70 µm filter basket provided with the aspiration catheter. The remaining material was then visually inspected to identify the presence or not of retrieved particulate material.

All angiograms were analysed offline by two independent interventional cardiologists, blinded to clinical characteristics or the allocated treatment, for the assessment of angiographic endpoints. In cases of disagreement, a third cardiologist independently adjudicated the results and established the consensus. The initial (before any coronary manipulation) and the final angiograms of the culprit vessel were considered for endpoint analysis. Baseline and final angiograms were analysed for the epicardial TIMI grade flow⁽²⁴⁾ and myocardial blush grade⁽²⁵⁾, as previously defined. Also the baseline thrombus burden was classified as recently described^(26,27).

Sample Size Calculation and Statistical Analysis

The present study is pilot study to assess the impact of upstream prasugrel or ticagrelor in comparison with upstream clopidogrel for patients with STEMI undergoing primary angioplasty. Due to the paucity of previous data, and the exploratory nature of this study, no primary endpoint was formally selected *a priori*. Instead, the degree of thrombus burden at baseline was arbitrarily used as a work variable to tentatively calculate the global number of patients to be included. Assuming the presence of thrombus Grade 4 or 5 in 70% of patients in the clopidogrel group⁽²⁷⁾, a total of sample size of 130 patients would be sufficient to

achieve 70% power to detect a 36% reduction in thrombus burden in at least one group using Chi-Square test with a significance level (alpha) of 0.05⁽²⁸⁾.

Baseline, procedural, and follow-up information was prospectively entered in a dedicated database specifically built for the study. Categorical variables were presented as counts and percentages and compared using the Chi-square or Fisher's exact test. Normal distribution of continuous parameters was assessed with Shapiro-Wilk test. Continuous variables were presented as medians (interquartile intervals) and compared by Kruskal Wallis test. All tests were two-tailed and a p-value ≤ 0.05 was considered to be significant. All statistical analyses were performed with IBM SPSS Statistics, Version 21.0. software package (IBM Corp., Armonk, NY, USA).

Results

From the total 132 patients randomized, only one patient (angiography and primary angioplasty were not performed ultimately) was excluded from endpoint analysis. The remaining 131 patients were randomly allocated to clopidogrel (44 patients), prasugrel (41 patients), or ticagrelor (46 patients) groups. Overall, 65.6% were men and 28.2% diabetics. The 3 groups were well-balanced regarding their demographic, clinical, and treatment characteristics, except by a higher number of stents and a shorter ischemia time in the prasugrel group (Table 1). The time to the administration of the study drug was similar among the groups, however the time between the administration of the antiplatelet and recanalization was slight, although statistically significant, longer in the clopidogrel group (Table 1).

The retrieval of particulate material was significantly different among the study

groups (Table 2); macroscopic solid material was retrieved in most patients in the Clopidogrel Group (79.5%), while it was visible in only 65.9% and 54.3% of Prasugrel and Ticagrelor Groups respectively ($p=0.041$). Large thrombus burden (grade 4 or 5) was significantly more frequent in the Clopidogrel (97.7%) than in the Prasugrel (87.8%) and Ticagrelor (80.4%) groups ($p=0.036$) (Table 2). Also, at baseline, almost all patients presented with an occluded target vessel in the Clopidogrel Group (97.7%), which was significantly less observed in the Prasugrel (87.8%) and in the Ticagrelor (78.3%) groups ($p=0.019$) (Table 2).

The TIMI flow grade was not different among the groups at the end of primary PCI procedure, even though the final myocardial blush grade differed significantly ($p=0.047$) (Table 2). Moreover, there was a significant difference among the study groups in the frequency of patients with combined TIMI grade III flow and myocardial blush grade III after primary PCI (Clopidogrel: 52.3%, Prasugrel: 80.5%, Ticagrelor: 67.4%; $p=0.022$) (Table 2).

Discussion

The present pilot study evaluated the immediate effects of upstream prasugrel or ticagrelor, in comparison with upstream clopidogrel, for patients with STEMI treated with primary angioplasty. The main findings were that the new anti-platelet agents were associated with less retrievable particulate material by intra-coronary aspiration, less angiographic thrombus, as well as higher rates of pre- and post-PCI angiographic reperfusion.

The superiority of prasugrel over clopidogrel for patients with acute coronary disease was demonstrated in the TRITON-TIMI 38 study, which included one fourth of patients with STEMI^(10,12). In the TRITON-TIMI 38 study design, prasugrel was

not administered upstream; instead, patients received prasugrel in the catheterization laboratory after the coronary morphology was known^(10,12). Similarly, ticagrelor has been previously shown superior than clopidogrel for patients with STEMI in the PLATO randomized study⁽¹³⁻¹⁵⁾. Even though ticagrelor was administered before PCI, only approximately 70% underwent PCI within the first 12 hours of randomization. In the ATLANTIC randomized study, prehospital (in the ambulance) ticagrelor appeared to be safe but did not improve pre-PCI coronary reperfusion in STEMI patients, compared to in-hospital (in the catheterization laboratory) ticagrelor⁽²⁰⁾. In the ATLANTIC study, there was however, a trend toward improved resolution of ST-segment-resolution ($p=.05$) and reduced risk of acute stent thrombosis ($p=0.008$) in patients that received prehospital ticagrelor⁽²⁰⁾. It is important to emphasize that the study included only patients within the first 6 hours of pain and that 10% were eventually not treated with angioplasty.⁽²⁰⁾ Altogether, therefore, the abovementioned results cannot be directly compared to our trial, which study design and population differ substantially from prior publications.

A previous non-randomized study has shown that prasugrel before primary PCI was associated with better anti-platelet inhibition and a trend towards better angiographic findings compared to clopidogrel⁽¹⁶⁾. Moreover, platelet reactivity seemed similar for ticagrelor versus prasugrel at 1, 2, 6, and 24 hours after loading dose in patients admitted with STEMI⁽²⁹⁾. These results are in line with our findings, where clopidogrel seemed to be associated with worse angiographic results compared to prasugrel and ticagrelor.

We hypothesize that compared to clopidogrel, prasugrel and ticagrelor improve

pre-PCI vessel patency and post PCI flow and perfusion because prasugrel and ticagrelor inhibit platelet function to a greater degree and with a faster onset of action⁽²¹⁾. It is possible that the administration of upstream prasugrel and ticagrelor might have exerted an effect over the dynamic balance between thrombogenesis and thrombus degradation, towards reducing the formation of new thrombus and, therefore, help facilitating endogenous clearance of intracoronary thrombus. It is important to emphasize that the effects of antiplatelet drugs in patients with STEMI cannot be directly extrapolated from the results known for stable patients, as the former have greater variability in the absorption and response to these agents⁽³⁰⁾. Also, factors such as age, obesity and polypharmacotherapy in acute patients may also influence the onset and final effects of drug action^(29,31,32).

The current study focused on the effect of clopidogrel, prasugrel, and ticagrelor on pre and post-PCI angiographic findings and did not evaluate ECG correlates of ischemia or clinical outcomes. Despite randomization, the clopidogrel group had a slight increase in antiplatelet therapy to balloon time that could have influenced results. With regard to pre-PCI clot burden and vessel patency, we would anticipate that the slightly longer antiplatelet therapy to balloon time would have facilitated rather than inhibited vessel patency in the clopidogrel group.

Conclusion

In conclusion, compared to clopidogrel, prasugrel and ticagrelor pretreatment both improved pre-PCI patency and post PCI flow in STEMI patients undergoing primary angioplasty within the first 12 hours of presentation.

Acknowledgments

This article is part of the post-graduation work of Dr. José R. Mont'Alverne-Filho, developed under the sponsorship of “Programa de Doutorado Interinstitucional Novas Fronteiras – DINTER NF” and “Fundação Cearense de Apoio ao Desenvolvimento Científico e Tecnológico - FUNCAP”

Disclosures

Dr. Lemos has received institutional consulting fees and research grants from Scitech and Boston Scientific, institutional educational grants from Medtronic and from Abbott Vascular.

References

1. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, Lopez-Sendon JL, Montalescot G, Theroux P, Claeys MJ, Cools F, Hill KA, Skene AM, McCabe CH, Braunwald E and Investigators C-T. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med.* 2005;352:1179-89.
2. Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, Xie JX, Pan HC, Peto R, Collins R, Liu LS and group Cc. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2005;366:1607-21.
3. Gurbel PA, Bliden KP, Hayes KM, Yoho JA, Herzog WR and Tantry US. The relation of dosing to clopidogrel responsiveness and the incidence of high post-treatment platelet aggregation in patients undergoing coronary stenting. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45:1392-6.
4. Angiolillo DJ, Fernandez-Ortiz A, Bernardo E, Ramirez C, Sabate M, Banuelos C, Hernandez-Antolin R, Escaned J, Moreno R, Alfonso F and Macaya C. High clopidogrel loading dose during coronary stenting: effects on drug response and interindividual variability. *Eur Heart J.* 2004;25:1903-10.
5. Muller I, Seyfarth M, Rudiger S, Wolf B, Pogatsa-Murray G, Schomig A and Gawaz M. Effect of a high loading dose of clopidogrel on platelet function in patients undergoing coronary stent placement. *Heart.* 2001;85:92-3.
6. Biscaglia S, Tebaldi M, Vranckx P, Campo G and Valgimigli M. Effects of pre-hospital clopidogrel administration on early and late residual platelet reactivity in ST-segment elevation myocardial infarction patients undergoing primary intervention. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH.* 2013;11:192-4.
7. Dorler J, Edlinger M, Alber HF, Altenberger J, Benzer W, Grimm G, Huber K, Pachinger O, Schuchlenz H, Siostrzonek P, Zenker G, Weidinger F and Austrian Acute PCII. Clopidogrel pre-treatment is associated with reduced in-hospital mortality in primary

percutaneous coronary intervention for acute ST-elevation myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2011;32:2954-61.

8. Koul S, Smith JG, Schersten F, James S, Lagerqvist B and Erlinge D. Effect of upstream clopidogrel treatment in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J.* 2011;32:2989-97.

9. Huczek Z, Filipiak KJ, Kochman J, Piatkowski R, Grabowski M, Roik M, Malek LA, Jaworski P and Opolski G. Baseline platelet reactivity in acute myocardial infarction treated with primary angioplasty--influence on myocardial reperfusion, left ventricular performance, and clinical events. *Am Heart J.* 2007;154:62-70.

10. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, Neumann FJ, Ardissino D, De Servi S, Murphy SA, Riesmeyer J, Weerakkody G, Gibson CM, Antman EM and Investigators T-T. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2007;357:2001-15.

11. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, Horrow J, Husted S, James S, Katus H, Mahaffey KW, Scirica BM, Skene A, Steg PG, Storey RF, Harrington RA, Investigators P, Freij A and Thorsen M. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2009;361:1045-57.

12. Montalescot G, Wiviott SD, Braunwald E, Murphy SA, Gibson CM, McCabe CH, Antman EM and investigators T-T. Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double-blind, randomised controlled trial. *Lancet.* 2009;373:723-31.

13. Steg PG, James S, Harrington RA, Ardissino D, Becker RC, Cannon CP, Emanuelsson H, Finkelstein A, Husted S, Katus H, Kilhamn J, Olofsson S, Storey RF, Weaver WD, Wallentin L and Group PS. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with ST-elevation acute coronary syndromes intended for reperfusion with primary percutaneous coronary

intervention: A Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial subgroup analysis. *Circulation*. 2010;122:2131-41.

14. Kohli P, Wallentin L, Reyes E, Horrow J, Husted S, Angiolillo DJ, Ardissino D, Maurer G, Morais J, Nicolau JC, Oto A, Storey RF, James SK and Cannon CP. Reduction in first and recurrent cardiovascular events with ticagrelor compared with clopidogrel in the PLATO Study. *Circulation*. 2013;127:673-80.

15. Mahaffey KW, Held C, Wojdyla DM, James SK, Katus HA, Husted S, Steg PG, Cannon CP, Becker RC, Storey RF, Khurmi NS, Nicolau JC, Yu CM, Ardissino D, Budaj A, Morais J, Montgomery D, Himmelmann A, Harrington RA, Wallentin L and Investigators P. Ticagrelor effects on myocardial infarction and the impact of event adjudication in the PLATO (Platelet Inhibition and Patient Outcomes) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:1493-9.

16. Li Y, Tai BC, Sia W, Phua QH, Richards MA, Low A, Chan KH, Teo SG, Sim TB, Lee CH, Roe MT, Yeo TC, Tan HC and Chan MY. Angiographic and platelet reactivity outcomes with prasugrel 60 mg pretreatment and clopidogrel 600 mg pretreatment in primary percutaneous coronary intervention. *Journal of thrombosis and thrombolysis*. 2012;34:499-505.

17. Jernberg T, Payne CD, Winters KJ, Darstein C, Brandt JT, Jakubowski JA, Naganuma H, Siegbahn A and Wallentin L. Prasugrel achieves greater inhibition of platelet aggregation and a lower rate of non-responders compared with clopidogrel in aspirin-treated patients with stable coronary artery disease. *Eur Heart J*. 2006;27:1166-73.

18. Clemmensen P, Grieco N, Ince H, Danchin N, Goedicke J, Ramos Y, Schmitt J, Goldstein P and on behalf of the Msi. MULTInational non-interventional study of patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with PRimary Angioplasty and Concomitant use of upstream antiplatelet therapy with prasugrel or clopidogrel - the European MULTIPRAC Registry. *European heart journal Acute cardiovascular care*. 2014.

19. Montalescot G, Bolognese L, Dudek D, Goldstein P, Hamm C, Tanguay JF, ten Berg JM, Miller DL, Costigan TM, Goedicke J, Silvain J, Angioli P, Legutko J, Niethammer M,

Motovska Z, Jakubowski JA, Cayla G, Visconti LO, Vicaut E, Widimsky P and Investigators A. Pretreatment with prasugrel in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2013;369:999-1010.

20. Montalescot G, van 't Hof AW, Lapostolle F, Silvain J, Lassen JF, Bolognese L, Cantor WJ, Cequier A, Chettibi M, Goodman SG, Hammett CJ, Huber K, Janzon M, Merkely B, Storey RF, Zeymer U, Stibbe O, Ecollan P, Heutz WM, Swahn E, Collet JP, Willems FF, Baradat C, Licour M, Tsatsaris A, Vicaut E, Hamm CW and Investigators A. Prehospital ticagrelor in ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2014;371:1016-27.

21. Hermanides RS, van Werkum JW, Ottervanger JP, Breet NJ, Gosselink AT, van Houwelingen KG, Dambrink JH, Hamm C, ten Berg JM, van 't Hof AW and Ongoing Tirofiban In Myocardial infarction Evaluation 2 study g. The effect of pre-hospital glycoprotein IIb/IIIa inhibitors on angiographic outcome in STEMI patients who are candidates for primary PCI. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2012;79:956-64.

22. DeWood MA, Spores J, Notske R, Mouser LT, Burroughs R, Golden MS and Lang HT. Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1980;303:897-902.

23. Brener SJ, Westerhout CM, Fu Y, Todaro TG, Moliterno DJ, Wagner GS, Granger CB, Armstrong PW and Investigators A-A. Contribution of angiographic and electrocardiographic parameters of reperfusion to prediction of mortality and morbidity after acute ST-elevation myocardial infarction: Insights from the Assessment of Pexelizumab in Acute Myocardial Infarction trial. *Am Heart J*. 2009;158:755-60.

24. The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) trial. Phase I findings. TIMI Study Group. *N Engl J Med*. 1985;312:932-6.

25. van 't Hof AW, Liem A, Suryapranata H, Hoorntje JC, de Boer MJ and Zijlstra F. Angiographic assessment of myocardial reperfusion in patients treated with primary angioplasty for acute myocardial infarction: myocardial blush grade. Zwolle Myocardial Infarction Study Group. *Circulation*. 1998;97:2302-6.

26. Sianos G, Papafaklis MI, Daemen J, Vaina S, van Mieghem CA, van Domburg RT, Michalis LK and Serruys PW. Angiographic stent thrombosis after routine use of drug-eluting stents in ST-segment elevation myocardial infarction: the importance of thrombus burden. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;50:573-83.
27. Sianos G, Papafaklis MI and Serruys PW. Angiographic thrombus burden classification in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention. *J Invasive Cardiol*. 2010;22:6B-14B.
28. Cohen J. *Statistical power analysis for the behavioral sciences*: Lawrence Erlbaum Associates, Hillsdale, New Jersey, USA; 1988.
29. Alexopoulos D, Xanthopoulou I, Gkizas V, Kassimis G, Theodoropoulos KC, Makris G, Koutsogiannis N, Damelou A, Tsigkas G, Davlourous P and Hahalis G. Randomized assessment of ticagrelor versus prasugrel antiplatelet effects in patients with ST-segment-elevation myocardial infarction. *Circ Cardiovasc Interv*. 2012;5:797-804.
30. Parodi G, Valenti R, Bellandi B, Migliorini A, Marcucci R, Comito V, Carrabba N, Santini A, Gensini GF, Abbate R and Antoniucci D. Comparison of prasugrel and ticagrelor loading doses in ST-segment elevation myocardial infarction patients: RAPID (Rapid Activity of Platelet Inhibitor Drugs) primary PCI study. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:1601-6.
31. Sakhuja R, Yeh RW and Bhatt DL. Antiplatelet agents in acute coronary syndromes. *Current problems in cardiology*. 2010;35:123-70.
32. Valgimigli M, Tebaldi M, Campo G, Gambetti S, Bristot L, Monti M, Parrinello G, Ferrari R and Investigators FP. Prasugrel versus tirofiban bolus with or without short post-bolus infusion with or without concomitant prasugrel administration in patients with myocardial infarction undergoing coronary stenting: the FABOLUS PRO (Facilitation through Aggrastat By drOpping or shortening Infusion Line in patients with ST-segment elevation myocardial infarction compared to or on top of PRasugrel given at loading dose) trial. *JACC Cardiovasc Interv*. 2012;5:268-77.

Table 1. Demographic, clinical, and treatment characteristics

	Clopidogrel (n=44)	Prasugrel (n=41)	Ticagrelor (n=46)	p-value
Male	68.2	68.3	60.9	0.7
Age, years	58.0 (51.3-64.0)	60.0 (51.0-66.0)	58.0 (52.0-69.0)	0.8
Previous MI	4.2	2.4	10.9	0.2
Prior angina	63.6	68.3	65.2	0.9
Hypertension	45.5	53.7	60.9	0.3
Diabetes	34.1	17.1	32.6	0.2
Current smoker	50.0	53.7	41.3	0.5
Hyperlipidaemia	45.5	46.3	37.0	0.6
Total ischemia time, min	392 (250 - 525)	303 (150 - 420)	339 (224 - 458)	0.03
Total ischemia time < 6 h	59.1	70.7	58.7	0.4
Door-to-antiplatelet time, min	20 (15 - 45)	25 (15 - 35)	20 (10 - 33)	0.3
Antiplatelet-to-balloon time, min	54 (39 - 64)	42 (35 - 50)	45 (26 - 65)	0.03
Door-to-balloon time, min	78 (64 - 96)	65 (57 - 86)	77 (53 - 104)	0.2
Culprit vessel				0.7
LAD	47.7	53.7	45.7	
RCA	50.0	39.0	47.8	
Other	2.3	7.3	6.5	
Predilatation	27.3	17.1	39.1	0.08
Number of stents	1.1 (1.0-1.0)	1.4 (1.0-2.0)	1.2 (1.0-1.3)	0.005
Summed stent length, mm	23.6 (17.3-30.0)	29.3 (18.0-36.5)	25.2 (15.0-30.0)	0.196
Maximal pressure, atm	15.9 (14.0-17.5)	15.9 (14.0-18.0)	16.0 (14.0-18.0)	0.8

Numbers are percentages or medians (interquartile intervals)

Atm = atmosphere; LAD = left anterior descending artery; LCX = left circumflex; MI = myocardial infarction; min = minutes; mm = millimetres; RCA = right coronary artery.

Table 2. Angiographic and procedural findings

	Clopidogrel (n=44)	Prasugrel (n = 41)	Ticagrelor (n = 46)	p-value
Retrieval of intracoronary particulate material	79.5	65.9	54.3	0.041
<i>Baseline Angiography</i>				
Thrombus burden				0.036
Grade 0 - 3	2.3	12.2	19.6	
Grade 4 - 5	97.7	87.8	80.4	
TIMI flow				0.019
Grade 0 or I	97.7	87.8	78.3	
Grade II or III	2.3	12.2	21.7	
<i>Post-PCI angiography</i>				
TIMI flow				0.2
Grade 0 or I	6.8	0.0	6.5	
Grade II	25.0	14.6	13.0	
Grade III	68.2	85.4	80.4	
Myocardial blush	54.5	85.4	67.4	0.047
Grade 0 or I	18.2	4.9	10.9	
Grade II	27.3	9.8	21.7	
Grade III	54.5	85.4	67.4	
TIMI flow III and myocardial blush III	52.3	80.5	67.4	0.022