

## Qual o Melhor Momento para o Segundo Antiplaquetário na Síndrome Coronariana Aguda sem Elevação do ST?

*When is the Best Time for the Second Antiplatelet Agent in Non-ST Elevation Acute Coronary Syndrome?*

Pedro Gabriel Melo de Barros e Silva<sup>1,2</sup>, Henrique Barbosa Ribeiro<sup>1,3</sup>, Antônio Claudio do Amaral Baruzzi<sup>1</sup>, Expedito Eustáquio Ribeiro da Silva<sup>1,3</sup>

Hospital TotalCor<sup>1</sup>; Brazilian Clinical Research Institute (BCRI)<sup>2</sup>; Instituto do Coração - Hospital das Clínicas - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo<sup>3</sup>, São Paulo, SP – Brasil

### Resumo

A indicação de dupla terapia antiplaquetária para o tratamento da síndrome coronariana aguda sem elevação do ST está bem estabelecida e é recomendação classe I (Nível de Evidência A) nas atuais diretrizes nacionais e internacionais. No entanto, essas mesmas diretrizes não são muito claras e consensuais quanto ao melhor momento para utilização do segundo antiplaquetário. As evidências sobre este tema são conflitantes e, após mais de uma década do uso do clopidogrel neste cenário, ainda há discussão se o pré-tratamento com dupla terapia antiplaquetária teria benefício de maneira rotineira, ou seja, quando aplicada sem conhecer a anatomia coronária. A recomendação de tratamento *upfront* com clopidogrel na síndrome coronariana aguda sem elevação do ST se baseia em redução de eventos não fatais identificados em estudos que utilizavam estratégia conservadora, com eventual estratificação invasiva tardia, vários dias após o evento agudo. Essa abordagem é bastante diferente da que é feita atualmente, tendo em vista os benefícios já demonstrados da estratégia invasiva precoce nos pacientes de risco intermediário/alto. O único ensaio clínico randomizado que testou a hipótese do pré-tratamento na síndrome coronariana aguda sem elevação do ST sob a atual estratégia invasiva precoce utilizou o antiplaquetário prasugrel e mostrou que não houve benefício em redução de eventos isquêmicos, tendo, por outro lado, aumentado o risco de eventos hemorrágicos. Este estudo trouxe novamente o pré-tratamento à discussão e modificou recomendações nas atuais diretrizes das sociedades americana e europeia de cardiologia. Neste artigo, os autores apresentam uma revisão sobre as principais evidências do pré-tratamento com dupla terapia antiplaquetária na síndrome coronariana aguda sem elevação do ST.

### Palavras-chave

Síndrome Coronariana Aguda / terapia; Inibidores da Agregação de Plaquetas / administração & dosagem; Aspirina / administração & dosagem; Intervenção Coronária Percutânea.

**Correspondência:** Expedito Eustáquio Ribeiro da Silva •

Rua Tomás Carvalhal, 555 Ap 62  
CEP 04006-001 São Paulo – SP – Brasil  
E-mail: expribeiro@terra.com.br

Artigo recebido em 28/04/15; revisado em 17/11/15; aceito em 17/11/15.

DOI: 10.5935/abc.20160042

### Introdução

Grandes ensaios clínicos demonstraram que, na síndrome coronariana aguda sem elevação do ST (SCASST), há benefício da associação de um antiplaquetário inibidor do receptor P2Y<sub>12</sub> ao ácido acetilsalicílico (AAS).<sup>1-3</sup> Essa terapia tem sido utilizada em larga escala na última década e demonstrou ter excelente aplicação no “mundo real”.<sup>4,5</sup> No entanto, após mais de 10 anos de utilização da dupla antiagregação plaquetária (DAPT) na SCASST, ainda há algumas lacunas que não estão totalmente esclarecidas. Um aspecto prático que ainda gera controvérsia é o melhor momento para administrar o antiplaquetário que atua na inibição do receptor P2Y<sub>12</sub> (via do ADP). Ainda é incerto<sup>6-8</sup> se o pré-tratamento é benéfico em relação a seu uso após o conhecimento da anatomia coronária.

O presente artigo apresenta uma breve discussão sobre a indicação da DAPT na SCASST, seguida da avaliação dos benefícios da estratégia invasiva precoce e, finalmente, uma avaliação das principais evidências do melhor momento para o uso do segundo antiplaquetário na SCASST.

### Principais Estudos para dupla antiagregação plaquetária

Os três estudos principais<sup>1-3</sup> que demonstraram benefício clínico da DAPT foram o CURE (*The Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events*), para o clopidogrel; o TRITON-TIMI 38 (*Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction 38*), para o prasugrel; e PLATO (*Platelet Inhibition and Patient Outcomes*), para o ticagrelor. Enquanto o primeiro incluiu apenas pacientes com SCASST, os dois últimos incluíram também pacientes com elevação do ST (SCACST). Outra diferença importante é que no CURE, o segundo antiagregante (no caso o clopidogrel) foi comparado ao placebo em associação ao AAS, enquanto que, nos estudos TRITON e PLATO, o novo antiagregante foi comparado ao clopidogrel. Pelos critérios de inclusão, fica evidente de que foram casos de SCASST de maior risco, pois a inclusão passava necessariamente pela presença de desvio do ST no eletrocardiograma ou aumento de marcadores de necrose miocárdica (MNM), sendo inclusive a maioria composta por casos de infarto agudo do miocárdio sem supradesnivelamento do ST (IAMSST). Quanto aos pacientes de menor risco, estes foram incluídos apenas na fase inicial do estudo CURE, sendo representado por aqueles com idade acima de 60 anos, sem nova alteração eletrocardiográfica, mas que tinham história

prévia de doença coronária. Após revisão das taxas gerais de eventos nos primeiros 3000 pacientes, entretanto, o comitê do estudo recomendou que apenas casos com alteração de eletrocardiograma ou de marcadores fossem incluídos, pois não seria possível demonstrar benefício terapêutico em casos menos graves. Essa análise preliminar mostrou que, mesmo comparado ao placebo, em pacientes de menor risco, o uso rotineiro do segundo antiplaquetário (no caso, clopidogrel) pode ter algum benefício, porém este deve ser pouco relevante neste contexto. Os estudos TRITON e PLATO não incluíram casos de angina instável sem alteração do ST em nenhuma fase do ensaio clínico. Isso é algo importante a ser levado em consideração no atendimento inicial dos casos de dor torácica sem alteração do ST e de MNM, pois, mesmo considerando que a evidência destes estudos<sup>1-3</sup> seja aplicável também a tais pacientes de menor risco, como regra geral, quanto menor o risco, menor o benefício absoluto, e mais criteriosa deve ser a avaliação individual na indicação do tratamento.

Os desfechos primários avaliados foram semelhantes nos três estudos, assim como os desfechos de segurança. Nesse sentido, a análise crítica destes estudos permite chegar às seguintes conclusões: (1) a DAPT deve ser feita rotineiramente para casos de SCASST, especialmente quando apresentam MNM positivo e/ou alteração do ST no eletrocardiograma; (2) em relação ao desfecho primário (pergunta do estudo) – composto por morte cardiovascular, infarto agudo do miocárdio (IAM) e acidente vascular cerebral (AVC), houve superioridade do clopidogrel em relação ao placebo, com número necessário para tratar (NNT) de 48 e dos dois novos antiplaquetários (prasugrel e ticagrelor) em relação ao clopidogrel (ambos com NNT próximo de 50); (3) o risco de sangramento foi maior com o clopidogrel em relação ao placebo, com número necessário para causar dano (NNH) de 100, enquanto os novos antiplaquetários aumentaram risco de sangramento maior não relacionado à cirurgia (ambos com NNH próximo de 150).

O prasugrel demonstrou superioridade ao clopidogrel em pacientes submetidos à intervenção coronária percutânea (ICP) no estudo TRITON, enquanto no estudo PLATO, o ticagrelor foi testado com os três tipos de tratamento (clínico, ICP e cirúrgico). Não há comparação direta de desfechos clínicos entre prasugrel vs. ticagrelor para avaliarmos se existiria uma melhor opção entre os dois antiplaquetários. Ambos são preferíveis ao clopidogrel, em pacientes submetidos à ICP na SCA. Desfechos secundários e análises de subgrupo dos estudos TRITON e PLATO podem ajudar na decisão de qual seria o melhor medicamento para cada paciente, assim como questões de custo, posologia e efeitos adversos também podem ser úteis na decisão terapêutica.

### Estratégia invasiva precoce e conceito de pré-tratamento

Diversos estudos compararam a estratégia invasiva precoce vs. a conservadora, ou seletivamente invasiva, nos casos de SCASST.<sup>9</sup> Conceitos diferentes dessas estratégias, aliados a diferenças nas terapias adjuvantes utilizadas nestes estudos, justificam, em parte, alguns resultados discrepantes. Porém estudos que utilizaram conceitos contemporâneos, incluindo o tratamento clínico apropriado

(AAS, tienopiridínicos e/ou inibidor da glicoproteína IIb/IIIa) e uso de stents nos pacientes submetidos à ICP mostraram maior benefício ao utilizar a estratégia invasiva precoce (cineangiocoronariografia e revascularização sequencial). Metanálise de 2006,<sup>9</sup> agrupando sete estudos e um total de 8.375 pacientes, mostrou que, em seguimento de 2 anos, houve redução significativa de 25% na mortalidade por todas as causas (4,9% vs. 6,5%;  $p = 0,001$ ) e de 17% para IAM não fatal (7,6% vs. 9,1%;  $p = 0,012$ ) sem aumento de eventos adversos com a estratégia invasiva precoce.

Diante dos benefícios demonstrados pela estratégia invasiva precoce nas SCASST, novos estudos avaliaram os benefícios de estratificação ainda mais precoce. Tais estudos foram agrupados em metanálise recente,<sup>10</sup> totalizando 4.013 pacientes, avaliando a estratificação mais precoce entre 1 e 14 horas em comparação com a estratégia mais tardia entre 20,8 e 86 horas. Não houve diferença entre as duas abordagens quanto aos desfechos de morte e infarto não fatal. No entanto, a estratégia mais precoce se associou a menor risco de isquemia recorrente, menor tempo de hospitalização, e tendência à redução no risco de hemorragias e do composto de morte, IAM e AVC. Embora essa metanálise não tenha estratificado os pacientes de acordo com o risco, o estudo TIMACS<sup>11</sup> (*Timing of Intervention in Acute Coronary Syndrome*) mostrou redução de 35% em morte, infarto e AVC no subgrupo de alto risco submetido à estratificação invasiva nas primeiras 24 horas. Os resultados positivos desses conjunto de estudos, demonstrando a segurança e o potencial benefício da estratificação invasiva nas primeiras 24 horas, modificaram recomendações recentes das diretrizes de sociedades internacionais.<sup>12,13</sup>

### Momento da utilização do segundo antiplaquetário

Os três principais ensaios clínicos que avaliaram a eficácia dos três antiplaquetários orais aprovados para uso em associação ao AAS (clopidogrel, prasugrel ou ticagrelor) iniciaram o segundo antiplaquetário de maneira diferente. No CURE<sup>1</sup> e no PLATO,<sup>3</sup> a recomendação foi para utilizar o segundo antiplaquetário no momento da inclusão, o qual ocorreu numa mediana de 14 horas do início da dor no CURE e 11 horas no PLATO (mediana de 5 horas após hospitalização no PLATO). No estudo TRITON,<sup>2</sup> o segundo antiplaquetário foi administrado na sala de hemodinâmica, assim como no estudo CHAMPION PHOENIX (*Cangrelor versus standard therapy to achieve optimal Management of Platelet Inhibition PHOENIX trial*)<sup>14</sup> – no caso, com a utilização do antiplaquetário endovenoso cangrelor que ainda não é aprovado no Brasil. Ressalta-se que essa abordagem sem pré-tratamento é bastante utilizada na prática clínica em vários serviços.<sup>15</sup> Os estudos citados acima<sup>1-3,14</sup> não testaram a hipótese do pré-tratamento e sim avaliaram o benefício ou não do segundo antiplaquetário, em relação ao placebo, no estudo CURE, e compararam novos agentes antiplaquetários em relação ao clopidogrel, nos estudos PLATO e TRITON. Outro aspecto importante é que, no estudo CURE, apenas 43% dos pacientes foram para angiografia, 21% foram submetidos à ICP e o procedimento foi realizado numa mediana de 10 dias após o evento agudo, sendo que mais de um terço dos procedimentos foi realizado após alta hospitalar. Isso se deve ao fato de que o estudo CURE incluiu primariamente centros que não faziam estratificação invasiva. Dessa forma, a abordagem feita neste

estudo não se aplica adequadamente ao conceito atual de pré-tratamento nas SCASST,<sup>7</sup> que inclui estratégia atual invasiva precoce, em especial naqueles casos de maior risco.

O conceito de pré-tratamento em SCASST deve ser aplicado ao tratamento realizado antes da angiografia coronária em pacientes submetidos à abordagem invasiva precoce. Esta discussão sobre pré-tratamento não se aplica a casos em que se opta por manejo inicialmente conservador, já que, habitualmente, não há definição sobre a realização de cineangiogramia, ou esta será tardia.

As principais razões a favor e contra o pré-tratamento evidenciadas no Quadro 1, serão pormenorizadas a seguir.

### Plausibilidade biológica

Este é um dos argumentos mais usados para justificar a necessidade de administrar rapidamente o segundo antiplaquetário, antes mesmo de avaliar a anatomia coronária, pois, considerando que a SCASST decorre da formação de um trombo rico em plaquetas, e que o esquema antiplaquetário duplo apresenta benefício clínico, espera-se que quanto antes o segundo antiplaquetário for administrado, melhor para o paciente. Além de plausível, essa conduta traz conforto para o médico, pois se tem a percepção de ter atuado precocemente, evitando complicações relacionadas ao evento trombótico agudo. Porém, no caso do pré-tratamento, há também racional para riscos associados ao seu uso de maneira rotineira, pois o mesmo efeito antiplaquetário potencialmente protetor poderia causar dano pelo aumento dos riscos de complicações hemorrágicas, especialmente com os antiplaquetários mais potentes, num cenário de associação de antitrombóticos e procedimentos invasivos. Além do risco potencial, cerca de 10% dos pacientes com SCA sem supradesnivelamento não teriam provavelmente grande benefício da dupla antiagregação *upfront*, pois esses pacientes não apresentam doença obstrutiva na angiografia segundo dados do registro CRUSADE (*Can Rapid Risk*

*Stratification of Unstable. Angina Patients Suppress Adverse Outcomes with Early. Implementation of the ACC/AHA Guidelines*) – em mulheres, esse porcentual chega a 15%.<sup>16</sup>

Finalmente, além de um impasse teórico sobre o benefício líquido (isquemia vs. sangramento), deve-se levar em consideração de que a literatura científica apresenta inúmeros exemplos de condutas intuitivas baseadas em plausibilidade biológica que não apresentam benefício clínico e, eventualmente, podem ser danosas quando testadas na prática com rigor metodológico.<sup>17</sup> Dessa forma, apesar da hipótese mais forte ser para benefício líquido do pré-tratamento, há necessidade de se testar cientificamente seu efeito clínico e avaliar se uma antiagregação mais potente antes de um cateterismo precoce proporciona redução de isquemia com boa segurança.

### Risco cirúrgico

O potencial malefício do pré-tratamento é mais compreensível nos casos submetidos a tratamento cirúrgico, especialmente com menos de 1 semana da suspensão do inibidor de P2Y12. No estudo CURE, 16,5% dos pacientes foram submetidos a cirurgia de revascularização miocárdica (CRM); a mediana de tempo até a CRM foi de 26 dias, sendo 12 dias naqueles que permaneceram hospitalizados.<sup>18</sup> Um argumento favorável ao pré-tratamento é que, mesmo na análise específica destes pacientes cirúrgicos, a taxa do desfecho combinado de morte cardiovascular, IAM e AVC foi numericamente menor entre os pacientes que receberam clopidogrel na randomização embora não tenha atingido significância estatística neste subgrupo (Risco Relativo – RR: 0,82; Intervalo de Confiança de 95% – IC95% 0,58-1,16). Além disso, a comparação do desfecho sangramento maior também foi consistente com o estudo principal, indicando maior risco hemorrágico nos pacientes pré-tratados com clopidogrel em relação ao placebo, mas não atingiu diferença estatisticamente significante (RR: 1,27; IC95% 0,96-1,69;  $p = 0.095$ ). Embora outras observações *post-hoc* de ensaios clínicos não tenham demonstrado aumento da taxa de sangramento maior,<sup>19</sup> estudos observacionais mostraram aumento significativo de transfusão e reoperação nos casos que receberam clopidogrel dentro de 5 dias antes da CRM,

### Quadro 1 – Principais argumentos a favor e contra o pré-tratamento na SCASST

A favor do pré-tratamento	Contra o pré-tratamento
Plausibilidade biológica para redução de eventos isquêmicos	Plausibilidade biológica para aumento do risco hemorrágico
Os benefícios da dupla antiagregação plaquetária foram consistentes em todos os tipos de tratamento, inclusive no grupo cirúrgico; cirurgia de revascularização miocárdica na primeira semana representa a minoria dos pacientes com SCASST	Estudos principais de DAPT na SCA não foram delineados para avaliar pré-tratamento. Há aumento do risco de sangramento cirúrgico nos primeiros dias após o uso
Metanálise comprova redução de eventos isquêmicos não fatais	Estudos que demonstraram redução de eventos isquêmicos não fatais utilizaram estratégia seletivamente invasiva e tal benefício não foi reproduzido em estudos semelhantes com cateterismo precoce
Não há efeito de classe e o prasugrel tem particularidades diferentes do ticagrelor	Único estudo que testou pré-tratamento de maneira adequada (ACCOAST) falhou em comprovar benefício dessa hipótese e demonstrou risco nesta estratégia
Estudo CURE mostrou benefício já nas primeiras 24 horas	Evidências sugerem que realização de cateterismo precoce poderia "anular" o benefício do pré-tratamento

SCASST: síndrome coronariana aguda sem supradesnivelamento do ST; DAPT: dupla terapia antiplaquetária; SCA: síndrome coronariana aguda.

## Artigo de Revisão

o que foi corroborado por revisão sistemática da literatura e metanálise de dados observacionais que mostraram aumento de 30% na mortalidade.<sup>20</sup>

Por outro lado, apenas 10 a 20% dos casos de SCASST são tratados com revascularização cirúrgica<sup>21</sup> e muitos desses pacientes após 5 dias. Dessa forma, a maioria dos casos de SCASST não será submetida à CRM, especialmente nos primeiros 5 dias, e o benefício potencial em um grupo maior de pacientes leva a uma aceitação intuitiva de que o risco do pré-tratamento não superaria seu eventual benefício. Porém tanto os benefícios quanto os riscos não estão definidos num cenário de estratificação precoce e precisariam ser testados adequadamente para definir qual o melhor momento para a DAPT.

### Estudos que testaram hipótese de pré-tratamento

A tabela 1 faz um resumo dos principais estudos que avaliaram a hipótese do pré-tratamento na SCASST. Além destes dados, cabe destacar aspectos adicionais de alguns estudos.

### PCI-CURE

O estudo PCI-CURE<sup>22</sup> analisou os casos submetidos à ICP no estudo CURE (21% da amostra original). Após a ICP, mais de 80% dos pacientes de ambos os grupos receberam tienopiridínicos de maneira não cega por 4 semanas e, depois, voltaram à medicação do estudo por uma média de 8 meses. Houve benefício do uso prévio de

**Tabela 1 - Principais características dos ensaios clínicos que avaliaram o uso de pré-tratamento com tienopiridínicos em pacientes com síndrome coronariana aguda sem supradesnivalmento do ST (SCASST)**

Estudo	Tipo de estudo	SCASST n (%)	Pacientes submetidos a ICP n (%)	Pré-tratamento	Dose de ataque no grupo sem pré-tratamento	Desfecho principal do estudo (combinado)	Desfecho de segurança	NNT/NNH
<b>Clopidogrel</b>								
CREDO	Ensaio clínico randomizado	1.407/2.116 (66,5)	1.820/2.116 (86,0)	300 mg dose de ataque 3-24 horas pré-ICP (média de 9,8 horas)	Sem dose de ataque, recebem 28 dias de clopidogrel 75 mg	Morte, IAM, RUVA (análise por protocolo)	Sangramento TIMI maior e menor	*/*
CURE	Ensaio clínico randomizado	12.562/12.562 (100)	2.663/12.562 (21,2)	300 mg dose de ataque (mediana de 10 dias pré-ICP) depois 75 mg por 3-12 meses	Sem dose de ataque e, se ICP, recebiam 28 dias de clopidogrel 75mg	Morte CV, IAM, AVC	Sangramento maior CURE	48/100
PCI-CURE	Subgrupo de ensaio clínico randomizado	2.658/2.658 (100)	2.658/2.658 (100)	300 mg dose de ataque (mediana de 10 dias pré-ICP) depois 75 mg por 3-12 meses	Sem dose de ataque e recebiam 28 dias de clopidogrel 75 mg	Morte CV, IAM, RUVA	Sangramento maior CURE	53/*
ACUITY	Subgrupo de ensaio clínico randomizado	7.523/7.523 (100)	4.243/7.523 (56,4)	Subgrupo ≥ 300 mg dose de ataque	Subgrupo ≥ 300 mg dose de ataque pós-ICP < 2 horas	Morte CV, IAM, RUVA	Sangramento maior ACUITY	*/*
ACUITY-PCI	Análise pré-especificada não randomizada de subgrupo de ensaio clínico	5.039/5.039 (100)	5.039/5.039 (100)	Subgrupo ≥ 300 mg dose de ataque	Subgrupo ≥ 300 mg dose de ataque pós-ICP < 2 horas	Morte CV, IAM, RUVA	Sangramento maior ACUITY	*/*
<b>Prasugrel</b>								
ACCOAST	Ensaio clínico randomizado	4.033/4.033 (100)	2.770/4.033 (68,7)	Prasugrel 30 mg 2-48 horas pré-angiografia (mediana 4,4 horas) e depois 30 mg antes da ICP	Prasugrel 60 mg logo antes da ICP (após angiografia)	Morte CV, IAM, RUVA, AVC, Uso de inibidor de glicoproteína IIb/IIIa	Sangramento TIMI maior e menor	*/83

\* Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos com ou sem pré-tratamento para definição de NNT ou NNH. NNT/NNH: número necessário para tratar/ número necessário para causar dano; ICP: intervenção coronária percutânea; IAM: infarto agudo do miocárdio; RUVA: revascularização urgente do vaso alvo; TIMI: Thrombolysis In Myocardial Infarction; morte CV: morte cardiovascular; AVC: acidente vascular cerebral.

clopidogrel (mediana de 10 dias) antes da ICP comparado ao placebo, com redução do desfecho combinado de morte cardiovascular, IAM ou revascularização de urgência aos 30 dias da ICP (4,5% vs. 6,4%;  $p = 0,03$ ). Não houve redução de mortalidade cardiovascular isolada, mas houve redução do desfecho composto de morte cardiovascular e IAM nos primeiros 30 dias, porém o benefício não atingiu significância nos desfechos medidos em 48 horas e 7 dias.

### CREDO

Este estudo<sup>23</sup> foi delineado para avaliar especificamente o pré-tratamento com clopidogrel. Incluiu mais da metade da amostra de pacientes com angina instável e a dose de ataque do clopidogrel foi feita 3 a 24 horas antes da ICP (média de 9,8 horas). Não houve redução significativa de eventos isquêmicos (morte, IAM e revascularização urgente) aos 28 dias com o pré-tratamento (6,8% vs. 8,3%;  $p = 0,23$ ), e houve tendência ao aumento de sangramento maior (8,8% vs. 6,7%;  $p = 0,07$ ).

Tendo em vista os dois trabalhos citados, o principal estudo que demonstrou benefício do tratamento com clopidogrel pré-cateterismo na SCASST foi a análise do PCI-CURE. Porém, ao considerarmos a baixa indicação de angiografia e ICP, provavelmente seus resultados não se apliquem adequadamente ao conceito de pré-tratamento atual, uma vez que este esquema terapêutico teria como base a realização rotineira de cineangiogramia precoce. Estudos para responder essa pergunta com metodologia adequada (prospectivos e randomizados), como o CREDO, não comprovaram benefício do pré-tratamento com clopidogrel. Apesar de alguns estudos isolados não terem demonstrado benefício do pré-tratamento com clopidogrel na SCASST, a junção destes estudos, selecionados por meio de revisão sistemática e avaliados conjuntamente por meio de metanálises, aumentaria o poder para essa avaliação e minimizaria a probabilidade de um eventual erro tipo beta.

### Metanálises

Em 2012, uma metanálise<sup>24</sup> que incluiu desde trabalhos observacionais a ensaios clínicos mostrou que a dupla antiagregação com clopidogrel e AAS antes da realização de uma eventual angioplastia não reduz mortalidade, mas apresentou menor risco para eventos cardiovasculares maiores. Além de estudos com diferentes metodologias, essa metanálise incluiu avaliações em diversos cenários clínicos (doença coronária estável, SCASST e SCACST) e com diferentes momentos da avaliação angiográfica. O resultado da análise principal, que incluiu apenas ensaios clínicos, mostrou que o pré-tratamento com clopidogrel não se associou a menor mortalidade (1,54% vs. 1,97%;  $p = 0,17$ ), mas foi relacionado a menor risco de eventos cardiovasculares (9,83% vs. 12,35%;  $p = 0,001$ ). Essa mesma análise não mostrou associação significativa do pré-tratamento com maiores taxas de sangramento maior (3,57% vs. 3,08%;  $p = 0,18$ ). Houve heterogeneidade dos resultados, de acordo com a apresentação clínica: nos pacientes com doença coronária estável, não foi identificada redução de eventos isquêmicos e houve

tendência a maior sangramento; no caso das SCASST, houve menores taxas de eventos cardiovasculares (13,91% vs. 17,19%;  $p = 0,002$ ) e uma tendência a maior risco de sangramento (*Odds Ratio* – OR: 1,28;  $p = 0,07$ ).

Em 2013, foi realizada nova revisão sistemática e metanálise apenas em pacientes submetidos à ICP,<sup>25</sup> os quais representam o grupo com maior plausibilidade de benefício da DAPT pré-cateterismo. O resultado foi ausência de benefício clínico e potencial risco de sangramento no grupo pré-tratamento.

Em 2014, foi publicada uma revisão sistemática com metanálise específica sobre pré-tratamento na SCASST.<sup>26</sup> Esse estudo incluiu 32.383 pacientes, sendo 18.711 oriundos de ensaios randomizados controlados e 55% dos pacientes foram submetidos à ICP. Apenas estudos com tienopiridínicos foram incluídos, pois não havia estudos de avaliação de pré-tratamento com outros antiagregantes plaquetários na SCASST. Não foi identificada diferença de mortalidade com o pré-tratamento, mas houve aumento significativo de 30 a 45% de sangramento maior no grupo submetido ao pré-tratamento. Estes resultados foram consistentes tanto na avaliação global, quanto para o subgrupo de ICP, permanecendo diferença significativa na análise específica com ensaios clínicos controlados. Houve menor taxa de eventos cardiovasculares no grupo pré-tratamento, sendo tal achado determinado por estudos como o CURE, mas, de maneira surpreendente, não houve diferença significativa de eventos cardiovasculares no grupo de pacientes submetidos à ICP (situação em que se esperaria o maior benefício do pré-tratamento). A figura 1 representa o gráfico Forest-Plot apenas com ensaios clínicos controlados incluídos nesta metanálise. Os autores concluíram que a estratégia de pré-tratamento de rotina na SCASST não apresentaria apoio neste estudo, tendo em vista a ausência de um balanço risco vs. benefício favorável – especialmente pela ausência de benefício na redução de eventos cardiovasculares em estudos contemporâneos.

### Estudo ACCOAST e o efeito de classe

Como já explicitado, a maior parte das evidências do pré-tratamento com clopidogrel na SCASST é originária de estudos com práticas diferentes da estratégia invasiva precoce atualmente recomendada. O único ensaio clínico randomizado cego que testou a hipótese do pré-tratamento utilizando estratificação invasiva precoce foi o ACCOAST (*A comparison of Prasugrel at the Time of Percutaneous Coronary Intervention or as Pre-treatment At the Time of Diagnosis in Patients with Non-ST-Elevation Myocardial Infarction*),<sup>27</sup> o qual utilizou o prasugrel como segundo antiplaquetário. Este estudo incluiu 4.033 pacientes com IAM sem elevação do ST, os quais foram randomizados, de maneira duplo-cega, para 30 mg de prasugrel ou placebo antes da cineangiogramia. Após realização da angiografia, 69% dos casos foram submetidos à ICP e receberam dose de 30 ou 60 mg de prasugrel respectivamente. Não houve diferença entre os grupos no desfecho primário do estudo composto por morte cardiovascular, IAM, AVC, ou revascularização de

# Artigo de Revisão

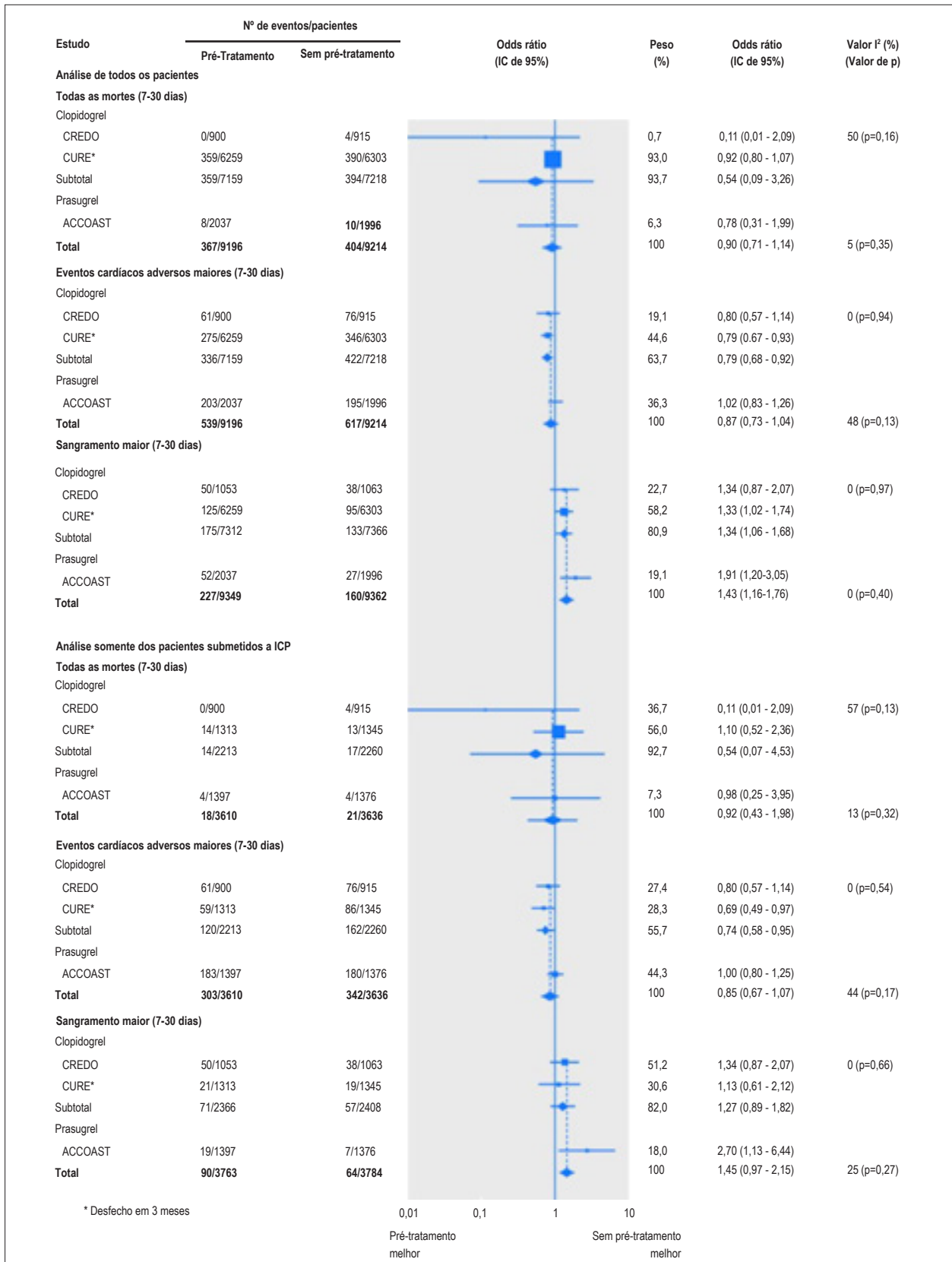


Figura 1 - Gráfico Forest-Plot dos ensaios clínicos incluídos na metanálise sobre pré-tratamento com tienopirídínicos na síndrome coronariana aguda sem supradesnívelamento do ST.<sup>26</sup>

urgência e uso de inibidor da glicoproteína IIb/IIIa em 7 dias (*Hazard Ratio* – HR: 1,02;  $p = 0,81$ ), tampouco aos 30 dias. Por outro lado, houve praticamente o dobro de eventos hemorrágicos graves em 7 e 30 dias no grupo pré-tratamento ( $p < 0,01$ ). O estudo foi interrompido precocemente pelas complicações hemorrágicas e pela ausência de benefício clínico. A análise de subgrupos mostrou que tanto o resultado de ausência de eficácia, como o de menor segurança do pré-tratamento foram consistentes em todas as subanálises realizadas. No grupo tratado por ICP, houve aumento em três vezes nos sangramento maior TIMI e em seis vezes no sangramento com risco de morte não relacionado à CRM.<sup>27,28</sup>

Este estudo fez com que o melhor momento do segundo antiplaquetário voltasse a ser questionado na prática contemporânea de estratificação invasiva precoce, especialmente com o uso dos novos antiplaquetários, tendo modificado diretrizes recentes.<sup>12,13</sup> Considerando que muitos centros realizam a angiografia rotineiramente de maneira precoce, e que os novos antiplaquetários apresentam elevada potência terapêutica e início de ação muito rápido, um eventual benefício de fazer o procedimento já com ação antiplaquetária se tornaria, provavelmente, menos relevante. O racional de que a plausibilidade de uma maior ação antiplaquetária na ocasião do procedimento seria suficiente para minimizar eventos isquêmicos também foi questionado neste estudo, já que a análise farmacodinâmica do ACCOAST mostrou menor agregação plaquetária na ocasião do procedimento no grupo pré-tratamento, em comparação com o grupo placebo. Dessa forma, apesar do pré-tratamento ter apresentado maior ação antiplaquetária na ocasião do procedimento, isto não foi suficiente para reduzir desfechos clínicos relacionados à isquemia miocárdica no grupo pré-tratamento, embora tenha aumentado complicações hemorrágicas. Após 2 horas da segunda dose de ataque, a ação antiplaquetária foi similar nos dois grupos. Além disso, análise específica de pacientes submetidos à ICP no estudo ACCOAST mostrou que, apesar da presença de trombo na angiografia ter sido preditor independente de uma taxa três vezes maior de eventos quando comparado aos casos sem trombo, não houve diferença da presença de trombo no grupo com e sem o pré-tratamento. Finalmente, não houve redução de trombose de stent pós-ICP, e a incidência deste evento foi idêntica em ambas as estratégias de tratamento.<sup>28</sup>

Um argumento para o uso do pré-tratamento mesmo após o estudo ACCOAST é de que não há efeito de classe dentre os antiplaquetários. O ticagrelor, diferentemente dos tienopiridínicos, não necessita ativação metabólica e atua na via do ADP por inibição reversível do receptor P2Y12.<sup>29</sup> Além disso, há efeitos via adenosina que poderiam explicar outras diferenças entre as classes de antiplaquetários.<sup>30</sup> Até o momento, não há ensaio clínico randomizado que tenha avaliado o uso de ticagrelor antes vs. o uso após conhecer a anatomia coronária na SCASST. O estudo ATLANTIC<sup>31</sup> avaliou a introdução precoce do ticagrelor na SCACST, tendo comparado dose de ataque de ticagrelor na ambulância vs. uso no laboratório de cateterismo. Apesar de a SCACST ser o cenário com maior potencial para benefício do pré-tratamento,<sup>24</sup> o estudo ATLANTIC não demonstrou benefício do pré-tratamento nos desfechos co-primários.

Embora os resultados dos desfechos principais do ATLANTIC possam reforçar as dúvidas quanto ao real benefício do pré-tratamento, o ticagrelor foi seguro, quanto a eventos hemorrágicos, nesse cenário de angioplastia primária no IAMCST, e sugeriu potencial benefício com respeito às menores taxas de trombose de stent (desfecho secundário), o que, de maneira geral, mantém a prática de DAPT precoce no IAMCST e não modifica a questão do pré-tratamento na SCASST.

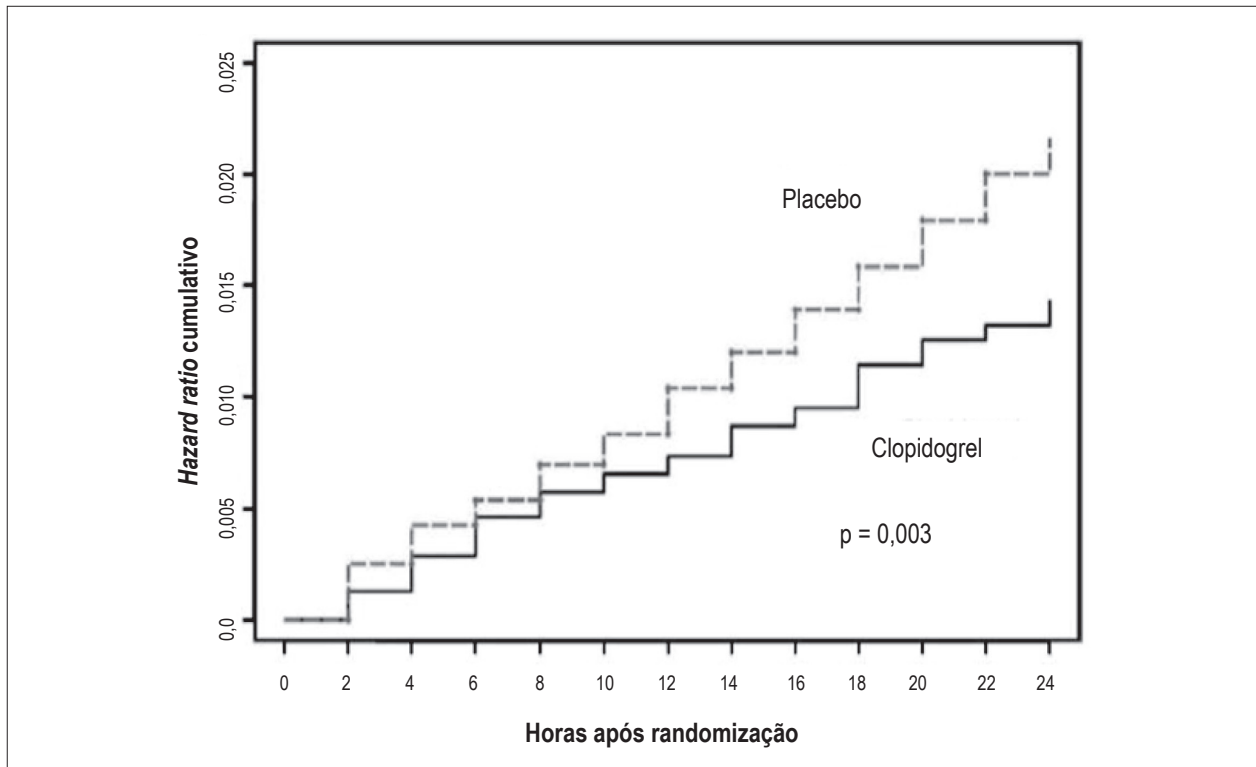
### Pré-tratamento e tempo para realização da cinecoronariografia

No estudo ACCOAST, a mediana do tempo entre a dose de ataque do prasugrel e a realização da angiografia foi de 4,3 horas, o que, apesar de ser bastante rápido, é ainda mais tardio do que em outros estudos recentes.<sup>3,32,33</sup> Ao se fazer um paralelo com a prática clínica, o tempo desde o diagnóstico seria maior, já que, na mediana de tempo destes estudos, não estão representados os tempos da avaliação diagnóstica, a aplicação do termo de consentimento e a randomização, os quais ocorrem antes da administração da dose de ataque do ensaio clínico. De qualquer forma, não houve benefício em redução de eventos isquêmicos do pré-tratamento também nos pacientes que foram submetidos à ICP acima da mediana do estudo ACCOAST, o qual colocou 48 horas como tempo máximo para a estratificação. Como os ensaios clínicos podem não refletir o mundo real, qualquer terapia eficaz deve ser submetida também a uma avaliação de sua aplicação na prática clínica. Nesse sentido, o registro recente de SCA, chamado TRANSLATE-ACS (*Treatment with ADP receptor iNhibitorS: Longitudinal Assessment of Treatment Patterns and Events after Acute Coronary Syndrome*),<sup>15</sup> que avaliou práticas atuais da terapia adjunta, evidenciou que, tanto com o clopidogrel como com o prasugrel, o pré-tratamento se associou a um risco similar de eventos cardiovasculares maiores intra-hospitalares em comparação ao tratamento após o conhecimento da anatomia. No entanto, neste registro,<sup>15</sup> também não foram evidenciadas diferenças quanto às taxas de sangramento entre pré-tratamento ou não.

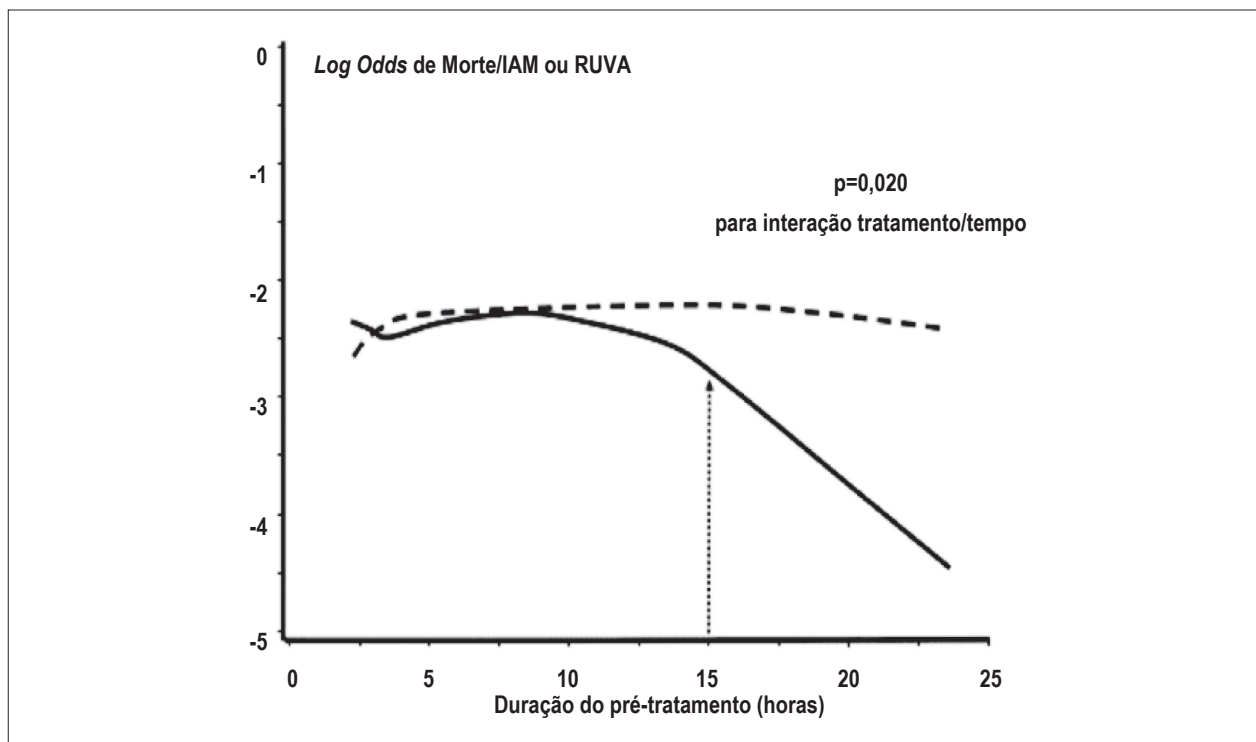
Diante destes questionamentos, alguns dados indiretos podem ser interessantes na definição do prazo máximo tolerável, sem que seja administrado o pré-tratamento. A análise temporal do estudo CURE<sup>1</sup> demonstrou redução de desfecho composto de morte cardiovascular, AVC, IAM nos primeiros 30 dias, e destes três desfechos associados a isquemia importante já nas primeiras 24 horas, como demonstrado na figura 2. Além disso, subanálise pré-especificada do CREDO<sup>23,34</sup> sugeriu que, talvez, a dose de ataque de clopidogrel 6 horas ou mais antes da ICP possa ser benéfica (redução de RR de 38,6%;  $p = 0,051$ ), embora o tempo que foi identificado neste estudo como ponto de referência para diferença nos resultados do pré-tratamento foi de 15 horas (Figura 3).<sup>34</sup>

A hipótese de benefício no grupo de pré-tratamento num tempo > 6 horas sugerido por subanálise do CREDO foi avaliada em dois ensaios clínicos com metodologia adequada, porém estes estudos não incluíram pacientes com SCA. Os estudos PR AGUE-8<sup>35</sup> (*Clopidogrel Only Before Percutaneous Coronary Intervention or Before Every*

## Artigo de Revisão



**Figura 2** - Curvas de eventos (desfecho composto de morte cardiovascular, acidente vascular cerebral, infarto agudo do miocárdio e isquemia importante) nos grupos clopidogrel vs. placebo durante as primeiras 24 horas no estudo CURE (The Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events). Risco relativo de 0,66;  $p < 0,01$ .<sup>1</sup>



**Figura 3** - Análise do benefício (morte, infarto ou revascularização urgente do vaso alvo) do pré-tratamento, de acordo com o tempo até o cateterismo no estudo CREDO (Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation).<sup>23,34</sup> Linha pontilhada é o grupo placebo (sem pré-tratamento). Nota-se uma redução significativa de eventos a partir de 15 horas do pré-tratamento com clopidogrel. IAM: infarto agudo do miocárdio; RUVA: revascularização urgente do vaso alvo.



Coronarography?) e ARMYDA-5 (*Antiplatelet therapy for Reduction of MYocardial Damage during Angioplasty*)<sup>36</sup> avaliaram pacientes com doença estável, sendo utilizada ataque de clopidogrel 600 mg > 6 horas antes da ICP, e não houve redução de eventos isquêmicos em ambos os estudos sendo associado a um excesso de sangramento no estudo PRAGUE-8.

### Recomendações de diretrizes

A tabela 2 resume as mudanças nas recomendações sobre o pré-tratamento nas últimas diretrizes das principais sociedades de cardiologia mundiais.<sup>12,13,37-44</sup>

### Conclusões

Tendo em vista as evidências atualmente disponíveis, o pré-tratamento com dupla antiagregação plaquetária, apesar de biologicamente atraente e intuitivo, permanece sem comprovação definitiva em estudos prospectivos randomizados e ainda gera opiniões divergentes na comunidade médica.<sup>7,8</sup> Serviços que não realizam estratificação invasiva precoce nos casos de síndrome coronariana aguda sem supradesnívelmaneto do ST devem aplicar as evidências do estudo PCI-CURE e utilizar precocemente o inibidor de P2Y12. Porém, nos serviços que realizam estratificação invasiva precoce, as evidências e as recomendações das diretrizes atualmente nos deixam as duas opções (pré-tratar ou não) como aceitáveis, de acordo com a escolha do segundo antiplaquetário a ser utilizado (atuais diretrizes não recomendam o pré-tratamento quando o segundo antiplaquetário escolhido for o prasugrel).

Novos estudos podem esclarecer algumas lacunas ainda remanescentes como pré-tratamento com ticagrelor na síndrome coronariana aguda sem supradesnívelmaneto do ST (semelhante ao que foi feito com o prasugrel no estudo ACCOAST); tempo máximo tolerável que se pode esperar para realização da angiografia, ao se optar pela estratégia de não pré-tratar; e possíveis subgrupos cujo balanço risco vs. benefício seja favorável para o pré-tratamento (talvez possa haver benefício em pacientes com baixo risco de sangramento, segundo escores validados, e que apresentam alta probabilidade de doença obstrutiva pré-angiografia).

### Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Barros e Silva PGM; Obtenção de dados: Barros e Silva PGM, Ribeiro HB, Silva EER; Análise e interpretação dos dados e Redação do manuscrito: Barros e Silva PGM, Ribeiro HB; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Baruzzi ACA, Silva EER.

### Potencial conflito de interesse

Dr. Exedito Eustáquio Ribeiro da Silva é palestrante da Daiichi Sankyo. Os demais autores não têm conflitos de interesse a declarar.

### Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

### Vinculação acadêmica

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

**Tabela 2 - Resumo das mudanças nas recomendações das diretrizes ao longo do tempo**

Sociedade de cardiologia	Ano da diretriz	Recomendação sobre pré-tratamento
American Cardiology of Cardiology/ American Heart Association	2007 <sup>38</sup>	Recomendação de fazer o pré-tratamento, embora apresente também a seguinte frase: "Iniciação do clopidogrel pode ser postergada até haver definição sobre revascularização"
	2012 <sup>41</sup>	Diagnóstico definido de SCASST de risco médio e alto deve receber dupla antiagregação na apresentação (pré-cateterismo)
	2014 <sup>12</sup>	Não faz recomendação clara para DAPT antes de conhecer anatomia e recomenda ataque de inibidor P2Y12 antes, naqueles que serão submetidos à ICP com stent
	2007 <sup>39</sup>	"Postergar o clopidogrel para usar após a angiografia não pode ser recomendado"
	2010 <sup>40</sup>	
European Society of Cardiology	2011 <sup>43</sup>	Uso de um inibidor de P2Y12 o mais breve possível"
	2014 <sup>44</sup>	Pré-tratamento com prasugrel em pacientes cuja anatomia coronária não é conhecida é classe III, Nível de Evidência B*
	2015 <sup>13</sup>	Há uma seção específica para discutir o momento de administrar o inibidor P2Y12, na qual se expõe que se trata de um tema controverso e que, por não existir uma investigação adequada com clopidogrel e ticagrelor, a diretriz não formulou nenhuma recomendação a favor ou contra pré-tratamento na estratégia invasiva precoce, exceto para prasugrel, que não se deve fazer pré-tratamento. Se manejo conservador, deve-se iniciar inibidor P2Y12 (preferencialmente ticagrelor) assim que o diagnóstico for confirmado
Sociedade Brasileira de Cardiologia	2013 <sup>37</sup>	Em ambas não há recomendação formal específica sobre o momento do segundo antiplaquetário, mas indica usar prasugrel só após conhecer anatomia coronária
	2014 <sup>42</sup>	

\* Quanto ao clopidogrel e ticagrelor na SCASST, esta diretriz não faz recomendações específicas, mas discute as evidências relacionadas. Reforça também que o pré-tratamento ainda não foi testado com o ticagrelor. SCASST: síndrome coronariana aguda sem supradesnívelamento do ST; DAPT: dupla terapia antiplaquetária; ICP: intervenção coronária percutânea.

### Referências

1. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni C, Fox KK; CURE Study Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med.* 2001;7(7):494-502.
2. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, et al. Prasugrel vs clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2007;357(20):2001-15.
3. 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.
4. Rao RV, Goodman SC, Yan RT, Spencer FA, Fox KA, De Young JP, et al; Canadian Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE/GRACE(2)) Investigators. Temporal trends and patterns of early clopidogrel use across the spectrum of acute coronary syndromes. *Am Heart J.* 2009;157(4):642-50.
5. Nicolau JC, Franken M, Lotufo PA, Carvalho AC, Marin-Neto JA, Lima FG, et al. Use of demonstrably effective therapies in the treatment of acute coronary syndromes: comparison between different Brazilian regions. Analysis of the Brazilian Registry on Acute Coronary Syndromes (BRACE). *Arq Bras Cardiol.* 2012;98(4):282-9.
6. Keaney JF. P2Y12 inhibition in patients with NSTEMI--can later be better? *N Engl J Med.* 2013;369(11):1056-7.
7. Collet JP, Silvain J, Bellemain-Appaix A, Montalescot G. Pretreatment with P2Y12 inhibitors in non-ST-Segment-elevation acute coronary syndrome: an outdated and harmful strategy. *Circulation.* 2014;130(21):1904-14.
8. Valgimigli M. Pretreatment with P2Y12 inhibitors in non-ST-segment-elevation acute coronary syndrome is clinically justified. *Circulation.* 2014;130(21):1891-903.
9. Bavry A, Kumbhani DJ, Rassi AN, Bhatt DL, Askari AT. Benefit of early invasive therapy in acute coronary syndromes: a meta-analysis of contemporary randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48(7):1319-25.
10. Katritsis DG, Siontis GC, Kastrati A, Van T Hof AW, Neumann FJ, Siontis KC, et al. Optimal timing of coronary angiography and potential intervention in non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2011;32(1):32-40.
11. Mehta SR, Granger CB, Boden WE, Steg PG, Bassand JP, Faxon DP, et al. Early versus delayed invasive intervention in acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2009;360(21):2165-75.
12. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, Casey DE Jr, Ganiatis TG, Holmes DR Jr, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the management of patients with non ST-elevation acute coronary syndromes: a report of the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 2014;130(25):e344-426. Erratum in: *Circulation.* 2014;130(25):e433-4.
13. Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Vahimigli M, Andreotti F, et al. 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.* 2015 Aug 29. [Epub ahead of print].
14. Bhatt DL, Stone GW, Mahaffey KW, Gibson CM, Steg PG, Hamm CW, et al; CHAMPION PHOENIX Investigators. Effect of platelet inhibition with cangrelor during PCI on ischemic events. *N Engl J Med.* 2013;368(14):1303-13.
15. Effron MB, Wang T, Fonarow G, Henry T. Efficacy and safety of pretreatment among contemporary acute myocardial infarction patients treated with percutaneous coronary intervention: Insights from the TRANSLATE-ACS STUDY. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(12 Suppl):A101.
16. Gehrie ER, Reynolds HR, Chen AY, Neelon BH, Roe MT, Gibler WB, et al. Characterization and outcomes of women and men with non-ST-segment elevation myocardial infarction and non obstructive coronary artery disease: results from the Can Rapid Risk Stratification of Unstable Angina Patients Suppress Adverse Outcomes with Early Implementation of the ACC/AHA Guidelines (CRUSADE) quality improvement initiative. *Am Heart J.* 2009;158(4):688-94.
17. Echt DS, Liebson PR, Mitchell Lb, Peters RW, Obias-Manno D, Barker AH, et al. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo — The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. *N Engl J Med.* 1991;324(12):781-8.
18. Fox KA, Mehta SR, Peters R, Zhao F, Lakkis N, Gersh BJ, et al. Benefits and risks of the combination of clopidogrel and aspirin in patients undergoing surgical revascularization for non-ST-elevation acute coronary syndrome: the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent ischemic Events (CURE) Trial. *Circulation.* 2004;110(10):1202-8.
19. Ebrahimi R, Dyke C, Mehran R, Manoukian SV, Feit F, Cox DA, et al. Outcomes following pre-operative clopidogrel administration in patients with acute coronary syndromes undergoing coronary artery bypass surgery: the ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy) Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(21):1965-72.
20. Biancari F, Airaksinen KE, Lip GY. Benefits and risks of using clopidogrel before coronary artery bypass surgery: systematic review and meta-analysis of randomized trials and observational studies. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2012;143(3):665-75.
21. Roe MT, White JA, Kaul P, Tricci P, Lokchynygina Y, Miller CD, et al. Regional patterns of the use of a medical management strategy for patients with non-st segment elevation acute coronary syndromes. Insights from the EARLY ACS Trial. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2012;5(2):205-13.
22. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, Bertrand ME, Lewis BS, Natarayan MK, et al. 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.
23. Steinhilb SR, Berger S, Mann JT 3rd, Fry ET, De Lago A, Wilmer C, et al; Credo Investigators. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention. *JAMA.* 2002;288(19):2411-8. Erratum in: *JAMA.* 2003;289(8):987.
24. Bellemain-Appaix A, O'Connor SA, Montalescot G, Selvain J, Beygui F, Barthelemy O, et al. Association of clopidogrel pretreatment with mortality, cardiovascular events, and major bleeding among patients undergoing percutaneous coronary intervention. *JAMA.* 2012;308(23):2507-17.
25. Bellemain-Appaix A, O'Connor SA, Silvain J, Cucherat M, Beygui F, Barthelemy O, et al. Clopidogrel pretreatment effect according to the clinical presentation in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a meta-analysis. *Eur Heart J.* 2013;34(Suppl1):881.
26. Bellemain-Appaix A, Kerneis M, O'Connor SA, Cucherat M, Beygui F, Barthelemy O, et al; ACTION Study Group. Reappraisal of thienopyridine pretreatment in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2014;340:g6269.
27. Montalescot G, Bolognese L, Dudek D, Goldstein P, Hamm C, Tanguay JF, et al. Pretreatment with prasugrel in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2013;369(11):999-1010.
28. Montalescot G, Collet JP, Ecollan P, Bolognese L, Ten Berg J, Dudek D, et al. Effect of prasugrel pretreatment strategy in patients undergoing percutaneous coronary intervention for NSTEMI: The ACCOAST-PCI Study. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64(24):2563-71.
29. Bernlochner I, Sibbing D. Thienopyridines and other ADP-receptor antagonists. *Handb Exp Pharmacol.* 2012;(210):165-98.
30. Cattaneo M, Schulz R, Nylander S. Adenosine-mediated effects of ticagrelor: evidence and potential clinical relevance. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(23):2503-9.
31. Montalescot G, Van T Hof AW, Lapostolle F; ATLANTIC Investigators. Prehospital ticagrelor in ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2014;371(11):1016-27.

32. Mehta SR, Bassand JP, Chrolavicius S, Diaz R, Ekelboom JW, Fox A, et al; CURRENT OASIS 7 Investigators. Dose comparisons of clopidogrel and aspirin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2010;363(10):930-42.
33. Tricoci P, Huang Z, Held C, Moliterno DJ, Armstrong PW, Van de Werf F, et al; TRACER Investigators. Thrombin-receptor antagonist vorapaxar in acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2012;366(1):20-33.
34. Steinhubl SR, Berger PB, Brennan DM, Topol EJ; CREDO Investigators. Optimal timing for the Initiation of pre-treatment with 300 mg clopidogrel before percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47(5):939-43.
35. Widimsky P, Motovská Z, Simek S, Kala P, Pudil R, Holm F, et al; PRAGUE-8 Trial Investigators. Clopidogrel pre-treatment in stable angina: for all patients > 6 h before elective coronary angiography or only for angiographically selected patients a few minutes before PCI? A randomized multicentre trial PRAGUE-8. *Eur Heart J.* 2008;29(12):1495-503.
36. Di Sciascio G, Patti G, Pasceri V, Satto L, Colonna G, Montinaro A; ARMYDA-5 PRELOAD Investigators. Effectiveness of in-laboratory high-dose clopidogrel loading versus routine pre-load in patients undergoing percutaneous coronary intervention: results of the ARMYDA-5 PRELOAD (Antiplatelet therapy for Reduction of Myocardial Damage during Angioplasty) randomized trial. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56(7):550-7.
37. Nicolau JC, Timerman A, Marin-Neto JA, Piegas LS, Barbosa CJ, Franci A, et al; Sociedade Brasileira de Cardiologia. Use of demonstrably effective therapies in the treatment of acute coronary syndromes: comparison between different Brazilian regions. Analysis of the Brazilian Registry on Acute Coronary Syndromes (BRACE). *Arq Bras Cardiol.* 2012;98(4):282-9.
38. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, Bridges CR, Califf RM, Casey DE Jr, et al. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction: a report of ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 unstable angina non ST-elevation myocardial infarction. *Circulation.* 2007;116(7):e148-304.
39. Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, Boersma E, Budai A, Fernandez-Aviles F, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. Task Force for Diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2007;28(13):1598-660.
40. Wijns W, Kolh P, Danchin N, Di Mario C, Falk V, Folliguet T, et al. Guidelines on myocardial revascularization. The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2010;31(20):2501-55.
41. Neid H, Anderson JL, Wright RS, Adams CD, Bridge CR, Casey DE Jr, et al. 2012 ACCF/AHA focused update of the guideline for the management of patients with unstable angina non-ST elevation myocardial infarction (updating the 2007 Guideline and Replacing the 2011 Focused Update) a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 2012;126(7):875-910.
42. Lorga Filho AM, Azmus AD, Soeiro AM, Quadros AS, Avezum Jr A, Marques AC, et al. Brazilian guidelines on platelet antiaggregants and anticoagulants in cardiology. *Arq Bras Cardiol.* 2013;101(3 Suppl 3):1-95.
43. Hamm CW, Bassant JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2011;32(23):2999-3054.
44. Kolh P, Windecker S, Alfonso F, Collet P, Cremer J, Falk V, et al; Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery; European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions. 2014 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization the Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Intervention (EAPCI). *Eur J Cardiothorac Surg.* 2014;46(4):517-92.