

O Tratamento Antiplaquetário por Via Oral na Doença Arterial Coronária - Visão Atual

Current Antiplatelet Oral Treatment for Coronary Artery Disease

Gilson Soares Feitosa¹, Gilson Soares Feitosa-Filho¹, Paulo Barbosa¹, Rosenbert da Silva¹, Thiago Pereira¹, Isabela Pilar¹, Marcus Vinicius Andrade¹, Antônio Carlos Sales Nery¹

Serviço de Cardiologia do Hospital Santa Izabel¹

Resumo

O reconhecimento da importância fundamental que desempenha a trombose intracoronária no desenvolvimento do processo aterosclerótico e seus desfechos clínicos fez com que todos os esforços se voltassem para a compreensão do papel das plaquetas nesse processo e, conseqüentemente, da maneira de evitar sua propriedade de agregação que, em última análise culmina com a progressiva formação do trombo ocluidor da luz do vaso com suas conseqüências isquêmicas para o tecido miocárdico com resultante angina, infarto, morte súbita e insuficiência cardíaca. Após o estabelecimento do ácido acetilsalicílico (aspirina) como importante propriedade antiagregante plaquetária, com comprovados benefícios clínicos, o desenvolvimento na área se faz à procura de novos agentes e sua oportunidade de uso diante das numerosas condições que se oferecem para o seu emprego. Dessa forma surgem para uso por via oral diversos fármacos com ação em sítios distintos daquele da ação da aspirina na superfície da plaqueta, destacando-se sobremaneira aqueles que inibem o receptor P2Y12, que reforçam a ação antiplaquetária da aspirina quando supra juntados a esta ou mesmo em substituição à mesma. Por outro lado o desvendamento e caracterização progressivos dos quadros de apresentação da doença coronariana, com sua multiplicidade de tratamentos, fornecem cenários os mais variados a exigir sua utilização mais proveitosa, levando-se em conta que, como resultado de sua fundamental, antitrombótica, prevenindo eventos isquêmicos, tal ação se associa, necessariamente, a um risco aumentado de sangramento, que deve ser considerada quando do emprego destes importantes agente no tratamento de doença coronariana estabelecida. O objetivo dessa atualização é o de rever à luz de trabalhos de alta qualidade metodológica, já que geralmente comparativos, randomizados e na maioria das vezes duplo-cegos, as melhores evidências que justificam a escolha do agente antiplaquetário, ou sua combinação, pelo tempo de uso considerado adequado para as diversas situações em doença coronariana em que surja a oportunidade do seu uso.

Palavras-chave: antiplaquetário, doença coronariana estável, síndrome coronariana aguda, infarto do miocárdio, fibrilação atrial.

Summary

The progressive recognition of the importance played by intracoronary thrombosis in the development of the atherosclerotic process and its clinical outcomes has led to a great deal of effort to a better understanding of the role of the platelets in this endeavor and consequently trying to find ways to avoid its aggregation, that, at the end, it is of utmost importance to the progressive thrombus growth leading to the vessel occlusion and its undesirable ischemic effects to the myocardial tissue cells resulting in angina, infarct, sudden death and heart failure. Since the discovery of the salicylic-acetic acid (aspirin) and its important antiplatelet property, and demonstrated clinical benefits, further developments in the area pursued the discovery of new agents and distinct opportunities for its usage, among the numerous conditions that arise for the consideration of its utilization. Thus, many new agents have been investigated working in distinct platelet surface receptors, specially the P2Y12 receptors, reinforcing the aspirin action, when added to it, or even instead of it. On the other hand, the progressive recognition of the several clinical pictures that are offered by the coronary artery disease, with its multitude of treatment forms, present many distinct scenarios demanding the best choice of antiplatelet use, taking into account that in addition to its ischemic preventive effect, the antiplatelet agents are necessarily associated with some degree of enhanced bleeding, that must be considered when one considers its utilization for the treatment of coronary artery disease. This review aims, considering a detailed analysis of the best methodologically carried out papers, usually comparative, prospective, randomized and double-blind studies in the area of antiplatelets, to define the optimal choice of the antiplatelet agent, or its combination, for the appropriate length of time, in the several situations of coronary artery disease.

Descritores: antiplatelet agents, stable coronary artery disease, acute coronary syndrome, acute myocardial infarction, atrial fibrillation.

Autor correspondente: Gilson Soares Feitosa •

Hospital Santa Izabel – Praça Conselheiro Almeida Couto, 500 – Nazaré. CEP: 40050-410, Salvador – BA.

Email: gilson-feitosa@uol.com.br

Recebido em 03/12/2019; Aprovado em 12/12/2019.

Introdução

Reconhecidos progressos foram desenvolvidos no tratamento clínico da doença arterial coronária. Principalmente com ações higienodietética e farmacológicas que atuam estabilizando a placa aterosclerótica no interior das coronárias. Dentre os recursos farmacológicos destacam-se sobremaneira os antiplaquetários e as estatinas, além dos medicamentos que atuam no sistema renina-angiotensina e os betabloqueadores. Estudos recentes comparativos de tratamento clínico versus invasivo, como intervenção percutânea coronária ou cirurgia de revascularização, têm servido, de maneira convincente, para realçar a importância do tratamento clínico moderno, na garantia da manutenção dos resultados a longo prazo.¹

Ademais, os estudos COURAGE e o ISCHEMIA, este último recentemente apresentado no AHA19, entre os mais contemporâneos, que numa população de doença coronariana estável, demonstram resultados comparáveis numa abordagem inicial de pacientes com doença coronariana estável, entre tratamento clínico e de revascularização, em termos de eventos coronarianos sólidos, em períodos de acompanhamento de 3 a 7 anos.²

A base fundamental comprovada de benefícios com tratamento farmacológico é sua ação direta na aterotrombose. Tal tem sido comprovado com os antiplaquetários, as estatinas e os inibidores do sistema renina-angiotensina. O fenômeno trombótico desempenha um importante papel na oclusão do vaso coronariano assim como na progressão da placa. Eventual rotura da placa coronária ou erosão endotelial expõem o colágeno da parede arterial ao fluxo sanguíneo proporcionando o desencadeamento de formação do trombo, elemento principal na oclusão do vaso, determinando a síndrome coronariana aguda. Eventualmente o trombo, além disso, leva à progressão do tamanho da placa existente por estimular adicional ambiente proinflamatório, com consequente acúmulo de LDL e migração de células inflamatórias para o interior da placa, ocasionando o seu crescimento. Os antiplaquetários cumprem principalmente o propósito de diminuir a formação do trombo em caso de erosão ou rotura da placa e também servem para estabilizar o crescimento da mesma.

A Aspirina

O ácido acetilsalicílico tem sido usado para essa finalidade há muitos anos e embora tendo o potencial de causar gastrite e hemorragias no estômago e em outras áreas, tem um balanço positivo entre a prevenção do fenômeno isquêmico e a ocorrência de hemorragias, sendo, portanto, um antiplaquetário muito utilizado e há mais tempo. Sua ação antiplaquetária se deve a acetilação irreversível da ciclooxigenase, impedindo a

formação de tromboxane A2 a partir do ácido araquidônico, e assim, ao final, reduz a exposição e mudança na conformação da glicoproteína IIb/IIIa, que é o elemento indispensável para a agregação plaquetária.³

OUTROS ANTIPLAQUETÁRIOS

Vários outros elementos da superfície plaquetária são reconhecidos como possíveis deflagradores de mudança da plaqueta que culminam na mesma expressão da glicoproteína IIb/IIIa, figura 1, respondendo a vários estímulos, e que têm sido alvo de interesse para sua inibição.

Os mais bem-sucedidos têm sido os receptores de adenosina P2Y12, dando origem a um grupo específico de antiplaquetários, como a ticlopidina, o clopidogrel, o ticagrelor, o prasugrel, entre outros.

Ticlopidina, embora tivesse a mesma eficácia que o clopidogrel em prevenir eventos isquêmicos, como demonstrado no estudo comparativo de ticlopidina versus clopidogrel em 1020 pacientes testados no ensaio CLASSICS⁴, por conta de seus possíveis efeitos colaterais hematológicos de leucopenia, tem sido menos utilizado. Os novos antiplaquetários de uso mais recente, ticagrelor e prasugrel, apresentam-se como inibidores do P2Y12, ambos com maior ação de antiagregação plaquetária que o clopidogrel, além de início de ação mais rápida. Tendo em vista a diversidade muito grande de situações que envolvem a doença coronariana em suas manifestações e decisões terapêuticas, veremos nesta revisão de antiplaquetários o seu potencial emprego nas situações consideradas no Quadro 1:

Quadro 1 – Cenários de utilização do tratamento antiplaquetário em doença coronariana.

| |
|--|
| 1. Antiplaquetário em DAC estável |
| 1.1. Monoterapia em DAC estável. |
| 1.2. Terapêutica antiplaquetária dupla em DAC estável. |
| 1.3. Terapia antiplaquetária e anticoagulante no paciente com DAC estável. |
| 2. Terapia antiplaquetária em síndrome coronariana aguda. |
| 2.1. Monoterapia antiplaquetária em síndrome coronariana aguda. |
| 2.2. Terapêutica antiplaquetária dupla em síndrome coronariana aguda. |
| 2.3. Os novos antiplaquetários em síndrome coronariana aguda. |
| 2.4. Anticoagulantes e antiplaquetários em síndrome coronariana aguda sem fibrilação atrial. |
| 2.5. Duração da terapêutica antiplaquetária dupla após o uso de stents. |
| 2.5.1. 1 mês |
| 2.5.2. 3 meses |
| 2.5.3. 6 meses |
| 2.5.4. 1 ano ou mais |
| 2.6. Antiplaquetários após uso de stents em procedimentos eletivos. |
| 2.7. O uso de antiplaquetários no portador de DAC com fibrilação atrial. |
| 2.8. Terapêutica antitrombótica em FA e DAC estável. |
| 3. Suspensão de antiplaquetário para procedimentos. |

Artigo de Revisão

27395 pacientes com DAC estável ou doença arterial periférica com fator adicional de risco foram randomizados para três grupos: rivaroxaban 2,5mg duas vezes ao dia além de aspirina 100mg, ou rivaroxaban 5mg duas vezes ao dia ou aspirina 100mg ao dia. O desfecho primário foi combinação de morte cardiovascular, infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral. Houve maior eficácia anti-isquêmica do grupo rivaroxaban + aspirina, 4,1% com redução de desfecho da ordem de 36% em comparação ao grupo da aspirina, 5,4%, com $p < 0,001$. O grupo de rivaroxaban 5 mg duas vezes ao dia teve a mesma eficácia, 4,9%, que o grupo aspirina. Houve redução de mortalidade no grupo rivaroxaban e aspirina (3,4%) versus 4,0% no grupo rivaroxaban e 4,1% no grupo aspirina com $p=0,01$.

Entre os usuários de rivaroxaban houve aumento do sangramento. Assim, rivaroxaban em baixas doses de 2,5 mg 2 vezes ao dia combinada a aspirina foi mais eficaz que aspirina porem houve aumento do sangramento. Rivaroxaban sozinha em dose de 5mg 2 vezes ao dia, que não é a dose habitualmente utilizada para prevenção de AVC em FA, foi eficaz como a aspirina em prevenir eventos isquêmicos porem causou mais sangramento. Deveria ser comparada esta combinação com a dupla antiagregação plaquetária.⁷

1.2. Terapêutica antiplaquetária dupla em DAC estável.

Considerando-se os distintos mecanismos de ação das drogas, tem-se investigado sobre o emprego da dupla antiagregação plaquetária em doença coronariana estável. Por agirem em receptores distintos da superfície plaquetária, a combinação de aspirina com um inibidor do receptor P2Y12 tem merecido atenção. O estudo CHARISMA⁸ testou essa hipótese em 15603 portadores de doença cardiovascular ou de múltiplos fatores de risco para doença coronariana, comparando AAS + clopidogrel com AAS e placebo, tendo como desfecho primário a combinação de infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral ou morte de origem cardiovascular. O desfecho primário ocorreu, em uma média de 28 meses de acompanhamento, em 6,8 % e 7,3% para o grupo do clopidogrel e o grupo placebo, respectivamente, com risco relativo de 0,93 com $p=0,22$ não significativo. O risco de sangramento grave foi 1,7 % e 1,3% para os grupos clopidogrel e controle, respectivamente, com risco relativo de 1,25 e $p=0,09$ mostrando tendência a maior sangramento no grupo clopidogrel. Naqueles com doença estabelecida o desfecho primário ocorreu em 6,9% e 7,9% para o grupo clopidogrel e placebo, respectivamente, com risco relativo DE 0,88 E $P=0,046$ sugerindo um benefício nesses, embora com uma margem pequena.

No estudo PEGASUS⁹ essa hipótese de dupla terapêutica antiplaquetária foi testada com o emprego de ticagrelor + aspirina comparada a aspirina e placebo em 21162 pacientes portadores de DAC e que tivessem apresentado um infarto em período superior a 1 anos antes do ingresso no estudo.

O estudo teve uma duração média de 33 meses. O desfecho primário constituído numa combinação de morte cardiovascular, acidente vascular cerebral ou infarto foi visto em 7.85% no grupo ticagrelor 90mg 2 vezes ao dia, 7,77% no grupo ticagrelor 60 mg duas vezes ao dia quando comparado a 9,04% no grupo placebo com risco relativo com redução de 15 e 16% respectivamente em relação ao placebo de forma altamente significativa com $p=0,008$ e $0,004$. Houve, porem, incremento apreciável de sangramento maior de 6% em ambos os grupos com $p < 0,001$. Convém notar que dentre esses sangramentos a hemorragia cerebral ocorreu igual nos 3 grupos com menos de 1%.

Em subsequente análise do estudo PEGASUS limitado aos casos de portadores de doença multiarterial que constituiu um total de 12558 pacientes os resultados do beneficio foram mais expressivos, da ordem de 18%, e embora houvesse um aumento de sangramento em geral, não houve incremento de sangramento intracerebral ou hemorragia fatal.

1.3. Terapia antiplaquetária e anticoagulante no paciente com DAC estável

A ideia de uma terapêutica antitrombótica mais potente utilizando simultaneamente um antiplaquetário e um anticoagulante em DAC estável parece atraente tendo-se em conta sua ação sinérgica antitrombótica agindo contra a agregação plaquetária e a formação de fibrina. Tais vantagens anti-isquêmicas, se comprovadas, teriam que ser avaliadas contra as desvantagens de um esperado aumento nas chances de sangramento. Dadas as vantagens comprovadas dos novos anticoagulantes sobre os anticoagulantes antivitamina K, o maior interesse recai em testar os novos anticoagulantes juntamente com antiplaquetários nesta condição. Ainda não dispomos, todavia, de estudos dessa natureza fora do contexto de fibrilação atrial.

2.Terapia antiplaquetária em síndrome coronariana aguda

2.1. Monoterapia antiplaquetária em síndrome coronariana aguda.

Em infarto do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST a aspirina teve seu papel definitivamente

Artigo de Revisão

assentado quando foi comparada ao uso do fibrinolítico estreptoquinase no estudo basilar ISIS-2¹⁰ quando 17187 pacientes com infarto com supra de ST tiveram comparados a placebo o uso oral de aspirina 160mg versus estreptoquinase, demonstrando uma eficácia em prevenir desfechos clínicos de aspirina com mortalidade vascular igual ao da estreptoquinase, ambos isoladamente melhores que a do placebo, sendo que os dois usados em conjunto tiveram os melhores resultados:

Mortalidade vascular 9,4%, 9,2%, 12% e 8% respectivamente, em 35 dias. Resultado que se manteve num acompanhamento médio de 15 meses.

2.2. Terapêutica antiplaquetária dupla em síndrome coronariana aguda

A terapêutica antiplaquetária dupla, reunindo a aspirina e o clopidogrel, tem se confirmado como de grande utilidade em síndrome coronariana aguda. Tem sido usada nessa condição por 1 ano, conforme demonstrado no estudo CURE¹¹ que testou em 12562 pacientes com síndrome coronariana aguda (excluindo-se os casos de IAM com supra de ST) a adição de clopidogrel 300mg bolus nas primeiras 24 horas dos sintomas, e depois 75mg à aspirina na dose variável de 75 a 325 mg, por um período de 3 meses a 1 ano, em comparação ao uso isolado de aspirina, uma redução dos desfechos combinados de morte cardiovascular, IAM não fatal e acidente vascular cerebral de 9,3% e 11,4% respectivamente, para clopidogrel versus placebo, com redução de risco relativo de 20% e $p=0,0005$. Houve ligeiro aumento de sangramento. É curioso notar que os benefícios isquêmicos foram realmente registrados nos primeiros 3 meses do acompanhamento e persistindo por 1 ano. A despeito disso, esses achados do estudo CURE justificam as recomendações até hoje do emprego da terapêutica antiplaquetária dupla em seguida a uma síndrome coronariana aguda por 1 ano, até naqueles que seguiram para realização de um procedimento de revascularização cirúrgica.

Em IAM com supra de ST também este benefício foi registrado com base no estudo chinês COMMIT-CCS¹² que envolveu 45852 pacientes, 93% com IAM com supra de ST ou bloqueio completo do ramo esquerdo e igualmente demonstrou o benefício do uso de clopidogrel adicionado a aspirina no tratamento de pacientes com essa síndrome coronariana aguda por 28 dias.

O estudo CLARITY¹³ também confirma esses resultados em 30 dias com redução de eventos similares em 20%.

A tentativa de usar dose de impregnação de clopidogrel de 600mg e manutenção de 150mg por 7 dias para uso posterior de 75 mg/dia x impregnação de 300mg e posterior

uso de 75mg, foi testada em 25086 pacientes com síndrome coronariana aguda no estudo CURRENT OASIS^{7, 14} e demonstrou-se benéfica em pacientes que se submeteram a intervenção coronariana precoce com redução de eventos isquêmicos de 14% e de trombose do stent em 46%, com pequeno incremento no risco de sangramento. Nos pacientes que não se submeteram a intervenção coronariana precoce não houve benefício e houve aumento de hemorragias.

2.3. Os novos antiplaquetários em síndrome coronariana aguda.

O surgimento dos novos antiplaquetários inibidores do receptor P2Y12 aponta para maior eficácia anti-isquêmica destes antiplaquetários mais recentes, sem prejuízo maior relacionado a hemorragias.

Os novos antiplaquetários disponíveis em nosso meio, ticagrelor e prasugrel, apresentam a fundamentação farmacológica de ação mais pronta e de maior intensidade de antiagregação que o clopidogrel. No estudo PLATO¹⁵ de 1 ano de acompanhamento, com 18624 pacientes portadores de síndrome coronariana aguda, com e sem supra de ST, em acréscimo a aspirina, o ticagrelor em dose de impregnação de 180mg seguida de dose de manutenção de 90mg 2 vezes ao dia, em comparação a clopidogrel 300 a 600mg e seguida de 75mg ao dia, ofereceu melhores resultados na redução de desfechos combinados de morte cardiovascular, infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral de 16% com $p<0,001$.

De forma individual esses benefícios foram vistos com mortalidade cardiovascular e infarto do miocárdio e não com acidente vascular cerebral. A mortalidade total ocorreu em 4,5% e 5,9% para ticagrelor e clopidogrel respectivamente com $p=0,03$. Digno de nota o sangramento foi de 11,6% e 11,2% para ticagrelor e clopidogrel respectivamente, sem diferença significativa que somente foi registrada com predomínio no ticagrelor naqueles pacientes que se submeteram a cirurgia de revascularização. Convém salientar que nesse estudo o antiplaquetário foi ministrado na sala de emergência (upfront). No subgrupo de síndrome coronariana aguda que teve a intervenção percutânea planejada antes da randomização houve uma diminuição do desfecho primário a favor do ticagrelor de 10,7% e 9%, respectivamente com redução do risco relativo de 16% com $p<0,001$. Naqueles que permaneceram em tratamento clínico houve uma redução de 14,3% para 12% a favor do ticagrelor, com redução do risco relativo de 15% e $p=0,045$.

Digno de registro é uma queixa mais frequente de dispneia, principalmente nos primeiros meses de tratamento no grupo do ticagrelor em comparação ao grupo do clopidogrel, de 13,8%

Artigo de Revisão

e 7,8% com $p < 0,001$. Essa dispneia levou à suspensão da droga em apenas 0,9% dos casos de ticagrelor e 0,1% no grupo clopidogrel com $p < 0,001$. Investigação subsequente revelou que a causa da dispneia se deve ao transitório acúmulo de ADP e não por razões de qualquer dano tecidual.

O prasugrel foi testado contra o clopidogrel no contexto de síndrome coronariana aguda incluindo todo o seu espectro de angina instável, infarto sem supra de ST e infarto com supra de ST, com planejamento de realização de intervenção percutânea, no estudo TRITON¹⁶ num total de 13608 pacientes. Em todos os casos a randomização para uso de clopidogrel 300 mg dose de impregnação seguido de 75 mg uma vez ao dia ou prasugrel 60mg de impregnação seguido de 10 mg por dia, foi feita após conhecimento da anatomia coronária (upstream) e decisão de proceder com a angioplastia, exceto em 2438 pacientes com IAM com supra num contexto de angioplastia primária, se o cateterismo foi realizado nas primeiras 12 horas desde o início dos sintomas, quando a randomização foi feita de imediato.

Os resultados mostraram redução de desfecho primário de morte cardiovascular, iam não fatal ou AVC não fatal em 19% com $p = 0,001$. Esses benefícios foram registrados em todos os tipos de síndrome coronariana. Ao cabo de 15 meses a incidência de sangramento maior ocorreu em 2,4 % dos pacientes tratados com prasugrel e 1,8% daqueles tratados com clopidogrel um aumento de risco relativo de 32% com $p = 0,03$ principalmente em mais idosos de > 75 anos, de baixo peso < 60 kg ou com história de AVC prévio. Dois questionamentos surgiram em relação ao TRITON a saber: primeiro, em relação ao momento de emprego da dose de impregnação. Diferentemente do estudo PLATO, onde houve uso na chegada de impregnação com ticagrelor, a maioria dos pacientes do estudo TRITON receberam a dose de impregnação do prasugrel após a realização da cinecoronariografia. Por isso, de modo a verificar a diferença em eficácia e sangramento nas duas estratégias, upfront e upstream, realizou-se o estudo ACCOAST¹⁷ onde 4033 pacientes com SCA sem supra de ST foram randomizados para o uso de prasugrel na chegada na dose de 30mg e uma vez submetidos a coronariografia que recomendava a angioplastia, recebiam então a dose complementar de mais 30mg, ou para o grupo controle que recebeu 60mg durante a angioplastia.

Os resultados foram semelhantes no que concerne aos efeitos anti-isquêmicos, porém houve um incremento significativo de sangramento nos que utilizaram já na chegada. Dessa forma, não houve reconhecida vantagem com o

emprego do prasugrel antes da realização do cateterismo. E segundo, o outro questionamento relacionou-se ao fato de que no estudo TRITON a quase totalidade dos pacientes se submeteu a intervenção percutânea com implante de stents.

Restava saber se o emprego do prasugrel era superior ao clopidogrel em pacientes com síndrome coronariana aguda sem revascularização. Para tanto realizou-se o estudo TRILOGY-ACS¹⁸ com 7243 pacientes que randomizou pacientes que não tinham intenção de tratamento com revascularização nos próximos 10 dias, desde o evento agudo, num acompanhamento médio de 17 meses. Naqueles com idade menor que 75 anos foram randomizados para 30mg de prasugrel e manutenção de 10 mg diários, ou, clopidogrel 300mg seguidos de 75mg diários. Naqueles com idade maior que 75 anos ou peso menor que 60kg a manutenção de prasugrel foi com 5mg. Os desfechos combinados de morte cardiovascular, infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral foram semelhantes nos grupos prasugrel e clopidogrel em acompanhamento de 30 meses, embora as curvas passassem a divergir a favor do prasugrel nos últimos meses de observação. A incidência de sangramento foi semelhante.

Portanto, nos pacientes com síndrome coronariana aguda que permaneceram em tratamento clínico, prasugrel não foi superior ao clopidogrel.

Um estudo comparativo de ticagrelor e prasugrel foi recentemente publicado, o estudo ISAR-REACT 5,¹⁹ financiado pelo German Center for Cardiovascular Research and Deutsches Herzzentrum München. Este foi um estudo aberto, randomizado, em pacientes com síndrome coronariana aguda, no seu amplo espectro de angina instável, infarto com supra ou infarto sem supra de ST, que tinham como meta realização de intervenção percutânea. O uso do ticagrelor foi na entrada (upfront) e o do prasugrel foi depois da realização da cineangiogramia, (exceto nos casos de infarto com supra quando foi administrado imediatamente) à semelhança dos seus estudos originais comparativos ao clopidogrel.

O ticagrelor foi usado numa dose de 180mg de ataque e depois uma manutenção de 90 mg duas vezes ao dia. O prasugrel foi usado com uma dose de ataque de 60mg e manutenção de 10mg ao dia exceto para pacientes com mais de 75 anos de idade ou aqueles com peso aquém de 60kg quer utilizaram a manutenção de 5mg ao dia. O desfecho primário deste estudo foi morte, infarto ou AVC em 1 ano. Num total de 4018 pacientes randomizados a maioria procedeu com intervenção percutâneas e um pequeno número fez tratamento clínico ou cirurgia de revascularização. Houve uma vantagem de 36% do prasugrel

Artigo de Revisão

em relação ao ticagrelor na redução de desfechos primários, $p=0,006$. Numa análise individualizada dos componentes do desfecho primário verifica-se que mortalidade e AVC foram semelhantes entre os grupos e a diferença se deveu a uma menor ocorrência de infarto no grupo prasugrel, 4,8% e 3,0% respectivamente para ticagrelor e prasugrel, com uma redução de risco relativo de 37%.

Convém lembrar que a evidência construída favorável ao emprego de ticagrelor e prasugrel sobre o clopidogrel se fez num contexto de síndrome coronariana aguda e emprego de stent nessa condição. O emprego dos novos antiplaquetários em intervenção percutânea eletiva tem sido feito por extrapolação. Há apenas um estudo recentemente publicado nesta condição, o STEEL-PCI, testou o efeito antiplaquetário de ticagrelor em 162 pacientes com doença coronariana estável submetidos a angioplastia eletiva em dois regimes de ticagrelor 60 e 90mg 2 vezes ao dia, após a dose de ataque de 180mg, contra clopidogrel 600mg, se menos de 4 horas antes do procedimento, ou 75mg por 5 dias antes do mesmo, seguidos em ambos os casos de 75mg diários. O estudo se prestou à avaliação de intensidade de ação antiplaquetária que foi maior nos dois regimes de ticagrelor do que no de clopidogrel. Não teve poder para avaliar desfechos clínicos.

2.4. Anticoagulantes e antiplaquetários em síndrome coronariana aguda sem fibrilação atrial

O estudo APPRAISE-2²⁰ verificou em estudo randomizado, duplo-cego, numa mediana de 6 dias após o diagnóstico de síndrome coronariana aguda sem planejamento de intervenção percutânea imediata a estratégia do uso de apixaban 5 mg 2 vezes ao dia versus placebo, ambos os grupos utilizando a terapêutica dupla antiplaquetária habitual de aspirina e um tienopiridino. O estudo foi interrompido precocemente pela constatação de incremento substantivo das taxas de sangramento sem que houvesse benefício na redução de eventos isquêmicos.

No estudo ATLAS-ACS²¹ testou-se a adição de rivaroxaban ao tratamento da síndrome coronariana aguda. Neste estudo randomizado, duplo-cego, 15,526 pacientes, em média 7 dias após estabilização de tratamento de síndrome coronariana aguda, sendo 50% resultado de IAM com supra de ST, e tratamento de revascularização, com stent em sua maioria, em 60%, rivaroxaban na dose de 2,5 mg 2 vezes ao dia. Foi comparado a rivaroxaban 5 mg 2 vezes ao dia e a placebo, todos em uso de terapêutica antiplaquetária dupla, geralmente incluindo aspirina e clopidogrel. O uso da terapia dupla antiplaquetária foi por cerca de 13,3 meses, após o

que se seguia a aspirina. O uso da rivaroxaban foi em média 13 meses e o acompanhamento do estudo foi por 24 meses. Os grupos do rivaroxaban, nas doses de 2,5mg 2 vezes ao dia e 5mg 2 vezes ao dia, combinados, em relação ao placebo tiveram significativa redução de eventos isquêmicos de: morte cardiovascular, infarto do miocárdio ou AVC de 8.9% e 10,7% respectivamente, sendo de em torno de 15%. A mortalidade cardiovascular foi reduzida com a dose de 2,5mg em 34% com $p=0,002$. Houve aumento do sangramento com rivaroxaban em comparação ao placebo de 2,1% e 0,6%, respectivamente. É digno de nota que se registre que neste estudo a taxa de descontinuação do rivaroxaban 2,5mg 2 vezes foi de 26,9%, de 5 mg 2 vezes ao dia foi de 29,4%, e do placebo de 26,4% o que compromete a firmeza das conclusões finais. Fica a percepção de que talvez em pacientes com síndrome coronariana aguda de alto risco isquêmico deva se considerar o uso de rivaroxaban como tratamento adjunto em baixas doses.

2.5. Duração da terapêutica antiplaquetária dupla após o uso de stents

Desde o início da angioplastia que se tornou clara a necessidade do uso de dupla antiagregação plaquetária.^{22,23}

2.5.1. Uso por 1 mês.

Após o implante de stents, a terapêutica antiplaquetária dupla deverá ser usada por um período mínimo de 1 mês para stents metálicos ou stents farmacológicos especiais, como o Biofreedom²⁴, ou o Resolute Onix One, este em estudo apresentado no ultimo TCT 19 ,utilizando uma plataforma especial para o uso do zotarolimus. Estudos recentemente publicados como o STOPDAPT2²⁵ realizado no Japão, e o SMARTCHOICE²⁶ realizado na Coreia do Sul, sugerem que em tempos atuais a estratégia de terapêutica antiplaquetária dupla por 1 mês possa ser seguida com a monoterápica com clopidogrel. Especialistas da área chamam a atenção para o fato de que em ambos os estudos o emprego de recurso de apoio à angioplastia com ultrassonografia intracoronária e outros recursos óticos e funcionais foram utilizados em 100% dos casos, o que talvez não encontre paralelismo em quase todo o resto do mundo. Uma outra preocupação é a de deixar pacientes com stent sob uso monoterápico de clopidogrel, quando ainda se tem o temor da possibilidade de resistência ou interação de medicamentos e outras substâncias.

2.5.2. Uso por 3 meses

Por 3 meses, para pacientes com os demais stents farmacológicos conforme demonstrado nos estudos RESET²⁷

Artigo de Revisão

e OPTIMIZE²⁸ com zotarolimus com plataforma mais antiga e a de segunda geração, conforme o estudo STOPDAPT²⁹ com everolimus, em pacientes de menor risco de eventos isquêmicos.

2.5.3. Uso por 6 meses.

Na maioria dos casos.

2.5.4. Uso por 1 ano ou mais.

Por 1 ano, ou mais, nos casos de maior risco como: história prévia de trombose de stent sob terapia antiplaquetária adequada, angioplastia de artéria “derradeira”, doença coronária multiarterial, principalmente em diabéticos, Insuficiência renal crônica (ClCr < 60 mL/min), pelo menos 3 stents e/ou 3 lesões tratadas, ICP em bifurcações, com pelo menos 2 stents colocados, comprimento total da área coberta de stent > 60 mm, tratamento de oclusão coronária crônica, a terapêutica antiplaquetária dupla mostra-se mais adequada conforme visto no estudo DAPT³⁰ quando em 9961 pacientes após uso de aspirina e clopidogrel ou prasugrel tiveram o tienopiridínico randomizado comparativamente a placebo após 12 meses de tratamento e até 30 meses, e que mostrou redução de eventos isquêmicos de 5,9% para 4,3% com redução de risco relativo de 39% e $p < 0,001$. Houve redução de todos os componentes dos desfechos primários incluídos como infarto, trombose intra-stent e mortalidade. Houve considerável aumento, no entanto, de sangramento no grupo que manteve o tienopiridínico de 1,6% para 2,5% $p < 0,001$. Este estudo foi publicado em 2014 e houve a utilização de todos os tipos de stents existentes à época, com predomínio do everolimus.

A decisão de utilização de terapêutica prolongada acima de 12 meses leva em conta o risco de isquemia e em contrapartida o risco de sangramento. Escores têm sido criados para ajudar na estimativa de risco de isquemia e de sangramento. O escore DAPT prevê isquemia e determina como variáveis e suas respectivas pontuações: idade > 75 anos = -2 ponto; idade entre 65 e 75 anos = -1 ponto; idade < 65 anos = 0; tabagismo = 1; diabetes mellitus = 1; IAM na apresentação inicial = 1; IAM ou IPC prévia = 1; diametro do stent < 3mm = 1; stent com placlitaxel = 1; Insuficiência cardíaca ou FE reduzida = 2 e enxerto de ponte de safena = 2. Escore ≥ 2 favorece o emprego de terapia antiplaquetária dupla por 30 meses.

Por outro lado o escore PRECISE DAPT³¹ foi criado utilizando 5 indicadores como taxa de hemoglobina, idade, contagem de leucócitos, clearance de creatinina e história de sangramento prévio permitindo a determinação de um escore que quando acima de 25 recomenda um uso mais curto de terapia dupla de 3 a 6 meses, e quando menor com risco isquêmico alto de

12 a 24 meses. Estes escores podem ser encontrados como aplicativos: DAPT risk calculator e PRECISEDAPT.com. Os novos antiplaquetários apresentam um custo mais elevado que o clopidogrel. Estudo recente desperta algum interesse nesse sentido. Trata-se do estudo TOPIC (timing of platelet inhibition after acute coronary syndrome) onde 646 pacientes, num estudo aberto e unicêntrico, foram randomizados pós síndrome coronariana aguda tratada com stents, para uma estratégia de terapia antiplaquetária com aspirina e um dos novos antiplaquetários, ticagrelor ou prasugrel, por 1 ano, ou após 1 mês de terapêutica dupla com aspirina e ticagrelor ou prasugrel, sem sangramento até então, tiveram o novo antiplaquetário substituído por clopidogrel e foram igualmente acompanhados por 1 ano. A fundamentação do estudo foi de que o máximo do benefício dos novos antiplaquetários com ação anti-isquêmica mais potente que o clopidogrel se dá no primeiro mês de tratamento e que a partir daí não demonstram maior eficácia anti-isquêmica e até aumentam o risco de sangramento.

O desfecho primário do estudo foi uma combinação de de morte cardiovascular, cirurgia de revascularização miocárdica urgente, AVC, ou sangramento BARC maior que 2 em 1 ano de acompanhamento e ocorreu em 13,4% dos pacientes que fizeram a troca e 26,3% para os que mantiveram o mesmo esquema inicial com $p < 0,01$. Numa análise individualizada de desfechos verifica-se que a diferença se deveu a incidência de sangramento que foi maior no grupo da terapêutica com novo antiplaquetário e aspirina, do que no grupo que mudou para aspirina e clopidogrel depois de 1 mês de tratamento. 23,5 % versus 9,3% respectivamente com $p < 0,01$.

Embora este estudo apresente as restrições de se tratar de um estudo aberto e unicêntrico, ainda assim pode trazer alento para o atingimento de benefício máximo do tratamento antiplaquetário duplo onde se faça necessário o seu uso prolongado em pacientes com alguma dificuldade financeira para aquisição do novo antiplaquetário mais caro. Sempre lembrando que foi 1 mês após uso do esquema de aspirina e um novo antiplaquetário por 1 mês em pacientes que neste período não apresentaram sangramento.

2.6. Antiplaquetários após uso de stents em procedimentos eletivos

As evidências positivas dos estudos de síndrome coronariana aguda mostrando superioridade do ticagrelor e prasugrel sobre o clopidogrel tem levado a uma utilização off-label desses produtos na condição de doença estável, sem que tenha sido construída uma evidência científica para tal, exceto em subgrupos de estudos O estudo ALPHEUS (Assessment of Loading With the P2Y12 Inhibitor Ticagrelor or Clopidogrel to Halt Ischemic Events

Artigo de Revisão

in Patients undergoing Elective Coronary Stenting) nos proverá com informações mais definitivas a respeito.

Em pacientes de maior risco de sangramento o uso de terapia antiplaquetária dupla é preocupante por conta do aumento de hemorragias associadas ao seu emprego, com suas consequências reconhecidamente importantes pela hemorragia em si, assim como por sangramento intracraniano.

Em pacientes com alto risco isquêmico e também alto risco de sangramento seria desejável ter preservada a ação anti-isquêmica sem aumento do risco de sangramento. A possibilidade de uso de um novo antiplaquetário como monoterapia, sem aspirina associada talvez possa cumprir esse papel em tais pacientes.

O estudo recentemente publicado TWILIGHT³² testou essa hipótese em 7119 pacientes considerados de maior risco para isquemia e sangramento após intervenção percutânea, cerca de 65% com IAM sem supra ou angina instável, apresentarem ao menos um dos fatores adicionais de risco como: idade > 65 anos, sexo feminino tipos de lesões coronarianas, presença de disfunção renal ou DM e que foram tratados por 3 meses com ticagrelor e aspirina revestida. Foram então excluídos os pacientes que tivessem apresentado neste período um sangramento significativo. Os demais foram randomizados para ticagrelor e aspirina ou ticagrelor apenas por um período de 12 meses adicionais.

Os resultados foram de redução do desfecho de sangramento de 44% de 7,1 para 4%, com $p < 0,001$ considerando-se os critérios BARC 2,3 ou 5. Convém registrar que o mesmo ocorreu com todos os mesmos critérios de sangramento utilizados no estudo e com ocorrência de evento isquêmico de 3,9% para ambos os grupos.

2.7. O uso de antiplaquetários no portador de DAC com fibrilação atrial.

Encontra-se bem assentado que em fibrilação atrial os anticoagulantes são superiores aos antiplaquetários na prevenção de embolismo sistêmico. Os anticoagulantes varfarínicos podem substituir a aspirina em casos de DAC crônica, prevenindo a um só tempo eventos sistêmicos embólicos e eventos coronarianos³³. Com o surgimento dos novos anticoagulantes espera-se reproduzir os mesmos achados.

Por outro lado, em situações de muito alto risco trombótico coronariano, como em síndrome coronária aguda e também em colocação de stent, verificou-se há tempos que faz-se necessário o uso de terapêutica anticoagulante com heparina e dupla antiagregação plaquetária, o que previsivelmente se acompanha de aumentado risco de sangramento.

O interesse tem sido para verificar nessas condições por quanto tempo deverá permanecer a terapêutica tríplice, anticoagulante e dois antiplaquetários, e em seguida qual o melhor esquema de antiplaquetário se agrega ao anticoagulante, em terapêutica combinada simples, e posteriormente qual o anticoagulante que permanecerá sozinho, o antivitaminas K ou um dos novos anticoagulantes.

No estudo PIONEER AF-PCI³⁴ 2124 pacientes com FA e em menos que 72h após realização de angioplastia para SCA em cerca da metade dos casos, foram randomizados em 3 grupos: rivaroxaban 15mg 1 vez ao dia e um inibidor do P2Y12, ou rivaroxaban 2,5 2 vezes ao dia e aspirina e um inibidor do P2Y12 ou warfarina além de terapêutica antiplaquetária dupla. O inibidor de P2Y12 foi clopidogrel em quase a totalidade de casos.

Os grupos do rivaroxaban apresentaram menos sangramento ao final do acompanhamento e embora a eficácia anti-isquêmica parecesse semelhante entre os 3 grupos testados o intervalo de confiança nos resultados foi largo o bastante para não garantir com certeza que não pudesse haver diferença entre eles, sendo, portanto, o estudo inconclusivo em relação a este aspecto.

No estudo RE-DUAL³⁵ logo após tratamento por angioplastia, (eletiva em 44,1% dos casos), os pacientes foram randomizados para 3 regimes possíveis: 2 grupos com dabigatran 150 mg ou 110 mg 2 vezes ao dia (todos os pacientes nos EUA foram randomizados para as 2 dose exceto os mais idosos com > de 80 anos e população no Japão) e uso de clopidogrel ou ticagrelor e 1 grupo com warfarina em terapia tripla com aspirina e clopidogrel ou ticagrelor.

Assim os grupos do dabigatran sempre tiveram terapia dupla, com 110 ou 150 mg 2 vezes ao dia e sem aspirina enquanto que o grupo da warfarina fez terapêutica tripla por 1 mês em caso de stents metálicos ou 3 meses em caso de stents farmacológicos quando a aspirina foi suspensa permanecendo a warfarina com clopidogrel ou ticagrelor.

O desfecho primário do estudo foi taxa de sangramento que ocorreu em 15,4% em dupla terapia com dabigatran 110, 20,2% no grupo de dabigatran 150 e em torno de 26% no grupo da terapêutica tríplice que incluiu warfarina, aspirina e clopidogrel ou ticagrelor com significativa diferença estatística entre os grupos do dabigatran e o grupo da warfarina. O evento isquêmico aparentemente foi semelhante nos 3 grupos. Como a taxa de sangramento foi maior no grupo da warfarina logo nos primeiros meses de observação quando havia o uso de warfarina e aspirina persiste a dúvida se os sangramentos ocorreram devido à warfarina ou à aspirina.

Mais recentemente, o estudo ENTRUST-AF PCI³⁶ randomizou em 45 h após intervenção percutânea de 1506 pacientes com FA e angioplastia coronariana, 52% com síndrome coronariana aguda, 4 a 5 dias após a angioplastia, para o uso de endoxaban 60mg, ou 30mg para os pacientes com clearance reduzido de 15 a 50 ml/min ou peso menor que 60 kg, e um inibidor do P2Y12, predominantemente o clopidogrel, por 12 meses, em comparação ao uso de anticoagulante antivitamina K e aspirina e inibidor do P2Y12, geralmente o clopidogrel, por um período variável de 1m a 12 meses de acordo com o tipo do stent. O desfecho primário foi sangramento maior ou menor relevante e numa taxa anualizada foi de 20,7% com endoxaban e 25,6% com o outro regime, com redução numérica de 17% de risco relativo que não atingiu significância estatística para superioridade com $p=0,11$ porém demonstrou não-inferioridade. O desfecho isquêmico foi aparentemente semelhante entre os dois grupos.

O estudo AUGUSTUS³⁷ ajudou a consolidar a informação do emprego de antitrombóticos no contexto de FA e DAC aguda ou de IPC. Seu delineamento foi melhor feito pois tratou de maneira bifatorial a comparação de apixaban versus warfarina, e aspirina x placebo. Assim, 4614 pacientes com FA e síndrome coronariana aguda, em torno de 60%, tratados ou não com IPC e com IPC eletiva em torno de 40%. Os pacientes foram randomizados em forma aberta para apixaban 5mg 2 vezes ao dia ou 2,5mg 2 vezes ao dia se tivesse 2 de três critérios pré-definidos: idade ≥ 80 anos, peso menor que 60kg ou creatinina $\geq 1,5$ mg ou para warfarina. O inibidor do P2Y12, geralmente o clopidogrel, esteve em uso durante todo o período do estudo de 6 meses. O resultado mostrou que o desfecho primário de sangramento maior ou relevante como definido pelo International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) favoreceu o apixaban em comparação a warfarina, com redução de 31% de eventos e $p < 0,001$ e foi maior em 89% com a aspirina em relação ao placebo. Não houve diferença de eficácia entre os grupos.

2.8. Terapêutica antitrombótica em FA e DAC estável.

O estudo OAC-ALONE³⁸ foi planejado para incluir 2000 pacientes em 12 meses, testando warfarina ou 1 dos 4 novos anticoagulantes associado a aspirina ou clopidogrel em paciente com FA e DAC estável. O estudo foi inconclusivo, pois foi interrompido precocemente com a admissão de apenas 696 pacientes, dada a dificuldade de inclusão de pacientes em

38 meses. O estudo AFIRE³⁹ recentemente publicado é mais definitivo em relação ao tema. Realizado no Japão testou em 2236 pacientes portadores de FA e que tivessem se submetido a intervenção percutânea ou cirurgia de revascularização miocárdica há mais de 1 ano, ou que tivessem documentação angiográfica de DAC permanecendo em tratamento clínico em quadro estável, o uso comparativo de monoterapia com rivaroxaban 15 mg/dia ou 10 mg para pacientes com clearance de creatinina entre 15 e 49mg/min ou sua combinação com aspirina (70,2%) ou um inibidor do P2Y12 (26,2% à discrição do medico assistente, por um período de até 36 meses. Os resultados foram melhores para a monoterapia com anticoagulante tanto para os desfechos primários de eficácia, considerados morte por qualquer causa ou eventos cardiovasculares, que ocorreram em 4,14% e 5,75% para monoterapia versus terapia combinada com $p < 0,001$ assim como para o efeito primário de segurança sob a forma de sangramento de 1,62% e 2,76% para monoterapia versus terapia combinada com $p < 0,01$. Este estudo foi interrompido precocemente dada a superioridade do tratamento monoterápico com anticoagulante, no caso rivaroxaban, sobre a combinação deste com um antiplaquetário. Este estudo reforça finalmente esta indicação com base em um estudo randomizado, o que vinha sendo feito até então em diretrizes com base em estudos observacionais ou de pequeno porte.

3. Suspensão de antiplaquetário para procedimentos

A suspensão de antiplaquetários diante da necessidade de procedimentos cirúrgicos eletivos deve levar em conta o balanço entre o risco isquêmico determinado por sua suspensão e o benefício de diminuir a chance de hemorragia mais severa. Não existem estudos conclusivos sobre o assunto.⁴⁰ Em cirurgias eletivas pensa-se em suspender o antiplaquetário em cirurgias de maior porte, como as torácicas e abdominais, ou de locais de risco mais delicado, como sistema nervoso central ou de superfícies não-compressíveis. A aspirina nessas condições deverá ser suspensa 5 a 7 dias antes do procedimento. O clopidogrel por 7 dias e o ticagrelor e prasugrel por 3 a 5 dias.

Agradecimentos

À Revista Científica do Hospital Santa Izabel por permitir o compartilhamento do artigo. Os autores.

Artigo de Revisão

Referências

1. Kurlansky P HM, Prince S, Mack M. Coronary Artery Bypass Graft Versus Percutaneous Coronary Intervention Meds Matter: Impact of Adherence to Medical Therapy on Comparative Outcomes. *Circulation*, 2016;134:1238–1246.
2. Boden WE ORR, Teo KK, et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2007; 356:1503-1516.
3. JR. V. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action of aspirin like drugs. *Nat New Biol*. 1971;231:232-5.
4. CLASSICS Investigators BME, Rupprecht H.J., Urban P.Gershlick A.H. Double-blind study of the safety of clopidogrel with and without a loading dose in combination with aspirin compared with ticlopidine in combination with aspirin after coronary stenting: the CLOpidogrel ASpirin Stent International Cooperative Study (CLASSICS). *Circulation*. 2000;624–629.
5. Collaboration AT. Antithrombotic Trialists' Collaboration Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324:71–86.
6. Committee CS. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet*. 1996;348:1329-1339.
7. Eikelboom JW CS, Bosch J, Dagenais GR, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2017;377:1319–13.
8. Bhatt DL FK, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE et al. CHARISMA Investigators. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med*. 2006;354:1706-17.
9. Bonaca MP BD, Cohen M, et al; . PEGASUS-TIMI 54 Steering Committee and Investigators. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2015;372:1791-1800.
10. Group I-SISoSC. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet*. 1988; ii:349–360.
11. Yusuf S ZF, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001;345:494-502.
12. Group CC. Addition of clopidogrel to aspirin in 45 852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2005;366:1607–21.
13. Sabatine MS CC, Gibson CM, López-Sendón JL, Montalescot G, Theroux P et al. CLARITY-TIMI 28 Investigators . Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med*. 2005;352:1179–118.
14. Investigators TC-O. Dose comparisons of clopidogrel and aspirin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2010;363:930-942.
15. Wallentin L BR, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, et al;. PLATO Investigators. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009;361:1045-57.
16. Montalescot G WS, Braunwald E, Murphy SA, Gibson CM, McCabe CH, et al; . TRITON-TIMI 38 investigators. 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.
17. Montalescot G BL, Dudek D, Goldstein P, Hamm C, Tanguay JF et al. ACCOAST Investigators. Pretreatment with prasugrel in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2013;369:999-1010.
18. Roe MT AP, Fox KA, et al., on behalf of the TRILOGY ACS Investigators. Prasugrel Versus Clopidogrel for Acute Coronary Syndromes Without Revascularization. *N Engl J Med* 2012;367::1297-1309.
19. Schüpke S NF-J, Menichelli M, et al. Ticagrelor or prasugrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2019;381:1524-1534.
20. Alexander J.H. LRD, James S., et al. Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2011;365:699–708.
21. Mega J.L. BE, Mohanavelu S., et al. Rivaroxaban versus placebo in patients with acute coronary syndromes (ATLAS ACS-TIMI 46): a randomised, double-blind, phase II trial. *Lancet*. 2009;374:29–38.
22. Schomig A NF, Kastrati A, Schuhlen H, Blasini R, Hadamitzky M, Walter H, Zitzmann-Roth EM, Richardt G, Alt E, Schmitt C, Ulm K. A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary-artery stents. *New Engl J Med*. 1996;334:1084-1089.
23. Leon MB BD, Popma JJ, Gordon PC, Cutlip DE, Ho KK et al. A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting. Stent Anticoagulation Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med*. 1998;339:1665-1671.
24. Urban PMI, Abizaid A, et al. Polymer-free drug-coated coronary stents in patients at high bleeding risk. *N Engl J Med* 2015;373:2038-2047.
25. HirotohiWatanabe MTD, MD; Takeshi Morimoto, MD; Masahiro Natsuaki, MD; Hiroki Shiomi, MD; Toshiaki Toyota, MD; et al. Effect of 1-Month Dual Antiplatelet Therapy Followed by Clopidogrel vs 12-Month Dual Antiplatelet Therapy on Cardiovascular and Bleeding Events in Patients Receiving PCI The STOPDAPT-2 Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2019;321:2414-2427.
26. Joo-Yong Hahn MYBS, MD; Ju-Hyeon Oh, MD; Woo Jung Chun, MD; Yong Hawn Park, MD; Woo Jin Jang, MD. Effect of P2Y12 Inhibitor Monotherapy vs Dual Antiplatelet Therapy on Cardiovascular Events in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention The SMART-CHOICE Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2019;321(24):. 2019;321:2428-2437.

Artigo de Revisão

27. Kim BK HM, Shin DH, Nam CM, Kim JS, Ko YG, et al. A new strategy for discontinuation of dual antiplatelet therapy: the RESET Trial (REal Safety and Efficacy of 3-month dual antiplatelet Therapy following Endeavor zotarolimus-eluting stent implantation). *J Am Coll Cardiol* 2012;60:1340–1348.
28. Feres F CR, Abizaïd A, Leon MB, Marin-Neto JA, Botelho RV, et al. . Three vs twelve months of dual antiplatelet therapy after zotarolimus-eluting stents: the OPTIMIZE randomized trial. . *JAMA*. 2013;310:2510–2522.
29. Natsuaki M1 MT, Yamamoto E3, Shiomi H3, Furukawa Y4, Abe M et al. One-year outcome of a prospective trial stopping dual antiplatelet therapy at 3 months after everolimus-eluting cobalt-chromium stent implantation: ShortT and OPTimal duration of Dual AntiPlatelet Therapy after everolimus-eluting cobalt-chromium stent (STOPDAPT) trial. *Cardiovasc Interv Ther* 2016;31:196-209.
30. Mauri L KD, Yeh RW, Driscoll-Shempp P, Cutlip DE, Steg PG, et al. . Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. . *N Engl J Med*. 2014;371:2155–2166.
31. Costa F vKD, James S et al. Derivation and validation of the predicting bleeding complications in patients undergoing stent implantation and subsequent dual antiplatelet therapy (PRECISE-DAPT) score: a pooled analysis of individual-patient datasets from clinical trials. *Lancet*. 2017;389:1025-1034.
32. Mehran R. BU, Sharma S.K., et al. Ticagrelor with or without Aspirin in High-Risk Patients after PCI. *N Engl J Med* 2019;381:2032-42.
33. Anand SS YS. Oral anticoagulants in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:625-69S.
34. Gibson CMMR, Bode C, et al. . Prevention of bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing PCI. *N Engl J Med*. 2016;375:2423-2434.
35. Cannon CP BD, Oldgren J, et al. . Dual antithrombotic therapy with dabigatran after PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2017;377:1513-1524.
36. Vranckx P VM, Eckardt L, Tijssen J, Lewalter T, Gargiulo G et al. Edoxaban-based versus vitamin K antagonist-based antithrombotic regimen after successful coronary stenting in patients with atrial fibrillation (ENTRUST-AF PCI): a randomised, open-label, phase 3b trial. . *Lancet*. 2019;394:1335–1343.
37. Lopes RD HG, Aronson R, Vora AN, Massaro T, Mehran R et al. Antithrombotic therapy after acute coronary syndrome or PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2019;380:1509–1524.
38. Matsumura-Nakano Y SS, Komasa A, et al. . Open-label randomized trial comparing oral anticoagulation with and without single anti-platelet therapy in patients with atrial fibrillation and stable coronary artery disease beyond 1 year after coronary stent implantation. *Circulation*. 2019;139:604–16.
39. Yasuda S KK, Akao M, et al. . Antithrombotic therapy for atrial fibrillation with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2019;381:1103-13.
40. Christopher P. Childers¹, Melinda Maggard-Gibbons^{1,3}, Jesus G. Ulloa et al. Perioperative management of antiplatelet therapy in patients undergoing non-cardiac surgery following coronary stent placement: a systematic review. *Systematic Reviews*. 2018;7:1-12.