

Comentário ao artigo:

Effect of ticagrelor monotherapy vs ticagrelor with aspirin on major bleeding and cardiovascular events in patients with acute coronary syndrome: The TICO Randomized Clinical Trial

Byeong-Keuk Kim, Sung-Jin Hong, Yun-Hyeong Cho, Kyeong Ho Yun, Yong Hoon Kim, Yongsung Suh, Jae Young Cho, Ae-Young Her, Sungsoo Cho, Dong Woon Jeon, Sang-Yong Yoo, Deok-Kyu Cho, Bum-Kee Hong, Hyuckmoon Kwon, Chul-Min Ahn, Dong-Ho Shin, Chung-Mo Nam, Jung-Sun Kim, Young-Guk Ko, Donghoon Choi, Myeong-Ki Hong, Yangsoo Jang, TICO Investigators

JAMA 2020 Jun 16;323(23):2407-2416

DOI: 10.1001/jama.2020.7580

Por: Filipa Isabel Branco Melão, Cardiologista, Centro Hospitalar Tâmega e Sousa EPE

Introdução:

A dupla antiagregação plaquetária (DAP) constitui um dos pilares fundamentais no tratamento dos doentes com síndrome coronário agudo (SCA).

As *guidelines* europeias mais recentes recomendam 12 meses de DAP nos doentes com SCA, sob a forma de aspirina e um inibidor potente P₂Y₁₂ (ticagrelor ou prasugrel), seguido de aspirina indefinidamente (recomendação classe I, nível de evidência A)¹. Contudo, na prática clínica, esta estratégia aumenta o risco hemorrágico, mesmo em doentes com elevado risco trombótico. Nesse sentido, (1) o desenvolvimento de ferramentas de avaliação de risco individual global (considerando os componentes isquémico e hemorrágico, como o *score* DAPT-PRECISE), (2) o aperfeiçoamento das técnicas e dispositivos de revascularização percutânea e (3) a monoterapia com antiagregantes mais potentes (como é o caso do ticagrelor) em vez de aspirina, após um curto período de DAP, têm sido estudados em diversos ensaios clínicos randomizados na tentativa de redução do tempo de DAP, com o objetivo de reduzir o risco hemorrágico do doente, sem prejuízo da eficácia anti-trombótica.¹⁻⁴

Em relação aos dispositivos de revascularização percutânea, têm surgido novos *stents* revestidos com fármacos, com polímeros fixos ou biodegradáveis e fármacos anti-proliferativos, que se têm revelado seguros mesmo com a diminuição da duração de DAP, quer a nível da redução do número de eventos coronários adversos como o enfarte agudo do miocárdio (EAM), quer a nível do decréscimo da trombose tardia de *stent*).²⁻⁴ O *stent* revestido por polímero bioabsorvível contendo sirolimus designado de Orsiro (Biotronik), que consiste numa plataforma metálica ultra-fina e contém dois tipos de revestimento (um ativo – ácido poli-L-lático que liberta o fármaco sirolimus por meio de uma matriz biodegradável, outro passivo – carbetto de silício amorfo), mostrou superioridade a nível de ocorrência de EAM e trombose tardia de *stent* a 3 anos, quando comparado com *stents* revestidos por everolimus.³⁻⁴

Os autores deste estudo apresentam o primeiro ensaio clínico randomizado que compara a eficácia e segurança de duas abordagens terapêuticas em doentes com SCA tratados

com *stents* revestidos por fármacos da nova geração: monoterapia com ticagrelor após 3 meses de DAP vs estratégia *standard* de DAP durante 12 meses – o Estudo TICO.

Métodos:

Estudo multicêntrico, randomizado, não cego, realizado em 38 centros da Coreia do Sul.

Critérios de inclusão:

- Adultos com idade 19-80 anos.
- Doentes com SCA (EAM com supra-desnívelamento do segmento de ST, EAM sem supra-desnívelamento do segmento ST e angina instável) submetidos a intervenção coronária percutânea (ICP) com *stents* revestidos por polímero bioabsorvível com sirolimus (Orsiro – Biotronik AG).

Critérios de exclusão:

- Risco hemorrágico elevado devido a AVC hemorrágico prévio, cirurgia ou traumatismo crânio-encefálico nos últimos 6 meses, hemorragia intra-parenquimatosa nas últimas 6 semanas, AVC isquémico ou demência no último ano, anemia (Hb < 8g/dL) ou trombocitopenia (plaquetas < 100000u/L), hemorragia ativa ou diástese hemorrágica.
- Necessidade de hipocoagulação oral.
- Disfunção hepática moderada a grave (Classe B ou C de Child-Pugh).
- Tratamento com inibidores potentes do citocromo CYP₃A₄.
- Risco aumentado de sintomas relacionados com bradicardia.
- Gravidez.
- Esperança média de vida < 1 ano.

Os doentes elegíveis para o estudo foram randomizados numa razão 1:1 através de um sistema informático, considerando dois grupos: o grupo do ticagrelor em monoterapia após 3 meses de DAP (aspirina e ticagrelor) e o grupo da DAP durante 12 meses (aspirina e ticagrelor).

O uso concomitante de outros fármacos antiagregantes plaquetários ou anticoagulantes não foi autorizado.

Outcomes:

Endpoint primário: *Endpoint* composto de eventos hemorrágicos *major* (TIMI) e eventos cardíacos e cerebrovasculares *major* (MACE: morte, enfarte do miocárdio, trombose de *stent*, AVC e revascularização do vaso-alvo) aos 12 meses.

Endpoint secundário: cada um dos *endpoints* primários individualmente, morte cardíaca e não cardíaca, trombose de *stent*, hemorragia *major* ou *minor* (TIMI), MACE.

Resultados principais:

Desenho do estudo

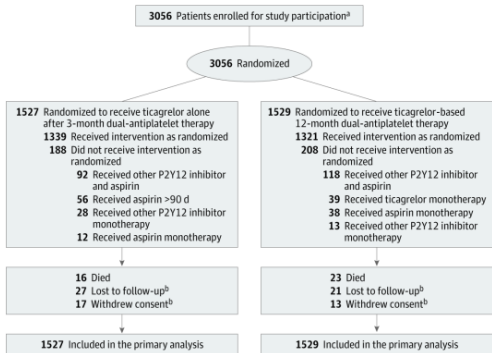


Figura 1: Desenho do estudo TICO

No final do estudo (Novembro de 2019), aquando da análise da coorte de doentes, verificou-se que 39 doentes tinham falecido e 78 pacientes não foram incluídos (48 perdidos no *follow-up* e 30 abandonaram o estudo de forma voluntária). A idade média da amostra foi de 61 anos, com predomínio do sexo masculino (80%).

Em relação ao tipo de SCA, a maioria apresentou EAM com supra-desnívelamento do segmento ST (n=1103, 36%), seguida de EAM sem supra-desnívelamento do segmento ST (n=1027, 24%) e angina instável (n=926, 30%). A angioplastia coronária primária foi realizada em 1052 (34%) doentes. Não se verificaram diferenças significativas entre os dois grupos do estudo.

O estudo decorreu entre Agosto de 2015 e Outubro de 2018, sendo que 3056 pacientes foram avaliados e randomizados: 1527 para o grupo do ticagrelor em monoterapia após 3 meses de DAP e 1529 para o grupo da DAP durante 12 meses. A randomização foi realizada maioritariamente no dia da angioplastia coronária.

Table 1. Patient, Lesion, and Procedural Characteristics

Characteristics	No. (%) ^a	
	Ticagrelor monotherapy after 3-mo DAPT (N = 1527)	Ticagrelor-based 12-mo DAPT (N = 1529)
Age, mean (SD), y	61 (11)	61 (11)
Men	1204 (79)	1224 (80)
Women	323 (21)	305 (20)
Body mass index, mean (SD) ^b	24.9 (3.2)	24.9 (3.3)
Comorbid conditions		
Dyslipidemia	924 (61)	922 (60)
Hypertension	760 (50)	781 (51)
Current smoker	555 (36)	587 (38)
Diabetes	418 (27)	417 (27)
Chronic kidney disease ^c	292 (19)	328 (22)
Prior percutaneous coronary intervention	135 (9)	127 (8)
Prior stroke	60 (4)	66 (4)
Prior myocardial infarction	64 (4)	49 (3)
Prior coronary bypass graft	8 (1)	10 (1)
Admission via emergency department	1068 (70)	1039 (68)
Clinical presentation		
Unstable angina	442 (29)	484 (32)
Non-ST-elevation myocardial infarction	539 (35)	488 (32)
ST-elevation myocardial infarction	546 (36)	557 (36)
Antithrombotic drug before intervention ^d		
Unfractionated heparin	947 (62)	951 (62)
Low-molecular-weight heparin	125 (8)	142 (9)
Glycoprotein IIb/IIIa inhibitors	100 (7)	97 (6)
Antiplatelet drug before intervention ^d		
Aspirin	1470 (96)	1451 (95)
Clopidogrel	545 (36)	499 (33)
Ticagrelor	1108 (73)	1063 (70)
Prasugrel	3 (<1)	4 (<1)
Primary percutaneous coronary intervention ^e		
Transradial approach	837 (55)	861 (56)
Multivessel coronary artery disease	842 (55)	861 (56)
Multilesion intervention	306 (20)	312 (20)
Multivessel intervention	253 (17)	267 (18)
Treated lesions per patient, mean (SD)	1.23 (0.50)	1.24 (0.51)
Total No. of stents per patient, mean (SD)	1.37 (0.67)	1.37 (0.66)
Total stent length per patient, mean (SD), mm	35 (20)	35 (21)

Abbreviation: DAPT, dual antiplatelet therapy.

^a Data are reported as No. (%) unless otherwise indicated.

^b Calculated as weight in kilograms divided by height in meters squared.

^c Chronic kidney disease was defined as an estimated glomerular filtration rate of less than 60 mL/min/1.73 m² of body surface area.

^d Drugs before intervention were what were given in the hospital immediately before the procedure.

^e Primary percutaneous coronary intervention was defined as an emergent percutaneous coronary intervention without previous fibrinolytic treatment.

Tabela 1: Características dos doentes, procedimentos e lesões

Endpoint primário

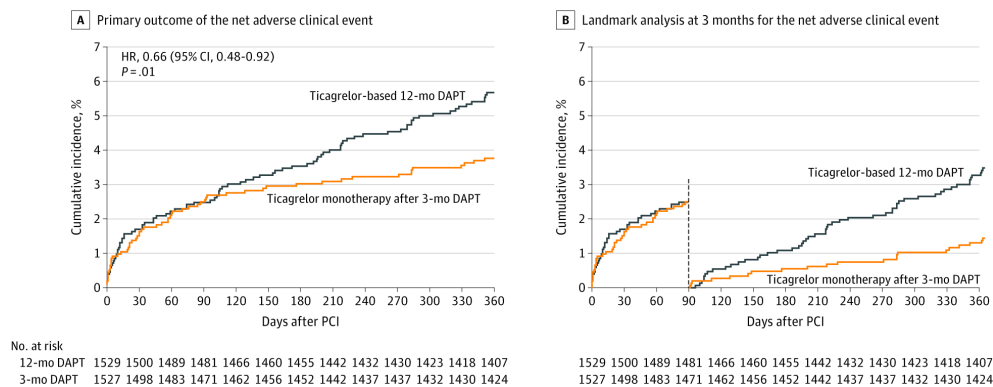


Figura 2: Curvas de Kaplan-Meier referentes ao *endpoint* primário aos 12 meses (A) e dos 3 aos 12 meses (B).

O *endpoint* primário aos 12 meses foi menos frequente no grupo da monoterapia com ticagrelor após 3 meses de DAP (3.9%), comparativamente com o grupo de doentes sob DAP durante 12 meses (5.9%), numa relação estatisticamente significativa (HR 0.66; IC 95% [0.48 a 0.92]; p=0.01). Entre os 3 e 12 meses, não houve diferenças estatisticamente significativas, mantendo-se a mesma tendência (1.4% no grupo do ticagrelor em monoterapia após 3 meses de DAP vs 3.5% no grupo da DAP durante 12 meses (HR 0.41; IC 95% [0.25 a 0.68]; p=0.001)).

Table 2. Clinical Outcomes at 1 Year

Outcomes	No. of patients with event (% cumulative incidence) ^a	Ticagrelor-based 12-mo DAPT (n = 1529)	Ticagrelor monotherapy after 3-mo DAPT (n = 1527)	Absolute difference, % (95% CI)	Hazard ratio (95% CI)	P value ^b
Primary outcome						
Net adverse clinical event ^c	59 (3.9)	89 (5.9)		-1.98 (-3.50 to -0.45)	0.66 (0.48 to 0.92)	.01
Secondary outcomes						
TIMI						
Major bleeding	25 (1.7)	45 (3.0)		-1.33 (-2.40 to -0.27)	0.56 (0.34 to 0.91)	.02
Major or minor bleeding	53 (3.6)	83 (5.5)		-2.06 (-3.52 to -0.60)	0.64 (0.45 to 0.90)	.01
Major adverse cardiac and cerebrovascular event ^d	35 (2.3)	51 (3.4)		-1.05 (-2.23 to 0.13)	0.69 (0.45 to 1.06)	.09
Cardiac death or acute MI	13 (0.9)	22 (1.5)		-0.59 (-1.35 to 0.16)	0.59 (0.30 to 1.18)	.14
Cardiac death, acute MI, stent thrombosis, or target-vessel revascularization	18 (1.2)	30 (2.0)		-0.79 (-1.68 to 0.10)	0.60 (0.34 to 1.08)	.09
Death	16 (1.1)	23 (1.5)		-0.46 (-1.26 to 0.35)	0.70 (0.37 to 1.32)	.27
Cardiac	7	12				
Noncardiac	9	11				
Acute MI	6 (0.4)	11 (0.7)		-0.34 (-0.87 to 0.19)	0.55 (0.20 to 1.48)	.24
Stent thrombosis	6 (0.4)	4 (0.3)		0.13 (-0.27 to 0.54)	1.51 (0.43 to 5.33)	.53
Subacute	4	2				
Late	2	2				
Stroke	8 (0.5)	11 (0.7)		-0.20 (-0.76 to 0.37)	0.73 (0.29 to 1.81)	.50
Ischemic	5	9				
Hemorrhagic	3	2				
Target-vessel revascularization	8 (0.5)	10 (0.7)		-0.13 (-0.69 to 0.42)	0.80 (0.32 to 2.03)	.64

Abbreviations: DAPT, dual antiplatelet therapy; MI, myocardial infarction; TIMI, Thrombolysis in Myocardial Infarction.

^a Percentages are Kaplan-Meier estimates at day 365.

^b P values are derived from Cox proportional hazards model.

^c Net adverse clinical event included the composite of major bleeding and major adverse cardiac and cerebrovascular events.

^d Major adverse cardiac and cerebrovascular event included the composite of death, MI, stent thrombosis, stroke, or target-vessel revascularization.

Tabela 2: *Endpoint* primário e secundário aos 12 meses.

Em relação ao *endpoint* secundário, verificaram-se diferenças na ocorrência de eventos hemorrágicos *major* em ambos os períodos, favorecendo a monoterapia com ticagrelor após 3 meses de DAP: na avaliação aos 12 meses, registou-se a ocorrência de hemorragia *major* em 1.7% dos doentes no grupo do ticagrelor em monoterapia após 3 meses de DAP, em comparação com 3.0% no grupo da DAP durante 12 meses (HR 0.56; IC 95% [0.34 a 0.91], p=0.02); no período

entre os 3 meses e 12 meses, verificaram-se 0.2% de hemorragias *major* no grupo do ticagrelor em monoterapia após 3 meses de DAP vs 1.6% no grupo da DAP durante 12 meses (HR 0.13; IC 95% [0.04 a 0.44]; $p=0.001$). Não houve diferenças na ocorrência de eventos cardíacos *major* ou cerebrovasculares, morte, trombose de stent, EAM ou necessidade de revascularização do vaso-alvo.

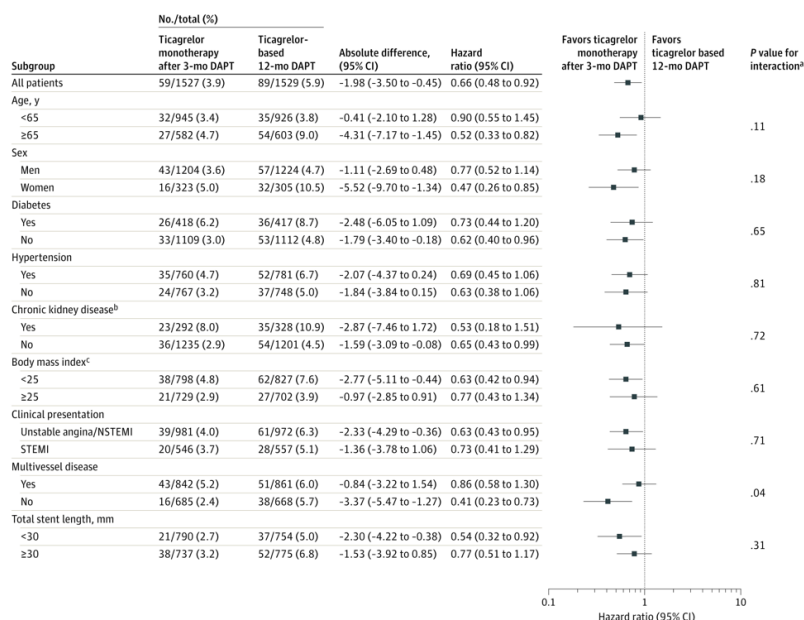


Figura 3: Análise dos subgrupos para o *endpoint* primário.

Relativamente aos subgrupos (apresentados na fig.3), o único que beneficiou da monoterapia com ticagrelor durante 3 meses foi aquele sem doença multivaso ($p=0.04$).

Discussão:

Neste ensaio clínico randomizado que incluiu apenas doentes com SCA tratados com *stents* revestidos com fármaco, a estratégia de ticagrelor em monoterapia após 3 meses de DAP resultou numa redução absoluta significativa de 2% no *outcome* composto a 1 ano. Associou-se ainda a uma redução significativa de eventos hemorrágicos *major*, reforçando, a segurança e eficácia de uma estratégia de monoterapia sem aspirina nos doentes com SCA. Estes achados sugerem que o ticagrelor em monoterapia após um curto período de DAP poderá ser uma opção segura e benéfica neste grupo de doentes.

A estratégia da DAP com antiagregantes potentes durante pelo menos 12 meses nos doentes com SCA submetidos a angioplastia coronária acarreta risco hemorrágico acrescido, pelo que a diminuição da duração da DAP e a escolha de um dos antiagregante após DAP são temas de destaque, alvo de diversos estudos recentes.^{2,4-5}

A suspensão da aspirina em vez do inibidor do P_2Y_{12} – ticagrelor, foi analisada em dois estudos randomizados.⁵⁻⁶ No ensaio clínico GLOBAL LEADERS⁵, que incluiu doentes com SCA e doença coronária estável submetidos a angioplastia percutânea, a associação do ticagrelor com aspirina durante 1 mês e depois manutenção de ticagrelor durante 23 meses não foi superior à terapêutica com DAP convencional de 12 meses, seguida de 1 ano de aspirina – isto é, não se

verificou redução da taxa de EAM ou mortalidade nos 2 anos após angioplastia. Apesar destes resultados negativos, na análise *pos hoc* de doentes que realizaram angioplastia percutânea complexa, o esquema de DAP durante um mês seguido de 23 meses de ticagrelor foi superior a nível de eventos isquémicos, relativamente DAP seguida de aspirina. O estudo TWILIGHT⁶, com um desenho muito semelhante a este, demonstrou a superioridade da estratégia de 3 meses de terapêutica dupla com ticagrelor e aspirina seguido de monoterapia com ticagrelor até 12 meses, em comparação à DAP convencional (aspirina e ticagrelor durante 1 ano), em doentes submetidos a angioplastia percutânea com fatores de alto risco clínico e angiográfico para eventos isquémicos/hemorragicos. A monoterapia com ticagrelor esteve associada a menos eventos hemorrágicos do que a DAP. A menor incidência de hemorragia neste estudo em relação ao ensaio atual poderá ser atribuída ao facto de a randomização ter sido realizada aos 3 meses após angioplastia em doentes sem eventos isquémicos/hemorragicos recorrentes (e não na altura da angioplastia), diferenças raciais e à exclusão de doentes com SCA com supra-desnívelamento dos segmento ST. Os resultados da sub-análise em angioplastia complexa (estudo TWILIGHT-COMPLEX⁷) foram consistentes com os achados do estudo principal.

O aperfeiçoamento das plataformas dos *stents* coronários com a criação dos *stents* da nova geração, incluindo aqueles com polímero absorvível com sirolimus, têm tido resultados positivos com a monoterapia do ticagrelor após curto período de DAP, tal como verificado neste estudo^{2,5-6}. Considerando que o presente ensaio foi realizado exclusivamente em doentes com *stents* revestidos por sirolimus, a extrapolação dos resultados para outros *stents* revestidos deverá ser realizada com cautela.

Finalmente, podem ser apontadas algumas limitações a este estudo: 1) poder estatístico limitado uma vez que a incidência de eventos adversos foi muito inferior ao previsto (5.9% vs 18%), pelo que seria necessário uma amostra de doentes muito superior para se obter uma superioridade aceitável; 2) tratar-se de um estudo *open label*, não cego, não controlado por placebo, em que a adesão aos fármacos usados não foi avaliada; 3) doentes com elevado risco hemorrágico, que na prática clínica correspondem a cerca de 40% dos doentes submetidos a angioplastia percutânea, foram excluídos; 4) randomização foi realizada logo após a angioplastia coronária e não aos 3 meses após a angioplastia apesar das análises aos 3 meses serem consistentes com o resultado final; 5) baixa incidência de eventos isquémicos, o que não permite conclusões definitivas em relação ao perfil de segurança; 6) o número médio de lesões tratadas e o número médio de *stents* implantados em cada doente (1.23 ± 0.50 ; 1.37 ± 0.66 , respetivamente), o comprimento total dos *stents* em cada paciente (35 ± 21 mm), e a proporção de lesões bifurcadas na coronariografia (15%) sugerindo tratar-se de doença de grau ligeiro a moderado em termos de complexidade, pelo que a diminuição da DAP em doentes com doença coronária complexa é desconhecida – no entanto, e curiosamente, o grupo de doentes com doença multivaso foi aquele que beneficiou mais da DAP convencional; 7) estudo realizado apenas na Coreia do Sul. Pelo exposto, aconselha-se prudência na generalização dos resultados obtidos.

Conclusão e Reflexão:

A monoterapia com ticagrelor após um curto período de DAP parece ser uma estratégia emergente e uma opção credível, sobretudo naqueles doentes com maior risco hemorrágico submetidos a angioplastia coronária no contexto de SCA.

A existência de fármacos antiagregantes mais potentes coloca em causa a aspirina como terapêutica de eleição na prevenção secundária de eventos isquémicos – será que a aspirina é insubstituível? O uso da aspirina *ad eternum* nos doentes com SCA não é essencial como já foi demonstrado nos estudos de farmacodinâmica e nos pacientes que fazem anticoagulação oral. Não esquecer ainda que a escolha dos antiagregantes plaquetários deverá ser sempre que possível individualizada, de forma crítica e adaptada à condição clínica e ao perfil de risco hemorrágico e isquémico do doente. Assim, a suspensão da aspirina após um curto período de DAP (3 a 6 meses) pode e deve ser considerada, tendo sido incluída nas últimas recomendações da Sociedade Europeia de Cardiologia de SCA sem supra-desnívelamento do segmento ST de 2020 (recomendação classe IIa, nível de evidência A).

Bibliografia:

1. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, Collet JP *et al*; ESC Scientific Document Group; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); ESC National Cardiac Societies. ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Eur Heart J. 2018;39: 213-260. doi: 10.1093/eurheartj/ehx419.
2. Verdoia M, Khedi E, Suryapranata H, De Luca G. Very short dual therapy after PCI and new DES: a meta-analysis of 5 randomized trials. Rev Esp Cardiol (Engl Ed). 2020 May 30;S1885-5857(20)30126-2. doi: 10.1016/j.rec.2020.03.009.
3. Kandzari DE, Koolen JJ, Doros G, *et al*; BIOFLOW V Investigators. Ultrathin Bioresorbable-Polymer Sirolimus-Eluting Stents Versus Thin Durable-Polymer Everolimus-Eluting Stents for Coronary Revascularization: 3-Year Outcomes From The Randomized BIOFLOW V Trial. JACC Cardiovasc Interv. 2020 Jun 8;13(11):1343-1353. doi: 10.1016/j.jcin.2020.02.019.
4. Iglesias JF, Muller O, Heg D, *et al*. Biodegradable polymer sirolimus-eluting stents versus durable polymer everolimus-eluting stents in patients with ST-segment elevation myocardial infarction (BIOSTEMI): a single-blind, prospective, randomised superiority trial. Lancet. 2019;394:1243-53. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31877-X.
5. Vranckx P, Valgimigli M, Jüni P, *et al*; GLOBAL LEADERS Investigators. Ticagrelor plus aspirin for 1 month, followed by ticagrelor monotherapy for 23 months vs aspirin plus clopidogrel or ticagrelor for 12 months, followed by aspirin monotherapy for 12 months after implantation of a drug-eluting stent: a multicentre, open-label, randomized superiority trial. Lancet. 2018 Sep 15;392(10151):940-949. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31858-0
6. Mehran R, Baber U, Sharma SK, Cohen DJ, *et al*. Ticagrelor with or without Aspirin in High-Risk Patients after PCI. N Engl J Med. 2019 Nov 21;381(21):2032-2042. doi: 10.1056/NEJMoa1908419.
7. Dangas G, Baber U, Sharma S, Giustino G, *et al*. Ticagrelor With or Without Aspirin after Complex PCI. J Am Coll Cardiol. 2020 May 19;75(19):2414-2424. Doi: 10.1016/j.jaac.2020.03.011.