

¹ Seção de Angioplastia Coronária, Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, São Paulo, SP, Brasil.

Prasugrel versus ticagrelor nas síndromes coronárias agudas

Prasugrel versus ticagrelor in acute coronary syndromes

Luiz Fernando Leite Tanajura^{1ID}, José de Ribamar da Costa Júnior^{1ID},
Áurea Jacob Chaves¹, Marinella Patrizia Centemero^{1ID}, Fausto Feres^{1ID}

DOI: 10.31160/JOTCI202129A202016

RESUMO – As síndromes coronárias agudas são situações comuns na prática médica, apresentando elevada morbimortalidade. Por sua relevância, seu manejo clínico sempre foi alvo de discussão e controvérsia. Desde a década passada, o esquema antiplaquetário duplo é a principal opção terapêutica utilizada em sua passivação; paralelamente, as intervenções percutâneas tornaram-se a opção terapêutica definitiva mais comum. O fármaco inicialmente utilizado em associação com a aspirina, o clopidogrel, apesar de eficaz e seguro, apresenta inconvenientes que levaram ao desenvolvimento de uma nova geração de antiplaquetários mais eficientes, o prasugrel e o ticagrelor, que, em grandes ensaios clínicos comparativos, mostraram-se superiores a ele na redução de eventos cardíacos maiores combinados na evolução. Em razão disso, os dois novos medicamentos obtiveram respaldo das principais diretrizes, sendo tidos na atualidade como preferenciais. Pelas diferenças claras entre os protocolos dos ensaios clínicos que ratificaram sua incorporação na prática clínica, não havia como compará-los diretamente, sem o risco de gerar impressões precipitadas. Mais recentemente, um grande ensaio clínico prospectivo e randomizado proporcionou uma comparação adequada “cabeça a cabeça” entre prasugrel e ticagrelor, no âmbito da doença coronária aguda, em uma população submetida à estratégia invasiva, que demonstrou vantagem significativa do prasugrel. Nesta revisão, discorreremos acerca dos principais detalhes desses fármacos mais contemporâneos e dos estudos clínicos mais relevantes a eles relacionados, identificando as vantagens e as desvantagens de cada um. Ao final, expõe-se nossa visão sobre sua prescrição na atualidade.

Descritores: Infarto do miocárdio; Angina instável; Cloridrato de prasugrel; Ticagrelor; Clopidogrel; Aspirina; Intervenção coronária percutânea

ABSTRACT – Acute coronary syndromes are common situations in medical practice, with high morbidity and mortality. Consequent to its relevance, its clinical management has always been subject of discussion and controversy. Since the past decade, the dual antiplatelet regimen has been the main therapeutic option used in its passivation, whereas percutaneous interventions have become the most common therapeutic option. Clopidogrel, the drug initially used in combination with aspirin, is effective and safe; however, it has disadvantages that led to the development of a new generation of more efficient antiplatelet drugs, such as prasugrel and ticagrelor. In large comparative clinical trials, these two drugs proved superior to clopidogrel in reducing major combined cardiac events. Hence the main guidelines currently support the two new agents, which are considered first-line drugs. Due to the clear differences between the protocols of clinical trials corroborating their inclusion in clinical practice, it is not possible to make direct comparison without the risk of generating hasty impressions. More recently, a large prospective, randomized clinical trial provided an appropriate head-to-head comparison between prasugrel and ticagrelor in cases of acute coronary disease, in a population submitted to invasive treatment. The study demonstrated a significant advantage of prasugrel. In this review, we discuss the primary details of these more contemporary drugs and the most relevant clinical trials related to them, identifying the advantages and disadvantages of each agent. At the end, we state our view on their current prescription.

Keywords: Myocardial infarction; Angina, unstable; Prasugrel hydrochloride; Ticagrelor; Clopidogrel; Aspirin; Percutaneous coronary intervention

Como citar este artigo:

Tanajura LF, Costa Júnior JR, Chaves AJ, Centemero MP, Feres F. Prasugrel versus ticagrelor nas síndromes coronárias agudas. J Transcat Intervent. 2021;29:eA202016. <https://doi.org/10.31160/JOTCI202129A202016>

Autor correspondente:

Luiz Fernando Leite Tanajura
Avenida Dr. Dante Pazzanese, 500 –
Vila Mariana
CEP: 04012-180 – São Paulo, SP, Brasil
E-mail: lftanajura@uol.com.br

Recebido em:

20/11/2020

Aceito em:

24/3/2021



Esta obra está licenciada sob uma Licença
Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional.

INTRODUÇÃO

As síndromes coronárias agudas (SCA) representam um grande problema de saúde pública no mundo ocidental. Estatísticas norte-americanas recentes demonstraram

sua relevância de forma clara: ocorre um infarto do miocárdio a cada 40 segundos, perfazendo mais de 1 milhão de eventos por ano, um terço deles recorrentes. No ano de 2016, ocorreram 635.260 óbitos de causa cardíaca, e, embora não haja uma contabilidade específica acerca do impacto das SCA nesses eventos, parece claro inferir que expressivo contingente deles decorre dessas afecções. Assim, intervenções que minimizem os riscos dos casos acometidos têm grande relevância tanto sob o prisma clínico quanto econômico, justificando investigações específicas.¹ Estatísticas mais atualizadas confirmaram a relevância e a gravidade da situação.^{2,3}

No início da década passada, os resultados do estudo CURE⁴ e de seu subestudo de intervenção coronária percutânea (ICP), o PCI CURE⁵, demonstraram que o esquema antiplaquetário duplo administrado exclusivamente pela via oral era superior à prescrição isolada do ácido acetilsalicílico (AAS), na passivação das SCA. O inibidor do receptor P2Y12 utilizado, o clopidogrel, rapidamente ganhou respaldo das principais diretrizes, pois possibilitou a substituição de medicamentos de alto custo (inibidores da glicoproteína IIb/IIIa) por um simples comprimido utilizado na rotina diária, simplificando e facilitando a prescrição médica.⁶⁻⁸

O clopidogrel é um medicamento tienopiridínico, que atua na via da adenosina difosfato (ADP) da agregação plaquetária, inibindo o receptor P2Y12, fundamental nesse processo.⁶⁻¹⁰ Está indicado tanto em casos agudos quanto crônicos; nessa última situação, seu uso se restringe aos casos de intolerância ao AAS ou aos tratados por meio de ICP.⁶⁻⁸

Embora provido de eficácia comprovada, com o decorrer da experiência clínica, constatou-se que esse fármaco apresentava inconvenientes relevantes: início lento de ação; inibição da agregação plaquetária aquém da desejada e efeito inconsistente, em especial na presença de polimorfismos genéticos e/ou interações medicamentosas indesejadas. Essas restrições levaram ao desenvolvimento de novos medicamentos, com a finalidade de superá-las.^{6,7,11-13}

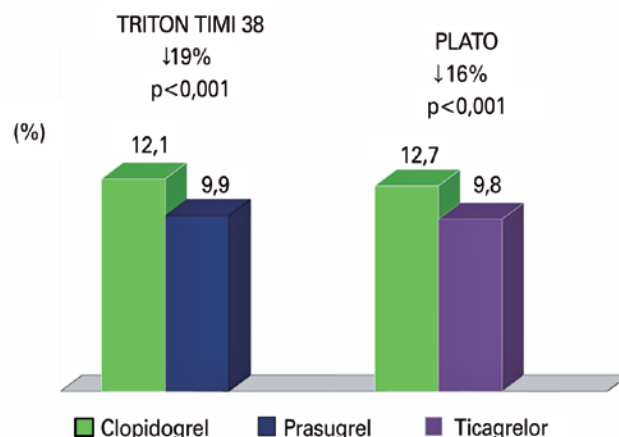
Dois novos medicamentos foram, então, desenvolvidos: o prasugrel e o ticagrelor. Como o clopidogrel, atuam na via do ADP da agregação plaquetária, inibindo o receptor P2Y12. Conforme demonstraram estudos de farmacodinâmica, ambos superavam o clopidogrel na rapidez da ação e na potência inibitória da agregação plaquetária, e, até a presente data, não há conhecimento de polimorfismos genéticos que restrinjam sua atuação.¹⁴⁻²⁰

O prasugrel é uma pró-droga, ou seja, quem propriamente atua é um metabólito oriundo de sua metabolização hepática. É administrado em dose única diária, sendo seu efeito irreversível.^{13,15-17} Ao contrário, o ticagrelor, primeiro fármaco disponível na prática clínica de uma nova classe de antiplaquetários denominada ciclopentil-triazolo-pirimidina, atua diretamente nas plaquetas, requerendo duas tomadas diárias, pois tem meia-vida menor e seu efeito é reversível, detalhes que tornam a administração da segunda dose diária essencial.^{13-15,18-20}

Com a finalidade de comprovar essas vantagens na prática clínica, foram elaborados dois grandes ensaios clínicos multicêntricos em pacientes com SCA envolvendo os dois novos medicamentos, sempre em comparação direta com o clopidogrel: o TRITON TIMI 38²¹ e o PLATO²².

ESTUDO TRITON TIMI 38 E DEMAIS ENSAIOS CLÍNICOS COM O PRASUGREL

O primeiro a ter seus resultados divulgados foi o TRITON TIMI 38,²¹ no qual uma população composta por SCA com e sem elevação do segmento ST (estes deveriam ser estratificados de forma não invasiva como de risco moderado ou elevado), sempre em uso de AAS, foi randomizada para receber prasugrel ou clopidogrel. Nesse estudo, no qual o prasugrel foi administrado com dose de ataque de 60mg, seguida por manutenção de 10mg ao dia, o protocolo preconizava que todos os pacientes incluídos fossem submetidos à estratégia invasiva e à posterior ICP, sendo mantidos com o esquema antiplaquetário duplo por 1 ano. Ao final desse período, o objetivo primário combinado de óbito, infarto agudo do miocárdio (IAM) ou acidente vascular cerebral (AVC) foi significativamente reduzido em 19% com o prasugrel, demonstrando sua superioridade (Figura 1), em especial pela redução de IAM na evolução (5,8% versus 9,5%; $p < 0,001$); a redução de 11% da mortalidade não foi significativa. Por sua maior potência, os casos tratados com esse



Fonte: Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, et al.; TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2007;357(20):2001-15. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0706482>. Table 2, Major efficacy end points in the overall cohort at 15 months; p. 2008.⁽²¹⁾ Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, et al.; PLATO Investigators, Freij A, Thorsén M. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2009;361(11):1045-57. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0904327>. Table 3, Major efficacy end points at 12 months; p. 1.052.⁽²²⁾

Figura 1. Resultado do objetivo primário combinado dos ensaios clínicos TRITON TIMI 38 e PLATO.

medicamento, como esperado, apresentaram excesso de hemorragias maiores pelo critério *Thrombolysis in Myocardial Infarction* (TIMI): 2,4% versus 1,8% ($p=0,03$). Também se observou resultado desfavorável nos que apresentavam antecedentes de eventos cerebrovasculares, motivo pelo qual, na atualidade, esta ainda é uma restrição absoluta para o uso do prasugrel.

Em relação às subanálises, os diabéticos apresentaram benefício superior quando comparados aos que não exibem essa doença.²³ Outras duas subanálises relevantes envolveram subgrupos cujos resultados foram neutros: os idosos com idade acima de 75 anos e os com peso abaixo de 60kg, ou seja, grupos que demonstraram ser mais predispostos a desenvolver complicações hemorrágicas de vulto.²¹ Em razão disso, foi desenvolvida uma nova apresentação do fármaco, constituída de comprimidos de 5mg, especificamente indicada nesses pacientes.²⁴

No ensaio clínico de farmacodinâmica GENERATIONS, com foco na mensuração objetiva da agregação plaquetária, essa nova apresentação demonstrou ser não inferior à de 10mg em pacientes com idade inferior a 65 anos e superior ao clopidogrel nos casos de maior faixa etária, em uma coorte de 155 pacientes com doença coronária estável, avaliados por três métodos distintos de mensuração da agregação plaquetária. Embora sem nenhuma grande experiência clínica relatada, essa apresentação encontra-se disponível para uso clínico.²⁴

Como não houve avaliação específica do prasugrel em pacientes com SCA não submetidos à revascularização no TRITON TIMI 38,²¹ as empresas responsáveis por sua comercialização elaboraram outro ensaio clínico prospectivo e duplo-cego, denominado TRILOGY ACS,²⁵ visando avaliar o impacto desse medicamento nesse subgrupo. Foram recrutados 7.243 pacientes com SCA sem elevação de ST e idade igual ou superior a 60 anos, com até 10 dias de evolução do evento índice e sem indicação de revascularização por quaisquer métodos, os quais foram randomizados para receber prasugrel ou clopidogrel nas doses habituais, sendo acompanhados por um período médio de 17 meses.²⁵

Ao final dessa avaliação, o objetivo primário combinado de óbito de causa cardiovascular, IAM ou AVC não diferiu entre os grupos (prasugrel 13,9% versus clopidogrel 16,0%; $p=0,21$), ocorrendo o mesmo com as hemorragias maiores pelo critério TIMI (prasugrel 1,1% versus clopidogrel 0,8%; $p=0,27$), inclusive as intracranianas. Em consequência, a indicação para uso do prasugrel permaneceu inalterada, sem indicação precisa para sua prescrição nos casos não revascularizados até o momento.²⁵

O último ensaio clínico que parece relevante expor foi o ACCOAST, idealizado para avaliar o impacto do uso do prasugrel antes da angiografia coronária diagnóstica em pacientes com SCA sem elevação de ST e elevação de troponina. Foram incluídos 4.033 casos com esse diagnóstico e indicação de estratégia invasiva, randomizados para dois regimes terapêuticos: grupo pré-tratamento, que receberia uma dose inicial de 30mg da medicação antes da cinecoro-

nariografia, seguidos por mais 30mg no caso de indicação de ICP após a cinecoronariografia, e grupo controle, no qual seria administrada a dose de ataque usual de 60mg após a angiografia diagnóstica. Ao final do sétimo dia de evolução, o objetivo primário combinado de óbito de causa cardiovascular, IAM, AVC, necessidade de procedimentos de revascularização de urgência ou terapia de resgate com inibidores da glicoproteína IIb/IIIa não diferiu entre os grupos (10,0% versus 9,8%; $p=0,81$), inclusive nos efetivamente tratados por meio de ICP (69% da amostra). As hemorragias maiores pelo critério TIMI foram significativamente mais frequentes no grupo pré-tratado (2,6% versus 1,4%; $p=0,006$), o que resultou na manutenção da proposta inicial feita pelo ensaio TRITON TIMI 38²¹ relacionada à prescrição do prasugrel, segundo a qual sua administração nos casos sem elevação de ST deveria ocorrer apenas após a realização da angiografia coronária diagnóstica e posterior indicação de ICP.²⁶

ESTUDO PLATO²² E DEMAIS ENSAIOS CLÍNICOS COM O TICAGRELOR

Pouco tempo depois, foram divulgados os resultados do estudo PLATO, que abordou população similar à do TRITON TIMI 38²¹ e comparou ticagrelor (dose de ataque de 180mg seguida pela manutenção com 90mg a cada 12 horas) e clopidogrel, também prescritos por 1 ano. O protocolo não previa estratégia invasiva obrigatória (cerca de 20% dos casos dos dois grupos não realizaram cateterismo diagnóstico), e em torno de 25% dos pacientes envolvidos não foram revascularizados. Utilizando um objetivo primário igualmente composto por óbito, IAM ou AVC, o ticagrelor também se mostrou capaz de reduzi-lo de forma significativa (16%) (Figura 1), inclusive com reduções significantes de 21% da mortalidade e de 16% nos casos de IAM. Pelo critério TIMI, não houve excesso de hemorragias maiores com o ticagrelor (7,9% versus 7,7%; $p=$ não significativo). No entanto, na subanálise envolvendo apenas os casos não revascularizados cirurgicamente (90% da amostra), os que receberam ticagrelor apresentaram aumento significativo das hemorragias maiores pelo critério mencionado (2,8% versus 2,2%; $p=0,03$).

A vantagem do ticagrelor ocorreu tanto nos pacientes submetidos à estratégia invasiva quando nos mantidos de forma conservadora, tornando seu espectro de prescrição mais amplo que o do prasugrel.^{6,7,22}

O novo fármaco apresentou mais efeitos colaterais durante o estudo do que o clopidogrel, em especial a ocorrência de dispneia, que acometeu cerca de 14% dos que utilizaram o fármaco, muitas vezes requerendo sua suspensão. Deve ser mencionado que esse último achado, associado à necessidade de duas tomadas diárias, tornou a perspectiva de aderência ao uso crônico do ticagrelor mais problemática.²²

Algumas análises relevantes de subgrupos demonstraram benefício consistente do ticagrelor,^{27,28} inclusive nos que apresentavam antecedentes de eventos cerebrovas-

culares, que constituem restrição absoluta para a prescrição do prasugrel.²⁸

Embora sem associação clara com o objetivo de reduzir eventos hemorrágicos, a empresa detentora da patente do ticagrelor avaliou posteriormente uma apresentação com dosagem menor (60mg). No estudo PEGASUS TIMI 54, uma população de mais de 21 mil pacientes com infarto prévio entre 1 e 3 anos antes da inclusão no estudo foi randomizada para três opções de tratamento: ticagrelor na dose habitual, ticagrelor 60mg a cada 12 horas e placebo. Em 36 meses de evolução, as duas doses do ticagrelor mostraram-se significativamente superiores ao placebo na prevenção de óbito, IAM ou AVC, porém à custa de um aumento igualmente significativo das complicações hemorrágicas maiores, da ordem de duas vezes e meia em relação ao placebo (2,7 vezes mais com a dose de 90mg e 2,3 vezes mais com a de 60mg). Na atualidade, essa nova apresentação de 60mg ainda não se encontra disponível para uso clínico no Brasil.²⁹

Recentemente, com o objetivo predeterminado de procurar prevenir complicações hemorrágicas, avaliou-se a possibilidade de reduzir a duração do esquema antiplaquetário duplo nos pacientes tratados com o ticagrelor. O estudo TWILIGHT incluiu coorte de 9.006 pacientes tratados por meio de ICP que utilizavam AAS e ticagrelor, os quais deveriam apresentar, ao menos, um fator clínico ou angiográfico que os tornasse de alto risco para apresentar eventos cardíacos maiores ou hemorrágicos na evolução. Os 7.119 casos que não apresentaram quaisquer eventos nos 3 meses seguintes – dois terços dos quais tratados na vigência de SCA durante o procedimento índice – foram, então, randomizados para dois regimes terapêuticos pelos 12 meses subsequentes: monoterapia com ticagrelor e manutenção do esquema duplo originalmente prescrito. O objetivo primário foi a ocorrência de hemorragias tipo 2, 3 ou 5 pelo critério *Bleeding Academic Research Consortium Definition of Bleeding* (BARC). Ao final da evolução tardia, os casos randomizados para monoterapia com ticagrelor apresentaram redução significativa das complicações hemorrágicas (4,0% versus 7,1%; $p < 0,001$). A ocorrência combinada de óbito, infarto ou AVC foi semelhante nos dois grupos (3,9% em ambos os grupos; $p < 0,001$ para não inferioridade). De acordo com esses resultados, a monoterapia com ticagrelor após 3 meses de esquema duplo poderia ser cogitada como alternativa nesse nicho de pacientes.³⁰

RECOMENDAÇÕES DAS DIRETRIZES

A superioridade demonstrada tanto pelo prasugrel quanto pelo ticagrelor diante do clopidogrel fez com que ambos ganhassem o respaldo das principais diretrizes, com nível de recomendação classe I, nos casos de SCA. A prescrição do prasugrel era restrita aos casos com anatomia coronária conhecida e proposta de tratamento por meio de ICP, enquanto o uso do ticagrelor era mais amplo, não necessitando da realização de cateterismo diagnóstico ou da indicação de procedimentos de revascularização.^{6,7}

Outra distinção era relacionada ao momento da administração da dose inicial. Ambos os fármacos poderiam ser prescritos assim que possível nos casos com elevação de ST, porém, nas situações sem esse achado, o ticagrelor poderia ser administrado de imediato, ao passo que o prasugrel só poderia ser iniciado após a realização de uma cinecoronarografia diagnóstica e indicação de ICP.^{6,7,31-33}

A despeito da diferença do espectro de indicação entre o prasugrel e o ticagrelor, era óbvio que existiam dois tratamentos e com a mesma finalidade. As claras diferenças entre os protocolos dos dois estudos^{21,22} já mencionados impediam uma comparação direta precisa entre eles, o que gerava dúvidas, dividia opiniões e demonstrava a necessidade de se elaborarem outros ensaios clínicos que promovessem comparação direta efetiva entre ambos, a fim de estabelecer se havia ou não superioridade de um deles.

ESTUDO PRAGUE 18

Foi o primeiro estudo randomizado relevante que comparou diretamente os dois novos medicamentos, envolvendo uma população de 1.230 pacientes com IAM com ou sem elevação do segmento ST, submetidos à ICP primária e que utilizaram prasugrel ou ticagrelor de forma prospectiva e randomizada por 1 ano.³⁴ Na publicação, os autores expuseram que havia a previsão de incluir 2.500 casos no estudo, mas foram incluídos apenas 1.230 casos, sendo a inclusão interrompida sem uma causa clara (os próprios autores atribuíram à interrupção a “futilidade”). Mesmo assim, os resultados foram expostos e, utilizando um objetivo primário combinado amplo (óbito, reinfarto, revascularização de urgência do vaso-alvo, AVC ou hemorragias maiores), não foram observadas quaisquer diferenças significativas entre os tratamentos. O mesmo foi observado quando foram discriminados isoladamente os diferentes componentes citados.

Como esse estudo não foi capaz de fazer uma comparação adequada entre os dois antiplaquetários, as atenções se voltaram para o ensaio clínico ISAR REACT 5,³⁵ recentemente publicado.

ESTUDO ISAR REACT 5

Trata-se da melhor evidência científica disponível até o momento para comparar os medicamentos em questão.³⁵ É um ensaio clínico prospectivo, multicêntrico, randomizado e de iniciativa do investigador, com o objetivo de compará-los no cenário das SCA. Pelas diferenças no número de tomadas diárias entre os fármacos avaliados, não foi duplo-cego.

Foram incluídos casos de SCA com ou sem elevação do segmento ST para os quais a estratégia invasiva estivesse indicada. Foram excluídos os com hemorragias ativas, necessidade de uso crônico de anticoagulantes orais, antecedentes de AVC ou isquemia cerebral transitória, dialíticos e casos que apresentassem disfunção hepática significante.

O prasugrel foi prescrito com dose de ataque de 60mg (seis comprimidos), seguida pela dose de manutenção de 10mg ao dia. Os pacientes com idade acima de 75 anos e/ou peso abaixo de 60kg foram mantidos com a apresentação de 5mg ao dia. Já o ticagrelor foi utilizado com dose de ataque de 180mg (dois comprimidos), com dose de manutenção de 90mg a cada 12 horas. Ambos deveriam ser mantidos por 1 ano.

Conforme determinado pelas diretrizes,^{6,7} nos casos com elevação do segmento ST, a dose de ataque dos dois medicamentos deveria ser administrada assim que ocorresse a randomização. Nas situações sem elevação de ST, o ticagrelor poderia ser administrado de imediato, enquanto o prasugrel só poderia ser utilizado após a realização da angiografia coronária diagnóstica. Nos casos de indicação de tratamento exclusivamente por meio de medicamentos após a angiografia diagnóstica, os dois tratamentos deveriam ser mantidos de acordo com o indicado pela randomização.

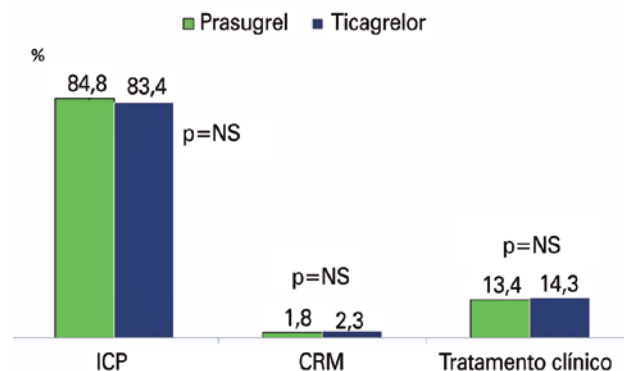
O objetivo primário combinado foi o conjunto de óbito, IAM ou AVC em 1 ano de evolução. O objetivo secundário incluía as trombozes definitivas ou prováveis de stent, os resultados individuais dos componentes do objetivo primário e a ocorrência de hemorragias tipos 3, 4 ou 5 de acordo com o critério BARC (especificamente na aferição das complicações hemorrágicas, existia a necessidade de o paciente receber ao menos uma dose da medicação designada), aferidos ao final do período de 1 ano. O acompanhamento tardio poderia ser feito por meio de contato telefônico, consultas médicas presenciais ou por correio.

O cálculo do tamanho da amostra foi feito com a presunção de superioridade do ticagrelor sobre o prasugrel, prevendo-se uma redução do objetivo primário da ordem de 22,5%, com teste bicaudal. Dessa forma, haveria necessidade de incluir, no mínimo, 1.895 pacientes em cada grupo. Em razão das perdas naturais de seguimento que ocorreriam na evolução, decidiu-se pela inclusão de 4.000 pacientes no estudo. As análises foram realizadas pelo princípio da intenção de tratamento.

Embora não explicitada de forma clara na publicação, a premissa de vantagem do ticagrelor provavelmente baseou-se na possibilidade de os casos sem elevação de ST randomizados para esse fármaco receberem a medicação designada de forma mais precoce; na potencial ausência de vantagem do prasugrel nos casos que seriam mantidos sem revascularização e na perspectiva de o ticagrelor causar maior redução da mortalidade, sem a contrapartida de gerar mais hemorragias maiores. A possibilidade de menor aderência com o uso dessa medicação, pelas razões discutidas, não deve ter sido levada em conta.

As principais características clínicas de base não demonstraram diferenças significativas entre os grupos. Entre 20% e 25% dos pacientes eram diabéticos; antecedente de infarto foi observado em 15% e a apresentação clínica predominante foi o IAM sem elevação de ST (46% dos casos). A estratégia invasiva prevista pelo protocolo foi realizada em praticamente todos os pacientes.

Após a realização da angiografia diagnóstica, a maioria absoluta dos pacientes de ambos os grupos foi tratada por meio de ICP, seguida pelo tratamento com medicamentos (Figura 2).



Fonte: Schüpke S, Neumann FJ, Menichelli M, Mayer K, Bernlochner I, Wöhrle J, et al.; ISAR-REACT 5 Trial Investigators. Ticagrelor or prasugrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med. 2019;381(16):1524-34. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1908973>. Table 1, Characteristics of the Patients at Baseline; p. 1.530.⁽³⁵⁾

ICP: intervenção coronária percutânea; CRM: cirurgia de revascularização miocárdica; NS: não significativo.

Figura 2. Discriminação da conduta terapêutica definitiva após estratégia invasiva no estudo ISAR REACT 5.

Em relação às medicações do estudo, nas situações sem elevação do segmento ST, a dose de ataque preconizada foi administrada a 98,7% dos alocados para receberem ticagrelor e a 86,1% dos randomizados para o prasugrel. No momento da alta hospitalar, em torno de 81% dos casos de ambos os grupos estavam utilizando a medicação estipulada pela randomização. Ao final da evolução tardia de 1 ano, as interrupções do uso das medicações do ensaio foram significativamente mais comuns no grupo ticagrelor (15,2% versus 12,5%; p=0,03).

Ao contrário da hipótese formulada inicialmente pelos investigadores, o grupo prasugrel apresentou redução significativa do objetivo primário combinado. Quando foram discriminados os resultados individuais dos diferentes componentes, aferiu-se redução significativa dos casos de IAM neste grupo, enquanto os outros dois itens (mortalidade e AVC) não diferiram de forma significante (Tabela 1).

Tabela 1. Resultados do objetivo primário combinado e de seus componentes individuais do estudo ISAR REACT 5³⁵

	Ticagrelor (n=2.012)	Prasugrel (n=2.006)	Risco relativo (IC95%)	Valor de p
Objetivo primário (óbito, IAM e AVC)	9,3	6,9	1,35 (1,09-1,70)	0,006
Óbito	4,5	3,7	1,23 (0,91-1,68)	
IAM	4,8	3,0	1,63 (1,18-2,25)	
AVC	1,1	1,0	1,17 (0,63-2,15)	

Resultados expressos em %.

IAM: infarto agudo do miocárdio; AVC: acidente vascular cerebral.

Nos grupos prasugrel e ticagrelor, respectivamente, as trombozes de stent catalogadas como definitivas ou prováveis (1,0% *versus* 1,3%; $p=NS$) e as complicações hemorrágicas (4,8% *versus* 5,4%; $p=NS$) também se mostraram semelhantes. Por fim, nos casos não revascularizados, os dois fármacos também apresentaram resultado semelhante.

A despeito das eventuais limitações, o estudo ISAR REACT 5³⁵ é, até a presente data, a melhor evidência disponível na comparação direta entre prasugrel e ticagrelor em casos de SCA com proposta formal de estratificação por meio de estratégia invasiva, e, nele, foi demonstrada redução significativa no objetivo primário combinado por óbito, IAM ou AVC com a utilização do prasugrel, com índices semelhantes de hemorragias maiores. O editorial que comentou os resultados do estudo corroborou essas impressões.³⁶

Por fim, os resultados do ensaio ISAR REACT 5 já causaram modificações nas diretrizes que norteiam o manejo das SCA, conforme evidenciado na última atualização da diretriz europeia de SCA sem elevação do segmento ST, que sugeriu o uso preferencial do prasugrel em relação ao ticagrelor, com nível de recomendação IIa.³⁷

CONCLUSÃO

Na vigência de uma síndrome coronariana aguda, parece possível afirmar que: nos pacientes submetidos à intervenção coronária percutânea, o prasugrel seria a opção de primeira escolha, independentemente da presença ou não de elevação do segmento ST, respeitando-se as contraindicações à sua prescrição; nos casos não revascularizados e no subgrupo que evidenciasse antecedentes de eventos cerebrovasculares, o ticagrelor seria a melhor alternativa; especificamente nos casos mais predispostos a desenvolverem complicações hemorrágicas, a dose de manutenção de 5mg ao dia do prasugrel ou a monoterapia com ticagrelor após 3 meses de uso da dupla antiagregação seriam alternativas válidas e ainda existe espaço para a prescrição do clopidogrel, em especial nos pacientes que apresentem risco mais elevado para hemorragias, bem como no cenário de restrição de custos. As recomendações das próximas diretrizes que serão divulgadas ratificarão ou não tais impressões.

FONTE DE FINANCIAMENTO

Não há.

DECLARAÇÃO DE CONFLITOS DE INTERESSE

Nos últimos 2 anos, Luiz Fernando Leite Tanajura participou de eventos e elaborou textos médicos para a empresa Daiichi Sankyo Brasil. Demais autores declaram não haver conflitos de interesse.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

Concepção e desenho do estudo: LFT; coleta dos dados: LFT e JRCJ; interpretação dos dados: LFT e AJC; composição

do texto: JRCJ e MPC; aprovação da versão final a ser publicada: LFT, AJC e FF.

REFERÊNCIAS

1. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, et al.; American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report from the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139(10):e56-e528. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000659>. Erratum in: *Circulation*. 2020;141(2):e33.
2. Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, et al.; American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2020 Update: A Report from the American Heart Association. *Circulation*. 2020;141(9):e139-e596. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000757>
3. Fox KA, Carruthers KF, Dunbar DR, Graham C, Manning JR, De Raedt H, et al. Underestimated and under-recognized: the late consequences of acute coronary syndrome (GRACE UK-Belgian Study). *Eur Heart J*. 2010;31(22):2755-64. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq326>
4. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK; Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. 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. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa010746>. Erratum in: *N Engl J Med* 2001;345(23):1716. Erratum in: *N Engl J Med* 2001;345(20):1506.
5. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, Bertrand ME, Lewis BS, Natarajan MK, et al.; Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events trial (CURE) Investigators. 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. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(01\)05701-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(01)05701-4)
6. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, et al.; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2019;40(2):87-165. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy394>. Erratum in: *Eur Heart J*. 2019;40(37):3096.
7. Feres F, Costa RA, Siqueira D, Costa Júnior JR, Chamié D, Staico R, et al. Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia e da Sociedade Brasileira de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista sobre intervenção coronária percutânea. *Arq Bras Cardiol*. 2017;109 (Supl1): 1-81. http://publicacoes.cardiol.br/2014/diretrizes/2017/03_DIRETRIZ_SBHCI.asp
8. Tanajura LF, Centemero MP, Chaves AJ, Abizaid AS, Costa RA. Protocolos medicamentosos adjuntos à intervenção coronária percutânea. In: Sousa AG, Timerman A, Sousa JE (Eds). *Tratado sobre doença arterial coronária*. Rio de Janeiro: Atheneu, 2017. p. 819-29.
9. Kapoor JR. Platelet activation and atherothrombosis. *N Engl J Med*. 2008;358:1638-9. <https://doi.org/10.1056/NEJMc080056>
10. Storey RF. Biology and pharmacology of the platelet P2Y12 receptor. *Curr Pharm Des*. 2006;12(10):1255-9. <https://doi.org/10.2174/138161206776361318>
11. Gurbel PA, Bliden KP, Hiatt BL, O'Connor CM. Clopidogrel for coronary stenting: response variability, drug resistance, and the effect of pretreatment platelet reactivity. *Circulation*. 2003;107(23):2908-13. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000072771.11429.83>

12. Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF, Cohen M, Lanas A, Schnitzer TJ, et al.; COGENT Investigators. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2010;363(20):1909-17. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1007964>
13. Claassens DM, Vos GJ, Bergmeijer TO, Hermanides RS, van't Hof AW, van der Harst P, et al. A Genotype-Guided Strategy for Oral P2Y12 Inhibitors in Primary PCI. *N Engl J Med*. 2019;381(17):1621-31. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1907096>
14. Bellemain-Appaix A, Brieger D, Beygui F, Silvain J, Pena A, Cayla G, et al. New P2Y12 inhibitors versus clopidogrel in percutaneous coronary intervention: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(19):1542-51. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.07.012>
15. Lemesle G, Schurtz G, Bauters C, Hamon M. High on-treatment platelet reactivity with ticagrelor versus prasugrel: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost*. 2015;13(6):931-42. <https://doi.org/10.1111/jth.12907>
16. Wiviott SD, Trenk D, Frelinger AL, O'Donoghue M, Neumann FJ, Michelson AD, et al.; PRINCIPLE-TIMI 44 Investigators. Prasugrel compared with high loading- and maintenance-dose clopidogrel in patients with planned percutaneous coronary intervention: the Prasugrel in Comparison to Clopidogrel for Inhibition of Platelet Activation and Aggregation-Thrombolysis in Myocardial Infarction 44 trial. *Circulation*. 2007;116(25):2923-32. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.740324>
17. Montalescot G, Sideris G, Cohen R, Meuleman C, Bal dit Sollier C, Barthélémy O, et al. Prasugrel compared with high-dose clopidogrel in acute coronary syndrome. The randomised, double-blind ACAPULCO study. *Thromb Haemost*. 2010;103(1):213-23. <https://doi.org/10.1160/TH09-07-0482>
18. Gurbel PA, Bliden KP, Butler K, Tantry US, Gesheff T, Wei C, et al. Randomized double-blind assessment of the ONSET and OFFSET of the antiplatelet effects of ticagrelor versus clopidogrel in patients with stable coronary artery disease: the ONSET/OFFSET study. *Circulation*. 2009;120(25):2577-85. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.912550>
19. Wittfeldt A, Emanuelsson H, Brandrup-Wognsen G, van Giezen JJ, Jonasson J, Nylander S, et al. Ticagrelor enhances adenosine-induced coronary vasodilatory responses in humans. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:723-7. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.11.032>
20. Storey RF, Husted S, Harrington RA, Heptinstall S, Wilcox RG, Peters G, et al. Inhibition of platelet aggregation by AZD6140, a reversible oral P2Y12 receptor antagonist, compared with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(19):1852-6. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.07.058>
21. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, et al.; TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2007;357(20):2001-15. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0706482>
22. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, et al.; PLATO Investigators, Freij A, Thorsén M. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009;361(11):1045-57. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0904327>
23. Wiviott SD, Braunwald E, Angiolillo DJ, Meisel S, Dalby AJ, Verheugt FW, et al.; TRITON-TIMI 38 Investigators. Greater clinical benefit of more intensive oral antiplatelet therapy with prasugrel in patients with diabetes mellitus in the trial to assess improvement in therapeutic outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction 38. *Circulation*. 2008;118(16):1626-36. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.791061>
24. Erlinge D, Gurbel PA, James S, Lindhal TL, Svensson P, Ten Berg JM, et al. Prasugrel 5 mg in the very elderly attenuates platelet inhibition but maintains noninferiority to prasugrel 10 mg in nonelderly patients: the GENERATIONS trial, a pharmacodynamic and pharmacokinetic study in stable coronary disease patients. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:577-83. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.05.023>
25. Roe MT, Armstrong PW, Fox KA, White HD, Prabhakaran D, Goodman SG, et al.; TRILOGY ACS Investigators. Prasugrel versus clopidogrel for acute coronary syndromes without revascularization. *N Engl J Med*. 2012;367(14):1297-309. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1205512>
26. Montalescot G, Bolognese L, 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(11):999-1010. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1308075>
27. Lindholm D, Varenhorst C, Cannon CP, Harrington RA, Himmelmann A, Maya J, et al. Ticagrelor vs. clopidogrel in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome with or without revascularization: results from the PLATO trial. *Eur Heart J*. 2014;35(31):2083-93. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu160>
28. James SK, Storey RF, Khurmi NS, Husted S, Keltai M, Mahaffey KW, et al.; PLATO Study Group. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes and a history of stroke or transient ischemic attack. *Circulation*. 2012;125(23):2914-21. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.082727>
29. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, Steg PG, Storey RF, Jensen EC, 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(19):1791-800. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1500857>
30. Mehran R, Baber U, Sharma SK, Cohen DJ, Angiolillo DJ, Briguori C, et al. Ticagrelor with or without aspirin in high-risk patients after PCI. *N Engl J Med*. 2019;381(21):2032-42. [10.1056/NEJMoa1908419](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1908419)
31. Mehta SR, Granger CB, Boden WE, Steg PG, Bassand JP, Faxon DP, et al.; TIMACS Investigators. Early versus delayed invasive intervention in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009;360(21):2165-75. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0807986>
32. Montalescot G, Cayla G, Collet JP, Elhadad S, Beygui F, Le Breton H, et al.; ABOARD Investigators. Immediate vs delayed intervention for acute coronary syndromes: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2009;302(9):947-54. <https://doi.org/10.1001/jama.2009.1267>
33. de Barros e Silva PG, Ribeiro HB, Baruzzi AC, da Silva EE. When is the best time for the second antiplatelet agent in non-ST elevation acute coronary syndrome? *Arq Bras Cardiol*. 2016;106(3):236-46. <https://doi.org/10.5935/abc.20160042>
34. Motovska Z, Hlinomaz O, Kala P, Hromadka M, Knot J, Varvarovsky I, et al.; PRAGUE-18 Study Group. 1-Year outcomes of patients undergoing primary angioplasty for myocardial infarction treated with prasugrel versus ticagrelor. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(4):371-81. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.11.008>
35. Schüpke S, Neumann FJ, Menichelli M, Mayer K, Bernlochner I, Wöhrle J, et al.; ISAR-REACT 5 Trial Investigators. Ticagrelor or prasugrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2019;381(16):1524-34. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1908973>
36. Jneid H. Ticagrelor or prasugrel in acute coronary syndromes - The winner takes it all? *N Engl J Med*. 2019;381(16):1582-85. <https://doi.org/10.1056/NEJMe1911207>
37. Collet JP, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs O, Bhatt DL, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2020;00:1-79. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa575>