



H O S P I T A L D E
SANTAMARIA

Síndromes Coronários Agudos

O que há de novo na terapêutica farmacológica

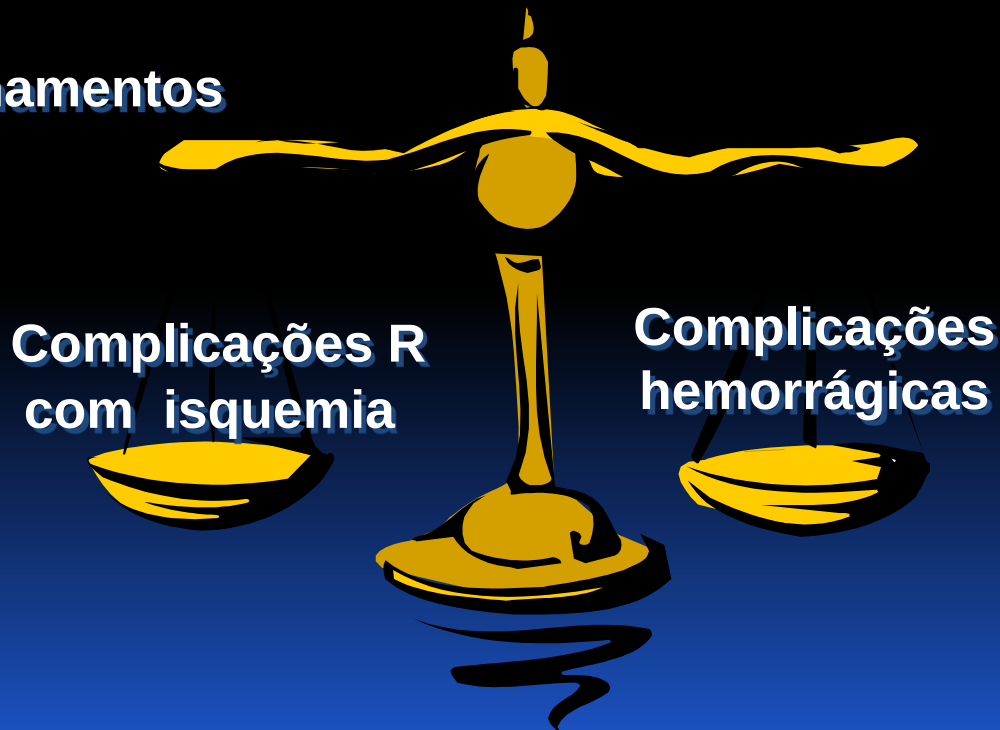
J. A. Duarte

Unidade de Cardiologia de Intervenção Joaquim Oliveira
Serviço de Cardiologia I – Centro Hospital de Lisboa Norte

Congresso Novas Fronteiras em Cardiologia
Ericeira, 7-9 de Fevereiro de 2014

Objectivos da Terapêutica nos SCA

- ▶ **Mortalidade**
- ▶ **Enfarte Miocárdio**
- ▶ **Re-intervenções**
- ▶ **Re-internamentos**
- ▶ **Hemorragias major**
- ▶ **Hemorragias minor**
- ▶ **Trombocitopenia**



Hemorragias major e minor em doentes submetidos a ICPC

Aumento da mortalidade e eventos CV

10,974 doentes submetidos a ICPC, Washington Hospital Center, 1991-2000.

Complicações hemorrágicas

Eventos Clínicos intra-hospitalar	Major (n=588)	Minor (n=1,394)	Sem (n=8,992)
Morte	7.5%*†	1.8%*	0.6%
Enfarte com supra ST	1.2%*	0.7%‡	0.2%
Enfarte sem supra ST	30.7%*†	16.8%*	11.8%
Re-intervenção por ICPC	1.9%*§	0.8%‡	0.3%
MACE	6.6%*†	2.2%*	0.6%

* p<0.001 versus none

† p<0.001 versus minor

‡ p<0.01 versus none

§ p<0.05 versus minor

Terapêutica farmacológica dos SCA

Importante revisar o passado

Fármacos anti-plaquetários

Aspirina
Clopidogrel
Inibidores GP IIb/IIIa

Fármacos anti-trombóticos

Heparina NF
Heparinas BPM

Outros fármacos

Bloqueadores beta
IECA
Estatinas

Terapêutica farmacológica dos SCA

Importante revisitar o passado

Cardiac Intervention and Surgery

Evidence of Pre-Procedural Statin Therapy

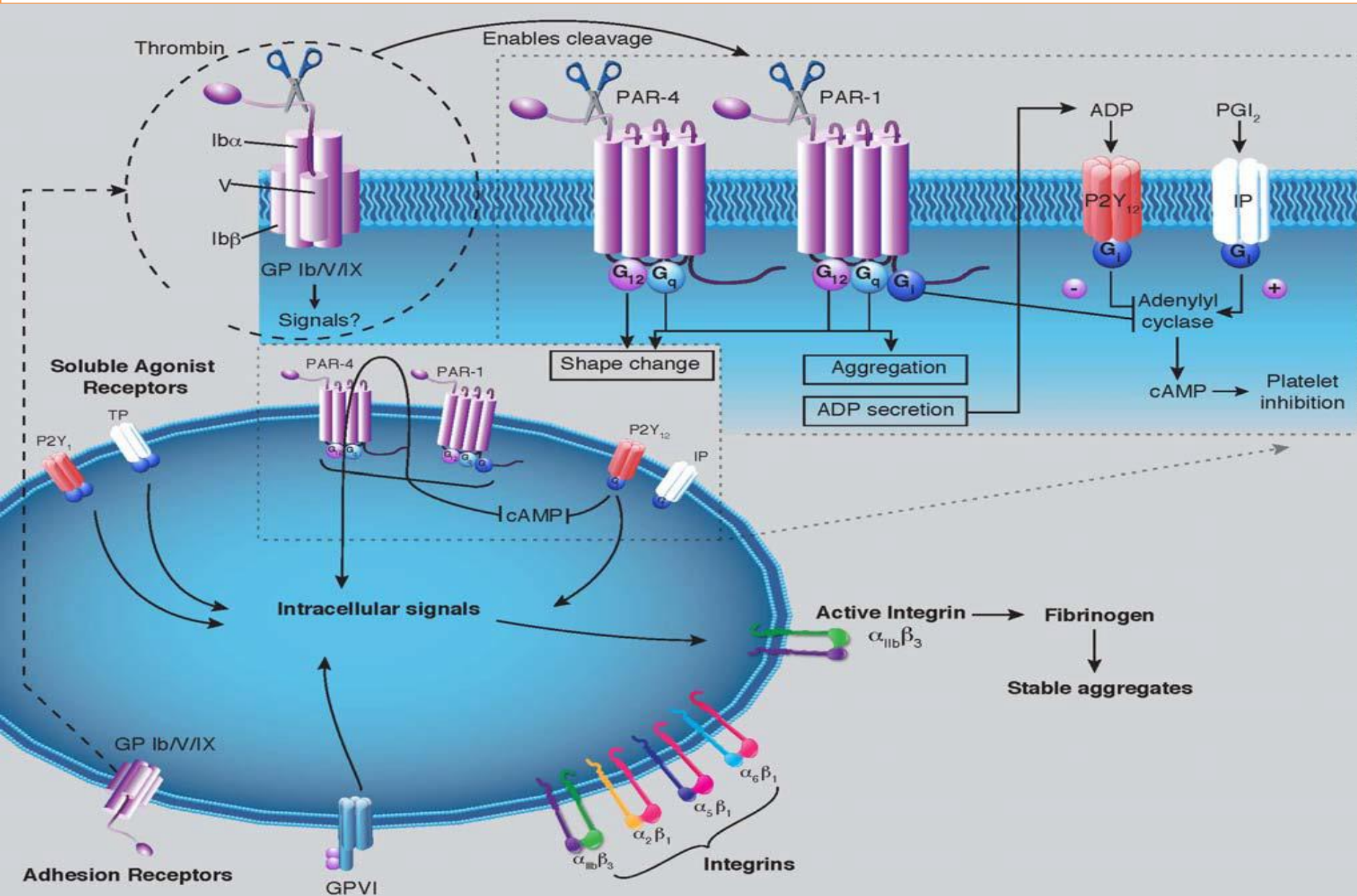
A Meta-Analysis of Randomized Trials

David E. Winchester, MD,* Xuerong Wen, MPH,† Lola Xie, BS,‡ Anthony A. Bavry, MD, MPH*
Gainesville, Florida

Objectives	The purpose of this study was to summarize the evidence of pre-procedural statin therapy to reduce periprocedure cardiovascular events.
Background	Invasive procedures can result in adverse cardiovascular events, such as myocardial infarction (MI) and death. We hypothesized that statins might improve clinical outcomes when used before invasive procedures.
Methods	We searched the MEDLINE, Cochrane, and clinicaltrials.gov databases from inception to February 2010 for randomized, controlled trials that examined statin therapy before invasive procedures. Invasive procedures were defined as percutaneous coronary intervention, coronary artery bypass grafting (CABG), and noncardiac surgery. We required that studies initiated statins before the procedure and reported clinical outcomes. A DerSimonian-Laird model was used to construct random-effects summary risk ratios.
Results	Eight percent of the screened trials (21 of 270) met our selection criteria, which included 4,805 patients. The use of pre-procedural statins significantly reduced post-procedural MI (risk ratio [RR]: 0.57, 95% confidence interval [CI]: 0.46 to 0.70, $p < 0.0001$). This benefit was seen after both percutaneous coronary intervention ($p < 0.0001$) and noncardiac surgical procedures ($p = 0.004$), but not CABG ($p = 0.40$). All-cause mortality was nonsignificantly reduced by statin therapy (RR: 0.66, 95% CI: 0.37 to 1.17, $p = 0.15$). Pre-procedural statins also reduced post-CABG atrial fibrillation (RR: 0.54, 95% CI: 0.43 to 0.68, $p < 0.0001$).
Conclusions	Statin administered before invasive procedures significantly reduce the hazard of post-procedural MI. Additionally, statins reduce the risk of atrial fibrillation after CABG. The routine use of statins before invasive procedures should be considered. (J Am Coll Cardiol 2010;56:1099-109) © 2010 by the American College of Cardiology Foundation

Síndromes Coronárias Agudas

Factores envolvidos na coagulação



Síndromes Coronárias Agudas

Novos fármacos

Novos Inibidores P₂Y₁₂

Tienopiridinas: Prasugrel

Triazolopiridina: Ticagrelor, Cangrelor

Novos Antitrombóticos

Inibidores do F Xa: Fondaparinux

Rivaroxaban, Apixaban, Darexaban

Inibidores directos da Trombina:

Bivaluridina

Dabigatran

Antagonistas dos receptores PAR₁

Voraxapan, Atoxapan

TRITON-TIMI 38

EAM com supra ST ou AI/EAM sem supra ST e ICP Planeada

ASA

N= 13,600

Randomização

CLOPIDOGREL
300 mg LD/ 75 mg/dia

PRASUGREL
60 mg LD/ 10 mg/dia

Follow-up médio - 12 months

Endpoint 1º: MCV, EM, AVC

Endpoints 2º: MCV, EM, AVC, Re-hosp/Rec Isquemia, TVR
Trombose Stent

Segurança: Hemorragias major (TIMI), Hemorragias graves

Estudo PLATO

**EAM sem ST (risco moderado/elevado) EAM com ST
(se PCI), tratados ou não previamente com Clopidogrel
(N=18,624)**

Clopidogrel (n=9291)

**Clopidogrel antes: sem dose de carga;
Sem Clopidogrel: 300 mg de dose de carga
Manutenção: 75 mg por dia
(300 mg adicionala pré PCI)**

Ticagrelor (n=9333)

**Dose de carga -180 mg
Dose de manutenção-90 mg 2x/dia
(dose adicional de 90 mg pre-PCI)**

6–12 meses

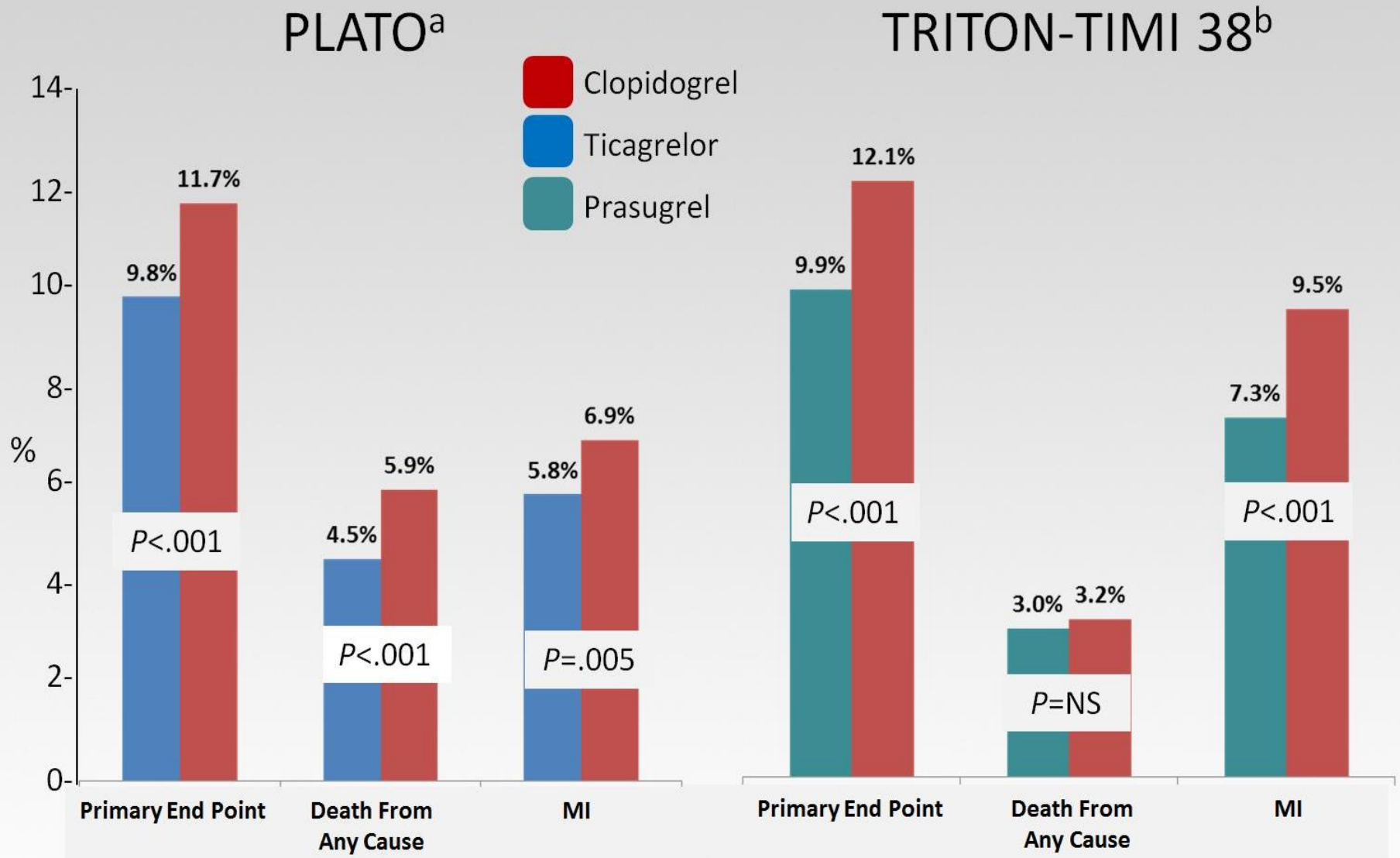
Endpoitn primário: MCV+ EM + AVC

Segurança: Total de hemorragias major

James S, et al. Am Heart J. 2009;157:599-605

Wallentin L, et al. N Engl J Med. 2009;361:1045-1057

Prasugrel e Ticagrelor Resultados

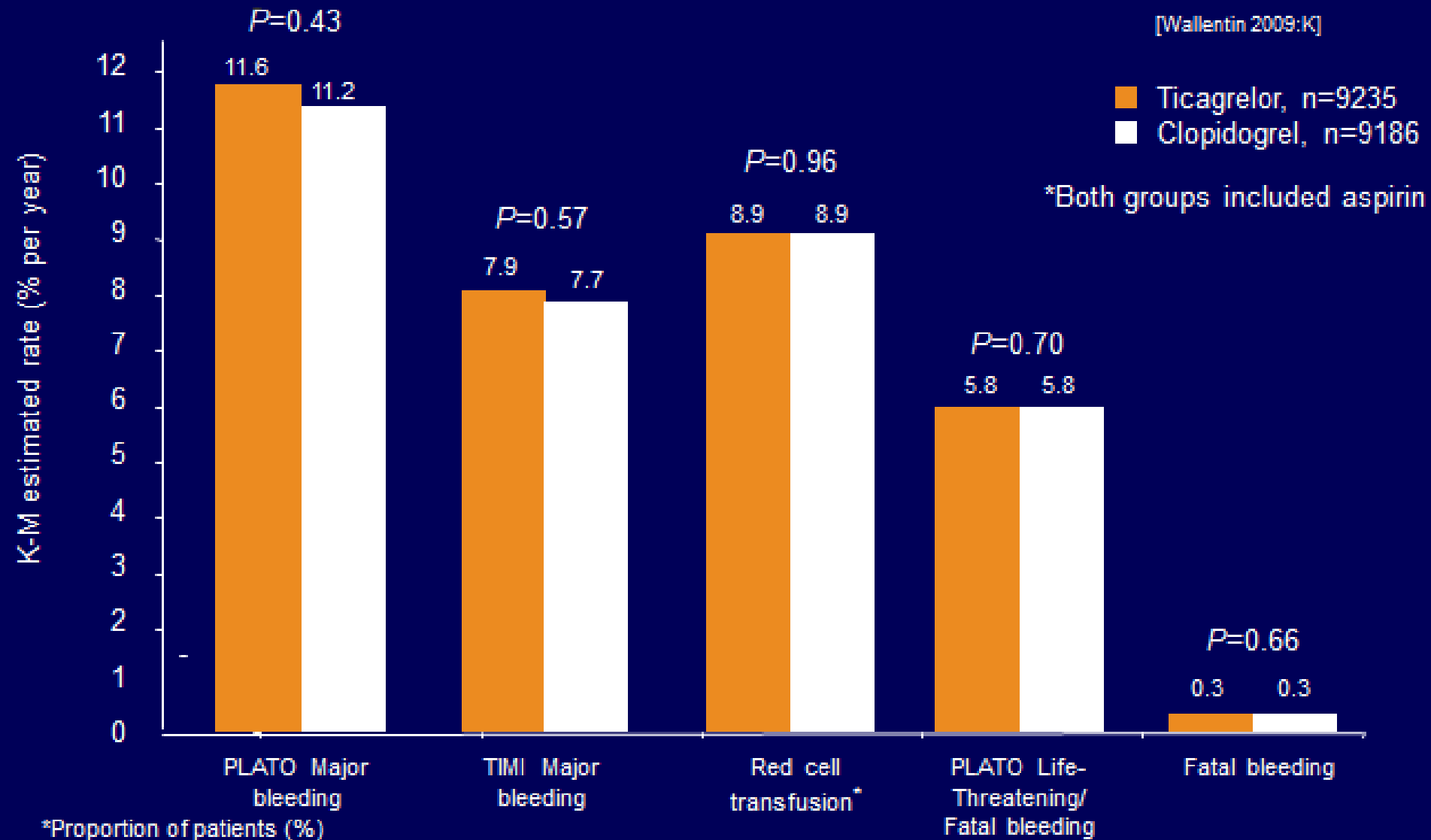


Clopidogrel versus Novos Inibidores P2Y12

	Prasugrel	Ticagrelor
Eficácia	Início de acção mais rápido e maior inibição plaquetária A inibição plaquetária é mais prevsível Ticagrelor: efeito reversível após sua suspensão	
Benefício	Diminuição do risco de enfarte e reenfarte Efeito similar na mortalidade geral e CV	Diminuição do risco de enfarte e reenfarte Redução da mortalidade geral e CV
Hemorragias	Risco hemorrágico maior	Risco hemorrágico não superior
EAM com supra ST	Benefício sem aumento do risco hemorrágico	Benefício sem aumento do risco hemorrágico

PLATO Trial

Complicações hemorrágicas



Prasugrel: Eficácia e Complicações hemorrágicas

Ensino do TRILOGY ACS

9.326 doente com EAM sem supra ST

Prasugrel versus Clopidogrel

Prasugrel – 10mg <75 anos

Prasugrel – 5 mg >75 anos

F-up médio – 1,7 anos

Eficácia do Prasugrel com baixa dose

Risco hemorrágico sobreponível ao do Clopidogrel

Eficácia superior do Prasugrel com redução de 23% nos EP primários nos doentes randomizados depois da coronariografia

Novos Inibidores P2Y₁₂

Randomized, Double-Blind, Controlled Trials of Patients Undergoing PCI

CHAMPION PHOENIX^a

N = 10,942 mITT
SA/NSTE-ACS/STEMI

P2Y₁₂ naïve

Placebo or clopidogrel before or after PCI

Durante a ICPC: redução significativa do risco de eventos isquêmicos, incluindo a trombose de stent, sem o aumento significativo de hemorragias graves

CHAMPION PCI^b

N = 8667 mITT
SA/NSTE-ACS/STEMI

Placebo or clopidogrel before PCI

Cangrelor: útil nas situações em que seja necessário um fármaco de curta duração

CHAMPION PLATFORM^c

N = 5301 mITT
SA/NSTE-ACS

P2Y₁₂ naïve

Placebo or clopidogrel after PCI

Benefício clínico incluindo diminuição significativa do *end point* secundário, mas sem redução significativa dos *end points* primários

0

PCI ~ 30'

1

2 h

- Doentes com EAM com Supra de ST referenciados para ICPC, quer o Prasugrel, quer o Ticagrelor têm indicação Classe IB
- Doentes com EAM sem Supra de ST - preferência de um destes fármacos, em relação ao Clopidogrel (Classe IB)
- O Ticagrelor está indicado em todos os doentes com SCA, independentemente da estratégia a escolher
- A recomendação para a utilização do Prasugrel requer o conhecimento da anatomia coronária e a realização de ICP
- Nos SCA o Clopidogrel só deve ser escolhido se houver CI para a utilização dos novos fármacos ou no caso destes não estarem disponíveis.

Novos Anti-trombóticos Inibidores da Trombina

Bivalirudin and Provisional Glycoprotein IIb/IIIa Blockade Compared With Heparin and Planned Glycoprotein IIb/IIIa Blockade During Percutaneous Coronary Intervention
REPLACE-2 Randomized Trial

JAMA 2003;289:853-63

Eventos isquêmicos em doentes submetidos a ICP

Bivalirudina+IGP Ib/IIa

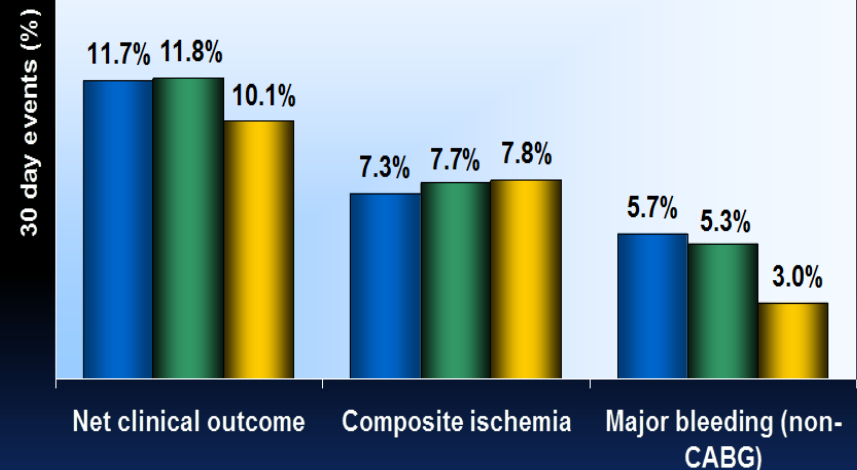
- ✓ Não inferior a Heparina+IGP lib/IIIa
- ✓ Redução significativa dos eventos hemorrágicos (2,4/4,1%)

Bivalirudina recomendado nos doentes com EAM sem supra ST submetidos a ICP urgente ou electiva

ACUITY

**EAM sem supra ST
risco moderado/grave**

■ Heparin+IIb/IIIa (N=4603) ■ Bivalirudin+IIb/IIIa (N=4604) ■ Bivalirudin alone (N=4612)



- **Não inferioridade da Bivalirudina**
- **Bivalirudina: redução significativa dos eventos hemorrágicos**

Bivalirudina versus Heparina + IG IIb/IIIa em Angioplastia Primária HORIZONS AMI

Resultados aos 30 dias

- Redução significativa dos ECA
- (12,2% versus 9,3%)
- Aumento do risco de trombose de stent de 1% nas primeiras 24 horas, mas sem diferenças após este período

Resultados aos 3 anos

- Hemorragia major: redução significativa de 36%
- Reenfarte: diminuição de 24%, sem diferença significativa quanto à TS, AVC ou TVR
- Mortalidade Cardíaca: redução de 40%
- Todas as causas de morte: redução de 25%

Novos Anti-trombóticos – Inibidores Factor Xa

OASIS 5 TRIAL

Doentes com EAM sem supra ST e com idade > 60 anos



ICP < 6 h: Fondap 2,5 mg iv, com ou sem IGP IIb/IIIa
ICP < 6 h : Fondap 2,5 mg iv, com ou sem IGP IIb/IIIa

ICP < 6 h, sem dose adicional de HNF
ICP > 6 HNF iv
com IGP IIb/IIIa – 65 U Kg peso
sem IGP lib/IIIa – 100 U/Kg peso

Primário: **Eficácia:** Morte, EAM, isquemia refractária aos 9 dias
Segurança: Hemorragias major aos 9 dias
Risco/benefício: Morte, EM, isquemia refractária, hemorragias major aso 9 dias

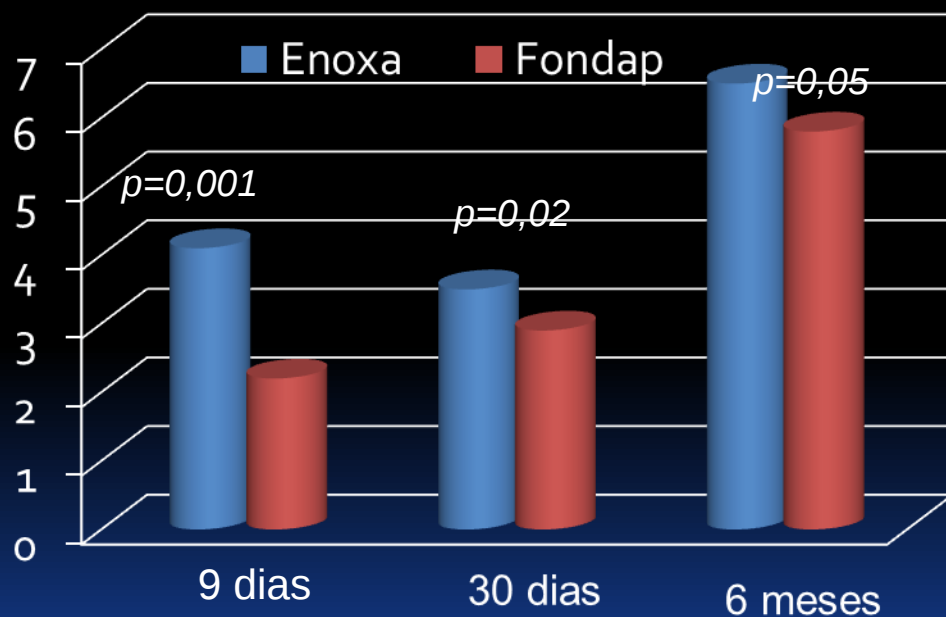
Secundário: Itens acima - aos 30 dias e aos 6 meses

Hipótese: Não inferioridade

OASIS 5 TRIAL

Resultados:

Complicações hemorrágicas



Morte, EM ou Isquemia refractária

	Enoxa	Fondaparinux
9 dias	5,7%	5,8%
6 meses	12,5%	11,5% ($p=0,007$)

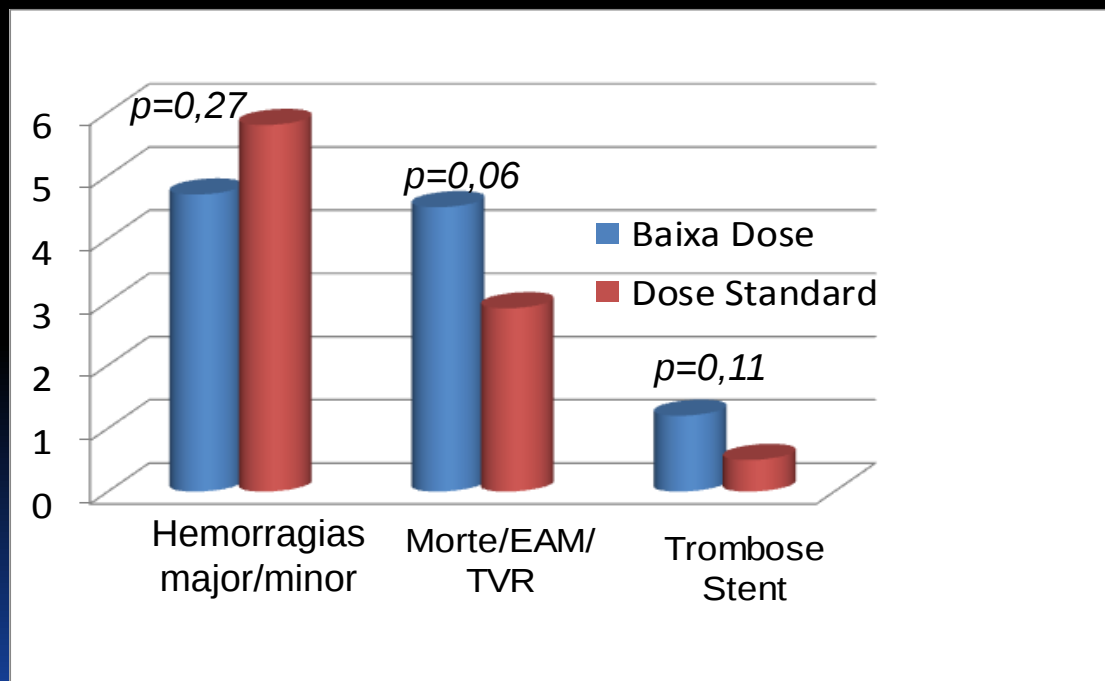
Doentes submetidos a ICP Complicações hemorrágicas aos 9 dias

Enoxaparina	Fondaparinux
5,1%	2,4% ($p<0,001$)

FUTURA/OASIS-8

EAM sem Supra ST tratados com fondaparinux 2.5 mg sc.
HNF 50 U/kg e inibidores GP IIb/IIIa (n = 1.024) vs. HNF 60 U/kg com
inibidores GP IIb/IIIa ou 85 U/kg sem inibidores GP IIb/IIIa (n = 1.002).

Evolução às 48 horas



Conclusões:

- Dose baixa de heparina e dose standard com taxa de eventos hemorrágicos semelhantes
- Dose baixa de heparina associada a aumento de eventos isquémicos

Recomendação:
Dose standard de Heparina durante a ICPC nos doentes tratados com Fondaparinux

EAM Sem Supra de ST – Recomendações para Anticoagulação

The anticoagulation should be selected according to both ischaemic and bleeding risks, and according to the efficacy-safety profile of the chosen agent.	I	C
Fondaparinux (2.5 mg subcutaneously daily) is recommended as having the most favourable efficacy-safety profile with respect to anticoagulation.	I	A
If the initial anticoagulant is fondaparinux, a single bolus of UFH (85 IU/kg adapted to ACT, or 60 IU in the case of concomitant use of GPIIb/IIIa receptor inhibitors) should be added at the time of PCI.	I	B
Enoxaparin (1 mg/kg twice daily) is recommended when fondaparinux is not available.	I	B
If fondaparinux or enoxaparin are not available, UFH with a target aPTT of 50-70 s or other LMWHs at the specific recommended doses are indicated.	I	C
Bivalirudin plus provisional GPIIb/IIIa receptor inhibitors are recommended as an alternative to UFH plus GPIIb/IIIa receptor inhibitors in patients with an intended urgent or early invasive strategy, particularly in patients with a high risk of bleeding.	I	B

Recommendations	Class	Level
Anticoagulants		
An injectable anticoagulant must be used in primary PCI.	I	C
Bivalirudin (with use of GP IIb/IIIa blocker restricted to bailout) is recommended over unfractionated heparin and a GP IIb/IIIa blocker.	I	B
Enoxaparin (with or without routine GP IIb/IIIa blocker) may be preferred over unfractionated heparin.	IIb	B
Unfractionated heparin with or without routine GP IIb/IIIa blocker must be used in patients not receiving bivalirudin or enoxaparin.	I	C
Fondaparinux is not recommended for primary PCI.	III	B
The use of fibrinolysis before planned primary PCI is not recommended.	III	A

Novos Anticoagulantes – Inibidores Factor Xa

ATLAS ACS 2-TIMI 51: Study Design

Patients Recently Diagnosed With ACS
N = 15,526
Randomly assigned within 7 days after admission; median 4.7 days

Aspirin Dose:
75-100 mg Daily

Aspirin Only

1:1:1

Placebo

Rivaroxaban
2.5 mg x 2

Rivaroxaban
5 mg x 2

Aspirin + Thienopyridine

1:1:1

Placebo

Rivaroxaban
2.5 mg x 2

Rivaroxaban
5 mg x 2

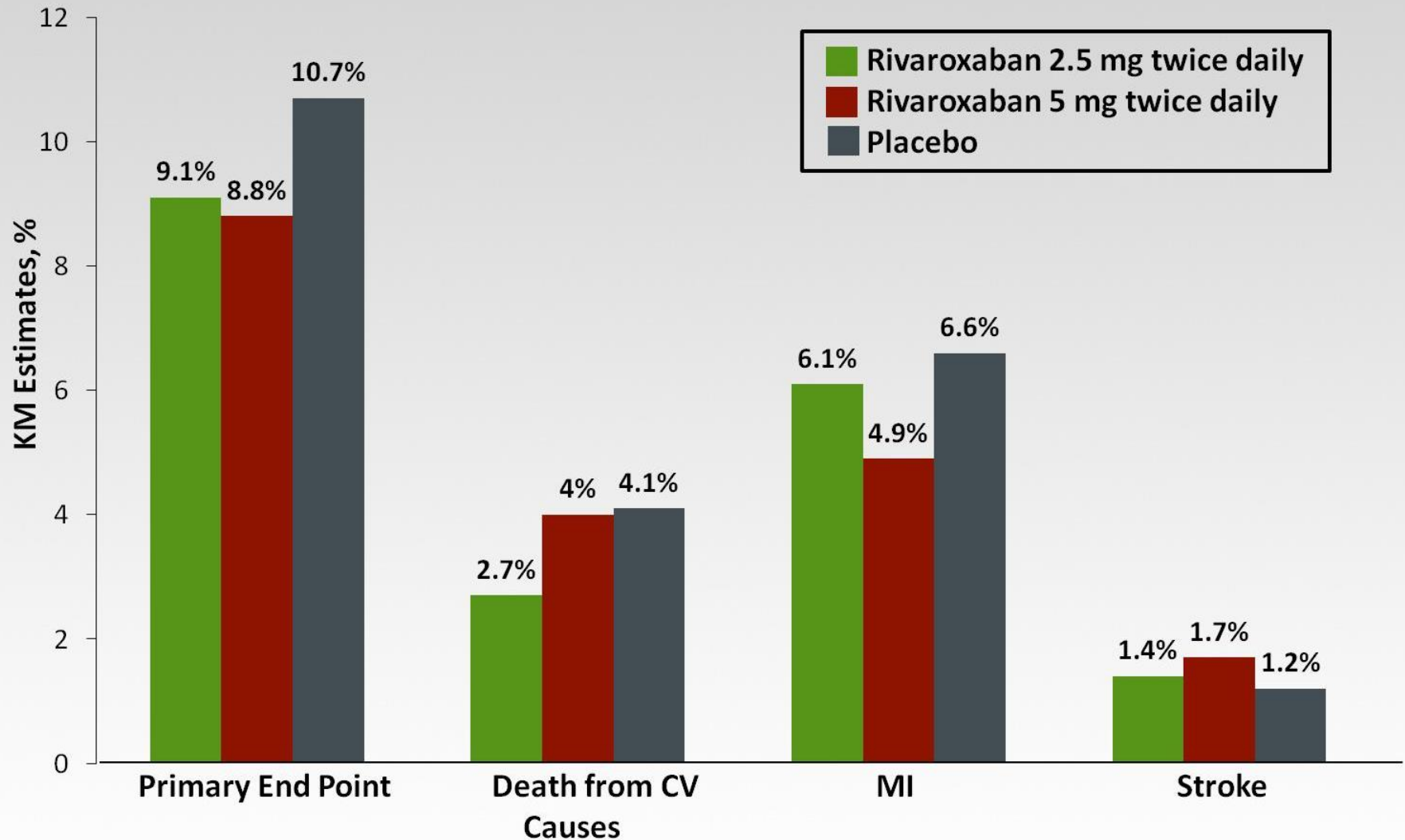
Treatment: Maximum, 31 months; mean, 13.1 months

Primary efficacy end point: CV Death, MI, or stroke

Primary safety end point: TIMI major bleeding (*not associated with CABG*)

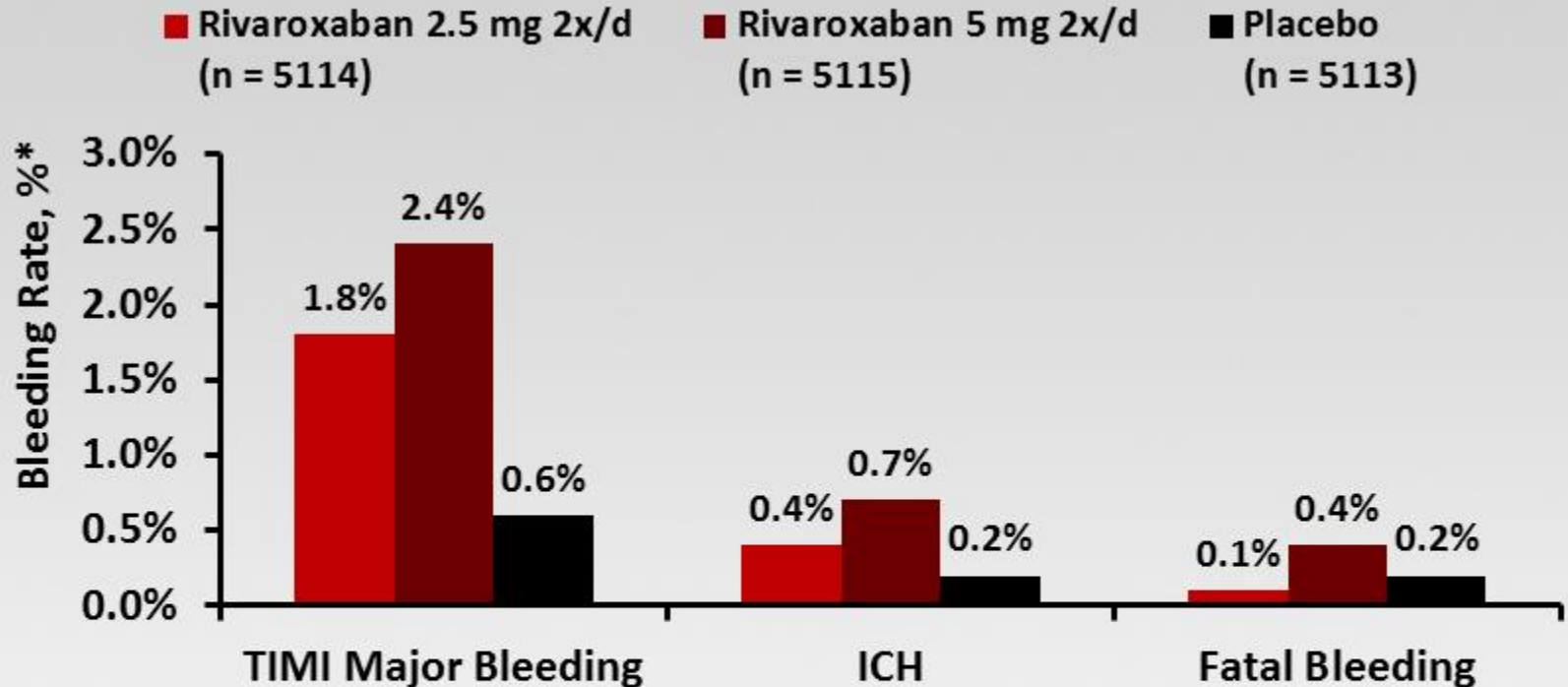
Novos Anticoagulantes – Inibidores Factor Xa

ATLAS ACS 2 - TIMI 51: Eficácia



Novos Anticoagulantes – Inibidores Factor Xa

ATLAS ACS 2 - TIMI 51: Hemorragias



HR (95% CI) With Rivaroxaban

Rivaroxaban 2.5 mg 2x/d	3.46 (2.08-5.72) $P < .001$	2.83 (1.02-7.86) $P = .04$	0.67 (0.24-1.89) $P = .45$
Rivaroxaban 5 mg 2x/d	4.47 (2.71-7.36) $P < .001$	3.74 (1.39-10.07) $P = .005$	1.72 (0.75-3.92) $P = .20$

Novos Anticoagulantes

Rivaroxaban - Que ensinamentos com o ATLAS ACS2

- Reduziu significativamente as mortes CV, o reenfarte e os AVC - 8.9% vs. 10.7% ($p=0.008$)
- Diminuiu o risco de trombose de stent - 2.3% vs. 2.9% ($p=0.02$)
- Aumentou significativamente o risco hemorrágico, mas sem diferença significativa quanto às hemorragias fatais - 0.3% vs. 0.2% ($p=0.66$)
- A sua utilização na prática clínica em doentes com dupla anti-agregação (SCA ou EAM) vai depender de uma avaliação criteriosa, da relação risco/benefício, das características do doente e dos custos.

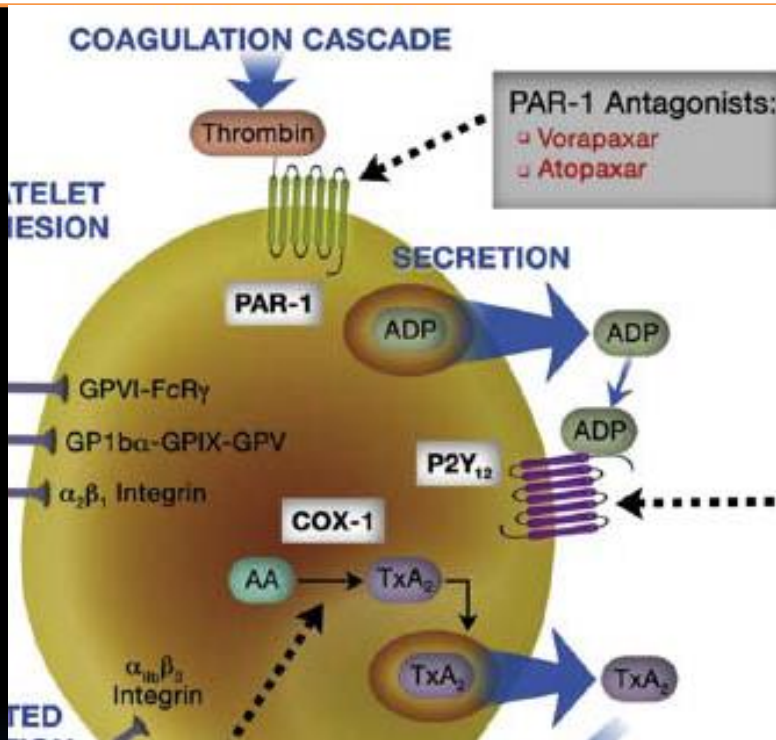
Novos Anticoagulantes – Inibidores Factor Xa

APPRAISE 2

Suspenso em Novembro de 2011 devido ao excesso de eventos hemorrágicos, sem redução dos eventos isquémicos

Outcome	Apixaban 5 mg Twice Daily, %	Placebo, %	HR, 95% CI	P
Efficacy	n = 3705	n = 3687		
CV death, MI, or ischemic stroke	7.5	7.9	0.95 (0.80-1.11)	.51
Death	4.2	3.9	1.08 (0.86-1.35)	.51
CV death	2.8	3.0	0.96 (0.73-1.25)	.76
Safety: Bleeding	n = 3673	n = 3642		
TIMI criteria: Major bleeding	1.3	0.5	2.59 (1.50-4.46)	.001
Fatal bleeding	0.1	0	NA	NA
Intracranial bleeding	0.3	0.1	4.06 (1.15-14.38)	.03
Any bleeding	18.5	8.4	2.36 (2.06-2.70)	<.001

Novos Anticoagulantes – Antagonistas dos receptores da Trombina



VORAPAXAR

- Administração por via oral
- Excelente biodisponibilidade
- Pico acção: 1-2 h após dose carga
- Inibição da trombina – dose dependente
- Não afecta a agregação plaquetária relacionada com outras vias
- Semi-vida de 126 a 269 horas
- Eliminação: Via GI (maior parte)

Receptores PAR:

- Plaquetas
- Células endoteliais
- Músculo liso
- Fibroblastos e miócitos cardíacos

Novos Anticoagulantes – Antagonistas dos receptores da Trombina

TRACER TRIAL SCA sem Supra ST

Dupla AA na maior parte dos doentes

Placebo

1:1
Randomização

Crítérios inclusão

- Primeiras 24 h
- ↑ biomarcadores ou alterações ECG
- 1 FR

Vorapaxar

Dose Carga 40 mg
Manutenção: 2,5 mg/dia

Eficácia - Endpoints

Primários: Morte CV, EAM, AVC, hospitalização por isquemia, revascularização urgente

Secundários: Morte CV, EAM, AVC

Endpoints hemorrágicos: GUSTO (moderado ou grave) e TIMI (hemorragias clinicamente significativas)

Resultados:

- Redução não significativa dos EP primários
- Diminuição dos EP secundários: 14,7% vs 16,4% ($p=0,02$)
- Aumento significativo do risco hemorrágico - 7.2% vs. 5.2% ($p<0.001$)

Novos anticoagulantes orais associados à terapêutica antiagregante após os SCA

Metanálise dos últimos Estudos

ESTUDO	FÁRMACO
ESTEEM	Ximelgatran
APPRAISE 1	Apixaban
ATLAS ACS1	Rivaroxaban
REDEEM	Dabigatran
RUBY 1	Darexaban
APPRAISE 2	Apixaban
ATLAS ACS 2	Rivaroxaban

- Redução modesta dos eventos CV
- Aumento substancial das hemorragias
- Risco hemorrágico mais marcado quando combinados com DAA

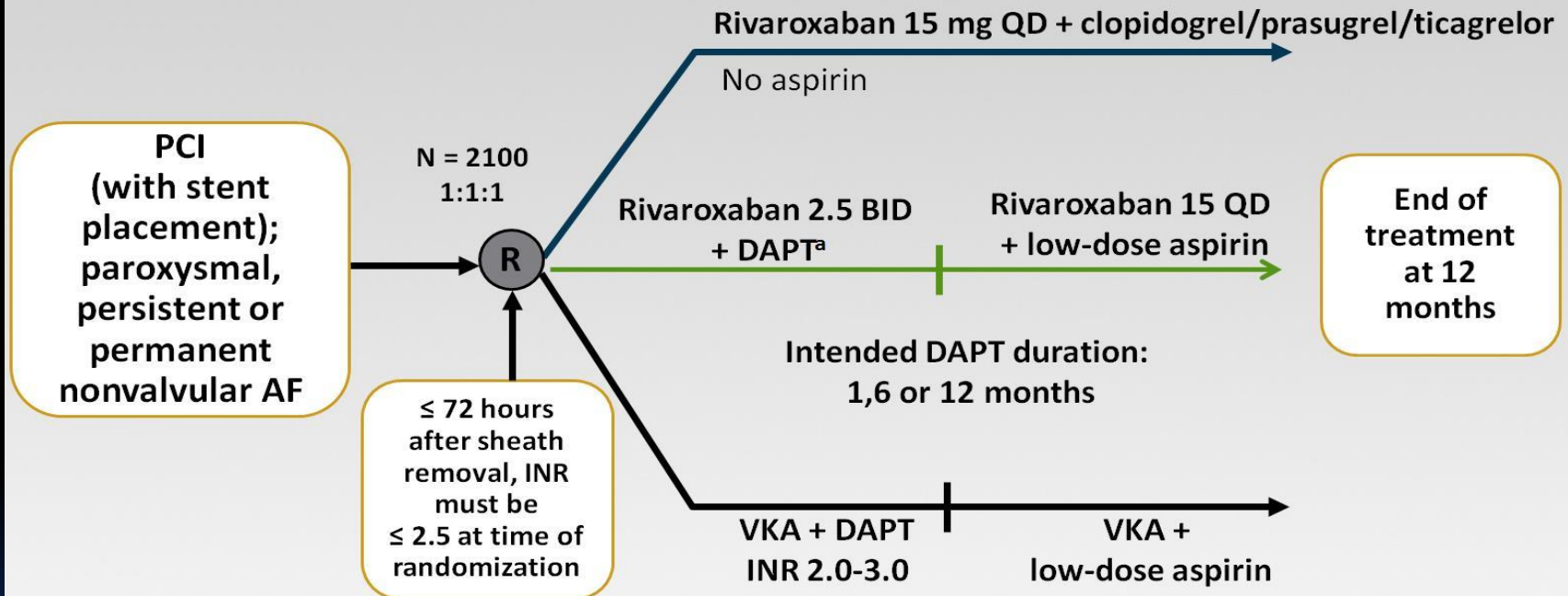
Novos Anticoagulantes nos SCA

Que Futuro?

- As complicações hemorrágicas ensombram a sua utilização futura
- Qual será o benefício da associação dos NAC com os novos fármacos AA – Prasugrel ou Ticagrelor?
- Os novos AC poderão vir a ter alguma indicação na população de alto risco, pelo que se esperam novos ensaios clínicos

Novos Anticoagulantes - Novos Trials

PIONEER AF-PCI



Primary Outcome Measures: Clinically significant bleeding (composite of TIMI major, minor bleeding, and bleeding) requiring medical attention.

Secondary Outcome Measures: Composite of CV death, MI, and stroke

a. DAPT = low-dose aspirin + clopidogrel, prasugrel, or ticagrelor