**Journal of Transcatheter Interventions**
e-ISSN e-2595-4350

# Monoterapia com inibidores dos receptores P2Y12 em pacientes tratados por meio de intervenção coronária percutânea

## Monotherapy with P2Y12 receptor inhibitors in patients treated by percutaneous coronary intervention

Luiz Fernando Leite Tanajura[1iD], Áurea Jacob Chaves[1iD], Andrea Cláudia Leão Sousa Abizaid[1iD], José de Ribamar da Costa Júnior[1iD]

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

**DOI: 10.31160/JOTCI202129A202106**

**RESUMO –** Desde meados da década de 1990, o esquema antiplaquetário duplo, constituído pela associação entre ácido acetilsalicílico e um inibidor dos receptores plaquetários P2Y12, constitui o cerne da prevenção das tromboses após implantes de stents coronários, independentemente dos modelos utilizados, sendo também utilizado para prevenir a ocorrência de eventos aterotrombóticos na fase tardia após a intervenção. A forma clínica de apresentação da coronariopatia influencia na duração da dupla terapia, que tende a ser mais prolongada nos casos tratados na vigência de uma síndrome coronária aguda (em geral, 1 ano), quando comparada a casos de doença coronária crônica (comumente até 6 meses). Finalizado esse período, geralmente descontinua-se o inibidor P2Y12, e mantém-se a monoterapia com aspirina. No entanto, nas duas últimas décadas, também foi observado que o uso prolongado de dois antiplaquetários associados predispõe os casos tratados às complicações hemorrágicas, com consequências potencialmente graves – inclusive o aumento da mortalidade. Dessa forma, têm sido consideradas e avaliadas alternativas que minimizem esse risco, como a interrupção precoce do ácido acetilsalicílico (entre 1 e 3 meses após a alta), constituindo a chamada monoterapia com inibidores P2Y12, opção que visaria à redução das hemorragias, sem comprometer a prevenção de eventos isquêmicos. Na última década, uma série de ensaios clínicos randomizados avaliou essa hipótese, em geral com resultado de redução das complicações hemorrágicas, embora não necessariamente das classificadas como maiores, sem aumento significante dos eventos cardiovasculares mais relevantes. Esta revisão discute os principais resultados aferidos nestes ensaios clínicos e sua potencial implicação clínica na prática rotineira do cardiologista.

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

**ABSTRACT –** Since the mid-1990s, the dual antiplatelet therapy, consisting of the association between acetylsalicylic acid and a platelet P2Y12 receptor inhibitor, is the core of thrombosis prevention after coronary stent implantation, regardless of the models used. It is also used to prevent the occurrence of atherothrombotic events in the late phase after the intervention. The clinical presentation of coronary artery disease influences the duration of dual therapy, which tends to be longer in treated cases of acute coronary syndrome (usually for 1 year), when compared to cases of chronic coronary disease (often for up to 6 months). After this period, the P2Y12 inhibitor is usually discontinued, and monotherapy with aspirin is maintained. However, in the last two decades, it has been observed that prolonged use of two associated antiplatelet agents predisposes treated cases to bleeding complications, with potentially severe consequences – including increased mortality. Thus, alternatives that minimize this risk have been considered and evaluated, such as early discontinuation of acetylsalicylic acid (between 1 and 3 months after discharge), or the so-called monotherapy with P2Y12 inhibitors, aiming to reduce bleeding without compromising prevention of ischemic events. In the last decade, a series of randomized clinical trials evaluated this hypothesis, generally resulting in reduced bleeding complications, although not necessarily of those classified as major, with no significant increase in the most relevant cardiovascular events. This review discusses the main results of these clinical trials and their potential clinical implications for routine cardiology practice.

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

**Como citar este artigo:**
Tanajura LF, Chaves AJ, Abizaid AC, Costa Júnior JR. Monoterapia com inibidores dos receptores P2Y12 em pacientes tratados por meio de intervenção coronária percutânea. J Transcat Intervent. 2021;29:eA202106. https://doi.org/10.31160/JOTCI202129A202106

**Autor correspondente:**
Luiz Fernando Leite Tanajura
Rua Cayowaa, 683 – Vila Pompéia
CEP 05018-000 – São Paulo, SP, Brasil
E-mail: lftanajura@uol.com.br

**Recebido em:**
10/9/2021

**Aceito em:**
23/11/2021

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

## INTRODUÇÃO

A introdução e o posterior desenvolvimento dos stents coronários, mais especificamente com o desenvolvimento e a expansão do uso dos modelos com liberação de medicamentos ou farmacológicos, fizeram que com a intervenção coronária percutânea (ICP) se transformasse no principal método de revascularização miocárdica na atualidade, independentemente da forma clínica de apresentação da doença.[1] Um dos ensaios clínicos mais contemporâneos, o ISAR-REACT (*Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Rapid Early Action for Coronary Treatment*) 5, que comparou diferentes antiplaquetários na vigência de uma síndrome coronária aguda (SCA), demonstrou essa afirmação de forma contundente, pois a ICP foi a opção terapêutica definitiva em cerca de 85% dos casos incluídos.[2]

Desde meados da década de 1990, o chamado esquema antiplaquetário duplo, composto pelo ácido acetilsalicílico (AAS) e um inibidor dos receptores plaquetários P2Y12, tem sido utilizado pelos principais centros que realizam ICP, com o objetivo de prevenir as tromboses de stent e a ocorrência de eventos aterotrombóticos tardios. Essa associação é mantida por períodos variáveis, dependentes de uma série de fatores clínicos, angiográficos e relacionados com o procedimento, mas que, na maior parte das situações, restringem-se ao período de 6 a 12 meses após a intervenção.[1-5]

Apesar da eficácia do esquema duplo nos objetivos mencionados, o uso concomitante de dois medicamentos que inibem a ação das plaquetas predispõe a complicações hemorrágicas, o que pode comprometer a segurança do paciente e, em situações extremas, inclusive aumentar a mortalidade.[6] Na atualidade, fatores tais como apresentação clínica, número de vasos tratados, extensão do segmento coberto pelos stents e presença de predisponentes para o desenvolvimento de hemorragias direcionam o cardiologista a manter o esquema duplo por períodos distintos, com tendência clara de encurtar o tempo de utilização concomitante dos dois antiplaquetários. Além disso, em geral, finalizado o período de uso do esquema duplo, opta-se por manter o uso do AAS (menos potente) e se suspende a utilização do inibidor P2Y12 (mais potente).[1-5]

Mais recentemente, alguns ensaios clínicos investigaram a possibilidade da suspensão precoce do AAS, implicado no aumento dos sangramentos especialmente no tubo digestivo, mantendo o uso isolado do inibidor dos receptores P2Y12, com a finalidade de preservar os casos tratados livres de eventos cardiovasculares maiores, propiciando, ao mesmo tempo, uma menor perspectiva de complicações hemorrágicas.[7-11] Essa alternativa, denominada "monoterapia antiplaquetária com P2Y12", ainda não é consensual, mas, como já estão divulgados resultados de ensaios clínicos específicos acerca do tema, sua análise talvez possa antecipar futuras mudanças nas recomendações de diretrizes.[7-11]

Antes de discorrermos acerca dos estudos, discutiremos aspectos da farmacologia clínica dos inibidores dos receptores P2Y12 disponíveis para uso clínico no momento e as consequências potenciais que uma complicação hemorrágica significante pode trazer para o prognóstico do paciente submetido à ICP.[3,6,12,13]

## INIBIDORES DOS RECEPTORES P2Y12

Na atualidade, tanto em nosso meio quanto no exterior, dispomos de três medicamentos para prescrição: clopidogrel, prasugrel e ticagrelor. Esses três fármacos apresentam diferenças relevantes entre si, o que requer conhecimento e atenção por parte do médico para sua seleção adequada, proporcionando melhor avaliação de risco/benefício/custo.[1,3-5]

O clopidogrel é um composto que atua na via da adenosina difosfato (ADP) da agregação plaquetária, inibindo os receptores P2Y12, fundamentais nesse processo. Está indicado tanto em casos de insuficiência coronária aguda quanto crônica. Nessa última situação, até o momento, seu uso se restringe aos casos de intolerância ao AAS na prevenção secundária ou aos tratados por meio da ICP. Embora provido de eficácia comprovada e de comodidade posológica (dose única diária), 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; efeito inconsistente, em especial na presença de polimorfismos genéticos e/ou de eventuais interações medicamentosas indesejadas (essas últimas são menos valorizadas na atualidade). Essas restrições levaram ao desenvolvimento de novos medicamentos, com a finalidade de superá-las.[3,14-19]

Dois novos medicamentos foram, então, desenvolvidos: o prasugrel e o ticagrelor. Como o clopidogrel, eles atuam na via do ADP da agregação plaquetária, igualmente inibindo o receptor P2Y12. Conforme demonstrado pelos ensaios de farmacodinâmica, ambos superaram o clopidogrel na rapidez da ação e na potência inibitória antiplaquetária, e, até a presente data, não há conhecimento de polimorfismos genéticos que restrinjam sua atuação.[1-5,12,13,19]

O prasugrel é uma pró-droga, ou seja, sua atuação depende da ação de um metabólito oriundo da metabolização hepática. É administrado em dose única diária, sendo seu efeito nas plaquetas irreversível.[13,15-17] Ao contrário, o ticagrelor, primeiro fármaco disponível na prática clínica de uma nova classe de antiplaquetários denominada ciclopentiltriazolopirimidinas, atua diretamente nas plaquetas, requerendo duas tomadas diárias, pois tem meia-vida mais curta e seu efeito é reversível – detalhes que tornam a administração da segunda dose diária essencial.[1-5,12,13,19]

Com a finalidade de comprovar essas vantagens, foram conduzidos dois grandes ensaios clínicos multicêntricos em pacientes com SCA envolvendo os dois novos medicamentos, sempre em comparação direta com o clopidogrel: o TRITON TIMI 38[20] e o PLATO.[21] Ambos demonstraram vantagem significante dos fármacos contemporâneos no objetivo primário combinado de óbito, infarto agudo do miocárdio (IAM) ou acidente vascular cerebral (AVC) em 1

ano de evolução. Por sua maior potência, também foram associados a uma maior probabilidade de causar hemorragias de vulto, razão pela qual requerem uma seleção mais precisa e cuidadosa no momento de sua prescrição.[20,21]

## IMPACTO DAS COMPLICAÇÕES HEMORRÁGICAS APÓS INTERVENÇÃO CORONÁRIA PERCUTÂNEA

A ocorrência de uma complicação hemorrágica maior no paciente tratado por meio de ICP está associada a um pior prognóstico, podendo acarretar em aumento significativo da mortalidade intra-hospitalar e tardia.[1-6]

Uma grande metanálise, envolvendo 42 ensaios clínicos e mais de 500 mil casos tratados, aferiu aumento de mais de três vezes da mortalidade e de quase quatro vezes na ocorrência de um evento cardíaco maior na evolução nos que apresentaram hemorragias maiores durante a internação índice para a realização da ICP, demonstrando a relevância clínica inconteste desses eventos e, por conseguinte, da necessidade da adoção de medidas eficazes para sua prevenção.[6] De forma análoga, complicações hemorrágicas tardias também podem comprometer, de forma significativa, o prognóstico dos pacientes, pois têm potencial deletério proporcional ao benefício de evitar-se um IAM na evolução.[1,6]

As razões que explicam esses achados estão bem definidas: as consequências da hemorragia propriamente dita, como hipovolemia, hipotensão e hipoxemia; necessidade de transfusões de sangue e de, não raras vezes, reparo cirúrgico na via de acesso, assim como o fato de determinarem que o cardiologista descontinue ou, no mínimo, reduza os diferentes esquemas de medicamentos antitrombóticos, predispondo os pacientes à trombose de stent, uma complicação grave e de elevada morbimortalidade, em especial se ocorrer fora do ambiente hospitalar.[1-11]

Dessa forma, eventuais estratégias que se mostrem capazes de proteger o paciente da ocorrência de um evento maior tardio e que, ao mesmo tempo, sejam eficazes na prevenção de hemorragias, seriam clinicamente relevantes, justificando a realização de grandes ensaios clínicos que exploraram essas alternativas.[7-11]

## RACIONAL DA MONOTERAPIA COM INIBIDORES DOS RECEPTORES P2Y12

As principais diretrizes preconizam o uso associado do AAS e de um inibidor da P2Y12 por períodos variáveis, após os quais a regra é que o inibidor P2Y12 seja descontinuado e o AAS, mantido indefinidamente. Nos últimos anos, em pacientes que apresentam elevado risco hemorrágico, população cada vez mais comum em hospitais terciários, o período de tempo de uso do esquema duplo tem sido abreviado.[1,4,5,7-11,16]

A possibilidade da descontinuação do AAS, ao invés do inibidor da P2Y12, passou a ser aventada pelas observações de nítida redução das taxas de trombose de stent com os modelos farmacológicos de última geração, e, com isso, aventaram-se a hipótese de que uma monoterapia com antiplaquetários mais potentes poderia prevenir eventos cardiovasculares maiores na evolução clínica tardia. Por outro lado, a suspensão do AAS poderia levar a menos complicações hemorrágicas – em especial as que ocorrem no tubo digestivo.[7-11] Ensaios clínicos que avaliaram pacientes tratados na vigência de fibrilação atrial, que, além dos antiplaquetários, deveriam utilizar anticoagulantes orais de forma contínua, corroboraram essa impressão.[7-11,22]

Como os estudos que envolveram as maiores casuísticas avaliaram o ticagrelor, é interessante explicitar a hipótese aventada utilizando esse fármaco: os estudos de farmacodinâmica demonstraram sua maior potência em relação ao clopidogrel por larga margem. Assim, uma monoterapia com ticagrelor poderia ser igual ou, até mesmo, superior à associação de AAS e clopidogrel na prevenção de eventos isquêmicos maiores na fase tardia. Por outro lado, quando comparada ao uso concomitante com o AAS, a monoterapia com o ticagrelor poderia manter esse efeito protetor e não predispor a mais complicações hemorrágicas.[7,10,11,13]

Os resultados dos ensaios clínicos já realizados, envolvendo os diferentes fármacos, estão sumarizados no tópico subsequente.

## ESTUDOS CLÍNICOS DA MONOTERAPIA COM INIBIDORES DOS RECEPTORES P2Y12

Até agosto de 2021, os principais estudos clínicos eram os descritos a seguir.

### GLOBAL LEADERS[7]

Megaestudo envolvendo 15.968 pacientes submetidos à ICP na vigência de doença arterial coronária aguda ou crônica (esses últimos representaram cerca de metade da amostra), com dois objetivos claros: avaliar o impacto de monoterapia com ticagrelor em comparação com a terapia dupla padrão e a possibilidade de esse medicamento se mostrar uma alternativa válida em situações de angina estável. Os pacientes selecionados foram randomizados para duas estratégias: grupo experimental, no qual os casos incluídos receberiam AAS e ticagrelor por 30 dias, após os quais manteriam a monoterapia com o ticagrelor por mais 23 meses; e grupo controle, no qual os casos de SCA utilizariam AAS e ticagrelor por 12 meses, seguidos por mais 12 meses utilizando apenas AAS. Casos crônicos eram medicados com AAS e clopidogrel também por 12 meses, igualmente seguidos por monoterapia com AAS. O objetivo primário combinado do ensaio foi a ocorrência de óbito ou infarto não fatal com onda Q na evolução de 24 meses. Já o objetivo secundário envolveu as complicações hemorrágicas tipos 3 e 5 do critério *Bleeding Academic Research Consortium* (BARC) no mesmo período.

Ao final de 2 anos, a monoterapia com ticagrelor não se mostrou capaz de reduzir significativamente o objetivo primário combinado (3,8% *versus* 4,3%; p=0,07) e nem as complicações hemorrágicas (2,0 *versus* 2,1%; p=0,77), demonstrando, nessa casuística com poucos critérios de exclusão, não ser superior ao tratamento padrão.

### SMART CHOICE[8]

Estudo asiático envolvendo 2.993 pacientes, a maioria dos quais (58%) tratada na vigência de SCA, com implante de diferentes stents farmacológicos de gerações mais recentes. O ensaio foi randomizado, aberto e com proposição de não inferioridade de um esquema antiplaquetário composto de AAS em associação com um inibidor dos receptores da P2Y12 por 3 meses, seguido de monoterapia com o último fármaco por mais 9 meses, comparado com o tratamento padrão com ambos os medicamentos administrados por 12 meses. A maioria dos casos de ambos os grupos utilizou o clopidogrel (77%). Ao final do período de 1 ano, o objetivo combinado de morte por qualquer causa, IAM ou AVC foi semelhante nos grupos avaliados (2,9% *versus* 2,5%; p=0,007 para não inferioridade). Complicações hemorrágicas de 2 a 5 pela classificação BARC foram significativamente menos frequentes no grupo da monoterapia com o inibidor P2Y12 (2,0% *versus* 3,4%; p=0,02), embora as hemorragias maiores propriamente ditas (BARC 3 a 5) tenham ocorrido de forma semelhante (0,8% *versus* 1,0%; p=0,87).

### STOP DAPT 2[9]

Estudo realizado no Japão, envolvendo 3.045 casos tratados por meio de ICP na vigência de doença coronária aguda (cerca de 60% da amostra) ou crônica. Em relação ao estudo anterior, esse ensaio clínico tinha duas diferenças: o esquema duplo foi mantido por 30 dias ao invés de 3 meses, e, após o período mencionado, os pacientes eram randomizados para monoterapia com um inibidor dos receptores P2Y12 ou para manter o esquema duplo padrão por 12 meses; utilizou-se apenas um modelo de stent farmacológico, de cromo e cobalto com liberação de everolimus. Outro detalhe que deve ser comentado é que, para em torno de 40% dos casos de ambos os grupos, foi prescrita uma dose pouco usual do prasugrel – a apresentação de 3,75mg –, não disponível na quase totalidade dos países para prescrição. Por fim, tratou-se de um ensaio caracterizado por lesões-alvo de baixa complexidade angiográfica e com utilização do ultrassom intracoronário em mais de 90% das intervenções. Essas constatações dificultam a extrapolação dos resultados aferidos para o cenário do mundo real das ICP.

O objetivo primário consistiu de uma combinação de eventos cardiovasculares (óbito, infarto, AVC ou trombose de stent) e hemorrágicos (quaisquer sangramentos pelo critério *Thrombolysis In Myocardial Infarction* – TIMI), e ela foi significativamente menor nos alocados para a monoterapia com inibidores P2Y12 (2,4% *versus* 3,7%; p<0,001 para superioridade), à custa de menos complicações hemorrágicas (0,4% *versus* 1,5%; p=0,004 para superioridade). O conjunto isolado de eventos cardiovasculares não foi modificado com a monoterapia (2,0% *versus* 2,5%; p=0,005 para não inferioridade e p=0,34 para superioridade).

Interessante análise *post hoc* identificou 509 pacientes do estudo como ICP de alto risco (três vasos tratados, três ou mais stents implantados, três ou mais lesões abordadas, bifurcações com implante de dois stents, extensão do segmento coberto pelo metal superior a 60mm ou intervenções em oclusões crônicas), cuja evolução foi comparada à dos 2.500 casos remanescentes. Os resultados dos objetivos primário e secundário já discriminados não diferiram das observações do ensaio clínico como um todo.[23]

### TWILIGHT[10]

Foi idealizado com o objetivo predeterminado de procurar opções para prevenir complicações hemorrágicas após ICP, mais especificamente utilizando a monoterapia com o ticagrelor. Incluiu 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. Foram excluídos os casos de SCA com elevação do segmento ST, os complicados por choque cardiogênico e os com necessidade de uso regular de anticoagulantes orais. Os 7.119 casos que não apresentaram quaisquer eventos cardiovasculares ou sangramentos nos 3 meses subsequentes, dois terços dos quais tratados na vigência de SCA durante o procedimento índice, foram, então, randomizados para dois regimes terapêuticos pelos 12 meses seguintes: monoterapia com ticagrelor e manutenção do esquema duplo originalmente prescrito. O objetivo primário foi a ocorrência de hemorragias tipos 2, 3 ou 5 pelo critério 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), inclusive quando foram quantificados apenas os sangramentos maiores (1,0% *versus* 2,0%; p=0,0006). A ocorrência combinada de óbito, IAM ou AVC foi semelhante nos dois grupos (3,9% em ambos os grupos; p<0,001 para não inferioridade).

### TICO[11]

Ensaio clínico coreano envolvendo 3.056 pacientes, de desenho semelhante ao TWILIGHT,[10] ou seja, utilizando apenas ticagrelor como inibidor P2Y12, porém com apresentação clínica restrita a casos de SCA. Assim, após 3 meses de evolução, em um grupo era suspenso o uso do AAS, e, no outro, era mantido o esquema antiplaquetário duplo padrão até completar 12 meses. O objetivo primário combinado de hemorragias maiores pelo critério TIMI, óbito, IAM, AVC, trombose de stent ou revascularização do vaso-alvo foi significativamente reduzido no grupo da monoterapia com ticagrelor (3,9% *versus* 5,9%; p=0,01), à custa da redução significante das complicações hemorrágicas (1,7% *versus* 3,0%; p=0,02). Eventos cardíacos e cerebrovasculares maiores foram observados de forma semelhante (2,3% *versus* 3,4%; p=0,09).

No início de 2021, foi publicada uma subanálise pré-especificada do estudo, denominada TICO-STEMI,[24] restrita aos 1.103 pacientes incluídos após SCA com elevação de ST (36,1% dos casos incluídos). O resultado foi similar ao observado na casuística completa, com redução significativa

das hemorragias maiores (0,9% *versus* 2,9%; p=0,02) no grupo da monoterapia com inibidores P2Y12 e ausência de impacto nos eventos cardíacos e cerebrovasculares maiores (2,7% *versus* 2,5%; p=0,81).

### HOST-EXAM[25]

Ensaio clínico mais contemporâneo, randomizado, prospectivo e aberto, realizado em 37 centros sul-coreanos, envolvendo 5.438 pacientes tratados por meio de ICP utilizando stents farmacológicos. Avaliou se a monoterapia com clopidogrel era superior à monoterapia com AAS como terapia de manutenção crônica, após o término do período estabelecido do uso do esquema antiplaquetário duplo. Dessa forma, a grande diferença com os ensaios clínicos anteriormente discriminados é que não houve um grupo controle tratado com o esquema antiplaquetário duplo padrão, pois os procedimentos percutâneos tinham sido realizados entre 6 e 18 meses antes da inclusão no estudo. Foram excluídos aqueles que tivessem apresentado eventos cardiovasculares ou hemorrágicos maiores no período compreendido entre a ICP e o momento da inclusão no estudo. Após a randomização, os pacientes foram acompanhados por 24 meses.

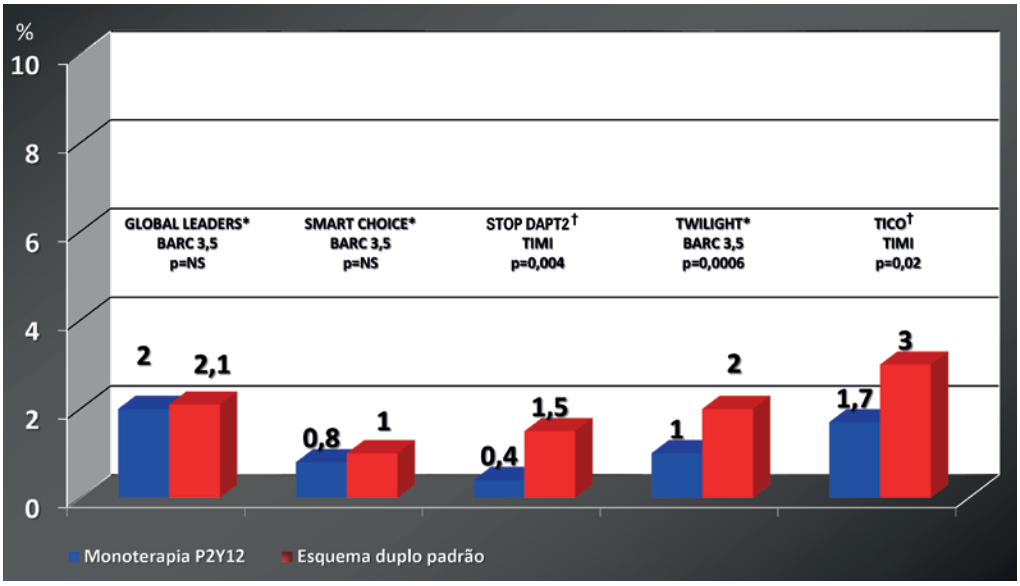
Cerca de três quartos dos pacientes de ambos os grupos apresentavam SCA no momento da ICP; o esquema duplo predominante (81% dos casos) no momento da randomização foi a associação de AAS e clopidogrel.

Estabeleceu-se um objetivo primário combinado amplo, composto por óbito, IAM, AVC, readmissão por nova SCA ou hemorragias do tipo 3 a 5 pelo critério BARC. Ao final dos 2 anos de evolução, mais de 98% dos participantes puderam ter o objetivo combinado do ensaio avaliado, que ocorreu de forma significativamente menor no grupo da monoterapia com clopidogrel (5,7% *versus* 7,7%; p=0,003). Também se aferiu redução significativa com a monoterapia com o inibidor dos receptores P2Y12 quando foram individualizados tanto os eventos trombóticos (3,7% *versus* 5,5%; p=0,003) quanto os hemorrágicos (2,3% *versus* 3,3%; p=0,03), demonstrando sua potencial superioridade como terapêutica de manutenção após o término do período da dupla terapia antiplaquetária.

### METANÁLISE DOS PRINCIPAIS ESTUDOS[26]

Divulgada em 2020, abrangeu todos os principais ensaios clínicos discutidos anteriormente, com exceção do TICO[11] e, como esperado, do HOST-EXAM.[25] Foram incluídos 29.089 pacientes, com faixa etária média de 66 anos, sendo cerca de um quarto do sexo feminino. Complicações hemorrágicas maiores ou que requeressem avaliação médica mais próxima ocorreram menos comumente no grupo da monoterapia com o P2Y12 (redução de 39%; p=0,03); porém, analisando exclusivamente as hemorragias maiores, não ocorreu redução significante, a despeito de se aferir uma redução clara desses eventos (37% menos; p=0,08). Também não foi significativa a queda de 8% nos eventos cardiovasculares maiores. De forma análoga, não foram observadas reduções significantes ao se individualizarem os diferentes componentes isquêmicos do objetivo primário combinado. Importante salientar que essas observações independeram do uso do AAS por 1 ou 3 meses antes da randomização.

A figura 1 ilustra um sumário das complicações hemorrágicas relatadas nos ensaios clínicos que compuseram a casuística da metanálise.




* BARC: Bleeding Academic Research Consortium; † TIMI: *Thrombolysis in Myocardial Infarction*.

**Figura 1.** Complicações hemorrágicas maiores dos ensaios clínicos com interrupção precoce (1 a 3 meses) do ácido acetilsalicílico e monoterapia com inibidores dos receptores P2Y12.

## ESTUDOS CLÍNICOS EM ANDAMENTO

Identificamos dois ensaios clínicos que ainda não foram finalizados, cujos resultados devem ser conhecidos nos próximos anos.

### NEO-MINDSET[27]

Estudo brasileiro prospectivo, multicêntrico e randomizado, no qual 3.400 pacientes tratados por meio de ICP na vigência de SCA serão randomizados para dois regimes terapêuticos: grupo experimental, no qual os casos incluídos seriam tratados de início com o esquema duplo composto por AAS associado à prasugrel ou ao ticagrelor nas doses habituais, sendo o AAS suspenso no máximo até o quarto dia pós-ICP, seguido de monoterapia com um dos inibidores P2Y12 citados por 12 meses; grupo controle, com uso do esquema antiplaquetário duplo padrão com AAS em associação com prasugrel ou ticagrelor, igualmente por 12 meses. As inclusões preveem casos atendidos com até 24 horas de início dos sintomas, com a ICP abrangendo todas as lesões-alvo (culpadas ou não), implante de stents farmacológicos de última geração e hospitalização de, no máximo, 4 dias. O objetivo primário combinado incluirá óbito, IAM, AVC ou revascularização do vaso-alvo em caráter de urgência, com hipótese de não inferioridade do esquema experimental.

### IVUS-ACS/ULTIMATE-DAPT[28]

Envolverá 3.486 casos com SCA tratados por meio de ICP com stents com liberação de fármacos, sendo previstas duas avaliações distintas: se o implante guiado por ultrassom intracoronário influenciará a evolução clínica tardia, reduzindo os percentuais de falência do vaso-alvo (IVUS-ACS); o impacto de uma monoterapia com ticagrelor após 30 dias de uso associado com AAS e mantido até 12 meses de evolução, quando comparado ao uso concomitante de ambos por 1 ano (ULTIMATE-DAPT). A hipótese do braço da monoterapia com ticagrelor é que ela seja superior na prevenção de complicações hemorrágicas e não inferior em relação aos eventos isquêmicos tardios. A randomização ocorrerá 30 dias após a ICP índice, sendo condicionada aos pacientes envolvidos que não apresentaram eventos isquêmicos ou hemorrágicos nesse período.

## IMPLICAÇÕES CLÍNICAS ATUAIS

Pela análise dos resultados dos estudos clínicos discutidos, heterogêneos tanto nos desenhos quanto nos resultados, observa-se que a monoterapia com inibidores P2Y12 após ICP ainda é um assunto sem uma aplicabilidade clínica definitiva ou indicação inconteste.[7-11]

A primeira vez que se aventou essa possibilidade de tratamento farmacológico, com a ressalva de não ser exclusivamente após a realização de uma ICP, foi nos primórdios da introdução do clopidogrel na prática médica, com o estudo CAPRIE. Foi um grande ensaio clínico, envolvendo 19.185 pacientes, a maioria dos quais portadores de doença arterial coronária crônica, que comparou clopidogrel ou AAS como monoterapia na prevenção de IAM, AVC ou óbito na evolução clínica tardia. O uso do inibidor P2Y12 obteve redução significativa dos eventos mencionados de 8,7%, porém com diferença em números absolutos de 0,51%, ou seja, uma redução modesta.[29] Em razão disso, bem como pelo fato de, na época, o novo medicamento apresentar um custo muito elevado, na prática clínica cotidiana não ocorreu a substituição do AAS pelo clopidogrel, a não ser nos casos de intolerância.[1,4,5,16]

Posteriormente, com o objetivo de prevenir as tromboses de stent e, na sequência, também na passivação de casos de SCA, os inibidores dos receptores P2Y12 passaram a ser comumente prescritos, mas sempre em associação com o AAS. Além disso, quando era finalizado o período de tempo estabelecido para o uso associado, o inibidor P2Y12 era a medicação descontinuada na maioria absoluta das situações.[1,3-5,7-11,14,16]

A partir da década passada, além da eficácia, os cardiologistas passaram a valorizar ainda mais a segurança dos medicamentos prescritos, com ênfase não apenas na duração do esquema antiplaquetário duplo, mas, também, em sua composição, pois, quanto maior fosse o período do uso associado, maior também seria a probabilidade de ocorrer um evento hemorrágico grave, com as consequências já expostas.[1,3-5-7-11,14,16]

Podemos subdividir a discussão em duas vertentes: a suspensão mais precoce do AAS, normalmente entre o primeiro e o terceiro mês após a ICP,[7-11] e a substituição dele pelo inibidor dos receptores P2Y12 numa fase mais tardia.[25]

Em relação à primeira vertente, a impressão é que a opção da monoterapia com um P2Y12, independentemente do fármaco a ser prescrito, deve ser cogitada em situações nas quais a principal preocupação do cardiologista seja a prevenção das hemorragias. Nos demais casos, as recomendações atuais das principais diretrizes devem ser seguidas, com manutenção do esquema duplo por 6 a 12 meses.[1,3,4,5,16]

Outra questão que foi investigada no estudo GLOBAL LEADERS[7] foi a possível vantagem de prescrever ticagrelor ao invés de clopidogrel nos casos de doença coronária estável, o que também não foi comprovado; assim, ao menos até que surjam novas evidências, esse medicamento deve ter sua utilização restrita aos casos de SCA.[1,3-5,16]

No que tange ao prasugrel, ainda não há ensaios clínicos especificamente direcionados para testar uma monoterapia com esse fármaco. Expressivo percentual de casos tratados no STOP-DAPT 2 recebeu uma dose de prasugrel não usual e não disponível na maioria absoluta dos países, pois, talvez, ela seja restrita ao território japonês, motivo pelo qual, no momento, deve-se manter sua prescrição nas doses usuais de 5 ou 10mg ao dia, direcionada aos casos de SCA, sempre em associação com o AAS, também como preconizado pelas diretrizes.[1,3-5,9,16,30]

Finalizando este primeiro tópico ou primeira vertente, e externando com clareza a complexidade do tema, em 31

de agosto do de 2021, foram divulgados os resultados ainda não publicados do STOP DAPT 2-ACS,[31] estudo com desenho semelhante ao de acrônimo praticamente idêntico,[9] porém com inclusão restrita a pacientes que apresentavam SCA (foram 4.169 pacientes, dos quais 1.161 oriundos do subgrupo de SCA, que foram incluídos no STOP DAPT 2).[9] O grupo da monoterapia com clopidogrel manteve uma vantagem significante no tocante à redução de quaisquer hemorragias, porém com um aumento também significante de IAM na evolução de 1 ano. Esses resultados demonstram que se deve ter extrema cautela antes de se adotarem mudanças drásticas na prática clínica atual.[1,3-5,9,16,30]

A segunda vertente seria a substituição do AAS pelo clopidogrel em uma fase mais tardia, como investigado pelo HOST-EXAM,[25] que demonstrou vantagem significativa da monoterapia com o clopidogrel no objetivo combinado de eventos isquêmicos ou hemorrágicos na evolução, após a suspensão do esquema duplo. Foi o único ensaio dos citados que demonstrou vantagem da monoterapia com P2Y12 tanto nos eventos isquêmicos quanto nos hemorrágicos. Outro detalhe, ao mesmo tempo relevante e intrigante, é que ambas as reduções ocorreram em percentuais similares (ao redor de 30%) – algo talvez inesperado ou até mesmo exagerado. A despeito desses resultados e do caráter pragmático do estudo, até que surjam novos ensaios clínicos mais robustos e com a mesma conclusão, parece precipitada qualquer mudança radical de paradigmas com base no que foi observado, embora não pareça equivocado cogitar a prescrição do clopidogrel ao invés do AAS nos casos com maior propensão ao desenvolvimento de eventos aterotrombóticos tardios com base nestes resultados.[25]

## MONOTERAPIA COM INIBIDORES P2Y12 EM PACIENTES COM FIBRILAÇÃO ATRIAL SUBMETIDOS À INTERVENÇÃO CORONÁRIA PERCUTÂNEA

Embora seja um cenário distinto do tratado nesta revisão, pois os pacientes em uso regular de anticoagulantes orais foram excluídos dos ensaios clínicos discutidos,[7-11,25] parece necessário tecer breves considerações acerca desse tema, pois também envolve os assuntos discutidos: monoterapia antiplaquetária com inibidores P2Y12 e prevenção de hemorragias.

Até recentemente, pacientes portadores dessa arritmia, que, na maioria absoluta das vezes, utilizam anticoagulantes orais de forma contínua, quando necessitavam de uma ICP, eram medicados com AAS, um inibidor P2Y12 e o anticoagulante, constituindo o chamado esquema antitrombótico triplo ou terapia tripla. Essa associação, em geral mantida por 30 dias após a alta hospitalar, acompanhava-se de maior incidência de complicações hemorrágicas de vulto, cujo impacto na evolução clínica tardia já foi discutido. Em razão disso, procuraram-se alternativas a essa prática.[1,3-5,16,22,32]

A mais bem-sucedida opção até o momento tem sido a abreviação do período de tempo do uso do AAS, suspenso no momento da alta hospitalar ou, eventualmente, após curto período de tempo, mantendo o paciente em uso do anticoagulante e de uma monoterapia com um inibidor P2Y12, com a opção preferencial recaindo sobre o clopidogrel, pelo seu menor potencial de desencadear complicações hemorrágicas.[4,5,22] Recente metanálise envolvendo os principais ensaios clínicos sobre o tema demonstrou factibilidade e maior segurança dessa alternativa, associada de forma significativa a menores percentuais de hemorragias graves, sem interferir nos eventos isquêmicos tardios que poderiam se acentuar pela suspensão muito precoce do AAS. No subgrupo da metanálise aferido como a melhor opção, que previa a prescrição da alta com um inibidor P2Y12 associado a um anticoagulante direto, houve redução de 48% das hemorragias maiores pelo critério TIMI e de 66% dos sangramentos intracranianos, números que indiscutivelmente impressionam e chamam a atenção do médico.[32]

## FONTE DE FINANCIAMENTO

Não há.

## DECLARAÇÃO DE CONFLITOS DE INTERESSE

Luiz Fernando Leite Tanajura elaborou textos médicos para a empresa Daiichi Sankyo nos últimos 2 anos. Os demais autores declaram não haver conflitos de interesse.

## CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

Concepção e desenho do estudo: LFLT; coleta dos dados: LFLT e JRCJ; interpretação dos dados: LFLT e AJC; composição do texto: LFLT e ACSLA; aprovação da versão final a ser publicada: LFLT, AJC e JRCJ.

## REFERÊNCIAS

1. 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.
2. 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
3. Tanajura LF, Costa Júnior JR, Chaves AJ, Centemero MP, Feres F. Prasugrel versus ticagrelor in acute coronary syndromes. J Transcat Intervent 2021;29:eA202016. https://doi.org/10.31160/JOTCI202129A202016
4. Collet JP, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt DL, et al.; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Eur Heart J. 2021;42(14):1289-367. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa575. Erratum in: Eur Heart J. 2021;42(19):1908. Erratum

in: Eur Heart J. 2021;42(19):1925. Erratum in: Eur Heart J. 2021 May 13;: PMID: 32860058.

5. Nicolau JC, Feitosa Filho GS, Petriz GL, Furtado RH, Précoma DB, Lemke W, et al. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre angina instável e infarto do miocárdio sem supradesnível do segmento ST-2021. Arq Bras Cardiol. 2021;117(1):181-264. https://doi.org/10.3660/abc.20210180
6. Kwok CS, Rao SV, Myint PK, Keavney B, Nolan J, Ludman PF, et al. Major bleeding after percutaneous coronary intervention and risk of subsequent mortality: a systematic review and meta-analysis. Open Heart. 2014;1(1):e000021. https://doi.org/10.1136/openhrt-2013-000021
7. Vranckx P, Valgimigli M, Jüni P, Hamm C, Steg PG, Heg D, et al.; GLOBAL LEADERS Investigators. Ticagrelor plus aspirin for 1 month, followed by ticagrelor monotherapy for 23 months vs aspirin plus clopidogrel or ticagrelor for 12 months, followed by aspirin monotherapy for 12 months after implantation of a drug-eluting stent: a multicentre, open-label, randomised superiority trial. Lancet. 2018;392(10151):940-9. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31858-0
8. Hahn JY, Song YB, Oh JH, Chun WJ, Park YH, Jang WJ, et al.; SMART-CHOICE Investigators. 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):2428-37. https://doi.org/10.1001/jama.2019.8146. Erratum in: JAMA. 2019;322(13):1316.
9. Watanabe H, Domei T, Morimoto T, Natsuaki M, Shiomi H, Toyota T, et al.; STOPDAPT-2 Investigators. 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(24):2414-2427. https://doi.org/10.1001/jama.2019.8145
10. 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 21;381(21):2032-42. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1908419
11. Kim BK, Hong SJ, Cho YH, Yun KH, Kim YH, Suh Y, et al.; TICO Investigators. Effect of ticagrelor monotherapy vs ticagrelor with aspirin on major bleeding and cardiovascular events in patients with acute coronary syndrome: the TICO randomized clinical trial. JAMA. 2020;323(23):2407-16. https://doi.org/10.1001/jama.2020.7580
12. 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
13. 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
14. 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.
15. 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
16. 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.
17. Tanajura LF, Centemero MP, Chaves AJ, Abizaid AS, Costa RA. Protocolos medicamentosos adjuntos à intervenção coronária percutânea. In: Sousa AG, Timerman A, Sousa JE editores. Tratado sobre doença arterial coronária. Rio de Janeiro: Atheneu; 2017. p. 819-29.
18. Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF, Cohen M, Lanas A, Schnitzer TJ, et al. Clopidogrel with and without omeprazole in coronary artery disease. N Engl J Med. 2010;363:1909-17. doi: https://doi.org/10.1056/NEJMoa1007964
19. 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
20. 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
21. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med 2009; 361:1045-57. doi: https://doi.org/10.1056/NEJMoa0904327
22. Lopes RD, Heizer G, Aronson R, Vora AN, Massaro T, Mehran R, et al.; AUGUSTUS Investigators. Antithrombotic therapy after acute coronary syndrome or PCI in atrial fibrillation. N Engl J Med. 2019;380(16):1509-24. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1817083
23. Yamamoto K, Watanabe H, Morimoto T, Domei T, Ohya M, Ogita M, et al.; STOPDAPT-2 Investigators. Very short dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation in patients who underwent complex percutaneous coronary intervention: insight from the STOPDAPT-2 Trial. Circ Cardiovasc Interv. 2021;14(5):e010384. https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.120.010384
24. Lee SJ, Cho JY, Kim BK, Yun KH, Suh Y, Cho YH, et al.; TICO Investigators. Ticagrelor monotherapy versus ticagrelor with aspirin in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. JACC Cardiovasc Interv. 2021;14(4):431-40. https://doi.org/10.1016/j.jcin.2020.11.036
25. Koo BK, Kang J, Park KW, Rhee TM, Yang HM, Won KB, et al.; HOST-EXAM investigators. Aspirin versus clopidogrel for chronic maintenance monotherapy after percutaneous coronary intervention (HOST-EXAM): an investigator-initiated, prospective, randomised, open-label, multicentre trial. Lancet. 2021;397(10293):2487-96. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01063-1
26. Osman M, Farjo PD, Osman K, Radaideh Q, Munir MB, Kheiri B, et al. The dawn of aspirin free strategy after short term dual antiplatelet for percutaneous coronary intervention: meta-analysis of randomized controlled trials. J Thromb Thrombolysis. 2020;49(2):184-91. https://doi.org/10.1007/s11239-019-01997-5

27. PercutaNEOus Coronary Intervention Followed by Monotherapy INstead of Dual Antiplatelet Therapy in the SETting of Acute Coronary Syndromes: The NEO-MINDSET Trial (NEOMINDSET). In: ClinicalTrials.gov. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine; 2000. [cited 2021 Oct 9]. Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04360720
28. Ge Z, Gao XF, Kan J, Kong XQ, Zuo GF, Ye F, et al. Comparison of one-month versus twelve-month dual antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents guided by either intravascular ultrasound or angiography in patients with acute coronary syndrome: rationale and design of prospective, multicenter, randomized, controlled IVUS-ACS and ULTIMATE-DAPT trial. Am Heart J. 2021;236:49-58. https://doi.org/10.1016/j.ahj.2021.02.014
29. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. Lancet. 1996;348(9038):1329-39. doi: https://doi.org/10.1016/s0140-6736(96)09457-3
30. Feng WH, Hsieh IC, Li YH. P2Y12 Inhibitor monotherapy after percutaneous coronary intervention: is it safe to abandon aspirin? Acta Cardiol Sin. 2021;37(1):1-8. https://doi.org/10.6515/ACS.202101_37(1).20200806A
31. Wood S. In ACS, Clopidogrel Monotherapy After 1-Month DAPT Falls Short: STOPDAPT-2 ACS. TCTMD Cardiovascular Research Foundation; c2021. [cited 2021 Oct 11]. Available from: https://www.tctmd.com/news/acs-clopidogrel-monotherapy-after-1-month-dapt-falls-short-stopdapt-2-acs
32. Lopes RD, Hong H, Harskamp RE, Bhatt DL, Mehran R, Cannon CP, et al. Optimal antithrombotic regimens for patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention: an updated network meta-analysis. JAMA Cardiol. 2020;5(5):582-9. https://doi.org/10.1001/jamacardio.2019.6175