

ARTIGO DE REVISÃO

Antiplaquetários nas Síndromes Coronarianas Agudas

Antiplatelet Agents in Acute Coronary Syndromes

Pedro Beraldo de Andrade¹ e Leonardo Silva Roever Borges²

Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Marília - FAMEMA, Marília – SP;¹ Universidade Federal de Uberlândia (UFU),² MG – Brasil

Resumo

Em condições de equilíbrio, a hemostasia é mantida através de uma complexa interação entre endotélio, plaquetas e fatores de coagulação. Situações que cursam com injúria e descontinuidade do revestimento endotelial estimulam a adesão, ativação e agregação de plaquetas, culminando com a formação de trombos arteriais ou venosos. Neste contexto, a terapia antiplaquetária ocupa um papel de destaque no manejo das patologias advindas deste processo, notadamente as síndromes coronarianas agudas. O maior domínio conceitual dos receptores, agonistas e antagonistas das cascatas fisiopatológicas envolvidas neste processo possibilitou o desenvolvimento de novos fármacos e o refinamento da terapêutica atual, tornando necessário o pleno conhecimento do arsenal antiplaquetário no que tange à sua indicação, posologia, momento de administração e duração do tratamento. O objetivo desta revisão é definir o papel dos fármacos antiplaquetários no manuseio da síndrome coronariana aguda, revisitando aspectos já consolidados e abordando tópicos atuais e ainda controversos acerca do tema.

Introdução

A doença isquêmica do coração configura a principal causa mundial isolada de morte e perda de qualidade de vida.¹ No Brasil, estima-se que ela esteja relacionada a uma taxa anual de aproximadamente 55 óbitos por 100.000 habitantes.^{2,3} A síndrome coronariana aguda (SCA),

Palavras-chave

Síndrome Coronariana Aguda, Infarto do Miocárdio, Inibidores da Agregação de Plaquetas, Plaquetas, Antifibrinolíticos.

em seus diferentes espectros de manifestação, assume protagonismo nessas estatísticas, sendo os procedimentos de revascularização miocárdica e a farmacoterapia antitrombótica os pilares fundamentais de seu tratamento.

A hemostasia é um processo fisiológico mantido através de uma complexa interação entre endotélio, plaquetas e fatores de coagulação. Em condições emergenciais e de desequilíbrio, a hemostasia pode culminar na formação de trombos arteriais ou venosos, traduzindo-se na ocorrência de eventos coronarianos agudos, cerebrovasculares ou episódios de tromboembolismo. Neste contexto, de forma adjuvante à terapia anticoagulante, os fármacos antiplaquetários se destacam no manejo dessas condições.⁴

Situações que cursam com injúria e descontinuidade do revestimento endotelial estimulam a adesão de plaquetas a proteínas da matriz subendotelial. Essa interação ativa sinais intracelulares que promovem a liberação de difosfato de adenosina (ADP), adrenalina, serotonina, trombina e tromboxano A₂, potentes agonistas da ativação plaquetária. Uma vez que as plaquetas são ativadas, ocorre a ligação dos complexos de glicoproteína IIb-IIIa ao fibrinogênio, constituindo a etapa final da agregação das plaquetas e geração do trombo.⁵

Os fatores ativadores deste processo e dos receptores envolvidos nele se tornaram alvos para o desenvolvimento de agentes antitrombóticos. A medicina baseada em evidências possibilitou o advento, implementação e refinamento da abordagem terapêutica atual. Entretanto, mediante uma maior expectativa de vida da população e a coexistência de múltiplas comorbidades, deparamo-nos frequentemente com cenários clínicos nos quais o risco de complicações isquêmicas caminha lado a lado ao risco de complicações hemorrágicas.⁶ Assim, faz-se necessário um domínio pleno do arsenal antiplaquetário no que tange à sua indicação, dosagem e momento de administração.

Correspondência: Pedro Beraldo de Andrade

Avenida Brigadeiro Eduardo Gomes, 3551, casa A-9, Condomínio Costa do Ipê. CEP: 17514-000, Residencial Vale Verde, Marília, SP – Brasil
E-mail: pedroberaldo@gmail.com; pedroberaldo@cardiol.br

O objetivo desta revisão é definir o papel dos fármacos antiplaquetários no manuseio da SCA, revisitando aspectos já consolidados e abordando tópicos atuais e ainda controversos acerca deste tema.

Desenvolvimento

a) Ácido acetilsalicílico

O ácido acetilsalicílico (AAS) em baixa dosagem inibe seletivamente a ciclooxigenase (COX)-1, determinando atividade antiplaquetária, ao passo que em doses elevadas inibe a COX-1 e a COX-2, com efeitos anti-inflamatórios e analgésicos. Sua absorção é rápida, com pico de concentração plasmática obtido após 30 minutos da ingestão da formulação regular e 4 horas após a formulação de liberação entérica.⁷

Tendo em vista que os efeitos colaterais gastrointestinais do AAS aumentam proporcionalmente à sua dose, recomenda-se na SCA uma dose de ataque de 150–325 mg via oral (engolido se formulação regular e mastigado se formulação entérica), ou 80-150 mg por via intravenosa em locais que dispõem desta apresentação, seguido por 81-100 mg como manutenção.⁸ No estudo pioneiro *Second International Study of Infarct Survival (ISIS)-2*, o AAS promoveu redução significativa de 23% na mortalidade cardiovascular comparado a placebo após 5 semanas de tratamento em pacientes com infarto agudo do miocárdio (IAM) com supradesnivelamento do segmento ST, sendo esse efeito aditivo e sinérgico quando associado à estreptoquinase, reduzindo em 42% a taxa de eventos.⁹ Tais benefícios foram corroborados por diversos estudos subsequentes e pela compilação de seus dados em grandes metanálises, tornando-se assim um dos pilares da farmacoterapia antitrombótica nos diferentes espectros da SCA.¹⁰

São raras as situações que configuram uma clara contra-indicação ao AAS, com destaque para sangramentos digestivos ativos e hipersensibilidade conhecida (urticária, broncoespasmo ou anafilaxia), embora estejam descritos diferentes protocolos para dessensibilização que permitem seu uso crônico com eficácia e segurança comprovadas.¹¹

b) Antagonistas do receptor plaquetário P2Y₁₂

A associação entre AAS e um antagonista do receptor P2Y₁₂, denominada terapia antiplaquetária dupla, representa a base do tratamento de pacientes com SCA e daqueles submetidos à intervenção coronária percutânea (ICP).

A ticlopidina é um derivado tienopiridínico de primeira geração que, a despeito de sua eficácia e em virtude de seus efeitos colaterais hematológicos (trombocitopenia, anemia aplásica, púrpura trombocitopênica trombótica, neutropenia) e gastrointestinais, foi rapidamente substituída pelo clopidogrel.¹²

b.1) Clopidogrel

O clopidogrel é um agente tienopiridínico que bloqueia de forma irreversível o receptor P2Y₁₂. O estado de equilíbrio na inibição da função plaquetária com o clopidogrel é alcançado pela dose de manutenção de 75 mg após 5-7 dias de seu início, ao passo que com a administração de doses de ataque de 300 mg e 600 mg, esse efeito é atingido em 6 e 2 horas, respectivamente, aspecto relevante no contexto das emergências médicas.¹³

No histórico ensaio clínico *Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events (CURE)*, 12.562 pacientes com SCA sem supradesnivelamento do segmento ST tratados com AAS foram randomizados para tratamento com clopidogrel ou placebo por um período de 3 a 12 meses.¹⁴ O grupo clopidogrel exibiu uma redução significativa de 20% no risco de morte cardiovascular, reinfarto ou acidente vascular encefálico (AVE) comparado ao grupo placebo, sendo que o benefício já é aparente nas primeiras horas após o início da terapia e independente da realização de estratificação invasiva. No cenário do IAM com supradesnivelamento do segmento ST, dois importantes estudos validaram o clopidogrel como terapêutica adjuvante efetiva. Entre 3.491 pacientes randomizados para 300 mg de ataque e 75 mg de manutenção de clopidogrel contra placebo no ensaio clínico *Clopidogrel as Adjunctive Reperfusion Therapy—Thrombolysis in Myocardial Infarction (CLARITY-TIMI) 28*, dos quais 99,7% foram submetidos à trombólise, constatou-se uma redução de 36% no risco de óbito, IAM recorrente ou artéria coronária relacionada ao infarto ocluída no momento da angiografia.¹⁵ Já no estudo *Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial (COMMIT)*, dentre 45.852 pacientes randomizados, sendo 50% submetidos à trombólise, a administração de uma dose diária de 75 mg de clopidogrel por um período médio de 28 dias promoveu redução de 9% nas taxas de morte, reinfarto ou AVE comparada a placebo.¹⁶

Assim, amparado pelos resultados de ensaios clínicos randomizados em SCA e pelas características farmacodinâmicas e farmacocinéticas do clopidogrel, recomenda-se uma dose de ataque de 600 mg para pacientes com previsão de estratificação de risco invasiva ou encaminhados para ICP primária e de 300 mg

para pacientes submetidos à terapia fibrinolítica. Exceção deve ser adotada em pacientes trombolisados com idade ≥ 75 anos, onde se omite a dose de ataque. Na ausência de um benefício claro com a utilização de uma dose dobrada (150 mg) na manutenção do clopidogrel, esta deve ser de 75 mg.⁸

Entretanto, o clopidogrel exibe limitações e necessidades não atendidas, em parte explicadas por suas propriedades, como um início de ação e término lentos e potencial de inibição plaquetária limitado. A variabilidade interindividual à ação do fármaco é grande, estimando-se em até 35% o porcentual de pacientes que exibem uma resposta terapêutica inadequada.¹⁷ Os mecanismos envolvidos são multifatoriais e incluem interações medicamentosas (ex.: inibidores da bomba de prótons como omeprazol e esomeprazol), o ambiente e comorbidades clínicas (ex.: aderência à terapêutica, tabagismo, diabetes mellitus, obesidade, SCA), além de polimorfismos genéticos, com ênfase aos alelos determinantes de perda de função do CYP2C19.¹⁸ Sabe-se que pacientes portadores destas variantes exibem maior risco de trombose de *stent*, recorrência de IAM e morte.¹⁹ Porém, apesar de ser assunto ainda sob o escrutínio de estudos em andamento, as evidências hoje disponíveis não endossam a individualização da terapia baseada no resultado de testes genéticos ou da mensuração da função plaquetária.^{20,21} Com isso, abriu-se um vasto campo de pesquisas com diferentes propostas de tratamento, novos fármacos antagonistas do receptor P2Y₁₂ e bloqueio de novos alvos na superfície das plaquetas.

b.2) Prasugrel

Assim como o clopidogrel, o tienopiridínico de segunda geração prasugrel é uma pró-droga e requer biotransformação para se tornar um metabólito ativo. Entretanto, possui um início de ação mais precoce, cerca de 30 minutos após a administração de uma dose de ataque de 60 mg, além de uma resposta mais previsível, pela ampla absorção, necessidade de uma única etapa de oxidação mediada pelo CYP3A4 e CYP2B6, conferindo maior biodisponibilidade, maiores níveis de inibição plaquetária e menor variabilidade de resposta entre os pacientes.²²

No ensaio clínico *Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel* (TRITON)-TIMI 38, 13.608 pacientes admitidos por SCA com ou sem supradesnivelamento do segmento ST submetidos à ICP foram randomizados para receber prasugrel 60 mg de ataque e 10 mg de manutenção ou clopidogrel 300 mg de ataque e 75 mg de manutenção por até 15 meses.²³ O tratamento com prasugrel mostrou-se superior

com uma redução significativa de 19% no risco de morte cardiovascular, IAM ou AVE não fatal, com destaque para a redução de infarto (24%) e trombose de *stent* (52%), sendo o benefício ainda maior entre os pacientes com diabetes.

Consistente com a maior potência antiplaquetária do prasugrel, o estudo constatou um aumento significativo de 32% no risco de sangramento grave, incluindo sangramentos fatais e ameaçadores à vida. Em alguns perfis de pacientes, o benefício clínico líquido, no qual se pesa a eficácia anti-isquêmica e a segurança, mostrou-se desfavorável ao prasugrel, incluindo em pacientes com passado de AVE ou acidente isquêmico transitório (AIT), com idade ≥ 75 anos e peso corporal < 60 kg. Nestes dois últimos, mediante a necessidade de prescrição do fármaco e na impossibilidade de alternativas terapêuticas, recomenda-se o uso de dose de manutenção de 5 mg.²⁴ Não há, até o momento, indicações para a prescrição de prasugrel a pacientes com SCA que não realizaram ICP, bem como em janela de tempo outra que após o conhecimento da anatomia coronariana e efetivação do procedimento intervencionista. Em pacientes com indicação de cirurgia de revascularização miocárdica, o prasugrel deve idealmente ser suspenso por 7 dias.

b.3) Ticagrelor

Primeiro representante clinicamente disponível da classe denominada ciclopentiltriazolopirimidina, o ticagrelor é um antagonista reversível do receptor P2Y₁₂, exercendo seu efeito inibitório através de uma ligação não covalente a um sítio de ligação plaquetário distinto do ADP. Diferentemente dos fármacos tienopiridínicos, o ticagrelor não é uma pró-droga e apresenta ação imediata após sua absorção oral. Exibe, assim, um rápido início de ação após a ingestão de uma dose de ataque de 180 mg e com pico de ação em 2 horas. Com meia-vida plasmática de 8-12 horas, o ticagrelor exige uma dose de manutenção de 90 mg a cada 12 horas e por ligar-se ao receptor de modo reversível, apresenta um término de ação mais precoce, ao redor de 2-3 dias, embora sua bula recomende a suspensão por 5 dias que antecedam uma intervenção cirúrgica. Uma vez que o metabolismo do ticagrelor é mediado pelo CYP3A4 ou CYP3A5, deve-se evitar a administração concomitante de fortes indutores ou inibidores do CYP3A4 durante a sua utilização.²⁵

No ensaio clínico *Platelet Inhibition and Patient Outcomes* (PLATO), 18.624 pacientes representativos de todas as manifestações da SCA (com única exceção daqueles com IAM com supradesnivelamento do segmento ST submetidos à trombólise) foram randomizados para receber ticagrelor ou clopidogrel pelo período de

12 meses.²⁶ No braço ticagrelor, houve uma redução significativa de 16% no risco de morte cardiovascular, IAM ou AVE. Em uma análise hierárquica pré-especificada, o ticagrelor reduziu isoladamente a ocorrência de morte cardiovascular (21%), IAM (16%) e trombose definitiva de *stent* (33%), sem diferença quanto à taxa de sangramento grave ou fatal. Apesar da consistência dos resultados obtidos entre os diversos subgrupos analisados, constatou-se uma interação entre pacientes tratados na América do Norte e no resto do mundo, sem um benefício claro do ticagrelor no primeiro grupo. Credita-se o uso de doses elevadas de manutenção do AAS (≥ 200 mg) como provável justificativa a esse achado, motivando um alerta para a prescrição de doses < 200 mg no uso crônico.²⁷

O ticagrelor exibe efeitos pleiotrópicos não mediados por seu bloqueio do receptor P2Y₁₂, como a inibição da captação de adenosina pelos eritrócitos, o que aumenta o

nível circulante de adenosina.²⁸ Sabidamente, a adenosina possui inúmeras propriedades, incluindo vasodilatação coronariana, redução de isquemia e injúria de reperfusão, inibição de respostas inflamatórias a condições de estresse, efeito cronotrópico e dromotrópico negativo, redução da taxa de filtração glomerular e estimulação de fibras C vagais nos pulmões. Estes efeitos ainda estão em investigação e justificariam, entre os usuários de ticagrelor, a maior prevalência de dispneia, porém sem alteração de provas de função pulmonar, de pausas ventriculares sem repercussão clínica ou necessidade de marcapasso definitivo, elevação dos níveis séricos de creatinina e ácido úrico, bem como maior estabilidade elétrica e redução de mortes súbitas arrítmicas, esta última em caráter especulativo.^{29,30}

A Tabela 1 fornece uma compilação das principais indicações, dosagens e recomendações acerca da prescrição dos antagonistas do receptor P2Y₁₂ nas SCAs.

Tabela 1 – Indicações dos antagonistas do receptor P2Y₁₂ nas síndromes coronarianas agudas

Fármaco	Indicação	Dose de ataque	Dose de manutenção	Duração do tratamento	Suspensão para cirurgia
Clopidogrel	IAM com supradesnível de ST pós-trombólise	300 mg*	75 mg/dia	1 ano	5 dias
Clopidogrel	SCA sem supradesnível de ST ICP primária	300-600 mg	75 mg/dia	1 ano	5 dias
Prasugrel	SCA tratada com ICP	60 mg	10 mg/dia†	1 ano	7 dias
Ticagrelor	SCA (exceto pós-trombólise)	180 mg	90 mg de 12/12 horas	1 ano	3-5 dias

IAM: infarto agudo do miocárdio; SCA: síndrome coronariana aguda; ICP: intervenção coronariana percutânea. * Omite-se a dose de ataque se idade ≥ 75 anos.
 † Dose de manutenção de 5 mg se peso < 60 kg ou idade ≥ 75 anos.

c) Inibidores da glicoproteína IIb-IIIa

Os inibidores da glicoproteína (IGPs) IIb-IIIa aprovados para uso clínico – abciximabe, tirofibana e eptifibatide – constituem potentes antagonistas plaquetários de administração parenteral, sendo apenas os dois primeiros comercializados no Brasil. As características farmacológicas destes encontram-se resumidas na Tabela 2.

O abciximabe é um anticorpo monoclonal com alta afinidade pelos receptores da glicoproteína IIb-IIIa. Após dose de ataque de 0,25 mg/kg, observa-se um bloqueio superior a 80% dos receptores, com redução da agregação plaquetária em resposta ao estímulo pelo ADP a menos de 20% do valor basal. Essa inibição é mantida pela infusão contínua de abciximabe a uma dose de

0,125 μ g/kg/min, até um máximo de 10 μ g/min. Relata-se a ocorrência de trombocitopenia em 1-4% dos pacientes tratados com o fármaco, comumente detectada nas primeiras 24 horas e em até 2 horas após o início de sua administração. Acredita-se que seja uma complicação mediada por anticorpos, com reversão na maior parte dos casos após sua suspensão, sendo por vezes necessária a transfusão de plaquetas.³¹

A tirofibana é um derivado tirosínico não peptídico que age através de bloqueio reversível e seletivo do receptor de glicoproteína IIb-IIIa, impedindo sua ligação ao fibrinogênio e ao fator de von Willebrand. De excreção renal e biliar, a tirofibana possui meia-vida plasmática de 1,5-2 horas, sendo o ajuste de dose necessário em

pacientes com insuficiência renal com depuração de creatinina ≤ 30 mL/min e dispensado em casos de doença hepática. Quando administrada em dose de ataque de 25 μ g/kg, a tirofibana exibe eficácia equivalente à do abciximabe. Casos de trombocitopenia grave, embora

raros e reversíveis, também foram relatados. Atribui-se a ocorrência da trombocitopenia grave a um fenômeno imunomediado, uma vez que a ligação da tirofibana promove uma alteração conformacional no receptor, com a geração de anticorpos contra o novo epítipo exposto.³²

Tabela 2 – Propriedades farmacológicas dos inibidores da glicoproteína IIb-IIIa

	Abciximabe	Tirofibana
Estrutura	Anticorpo monoclonal	Antagonista não peptídico
Peso molecular	48 kDa	< 1 kDa
Início de ação	Rápido	Rápido
Reversibilidade	Lenta (12 horas)	Rápida (2 horas)
Meia-vida	10-30 minutos	2 horas
Excreção	Desconhecida	Renal (40-70%) e biliar
Dose de ataque	0,25 mg/kg	25 μ g/kg
Dose de manutenção	0,125 μ g/kg/min por 12 horas	0,15 μ g/kg/min por 18 horas
Ajuste de dose	Não	↓ 50% se clearance ≤ 30 mL/min

As evidências que validaram a utilização de IGP IIb-IIIa na ICP, dada sua capacidade de redução de IAM periprocedimento e necessidade de revascularização de urgência, originaram-se sobretudo de estudos clínicos conduzidos anteriormente ao advento dos tienopiridínicos e implante rotineiro de *stents*. Na era contemporânea da cardiologia intervencionista, metanálises foram realizadas com o intuito de avaliar o real papel desempenhado por esses agentes como terapia adjuvante à ICP.

No tratamento da SCA sem supradesnivelamento do segmento ST, uma metanálise envolvendo 31.402 pacientes demonstrou um benefício discreto mas significativo na redução de morte e IAM aos 30 dias favorável à utilização dos IGP IIb-IIIa, notadamente entre os pacientes considerados de alto risco (ex.: pacientes com marcadores de necrose miocárdica positivos, elevada carga trombótica, ou lesões complexas).³³ Uma metanálise reunindo sete estudos randomizados e 19.929 pacientes avaliou o momento mais adequado para a administração de IGP IIb-IIIa.³⁴ A estratégia de infusão precoce, anterior à admissão do paciente ao laboratório de intervenção, não reduziu a incidência de mortalidade aos 30 dias, bem como de IAM recorrente. No entanto, associou-se a uma maior taxa de sangramento grave.

Embora a ICP primária reduza a mortalidade quando comparada à fibrinólise, observa-se reperfusão subótima

em uma proporção não desprezível de pacientes, atribuindo-se à embolização distal um papel central na gênese deste fenômeno. Neste sentido, houve um grande interesse no papel dos IGP IIb-IIIa neste cenário clínico. Uma metanálise incluindo grandes ensaios clínicos contemporâneos conduzidos na vigência de pré-tratamento com clopidogrel e totalizando 10.085 pacientes, analisou a eficácia e segurança dos IGP IIb-IIIa como terapia adjunta à ICP primária no IAM com supradesnivelamento do segmento ST.³⁵ Não se constatou redução de mortalidade aos 30 dias com a utilização desses inibidores, ou de recorrência de IAM, porém houve um aumento na taxa de sangramento grave. No entanto, empregando-se uma análise de metarregressão, observou-se um benefício favorável aos IGP IIb-IIIa entre os pacientes de maior risco (idade ≥ 65 anos, instabilidade hemodinâmica, IAM anterior, diabéticos).

Mediante a hipótese de que maior concentração local de abciximabe potencializaria seus efeitos antiplaquetários, antitrombóticos e anti-inflamatórios, testou-se a administração intracoronariana deste medicamento em *bolus* durante a ICP primária. Uma metanálise incluindo seis estudos randomizados e 1.246 pacientes concluiu que, comparada à infusão intravenosa, a administração intracoronariana de abciximabe promoveu redução significativa de 57% de mortalidade e de 43% na necessidade

de revascularização do vaso-alvo aos 30 dias, sem incremento na taxa de sangramento grave, embora esses achados não tenham sido confirmados em um grande estudo randomizado subsequente envolvendo 2.065 pacientes.^{36,37}

Assim, os IGP IIb-IIIa desempenham um importante papel como terapia adjunta à ICP, mas sua prescrição fica restrita a situações não programadas, sobretudo no laboratório de intervenção, com destaque aos pacientes com SCA sem supradesnível do segmento ST de alto risco e sem tratamento prévio com inibidores do receptor P2Y₁₂ à presença de complicações trombóticas durante a ICP (oclusão abrupta do vaso, fluxo epicárdico lento, dissecação coronariana, oclusão de ramo lateral), ao IAM com supradesnívelamento do segmento ST em pacientes de alto risco ou diante de grande carga trombótica. Fundamentando a opção pela administração desses agentes, deve-se considerar o perfil de risco dos pacientes para a ocorrência de eventos hemorrágicos, sabidamente promotores de maior morbimortalidade.

Embora a utilização de IGP IIb-IIIa não tenha influenciado a eficácia dos novos fármacos antiplaquetários orais (ticagrelor, prasugrel) no tratamento das SCA, seu emprego em pacientes tratados com os novos inibidores do receptor P2Y₁₂, assim como mediante variantes genéticas do CYP2C19, hiporesponsividade ao clopidogrel, ou opção por redução ou supressão de sua dose de manutenção, requer novas investigações.

d) Pré-tratamento com antagonistas do receptor P2Y₁₂

Na fase aguda da SCA, cenário caracterizado por um estado pró-trombótico e por intensa ativação de plaquetas, a dupla antiagregação plaquetária representa uma importante etapa terapêutica, sendo intuitivo supor que uma potente e precoce ação farmacológica seja capaz de conferir eficácia anti-isquêmica, com redução de eventos trombóticos (infarto periprocedimento, trombose de *stent*, reoclusão coronariana), notadamente entre pacientes submetidos à estratificação de risco invasiva e ICP. Entretanto, contrapontos ao pré-tratamento com antagonistas do receptor P2Y₁₂ incluem um aumento na prevalência de complicações hemorrágicas advindas da terapia antitrombótica, assim como um eventual retardo na instituição do tratamento cirúrgico em pacientes multiarteriais com indicação de revascularização prolongando o tempo de hospitalização e aumentando o risco de sangramentos relacionados à cirurgia. No momento, são escassas as evidências advindas de ensaios clínicos randomizados com casuística e poder estatístico adequado para uma resposta clara e definitiva ao tema.

Dentre os estudos pioneiros que sugerem o benefício da terapia antiplaquetária dupla precoce e iniciada imediatamente após o diagnóstico está o *Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation* (CREDO), que randomizou 2.116 pacientes, dos quais 66% com diagnóstico de SCA.³⁸ O objetivo do estudo era avaliar o benefício de uma dose de ataque de 300 mg de clopidogrel 3-24 horas antes da realização de ICP, bem como da manutenção da terapia dupla por 12 meses. O pré-tratamento com clopidogrel foi associado a uma redução não significativa de 18% no risco de óbito, IAM ou revascularização de urgência aos 28 dias. Entretanto, em uma análise pré-especificada de subgrupos, constatou-se uma redução significativa de 38,6% no desfecho primário em pacientes cuja terapêutica fora iniciada 6 horas antes da ICP, fundamentando conceitualmente a adoção dessa estratégia.

Na era dos novos e potentes inibidores do receptor P2Y₁₂ o estudo *Comparison of Prasugrel at the Time of Percutaneous Coronary Intervention or as Pretreatment at the Time of Diagnosis in Patients with Non-ST Elevation Myocardial Infarction* (ACCOAST) randomizou 4.033 pacientes com SCA sem supradesnívelamento do segmento ST para receberem uma dose de ataque de 30 mg de prasugrel no momento do diagnóstico (pré-tratamento), acrescida de 30 mg em caso de ICP, comparada a 60 mg imediatamente antes do procedimento.³⁹ O desfecho primário de eficácia, composto por morte cardiovascular, IAM, AVE, revascularização de urgência ou uso não programado de IGP IIb-IIIa aos 7 dias não diferiu entre os grupos, ao passo que o desfecho de segurança, ocorrência de sangramento grave pela classificação TIMI, foi quase o dobro entre aqueles pré-tratados com prasugrel, sendo assim desaconselhado seu uso nessas circunstâncias.

Embora no estudo PLATO o ticagrelor tenha sido administrado precocemente, antecedendo a estratificação invasiva, o estudo não realizou uma comparação entre o pré-tratamento ou não com o fármaco. Já no estudo *Administration of Ticagrelor in the Cath Lab or in the Ambulance for New ST Elevation Myocardial Infarction to Open the Coronary Artery* (ATLANTIC), 1.862 pacientes com IAM com supradesnívelamento do segmento ST foram randomizados para uma dose de ataque de 180 mg de ticagrelor antes da transferência para ICP primária, incluindo no transporte pré-hospitalar, contra uma dose de ataque administrada no laboratório de intervenção.⁴⁰ A resolução do supradesnívelamento do segmento ST $\geq 70\%$ ou fluxo TIMI 3 na artéria relacionada ao infarto no momento da angiografia, desfechos substitutos que consistiram na hipótese de investigação do estudo, não diferiu entre as estratégias. Os autores observaram uma

interação altamente significativa relacionada ao uso de morfina pré-hospitalar, evidenciando um benefício no objetivo primário entre pacientes que não fizeram uso do derivado opioide. Estudos em andamento estão avaliando os efeitos da morfina nas propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas dos inibidores do receptor P2Y₁₂.⁴¹ Um interessante achado em um dos desfechos secundários do estudo, relativo à ocorrência de trombose definitiva do *stent* aos 30 dias, consistiu na redução significativa dessa complicação favorecendo o pré-tratamento, a despeito de uma diferença de apenas 31 minutos entre a administração do fármaco nos dois grupos. Trata-se de uma evidência, embora geradora de hipótese, que fornece sustentação ao início precoce da dupla antiagregação.

Comparações diretas entre ticagrelor e prasugrel fazem-se necessárias. Um estudo randomizado avaliando a ocorrência de complicações isquêmicas ou hemorrágicas em 1.230 pacientes com diagnóstico de IAM submetidos à ICP não demonstrou diferença entre os fármacos, sendo prematuramente interrompido por futilidade.⁴² Desenhado para acessar a superioridade do ticagrelor frente ao prasugrel em 4.000 pacientes com SCA e planejamento de estratificação invasiva, o estudo *Rapid Early Action for Coronary Treatment (ISAR-REACT) 5*, dotado de maior robustez estatística, contribuirá para a definição das normativas futuras.⁴³ Por sua vez, o cotejamento entre o pré-tratamento ou não com dupla antiagregação plaquetária será investigado no ensaio clínico *Downstream Versus Upstream Strategy for the Administration of P2Y₁₂ Receptor Blockers (DUBIUS)*, atualmente em andamento, que prevê a inclusão de 2.520 pacientes com SCA sem supradesnívelamento do segmento ST submetidos à estratégia invasiva precoce (NCT02618837).

e) Duração ideal da terapia antiplaquetária dupla

A dupla inibição plaquetária por um período de 1 ano é recomendada a pacientes com diagnóstico de SCA, sobretudo aqueles submetidos à revascularização miocárdica percutânea, independentemente do tipo de *stent*; esta recomendação é fundamentada em resultados de ensaios clínicos randomizados como o CURE e, mais recentemente, TRITON-TIMI 38 e PLATO, que apontam um benefício precoce e contínuo da terapia antiplaquetária dupla ao longo de 12 meses de tratamento.^{44,45}

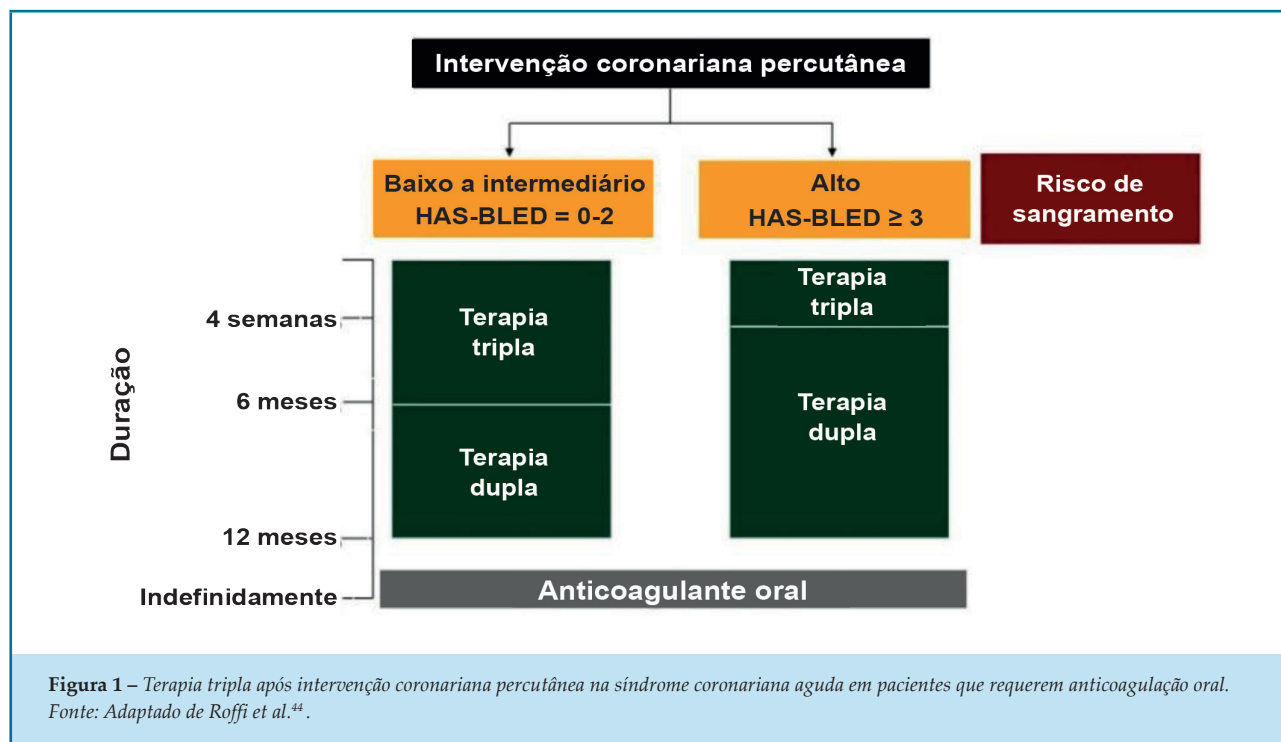
Tópico recente de discussão refere-se à manutenção da terapia antiplaquetária dupla por período de tempo superior a 12 meses entre indivíduos submetidos à ICP.

Uma metanálise englobando seis ensaios clínicos randomizados e 33.435 pacientes com histórico de IAM prévio demonstrou que estender a dupla antiagregação após 1 ano promove redução significativa de eventos cardiovasculares adversos combinados quando comparada à monoterapia com AAS, demonstrando ainda redução isolada de morte cardiovascular, IAM, AVE e trombose de *stent* à custa do incremento na ocorrência de sangramento grave.⁴⁶

Assim, a prescrição de terapia antiplaquetária dupla por período superior a 12 meses em pacientes submetidos à ICP na vigência de uma SCA pode ser considerada.⁴⁷ Tal decisão deve-se pautar na análise de risco e benefício, ofertando esta opção aos pacientes predispostos à recorrência de eventos isquêmicos (ex.: IAM prévio; diabetes mellitus; disfunção ventricular esquerda; tipo, diâmetro e extensão do *stent* implantado; insuficiência renal crônica; insuficiência arterial periférica) mas que não exibam risco elevado de sangramento. A adoção de escores de risco mostra-se uma ferramenta auxiliar no processo de decisão, devendo prevalecer um julgamento clínico ponderado e principalmente a individualização de condutas. Outros tópicos especulativos de interesse e sob investigação atual consistem na monoterapia a longo prazo com agente antiplaquetário de maior potência inibitória, como o ticagrelor (NCT01813435; NCT02270242), bem como na associação entre um inibidor P2Y₁₂ e inibidores do fator Xa, em detrimento ao AAS, no manejo de pacientes com SCA.⁴⁸

f) Pacientes que requerem anticoagulação oral

Pacientes com fibrilação atrial, episódio recente de tromboembolismo venoso e portadores de próteses valvares mecânicas podem requerer ICP na vigência de uma SCA. Neste cenário, a conduta envolve terapêutica tripla, composta por um agente anticoagulante e dois fármacos antiplaquetários, incluindo o AAS, situação que eleva exponencialmente o risco de complicações hemorrágicas.⁴⁹ Considerando-se a maior potência e ausência atual de evidências científicas, deve-se evitar o uso de prasugrel ou ticagrelor, sendo o clopidogrel o antagonista P2Y₁₂ de escolha nessa situação. A redução na duração da terapia tripla agregaria maior segurança ao tratamento, com interrupção de um antiplaquetário assim que possível.⁵⁰ Embora existam fluxogramas propostos por consenso de especialistas (Figura 1), o tema ainda é controverso e pesquisas em andamento avaliando a eficácia e segurança dos novos anticoagulantes orais associados a clopidogrel ou ticagrelor influenciarão as normativas futuras acerca do tema.



No estudo *What is the Optimal antiplatelet and Anticoagulant Therapy in Patients with Oral Anticoagulation and Coronary Stenting* (WOEST), 573 pacientes em uso de anticoagulação oral com varfarina submetidos à ICP, dos quais aproximadamente 30% na vigência de uma SCA, foram randomizados para receber clopidogrel isolado ou em associação com AAS.⁵¹ Ao final de 1 ano de acompanhamento, a terapia tripla promoveu um aumento significativo no risco de sangramento, incluindo as manifestações graves, sem benefício na redução de morte, IAM, AVE, revascularização do vaso-alvo ou trombose de *stent*. Amparado por essa hipótese investigativa, o ensaio *Open-Label, Randomized, Controlled, Multicenter Study Exploring Two Treatment Strategies of Rivaroxaban and a Dose-Adjusted Oral Vitamin K Antagonist Treatment Strategy in Subjects with Atrial Fibrillation who Undergo Percutaneous Coronary Intervention* (PIONEER AF-PCI) demonstrou que a associação entre rivaroxabana 15 mg e um inibidor P2Y₁₂, bem como rivaroxabana 2,5 mg duas vezes ao dia e terapia antiplaquetária dupla, reduziu a ocorrência de sangramento clinicamente significativa quando comparados à terapia tripla com varfarina, além de mortalidade geral ou hospitalização recorrente por eventos adversos.^{52,53}

Conclusão

A farmacoterapia antiplaquetária ocupa um papel decisivo no manejo clínico e invasivo das SCAs.

O maior conhecimento fisiopatológico das cascatas envolvidas neste processo possibilitou o advento de formas mais eficazes de tratamento trazendo, muitas vezes, um maior risco de sangramento. Entretanto, a segurança de qualquer prescrição mostra-se primordial na prática contemporânea, uma vez que as complicações hemorrágicas carregam um elevado risco de morbimortalidade. Muitas pesquisas em andamento tornam o tópico atual, controverso e sujeito a constantes mudanças de normativas. Assim, pautando-nos sempre pelo bom senso, individualização de condutas e estimativa de riscos e benefícios, podemos interferir de forma direta no prognóstico e evolução dos pacientes.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Andrade PB, Borges LSR. Obtenção de dados: Andrade PB, Borges LSR. Análise e interpretação dos dados: Andrade PB, Borges LSR. Análise estatística: Andrade PB, Borges LSR. Redação do manuscrito: Andrade PB, Borges LSR. Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Andrade PB, Borges LSR.

Potencial Conflito de Interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação Acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Referências

- Vedanthan R, Seligman B, Fuster V. Global perspective on acute coronary syndrome: a burden on the young and poor. *Circ Res*. 2014;114(12):1959-75.
- Ministério da Saúde. Datasus. [internet]. Sistema de informações de mortalidade. Óbitos por residência por ano do óbito segundo capítulo CID-10. Dados preliminares de mortalidade 2011. [Acesso em 2016 nov 22]. Disponível em: <http://www.datasus.gov.br>.
- Piegas LS, Avezum A, Guimarães HP, Muniz AJ, Reis HJ, Santos ES, et al. Acute coronary syndrome behavior: results of a Brazilian registry. *Arq Bras Cardiol*. 2013;100(6):502-10.
- Wiviott SD, Steg PG. Clinical evidence for oral antiplatelet therapy in acute coronary syndromes. *Lancet*. 2015;386(9990):292-302.
- Fuster V, Sweeney JM. Aspirin: a historical and contemporary therapeutic overview. *Circulation*. 2011;123(7):768-78.
- Eikelboom JW, Mehta SR, Anand SS, Xie C, Fox KA, Yusuf S. Adverse impact of bleeding on prognosis in patients with acute coronary syndromes. *Circulation*. 2006;114(8):774-82.
- Patrono C, Baigent C, Hirsh J, Roth G. Antiplatelet drugs: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133(6 Suppl):199S-233S.
- Mehta SR, Tanguay JF, Eikelboom JW, Jolly SS, Joyner CD, Granger CB, et al. Double-dose versus standard-dose clopidogrel and high-dose versus low-dose aspirin in individuals undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes (CURRENT-OASIS 7): a randomised factorial trial. *Lancet*. 2010;376(9748):1233-43.
- ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17 187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet*. 1988;2(8607):349-60.
- Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction and stroke in high-risk patients. *BMJ*. 2002;324:71-86. Erratum in *BMJ*. 2002;324:141.
- Bianco M, Bernardi A, D'Ascenzo F, Cerrato E, Omedè P, Montefusco A, et al. Efficacy and safety of available protocols for aspirin hypersensitivity for patients undergoing percutaneous coronary intervention: a survey and systematic review. *Circ Cardiovasc Interv*. 2016;9(1):e002896.
- Steinhubl SR, Tan WA, Foody JM, Topol EJ. Incidence and clinical course of thrombotic thrombocytopenic purpura due to ticlopidine following coronary stenting. EPISTENT Investigators. Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibitor for Stenting. *JAMA*. 1999;281(19):806-10.
- Savcic M, Hauert J, Bachmann F, Wyld PJ, Geudelin B, Cariou R. Clopidogrel loading dose regimens: kinetic profile of pharmacodynamic response in healthy subjects. *Semin Thromb Hemost*. 1999;25(Suppl 2):15-9.
- Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Toçnoni G, Fox KK. The 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.
- Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, López-Sendón JL, Montalescot G, Theroux P, et al; CLARITY-TIMI 28 Investigators. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med*. 2005;352(12):1179-89.
- Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, Peto R, Collins R, Jiang LX, et al. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2005;366(12):1607-21.
- Bonello L, Tantry US, Marcucci R, Blindt R, Angiolillo DJ, Becker R, et al; Working Group on High On-Treatment Platelet Reactivity. Consensus and future directions on the definition of high on-treatment platelet reactivity to adenosine diphosphate. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(12):919-33.
- Frelinger AL 3rd, Bhatt DL, Lee RD, Mulford DJ, Wu J, Nudurupati S, et al. Clopidogrel pharmacokinetics and pharmacodynamics vary widely despite exclusion or control of polymorphisms (CYP2C19, ABCB1, PON1), noncompliance, diet, smoking, co-medications (including proton pump inhibitors), and pre-existent variability in platelet function. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(8):872-9.
- Holmes DR Jr, Dehmer GJ, Kaul S, Leifer D, O'Gara PT, Stein CM. ACCF/AHA clopidogrel clinical alert: approaches to the FDA "boxed warning": a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents and the American Heart Association. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(4):321-41.
- Price MJ, Berger PB, Teirstein PS, Tanguay JF, Angiolillo DJ, Spriggs D, et al. Standard versus high-dose clopidogrel based upon platelet function testing after percutaneous coronary intervention: the GRAVITAS randomized trial. *JAMA*. 2011;305(11):1097-105.
- Collet JP, Hulot JS, Anzaha G, Pena A, Chastre T, Caron C, et al; CLOVIS-2 Investigators. High doses of clopidogrel to overcome genetic resistance: the randomized crossover CLOVIS-2 (Clopidogrel and Response Variability Investigation Study 2). *JACC Cardiovasc Interv*. 2011;4(4):392-402.
- Wiviott SD, Antman EM, Braunwald E. Prasugrel. *Circulation*. 2010;122(4):394-403.
- Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2007;357(20):2001-15.
- Roe MT, Goodman SG, Ohman EM, Stevens SR, Hochman JS, Gottlieb S, et al. Elderly patients with acute coronary syndromes managed without revascularization: insights into the safety of long-term dual antiplatelet therapy with reduced-dose prasugrel versus standard-dose clopidogrel. *Circulation*. 2013;128(8):823-33.
- 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: randomized double-blind assessment of the onset and offset of the antiplatelet effects of ticagrelor versus clopidogrel in patients with stable coronary disease: the ONSET/OFFSET study. *Circulation*. 2009;120(25):2577-85.
- 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(11):1045-57.
- Mahaffey KW, Wojdyla DM, Carroll K, Becker RC, Storey RF, Angiolillo DJ, et al. Ticagrelor compared with clopidogrel by geographic region in the Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial. *Circulation*. 2011;124(5):544-54.
- Bonello L, Laine M, Kipson N, Mancini J, Helal O, Fromonot J, et al. Ticagrelor increases adenosine plasma concentration in patients with acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(9):872-7.
- Cattaneo M, Schulz R, Nylander S. Adenosine-mediated effects of ticagrelor. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(23):2503-9.

30. Varenhorst C, Alström U, Braun OO, Storey RF, Mahaffey KW, Bertilsson M, et al. Causes of mortality with ticagrelor compared with clopidogrel in acute coronary syndromes. *Heart*. 2014;100(22):1762-9.
31. Moussa SA, Bennet JS. Platelets in health and disease: platelet GP IIb/IIIa structure and function: recent advances in antiplatelet therapy. *Drugs Future*. 1996;21:1141-54.
32. Schneider DJ, Herrmann HC, Lakkis N, Aguirre F, Lo MW, Yin KC, et al. Increased concentrations of tirofiban in blood and their correlation with inhibition of platelet aggregation after greater bolus doses of tirofiban. *Am J Cardiol*. 2003;91(3):334-6.
33. Boersma E, Harrington RA, Moliterno DJ, White H, Théroux P, Van de Werf F, et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: a meta-analysis of all major randomised clinical trials. *Lancet*. 2002;359(9302):189-198.
34. De Luca G, Navarese EP, Cassetti E, Verdoia M, Suryapranata H. Meta-analysis of randomized trials of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in high-risk acute coronary syndromes patients undergoing invasive strategy. *Am J Cardiol*. 2011;107(2):198-203.
35. De Luca G, Navarese E, Marino P. Risk profile and benefits from GP IIb-IIIa inhibitors among patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary angioplasty: a meta-regression analysis of randomized trials. *Eur Heart J*. 2009;30(22):2705-13.
36. Navarese EP, Kozinski M, Obonska K, Margheri M, Gurbel PA, Kubica J, et al. Clinical efficacy and safety of intracoronary vs intravenous abciximab administration in STEMI patients undergoing primary percutaneous coronary intervention: a meta-analysis of randomized trials. *Platelets*. 2012;23(4):274-81.
37. Thiele H, Wohrle J, Hambrecht R, Ritger H, Birkemeyer R, Lauer B, et al. Intracoronary versus intravenous bolus abciximab during primary percutaneous coronary intervention in patients with acute ST-elevation myocardial infarction: a randomised trial. *Lancet*. 2012;379(9819):923-31.
38. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT 3rd, Fry ET, DeLago A, Wilmer C, et al; CREDO Investigators. Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;288(19):2411-20. Erratum in: *JAMA*. 2003;289(8):987.
39. 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.
40. Montalescot G, van't Hof AW, Lapostolle F, Silvain J, Lassen JF, Bolognese L, et al. Prehospital ticagrelor in ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2014;371(11):1016-27.
41. Kubica J, Adamski P, Ostrowska M, Sikora J, Kubica JM, Sroka WD, et al. Morphine delays and attenuates ticagrelor exposure and action in patients with myocardial infarction: the randomized, double-blind, placebo-controlled IMPRESSION trial. *Eur Heart J*. 2016;37(3):245-52.
42. Motovska Z, Hlinomaz O, Miklik R, Hromadka M, Varvarovsky I, Dusek J, et al. Prasugrel versus ticagrelor in patients with acute myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention: multicenter randomized PRAGUE-18 study. *Circulation*. 2016;134(21):1603-12.
43. Schulz S, Angiolillo DJ, Antoniucci D, Bernlochner I, Hamm C, Jaitner J, et al. Randomized comparison of ticagrelor versus prasugrel in patients with acute coronary syndrome and planned invasive strategy--design and rationale of the iNtracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Rapid Early Action for Coronary Treatment (ISAR-REACT) 5 trial. *J Cardiovasc Transl Res*. 2014;7(1):91-100.
44. Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, et al; Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016;37(3):267-315.
45. Nicolau JC, Timerman A, Marin-Neto JA, Piegas LS, Barbosa CJ, Franci A, et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. [Guidelines of Sociedade Brasileira de Cardiologia for Unstable Angina and Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction (II Edition, 2007) 2013-2014 Update]. *Arq Bras Cardiol*. 2014;102(3 Suppl 1):1-61.
46. Udell JA, Bonaca MP, Collet JP, Lincoff AM, Kereiakes DJ, Costa F, et al. Long-term dual antiplatelet therapy for secondary prevention of cardiovascular events in the subgroup of patients with previous myocardial infarction: a collaborative meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J*. 2016;37(4):390-9.
47. Levine GN, Bates ER, Bittl JA, Brindis RG, Fihn SD, Fleisher LA, et al. 2016 ACC/AHA guideline focused update on duration of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines: an update of the 2011 ACCF/AHA/SCAI guideline for percutaneous coronary intervention, 2011 ACCF/AHA guideline for coronary artery bypass graft surgery, 2012 ACC/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease, 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction, 2014 ACC/AHA guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes, and 2014 ACC/AHA guideline on perioperative cardiovascular evaluation and management of patients undergoing noncardiac surgery. *Circulation*. 2016;134(10):e123-55.
48. Povic TJ, Roe MT, Ohman EM, Steg PG, James S, Plotnikov A, et al. A randomized trial to compare the safety of rivaroxabana vs aspirin in addition to either clopidogrel or ticagrelor in acute coronary syndrome: the design of the GEMINI-ACS-1 phase II study. *Am Heart J*. 2016;174:120-8.
49. Baron TH, Kamath PS, McBane RD. Management of antithrombotic therapy in patients undergoing invasive procedures. *N Engl J Med*. 2013;368(22):2113-24.
50. Angiolillo DJ, Goodman SG, Bhatt DL, Eikelboom JW, Price MJ, Moliterno DJ, et al. Antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention: a North American perspective – 2016 update. *Circ Cardiovasc Interv*. 2016;9:e004395.
51. Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, Kelder JC, De Smet BJ, Herrman JP, et al. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2013;381(9872):1107-15.
52. Gibson CM, Mehran R, Bode C, Halperin J, Verheugt FW, Wildgoose P, et al. Prevention of bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing PCI. *N Engl J Med*. 2016;375(25):2423-34.
53. Gibson CM, Pinto DS, Chi G, Arbetter D, Yee M, Mehran R, et al. Recurrent hospitalization among patients with atrial fibrillation undergoing intracoronary stenting treated with 2 treatment strategies of rivaroxaban or a dose-adjusted oral vitamin k antagonist treatment strategy. *Circulation*. 2016;135(4):323-33.