

**Comentário ao artigo:**

**“Clinically significant bleeding with low-dose rivaroxaban versus aspirin, in addition to P2Y12 inhibition, in acute coronary syndromes (GEMINI-ACS-1): a double-blind, multicenter, randomized trial. “**

**Realizado por** Rita Calé, Cardiologista de Intervenção no Hospital Garcia de Orta

Ohman, E. M., Roe, M. T., Steg, P. G., James, S. K., Povsic, T. J., White, J., ... Mundl, H.(2017). Clinically significant bleeding with low-dose rivaroxaban versus aspirin , in addition to P2Y12 inhibition , in acute coronary syndromes ( GEMINI-ACS-1 ): a double-blind , multicentre , randomised trial. *Lancet*, 389, 1799–808. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30751-1](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30751-1)

O estudo GEMINI-ACS-1<sup>1,2</sup> cujos resultados foram apresentados recentemente no ACC.17 e publicados no jornal *The Lancet*, comparou a estratégia convencional de antiagregação plaquetária dupla (DAPT: aspirina em associação a um inibidor dos recetores P2Y12) versus uma estratégia de terapêutica com duas vias de inibição antitrombótica que combina um anticoagulante (rivaroxabano em baixa dose) e um antiagregante (inibidor do recetor P2Y12) no tratamento de doentes com síndromas coronárias agudas (SCA). É um estudo de fase II, duplamente cego e randomizado que incluiu doentes com angina instável (11%), enfartes sem supradesnivelamento de ST (40%) e enfartes com supradesnivelamento de ST (49%), sendo que a maioria (85%) foram revascularizados percutaneamente com colocação de stent no evento índice antes da randomização (67% stents farmacológicos, 34% stents metálicos, 1% stents bioabsorvíveis). Do total de doentes, 1519 doentes foram randomizados para o grupo de rivaroxabano (2,5 mg 2xdia) e 1518 doentes receberam aspirina (100 mg/dia), em ambos os grupos essa terapêutica foi administrada em associação com um inibidor do recetor P2Y12 (clopidogrel ou ticagrelor de acordo com a preferência do investigador e administrado antes da randomização). O end-point primário foi um end-point de segurança de hemorragias com significado clínico não relacionadas com CABG (classificação TIMI: hemorragia major não CABG, minor ou que requerem cuidados médicos). Todos os doentes fizeram dupla antiagregação clássica (aspirina + clopidogrel) durante as primeiras 48 horas, sendo que a randomização ocorreu nos primeiros 10 dias de SCA e o fármaco foi administrado por 6-12 meses. A percentagem de doentes sob clopidogrel e ticagrelor foi equilibrada (com 56% dos doentes sob ticagrelor e os restantes sob clopidogrel). As hemorragias clinicamente significativas de acordo com os critérios TIMI, não relacionadas com CABG, ocorreram em 5% dos doentes em ambos

os grupos de randomização (80 doentes no grupo do rivaroxabano e 74 doentes no grupo de aspirina; HR 1,09, 95%CI 0,80-1,50; p=0,58). O ticagrelor esteve associado a um aumento de 3 a 4% das hemorragias comparativamente com o clopidogrel mas sem interações significativas com o grupo de randomização (rivaroxabano ou aspirina). É importante referir que este estudo excluiu os doentes com necessidade de anticoagulação com doses standard (como por exemplo, doentes com fibrilhação auricular com indicação para anticoagulação), os doentes com doença renal crónica grave com clearance de creatinina <20 ml/min ou com história de hemorragia ativa, hemorragia intracraniana prévia ou hemorragia gastro-intestinal nos últimos 12 meses. Outro aspeto a realçar é que foram realizados estudos genéticos em todos os doentes com clopidogrel para detetar resistências e os resultados foram dados a conhecer ao investigador 1 a 2 semanas após a randomização.

Também não houve diferenças no end-point isquémico composto de morte cardiovascular, EAM, AVC ou trombose de stent (5% em ambos os grupos, HR 1,06; 95%IC 0,77-1,46), embora o estudo não tenha sido desenhado para mostrar diferenças a nível de eficácia clínica de ambas as estratégias. Os intervalos de confiança alargados nos end-point isquémicos não permitem tirar conclusões sobre a eficácia da estratégia antitrombótica com rivaroxabano em associação com um inibidor do recetor P2Y12. Além disso, numa análise land-mark post-hoc, o rivaroxabano apresentou mais eventos isquémicos e hemorrágicos em número absoluto do que o grupo da aspirina nos primeiros 30 dias, embora sem atingir significado estatístico, diferença que se atenua após os 30 dias. Este dado gera a hipótese de que poderá ser necessário uma terapêutica antitrombótica mais intensiva na fase aguda pós enfarte, altura em que se concentra uma maior atividade plaquetária, sendo que a geração de trombina persiste por um período mais longo na fase pós SCA.

Nas últimas décadas tem-se procurado uma intensificação da terapêutica antitrombótica nas SCA com vista a uma maior redução de eventos isquémicos, mas à custa de um aumento das hemorragias.

O ISIS-2<sup>3</sup> mostrou há 30 anos, o benefício a curto prazo de se administrar aspirina nas SCA com redução de morte e enfarte. No estudo CURE<sup>4</sup>, a terapêutica de dupla antiagregação plaquetária versus monoagregação com aspirina nas SCA mostrou redução significativa dos eventos isquémicos morte cardiovascular, enfarte e AVC até um ano (redução de risco relativa de 20%), mas à custa de um aumento de hemorragias. Estudos subsequentes com DAPT, o estudo PLATO<sup>5</sup> e o estudo TRITON-TIMI-38<sup>6</sup>, mostraram a superioridade do ticagrelor e do prasugrel na redução de eventos isquémicos comparativamente com o uso do clopidogrel. O estudo ATLAS-ACS 2-TIMI 51<sup>7</sup>, publicado mais recentemente, mostrou que adicionar um anticoagulante

(rivaroxabano 2,5 mg 2x/dia) à terapêutica DAPT (aspirina + clopidogrel) após a fase aguda de uma SCA, permitiu uma redução adicional dos eventos isquémicos combinados de morte CV, EAM e AVC, assim como trombose de stent e morte CV, mas à custa de um aumento 3,5x de risco de hemorragia major e 2,8x de hemorragia intracraniana. Esta estratégia de terapêutica tripla após a fase aguda do EAM só está recomendada em casos muito selecionados de doentes, sem história de AVC/AIT prévio, com elevado risco isquémico e baixo risco hemorrágico e se o ticagrelor ou o prasugrel não estiverem disponíveis (classe II B, nível de evidência B) e apenas com o uso do rivaroxabano porque foi o único a mostrar benefício (o estudo com o apixabano<sup>8</sup> neste contexto e em dose standart foi negativo). É uma estratégia que é raramente usada. No entanto o estudo ATLAS-ACS 2-TIMI 51<sup>7</sup> mostrou que o rivaroxabano em dose baixa tem potencial para uma redução adicional de eventos isquémicos para além da redução que é devida ao uso de DAPT.

Todos estes estudos tiveram como objetivo mostrar redução de eventos isquémicos. E estas estratégias progressivamente mais agressivas foram mostrando que é possível uma redução significativa de eventos isquémicos, mas com um preço a pagar que é o de aumentar as hemorragias. O que se tem percebido mais recentemente é que essas hemorragias estão diretamente relacionadas com o prognóstico do doente, uma vez que estão associadas a risco acrescido de mortalidade<sup>9</sup>. Por outro lado, com a evolução tecnológica, nomeadamente com o aparecimento de stents farmacológicos de segunda geração e com polímeros mais biocompatíveis e bioabsorvíveis e com o aperfeiçoamento da técnica de implantação dos stents, o risco de trombose de stent e de eventos isquémicos associados ao stent implantado tem vindo a reduzir-se (neste estudo a trombose de stent foi de 1% ao longo do tempo de seguimento médio de 326 dias, percentagem semelhante em ambos os grupos de tratamento e muito inferior ao risco de hemorragia). Por isso, existe uma necessidade crescente de se estimar o risco hemorrágico do doente e de se adaptar as intervenções e a terapêutica instituída a esse risco que era muitas vezes negligenciado em detrimento do risco isquémico. E surgem recentemente estudos que procuram encontrar estratégias de terapêutica antitrombótica mais seguras para o doente e que avaliam como end-point primário a ocorrência de hemorragias.

Este estudo é na verdade provocador porque vem questionar a terapêutica convencional de dupla antiagregação plaquetária após SCA que tem sido utilizada de forma consistente há mais de 15 anos. Neste momento existem variados fármacos antiplaquetares e anticoagulantes disponíveis que em associação permitem gerar variadas combinações possíveis. A dificuldade é saber qual a combinação ideal e para que tipo de doentes e durante quanto tempo. Provavelmente não haverá uma

estratégia antitrombótica universal que seja a ideal para todos os doentes. O futuro pode passar por individualizar cada vez mais a terapêutica. Não me parece que os resultados deste estudo possam vir a mudar a nossa prática atual, dado apresentar algumas limitações importantes (estudo de fase II, não desenhado para encontrar diferenças a nível da eficácia), e por isso, a “velhinha” aspirina vai continuar, à luz da evidência do momento a ter o seu papel na fase aguda altamente protrombótica das SCA. No entanto, o estudo gera várias hipóteses que necessitam de ser confirmadas em estudos de fase III, de maiores dimensões. Esses estudos terão que incluir seguramente mais doentes para que se possa tirar conclusões relativamente à eficácia das estratégias antitrombóticas propostas.

Por último, saliento que esta estratégia antitrombótica dupla de um anticoagulante como o rivaroxabano em associação a um inibidor P2Y12 (que inclui a possibilidade de se utilizar o ticagrelor) é ainda mais atrativa se estivermos perante um doente com SCA submetido a angioplastia com colocação de stent e que tem indicação para anticoagulação crónica por fibrilhação auricular, e no qual queremos evitar uma terapêutica tripla com risco acrescido de hemorragia. Este tipo de cenário particular também está a ser alvo de estudos que procuram encontrar novas estratégias antitrombóticas mais seguras.

## Referências

1. Ohman, E. M., Roe, M. T., Steg, P. G., et al. Clinically significant bleeding with low-dose rivaroxaban versus aspirin, in addition to P2Y12 inhibition, in acute coronary syndromes (GEMINI-ACS-1): a double-blind, multicentre, randomised trial. *The Lancet*, 389(10081), 1799-1808.
2. Gurbel, Paul A., and Udaya S. Tantry. "GEMINI-ACS-1: toward unearthing the antithrombotic therapy cornerstone for acute coronary syndromes." *The Lancet*, 389.10081 (2017): 1773-1775.
3. 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**: 349–60.
4. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001; **345**: 494–502.
5. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009; **361**: 1045–57.
6. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007; **357**: 2001–15.
7. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, et al. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2012; **366**: 9–19.
8. Alexander JH, Lopes RD, James S, et al. Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2011; **365**: 699–708.
9. Kwok CS, Rao SV, Myint PK, et al. Major bleeding after percutaneous coronary intervention and risk of subsequent mortality: a systematic review and meta-analysis. *Open Heart*. 2014;1(1):e000021. doi:10.1136/openhrt-2013-000021.
10. Gibson, C. M., Mehran, R., Bode, C., et al. (2016). Prevention of bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing PCI. *New England Journal of Medicine*, 375(25), 2423-2434.



ASSOCIAÇÃO PORTUGUESA  
DE INTERVENÇÃO CARDIOVASCULAR  
sociedade portuguesa de cardiologia