

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

Como citar este artigo:

Tanajura LF, Chaves AC, Freitas RP, Barbosa AB, Vital KM, Delamain JH. Ácido acetilsalicílico versus inibidores dos receptores P2Y12 para prevenção secundária em pacientes tratados por meio de intervenção coronária percutânea. J Transcat Intervent. 2023;31:eA202304. <https://doi.org/10.31160/JOTCI202331A202304>

Autor correspondente:

Luiz Fernando Leite Tanajura
Serviço de Cardiologia Invasiva do
Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia
Avenida Doutor Dante Pazzanese, 500 –
Vila Mariana
CEP 04012-980
São Paulo, SP, Brasil

Recebido em:

10/8/2023

Aceito em:

24/11/2022



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

Ácido acetilsalicílico versus inibidores dos receptores P2Y12 para prevenção secundária em pacientes tratados por meio de intervenção coronária percutânea

Aspirin versus P2Y12 inhibitors for secondary prevention after percutaneous coronary intervention

Luiz Fernando Leite Tanajura^{1ID}, Áurea Jacob Chaves^{1ID}, Rafaela Penalva Freitas^{1ID}, Ana Beatriz de Andrade Rangel Barbosa^{1ID}, Kelvyn Melo Vital^{1ID}, José Henrique Herrmann Delamain^{1ID}

DOI: 10.31160/JOTCI202331A202304

RESUMO – Na atualidade, as intervenções coronárias percutâneas com implante de um stent farmacológico constituem o principal método de revascularização miocárdica em centros hospitalares terciários, independentemente da forma clínica de apresentação da doença arterial coronária. É de conhecimento geral que, para sua efetivação, há necessidade do uso de um esquema antiplaquetário duplo, constituído pela associação do ácido acetilsalicílico e um inibidor dos receptores plaquetários P2Y12, que é o cerne da prevenção das trombooses após implantes das endopróteses, sendo também indicado para prevenir a ocorrência de eventos aterotrombóticos na evolução clínica tardia, qualquer que seja o modelo de stent utilizado. Após período variável de tempo, independentemente de fatores como forma clínica de apresentação da coronariopatia e do tipo de stent implantado, esse esquema é interrompido, e, na atualidade, as principais diretrizes preconizam a suspensão do inibidor dos receptores P2Y12 e a manutenção do ácido acetilsalicílico em longo prazo como uma das principais medidas farmacológicas de prevenção secundária da aterosclerose. No entanto, recentemente, em razão de sua maior potência antiplaquetária e provável menor potencial de causar hemorragias significantes, em especial no tubo digestivo, os inibidores P2Y12 têm sido considerados alternativa válida e atraente como antiplaquetário de utilização em longo prazo, alternativa ainda não referendada pelas diretrizes. Esta revisão discute os pormenores relacionados a essa importante decisão que deve ser tomada pelo cardiologista no momento da interrupção dos diferentes esquemas antitrombóticos inicialmente utilizados após uma intervenção coronária percutânea. Em princípio, a escassez de estudos clínicos conclusivos e normativos, em especial na população tratada por meio de uma intervenção percutânea, faz com que o ácido acetilsalicílico ainda se mantenha como o único antiagregante plaquetário com indicação classe I com a finalidade de prevenção secundária da aterosclerose.

Descritores: Infarto do miocárdio; Angina instável; Ácido acetilsalicílico; Ticagrelor; Clopidogrel; Prevenção secundária; Intervenção coronária percutânea

ABSTRACT – Currently, percutaneous coronary intervention with a drug-eluting stent implantation is the main method of myocardial revascularization in tertiary care hospitals, regardless of the clinical presentation of coronary artery disease. It is well known that to be effective, it requires the use of a dual antiplatelet therapy, which is a combination of acetylsalicylic acid and a P2Y12 platelet receptor inhibitor, which plays a key role in preventing thrombooses after endoprosthesis implantation and is also indicated to prevent atherothrombotic events in the late clinical course, regardless of the stent model used. After a variable period of time, depending on some factors, such as the clinical presentation of coronary artery disease and the type of stent implanted, this therapy is discontinued, and the main current guidelines recommend interrupting the P2Y12 receptor inhibitor and maintaining acetylsalicylic acid in the long term, as one of the main pharmacological measures for secondary prevention of atherosclerosis. However, recently, due to their greater antiplatelet potency and probable lower potential for significant bleeding, especially in the digestive tract, P2Y12 inhibitors have been considered a valid and attractive option as an antiplatelet agent for long-

term use; but this alternative has not been endorsed by guidelines yet. This review discusses the details related to this important decision that must be made by cardiologists when discontinuing the different antithrombotic therapies initially used after percutaneous coronary intervention. In principle, the scarcity of conclusive and normative clinical studies, especially in the population treated by percutaneous intervention, means that acetylsalicylic acid is the only antiplatelet agent with class I indication for secondary prevention of atherosclerosis.

Keywords: Myocardial infarction; Angina, unstable; Aspirin; Ticagrelor; Clopidogrel; Secondary prevention; Percutaneous coronary intervention

INTRODUÇÃO

A introdução e o consequente aprimoramento da tecnologia dos stents coronários com liberação de medicamentos ou farmacológicos (SF) fizeram com que a intervenção coronária percutânea (ICP) se transformasse no principal método de revascularização miocárdica da atualidade, independentemente da forma clínica de apresentação da doença arterial coronária (DAC).¹ Um dos principais ensaios clínicos contemporâneos, o ISAR REACT 5, que comparou diferentes antiplaquetários na vigência de uma síndrome coronária aguda (SCA), ratificou essa afirmação de forma contundente, pois a ICP foi a opção terapêutica definitiva na maioria absoluta dos casos incluídos no estudo (85%).²

Desde a década de 1990, o esquema antiplaquetário duplo, composto de ácido acetilsalicílico (AAS) e um inibidor dos receptores plaquetários P2Y12, tem sido utilizado por períodos variáveis de tempo pelos principais centros que realizam ICP com o objetivo de prevenir as trombooses de stent e a ocorrência de eventos aterotrombóticos no primeiro ano de evolução.¹⁻⁵ Essa associação visa à antiagregação mais eficiente, pelo sinergismo de ação dos medicamentos.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 gravemente a segurança do paciente.^{1,6} Dessa forma, finalizado o período de uso estipulado pelo cardiologista, que leva em conta os aspectos clínicos, angiográficos e relacionados à ICP próprios de cada caso, o esquema duplo é interrompido e, em geral, opta-se por manter o uso do AAS (menos potente) e se suspende a utilização do inibidor P2Y12 (mais potente).¹⁻⁵ Essa conduta conta com o respaldo das principais diretrizes.^{1,4,7-9}

A despeito do potencial de causar hemorragias, manter cronicamente uma medicação com ação antiplaquetária no paciente com doença coronária é essencial, pois a agregação plaquetária tem papel relevante, tanto na progressão da aterosclerose, quanto no desencadeamento de SCA na evolução.^{10,11}

No entanto, estudos clínicos têm questionado a recomendação de manter o uso do AAS, ao invés dos inibidores dos receptores P2Y12, tema discutido em detalhes nesta revisão.¹²⁻¹⁹

Antes de discorrer acerca desses ensaios clínicos, são discutidos aspectos da farmacologia clínica dos medicamentos antiplaquetários disponíveis para prescrição na atualidade, assim como o impacto que a ocorrência de uma hemorragia significativa tem na evolução clínica tardia do paciente revascularizado pela via percutânea, fatores que influenciam a tomada de decisão por parte do médico.^{1,3,6}

Ácido acetilsalicílico

Também conhecido como aspirina, é uma medicação que atua na via da enzima ciclo-oxigenase da agregação plaquetária, inibindo a produção do tromboxano A2. É um fármaco de baixo custo, administrado em dose única diária, em geral de 100mg/dia na situação que é alvo desta revisão, ou seja, na prevenção secundária da doença coronária. Seus principais efeitos colaterais concentram-se na área do tubo digestivo, em especial no estômago (dispepsia, podendo causar ou agravar gastrite/úlcera péptica), o que motivou o desenvolvimento de apresentações “revestidas”, de liberação entérica, algumas das quais com dosagem mais baixa (81mg), com a finalidade de minimizar tais reações. Em relação à sua farmacodinâmica, o AAS tem uma potência antiplaquetária inferior à dos inibidores da P2Y12.¹⁻⁵

Recentemente, um grande estudo clínico (ADAPT-ABLE)²⁰ envolvendo 15.076 pacientes comprovadamente portadores de aterosclerose cardiovascular comparou diferentes doses de AAS, visando estabelecer se doses diárias mais elevadas (325mg/dia) seriam mais eficazes do que as habituais. Em 12 meses de evolução, não foram observadas vantagens significativas da dosagem maior em relação a óbito, infarto agudo do miocárdio (IAM) ou acidente vascular cerebral (AVC), ratificando a opção pela dose usual.

Inibidores dos receptores P2Y12

Na atualidade, dispomos de três medicamentos dessa classe para prescrição: clopidogrel, prasugrel e ticagrelor. Esses fármacos apresentam diferenças significantes entre si, o que requer conhecimento e atenção por parte do médico para sua seleção adequada, proporcionando melhor avaliação de risco/benefício/custo.¹⁻⁵

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 DAC aguda quanto crônica; nessa última situação, até o momento, seu uso se restringe aos casos tratados por meio de ICP ou às situações de intolerância ao AAS. Embora provido de eficácia comprovada, comodidade posológica (dose única diária) e baixa incidência de efeitos colaterais relevantes, com o decorrer da experiência clínica constatou-se que apresentava inconvenientes preocupantes: início lento de ação; inibição da agregação plaquetária aquém da desejada e efeito inconsistente, em especial na presença de polimorfismos genéticos capazes de interferir em sua atuação (presentes em torno de um quarto dos casos). Essas observações levaram ao desenvolvimento de novos medicamentos, buscando maior eficiência.¹⁻⁵

Foram, então, desenvolvidos outros dois fármacos: o prasugrel e o ticagrelor. Ambos também atuam na via do ADP da agregação plaquetária, igualmente inibindo o receptor P2Y12. Conforme demonstrado pelos ensaios de farmacodinâmica, os dois superaram o clopidogrel na rapidez da ação e na potência antiplaquetária, e, até a presente data, não há conhecimento de polimorfismos genéticos que restrinjam sua atuação. No presente momento (agosto de 2023), a prescrição rotineira desses dois antiplaquetários está restrita ao âmbito das SCA.¹⁻⁵

O prasugrel é uma pró-droga, ou seja, sua atuação depende da ação de um metabólito oriundo de sua passagem pelo fígado. É administrado em dose única diária, sendo seu efeito nas plaquetas irreversível; sua prescrição é contraindicada nos pacientes com antecedentes de problemas cerebrovasculares. Ao contrário, o ticagrelor 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. Seu principal efeito colateral é a dispneia.¹⁻⁵

Com a finalidade de comprovar essas vantagens, foram conduzidos dois grandes ensaios clínicos multicêntricos em pacientes com SCA envolvendo os dois medicamentos mais contemporâneos, sempre associados ao AAS e em comparação direta com o clopidogrel: o TRITON TIMI 38²¹ e o PLATO.²² Ambos demonstraram vantagem significativa dos novos fármacos no objetivo primário combinado de óbito, IAM ou 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.^{1-5,20-22}

Impacto das complicações hemorrágicas após intervenção coronária percutânea

Além dos detalhes referentes ao seu potencial de inibição da agregação plaquetária, a utilização dos diferentes antiplaquetários deve levar em conta outro fator: a perspectiva de ocorrência de uma complicação hemorrágica maior, que está associada a um pior prognóstico.¹⁻⁶

Uma grande metanálise, envolvendo 42 ensaios clínicos desenvolvidos em pacientes tratados por meio de ICP, abrangendo mais de 500 mil casos, 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 desses eventos, e, por conseguinte, da necessidade da adoção de medidas eficazes para sua prevenção.⁶ De forma análoga, complicações hemorrágicas mais tardias também podem comprometer de forma significativa o prognóstico dos pacientes, pois têm potencial deletério semelhante.^{1,6,7}

Prescrição de antiplaquetários na prevenção secundária da doença coronária

Finalizado o período de utilização do esquema duplo, faz-se necessária a suspensão de uma das medicações. Como já

exposto, as principais diretrizes preconizam a opção preferencial pela manutenção do AAS, algo que vem sendo contestado.^{1,4,7,13-19}

A eventual alternativa de manter o inibidor da P2Y12 ao invés do AAS decorre dos achados favoráveis de estudos clínicos contemporâneos, nos quais se observou a possibilidade de prevenir mais eventos cardiovasculares maiores na evolução clínica tardia com a prescrição dos inibidores da P2Y12, cursando também com menor perspectiva de ocorrerem complicações hemorrágicas, em especial as que ocorrem no tubo digestivo.¹³⁻¹⁹ Os resultados dos diferentes ensaios clínicos, mais antigos ou mais contemporâneos, são discriminados na sequência. São comentados apenas os resultados de estudos que compararam o uso isolado dos fármacos em questão com o objetivo de prevenção secundária da aterosclerose, embora nem todas as amostras tenham sido compostas exclusivamente de casos tratados por meio de ICP.

ESTUDOS CLÍNICOS COMPARANDO ÁCIDO ACETILSALICÍLICO VERSUS INIBIDORES DOS RECEPTORES P2Y12 NA PREVENÇÃO SECUNDÁRIA DA ATEROSCLEROSE

Os principais são os citados a seguir.

CAPRIE¹²

Foi o primeiro estudo que comparou “cabeça a cabeça” AAS (325mg/dia) *versus* um inibidor P2Y12, mais especificamente o clopidogrel (75mg/dia), em pacientes portadores de aterosclerose manifesta, exteriorizada por AVC nos últimos 6 meses, IAM nos últimos 35 dias ou doença arterial obstrutiva periférica sintomática. Muitos pacientes apresentavam mais de um critério de inclusão, denotando aterosclerose mais extensa e potencialmente mais grave.

Tratou-se de grande ensaio clínico, envolvendo 19.185 pacientes, a maioria dos quais portadores de DAC (48% apresentavam antecedentes condizentes com esse diagnóstico), que comparou clopidogrel ou AAS como monoterapia na prevenção de IAM, AVC ou óbito de causa cardiovascular na evolução clínica tardia (evolução de 1 a 3 anos, com média de 1,9 ano). Utilizando o princípio da intenção de tratar, o uso do inibidor P2Y12 obteve redução significativa dos eventos mencionados de 8,7%, porém com diferença em números absolutos de 0,52% (5,32% *versus* 5,84%; $p=0,043$), ou seja, redução numericamente modesta. Observou-se redução mais acentuada do objetivo primário combinado nos que apresentavam antecedente de IAM associado a AVC ou doença vascular periférica (22,7%) do que a aferida no grupo com qualquer IAM (7,4%). Quaisquer complicações hemorrágicas ocorreram de forma semelhante nos dois grupos (9,27% *versus* 9,28%; $p=NS$).

Em razão da redução não tão expressiva de eventos, bem como pelo fato de, na época, o novo medicamento apresentar custo elevado, na prática clínica cotidiana não ocorreu a substituição do AAS pelo clopidogrel.^{1,4}

Adicionalmente, além de ter sido realizado há quase 30 anos, esse ensaio, apesar de pioneiro, apresenta restrições claras quanto à análise de seus resultados no tocante ao tema abordado nesta publicação: não foram discriminados quantos dos pacientes incluídos foram previamente submetidos à ICP; na época não estavam disponíveis SF ou estatinas de alta potência, o que dificulta a extrapolação dos resultados aferidos para a prática clínica atual, e utilizou-se uma dose elevada de AAS (325 mg/dia), superior a que é preconizada nos dias atuais.^{1,4,12}

GLOBAL LEADERS¹³

Envolveu 15.968 pacientes submetidos à ICP na vigência de quaisquer apresentações clínicas da DAC, com o objetivo de avaliar o impacto de monoterapia com ticagrelor em comparação com a terapia dupla padrão. 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; grupo controle, no qual os casos de SCA utilizariam AAS e ticagrelor por 12 meses, seguidos por mais 12 meses, utilizando apenas AAS; os casos de DAC crônica eram medicados com AAS e clopidogrel também por 12 meses, igualmente seguidos por monoterapia com AAS após esse período. O objetivo primário combinado do ensaio foi a ocorrência de óbito ou infarto não fatal com elevação do segmento ST na evolução de 24 meses, o qual não diferiu entre os grupos – o mesmo ocorrendo com as complicações hemorrágicas.

A despeito de não ter sido um ensaio clínico que avaliou especificamente a prevenção secundária após ICP, subanálise *post-hoc* publicada em 2022 não pode deixar de ser citada. Abrangeu a evolução clínica especificamente entre o primeiro e o segundo ano de evolução nos 11.121 pacientes (70% da casuística original) envolvidos no estudo que não apresentaram eventos trombóticos ou hemorrágicos no primeiro ano de seguimento clínico, todos medicados com monoterapias com AAS ou ticagrelor, conforme a randomização do estudo.¹⁴

Os casos incluídos no grupo do ticagrelor apresentaram queda significativa dos eventos isquêmicos (1,9% *versus* 2,6%; $p=0,01$), porém também apresentaram aumento significativo das complicações hemorrágicas dos tipos 3 ou 5, segundo o critério *Bleeding Academic Research Consortium* (BARC; 0,5% *versus* 0,3%; $p=0,005$). Na conclusão, os autores enfatizaram apenas o resultado relacionado aos eventos isquêmicos.¹⁴

Metanálise de Chiarito et al.¹⁵

Publicada em 2020, abrangeu nove estudos clínicos que compararam diretamente AAS e um inibidor P2Y12 no âmbito da prevenção secundária de casos com aterosclerose clinicamente documentada, envolvendo 42.108 pacientes. Foram incluídos ensaios clínicos de casos com DAC (cinco estudos), doença cerebrovascular (três estudos) e múltiplas afecções (um estudo, por sinal o CAPRIE,¹² já discutido).

Outro detalhe relevante: três inibidores da P2Y12 distintos foram utilizados nos diferentes ensaios clínicos (ticlopidina, clopidogrel e ticagrelor). O AAS foi prescrito em doses que variaram de 75mg a 1,3g/dia; os demais fármacos foram utilizados nas doses usuais de manutenção. Pela heterogeneidade dos estudos, alguns dos principais antecedentes médicos pessoais dos casos incluídos também variaram de forma ampla, como, por exemplo, AVC prévio à inclusão, que variou de 2,1 a 100%, ou IAM prévio, que variou de 4,1 a 100%. O período de evolução clínica tardia também foi muito heterogêneo, variando de 3 a 36 meses.

As mortalidades de causa cardiovascular e total, assim como a ocorrência de um novo AVC, não diferiram entre os grupos. Observou-se redução significativa, apesar de modesta, da ocorrência de IAM favorável aos medicados com os inibidores da P2Y12 (redução relativa de risco – RRR – 0,81; IC 0,66-0,99), sendo necessário o tratamento de 244 pacientes para prevenir um evento. Todos esses resultados não foram influenciados pelo tipo de composto utilizado, de acordo com a publicação.

As mesmas restrições que dificultaram a extrapolação dos resultados do CAPRIE¹² para os casos tratados por meio de ICP devem ser citadas para o observado aferido nessa metanálise; a heterogeneidade própria dessas investigações dificulta igualmente a extrapolação desses achados para a prática rotineira.

HOST-EXAM¹⁶

Ensaio clínico mais contemporâneo, publicado em 2021 (inclusão de casos realizada entre 2014 e 2018), randomizado, prospectivo e aberto, realizado em 37 centros sul-coreanos, envolvendo 5.438 pacientes tratados por meio de ICP utilizando SF (a maioria absoluta dos quais – 97% – de segunda geração), ou seja, foi o primeiro que, de fato, avaliou realmente o contexto discutido nesta revisão. Avaliou se a monoterapia com clopidogrel (75mg/dia) era superior a monoterapia com AAS (100mg/dia) como terapia de manutenção crônica (ferramenta de prevenção secundária da aterosclerose), após o término do período estabelecido do uso do esquema antiplaquetário duplo. Os procedimentos percutâneos foram 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 randomização. O período de acompanhamento tardio estipulado foi de 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. Metade dos pacientes incluídos apresentava doença coronária multiterterial na cinecoronariografia diagnóstica.

Estabeleceu-se um objetivo primário combinado amplo, composto de óbito, IAM, AVC, readmissão por nova SCA ou hemorragias dos tipos 3 a 5 pelo critério BARC.

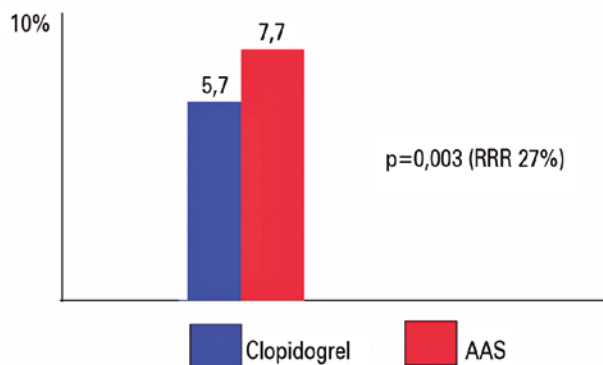
Ao fim dos 2 anos de evolução, mais de 98% dos participantes puderam ter o objetivo combinado do ensaio avaliado, com vantagem significativa do grupo clopidogrel (Figura 1). Também se aferiu redução significativa com a monoterapia com o inibidor dos receptores P2Y12 quando foram individualizados tanto 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 nos casos revascularizados pela via percutânea. Em relação à análise individual dos três principais eventos aterotrombóticos tardios, a mortalidade e a ocorrência de IAM não diferiram entre os grupos, mas o AVC foi significativamente menos observado nos randomizados para o grupo do clopidogrel (0,7% *versus* 1,6%; $p=0,002$).

Na publicação, observou-se que a separação das curvas de evolução ocorreu entre o nono e o décimo mês após a randomização, ou seja, ainda no primeiro ano após a interrupção do esquema duplo.

Metanálise de Aggarwal et al.¹⁷

Divulgada recentemente, incluiu 61.623 casos envolvidos em nove ensaios clínicos que compararam AAS e inibidores da P2Y12 na prevenção secundária da aterosclerose (cinco utilizaram o clopidogrel e quatro o ticagrelor). Em relação à publicação de Chiarito et al.,¹⁵ foram agregados ensaios clínicos adicionais acerca do tema.

Aferiu-se redução significativa dos eventos cardíacos maiores nos tratados por meio de um inibidor P2Y12 (RRR de 0,89; IC 0,84-0,95), em especial pela redução de IAM (RRR de 0,81; IC 0,71-0,92); os dois resultados foram obtidos independentemente do composto utilizado. As complicações hemorrágicas não diferiram entre os grupos.



Fonte: Koo et al.¹⁶

RRR: redução relativa de risco; AAS: ácido acetilsalicílico.

Figura 1. Objetivo primário combinado do estudo clínico HOST-EXAM (óbito, infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral, readmissão por nova síndrome coronária aguda ou hemorragias dos tipos 3 a 5 pelo critério BARC).

Como mencionado na avaliação da metanálise de Chiarito et al., a principal restrição aos resultados, no tocante à população tratada por meio de uma ICP, é o fato dessa metanálise também ter incluído casos não revascularizados pela via percutânea (cerca de dois terços da casuística não foram submetidos à ICP).

HOST-EXAM Extended¹⁸

Por ser o único ensaio clínico divulgado até o momento comparando AAS *versus* clopidogrel especificamente na prevenção secundária após uma ICP, os investigadores do HOST-EXAM¹⁶ julgaram relevante prolongar o período de avaliação clínica tardia, previsto para 2 anos pelo protocolo, com a finalidade de proporcionar informações adicionais às fornecidas naquele período.

Em janeiro de 2023, foram divulgados os resultados da evolução clínica mais prolongada, denominada HOST-EXAM Extended,¹⁸ que abrangeu 4.717 pacientes, correspondendo a 87% da casuística da publicação original. A análise dos resultados foi feita de acordo com a randomização inicial, embora após o término do período de evolução estipulado pelo protocolo do HOST-EXAM¹⁶ a prescrição desta ou daquela medicação tenha ficado a critério do médico assistente. As razões para a exclusão de 721 pacientes do ensaio original foram: nove retiraram o consentimento, 94 não foram localizados para realizar a avaliação tardia e 618 mudaram as medicações designadas pela randomização. Os pacientes remanescentes constituíram a casuística do novo ensaio clínico e foram acompanhados por período médio de 5,8 anos (4,7 a 6,2 anos).

A descontinuação do fármaco designado pela randomização foi maior no grupo AAS (13,5% *versus* 8,0%; $p<0,001$), sendo a causa mais comum para tal uma opção por parte do médico assistente.

O objetivo primário combinado, idêntico ao utilizado no HOST-EXAM,¹⁶ também demonstrou redução significativa no grupo designado para utilizar o clopidogrel (12,8% *versus* 16,9%; $p<0,001$). O mesmo ocorreu quando foram avaliados individualmente os componentes isquêmicos (7,9% *versus* 11,9%; $p<0,001$) e hemorrágicos (4,5% *versus* 6,1%; $p=0,016$). A mortalidade foi semelhante entre os grupos (6,2% *versus* 6,0%; $p=NS$).

A análise dos diferentes subgrupos ratificou os achados principais do estudo, demonstrando vantagens significativas dos que utilizaram clopidogrel, por exemplo, nos com idade acima ou abaixo de 65 anos, nos diabéticos, nos com disfunção renal crônica e nos com doença significativa de múltiplos vasos, dentre outros. A tabela 1 discrimina os percentuais de redução de eventos aferidos com o clopidogrel nesses subgrupos de maior interesse.

Está prevista nova avaliação quando os pacientes completarem 10 anos de evolução.

Tabela 1. Principais resultados da análise de subgrupos do ensaio clínico HOST-EXAM Extended

Subgrupo	RRR com clopidogrel (%)	Valor de p
Idade ≥65 anos	20	0,01
Idade <65 anos	35	<0,001
Diabetes	29	0,004
IRC	33	0,009
DMA	31	0,002
SCA	28	<0,001
ARH	29	0,009

Fonte: Kang et al.¹⁸

RRR: redução relativa de risco; IRC: insuficiência renal crônica; DMA: doença multiarterial; SCA: síndromes coronárias agudas; ARH: alto risco de hemorragias.

Metanálise de Gragnano et al.¹⁹

Denominada como Colaboração PANTHER, foi divulgada recentemente, envolvendo 24.325 pacientes oriundos de sete ensaios clínicos, todos portadores de doença coronária estabelecida. A despeito desse perfil mencionado pelos autores, a investigação incluiu o estudo CAPRIE¹² na análise, cuja casuística não foi composta apenas de portadores de coronariopatia; excluiu o GLOBAL LEADERS,¹³ que envolveu apenas pacientes com DAC, e estranhamente incluiu uma subanálise pré-especificada desse último estudo, denominada GLASSY²³ (7.065 casos incluídos, 44% da casuística do estudo), cujos resultados incluíram casos com eventos aferidos desde o momento da ICP, ou seja, ocorridos ainda no momento de uso do esquema antiplaquetário duplo com finalidade distinta da prevenção secundária.

O objetivo primário estabelecido foi a ocorrência de eventos cardiovasculares maiores em 24 meses de evolução. O inibidor da P2Y12 mais prescrito foi o clopidogrel (62% dos que utilizaram essa classe de antiplaquetários).

Ao fim de uma evolução média de 2 anos, observou-se redução significativa do objetivo combinado de 12% nos casos tratados com o inibidor da P2Y12, o que ocorreu à custa de uma redução expressiva de 23% de casos de IAM ($p < 0,001$). Esses desfechos ocorreram em vários dos subgrupos avaliados e independentemente do uso de clopidogrel ou ticagrelor. A mortalidade total e de causa cardiovascular, bem como os casos de AVC ou complicações hemorrágicas de maior vulto, não diferiu entre os grupos.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Pelos resultados discriminados, foram constatados, no tocante à revisão da literatura sobre o tema discutido:

- Até a presente data, o AAS continua sendo o único agente antiplaquetário com recomendação classe I na prevenção secundária de pacientes com aterosclerose exteriorizada clinicamente, inclusive na população submetida à ICP, independentemente da presença de quais-

quer outros fatores;^{1,7,9,24,25} a diretriz europeia sobre prevenção em doenças cardiovasculares também menciona o clopidogrel como classe I, mas apenas nos casos de intolerância ao AAS.⁸

- O único ensaio clínico randomizado que avaliou AAS comparado aos inibidores dos receptores P2Y12 em pacientes tratados por meio de ICP demonstrou vantagem significativa desse último grupo de fármacos, em diferentes momentos da evolução clínica tardia.^{16,18}
- As metanálises discutidas incluíram estudos heterogêneos, com exteriorização clínica ampla e inclusão de pacientes não restrita ao âmbito da DAC.^{15,17,19}
- Na atualidade, a opção inicial por um inibidor P2Y12 é recomendada apenas nos casos com restrição à prescrição do AAS.^{1,7-9,24,25}
- Não há qualquer informação acerca do uso do prasugrel com o objetivo de prevenção secundária da aterosclerose.^{1,7-9,24,25}
- Por fim, a última diretriz americana sobre DAC crônica menciona apenas o acrônimo SAPT (*single antiplatelet therapy*) como recomendação classe I após o término do esquema antiplaquetário duplo em casos tratados por meio de ICP, sem especificar um tipo fármaco em detrimento do outro, o que pode abrir espaço para a prescrição do clopidogrel nestes casos.⁹

FONTE DE FINANCIAMENTO

Não há.

CONFLITOS DE INTERESSE

LFLT elaborou textos médicos para as empresas Daiichi Sankyo Brasil Terumo nos últimos 2 anos. Os demais autores não têm conflitos para serem relatados.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

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

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. 201;109(Supl 1):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. <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. Lawton JS, Tamis-Holland JE, Bangalore S, Bates ER, Beckie TM, Bischoff JM, et al. 2021 ACC/AHA/SCAI Guideline for Coronary Artery Revascularization: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2022;145(3):e4-e17. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001039>. Erratum in: *Circulation*. 2022;145(11):e771.
8. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al.; ESC National Cardiac Societies; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021;42(34):3227-37. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484>. Erratum in: *Eur Heart J*. 2022;43(42):4468.
9. Virani SS, Newby LK, Arnold SV, Bittner V, Brewer LC, Demeter SH, et al. 2023 AHA/ACC/ACCP/ASPC/NLA/PCNA Guideline for the Management of Patients With Chronic Coronary Disease: A Report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2023;148(9):e9-e119. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001168>
10. Lievens D, von Hundelshausen P. Platelets in atherosclerosis. *Thromb Haemost*. 2011;106(5):827-38. <https://doi.org/10.1160/TH11-08-0592>
11. Wang L, Tang C. Targeting platelet in atherosclerosis plaque formation: current knowledge and future perspectives. *Int J Mol Sci*. 2020;21(24):9760. <https://doi.org/10.3390/ijms21249760>
12. 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.
13. 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](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31858-0)
14. Ono M, Hara H, Kawashima H, Gao C, Wang R, Wykrzykowska JJ, et al. Ticagrelor monotherapy versus aspirin monotherapy at 12 months after percutaneous coronary intervention: a landmark analysis of the GLOBAL LEADERS trial. *EuroIntervention*. 2022;18(5):e377-88. <https://doi.org/10.4244/EIJ-D-21-00870>
15. Chiarito M, Sanz-Sánchez J, Cannata F, Cao D, Sturla M, Panico C, et al. Monotherapy with a P2Y12 inhibitor or aspirin for secondary prevention in patients with established atherosclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2020;395(10235):1487-95. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30315-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30315-9)
16. 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](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01063-1)
17. Aggarwal D, Bhatia K, Chunawala ZS, Furtado RH, Mukherjee D, Dixon SR, et al. P2Y12inhibitor versus aspirin monotherapy for secondary prevention of cardiovascular events: meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J Open*. 2022;2(2):oeac019. <https://doi.org/10.1093/ehjopen/oeac019>
18. Kang J, Park KW, Lee H, Hwang D, Yang HM, Rha SW, et al. Aspirin versus clopidogrel for long-term maintenance monotherapy after percutaneous coronary intervention: The HOST-EXAM Extended Study. *Circulation*. 2023;147(2):108-17.
19. Gragnano F, Cao D, Pirondini L, Franzone A, Kim HS, von Scheidt M, et al.; PANTHER Collaboration. P2Y12 inhibitor or aspirin monotherapy for secondary prevention of coronary events. *J Am Coll Cardiol*. 2023;82(2):89-105.
20. Jones WS, Mulder H, Wruck LM, Pencina MJ, Kripalani S, Muñoz D, et al.; ADAPTABLE Team. Comparative effectiveness of aspirin dosing in cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2021;384(21):1981-90. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2102137>
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. Franzone A, McFadden E, Leonardi S, Piccolo R, Vranckx P, Serruys PW, et al.; GLASSY Investigators. Ticagrelor alone versus dual antiplatelet therapy from 1 month after drug-eluting coronary stenting. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(18):2223-34. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.08.1038>
24. Angiolillo DJ, Galli M, Collet JP, Kastrati A, O'Donoghue ML. Antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention. *EuroIntervention*. 2022;17(17):e1371-96. <https://doi.org/10.4244/EIJ-D-21-00904>
25. Capodanno D, Mehran R, Krucoff MW, Baber U, Bhatt DL, Capranzano P, et al. Defining strategies of modulation of antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease: A Consensus Document from the Academic Research Consortium. *Circulation*. 2023;147(25):1933-44. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.123.064473>