

Avaliação da duração e do risco de sangramento entre diferentes estratégias de dupla antiagregação plaquetária administradas após a intervenção coronária percutânea: uma revisão de escopo

Evaluation of bleeding duration and risk between different dual antiplatelet strategies administered after percutaneous coronary intervention: a scoping review

Evaluación de la duración y el riesgo de sangrado entre diferentes estrategias antiplaquetarias duales administradas después de una intervención coronaria percutánea: una revisión de alcance

Recebido: 29/07/2023 | Revisado: 10/08/2023 | Aceitado: 12/08/2023 | Publicado: 17/08/2023

Trinnye Luizze Santos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5537-7492>
Faculdade de Enfermagem e de Medicina Nova Esperança de Mossoró, Brasil
E-mail: santosluizze@gmail.com

Walquiria da Silva Pedra Parreira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4814-9798>
Centro Universitário de Valença, Brasil
E-mail: walquiriapparreira@gmail.com

Augusto Cesar Fracaro

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7048-5715>
Universidade Nove de Julho, Brasil
E-mail: augustofracaro@uni9.edu.br

Davi Resende Campos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4081-491X>
Faculdade Dinâmica do Vale do Piranga, Brasil
E-mail: daviresende51@gmail.com

Bianca de Campos Pavoni

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1098-4395>
UNIDERP Anhanguera, Brasil
E-mail: bianca-pavoni@hotmail.com

Pedro Dias Bezerra Neto

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-1419-6814>
Universidade Potiguar, Brasil
E-mail: pdbneto@hotmail.com

Louise Mota da Rocha Sady

ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-1784-6289>
Centro Universitário Unifacid IDOMED, Brasil
E-mail: louise_sady@hotmail.com

Lênio Airam de Pinho

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-9690-2925>
Universidade Vale do Rio Verde Belo Horizonte, Brasil
E-mail: lenioendocrinologia@gmail.com

Lucas França Belfort Pereira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7671-1824>
Universidade Federal do Maranhão, Brasil
E-mail: lucasbelfort@live.com

Resumo

Pacientes portadores Síndrome Coronariana Aguda (SCA) necessitam de implante de stent farmacológico após a intervenção coronária percutânea (ICP), associado à administração de dupla terapia antiplaquetária (TDAP) para a redução do risco trombótico. Considerando a avaliação entre a proteção isquêmica e a chance de eventos hemorrágicos, novas estratégias de TDAP têm sido utilizadas, permitindo-se a prevenção de possíveis desfechos deletérios. O presente estudo objetiva avaliar a duração e o risco de sangramento entre diferentes estratégias de TDAP administradas após a ICP. Para essa revisão de escopo, realizada através das plataformas PubMed e ScienceDirect, entre os anos de 2020 e 2023, os descritores eleitos foram: "Platelet Aggregation Inhibitors", "Percutaneous Coronary Intervention" e "Hemorrhage". Os critérios de inclusão consistiram em (1) avaliação da duração e do risco de sangramento em distintas estratégias de TDAP (2) análise entre diferentes tipos de antiagregantes plaquetários (3)

estudos que abordaram o seguimento e o manejo clínico (4) artigos em inglês e português. Os critérios de exclusão consistiram em inadequações ao tema, relatos de casos, editoriais, revisões simples, estudos com animais, além de textos fora do limite temporal. Regimes de TDAP prolongada e de longa duração apresentaram maior proteção isquêmica e maior risco de sangramento. Regimes de curta ou curtíssima duração estiveram associados à redução das taxas de sangramento maior, sendo benéficos aos pacientes idosos ou trombocitopênicos. O manejo de casos com alto risco trombótico e hemorrágico, assim como a utilização de escores preditivos permanecem como tópicos controversos a serem elucidados através de novos estudos.

Palavras-chave: Terapia antiplaquetária dupla; Inibidores da agregação plaquetária; Hemorragia.

Abstract

Patients with Acute Coronary Syndrome (ACS) require drug-eluting stent implantation after percutaneous coronary intervention (PCI), associated with the administration of dual antiplatelet therapy (DAPT) to reduce the thrombotic risk. Considering the evaluation between ischemic protection and the chance of hemorrhagic events, new TDAP strategies have been used, allowing the prevention of possible harmful outcomes. The present study aims to evaluate the duration and risk of bleeding between different TDAP strategies administered after PCI. For this scope review, carried out through the PubMed and ScienceDirect platforms, between the years 2020 and 2023, the chosen descriptors were: "Platelet Aggregation Inhibitors", "Percutaneous Coronary Intervention" and "Hemorrhage". Inclusion criteria consisted of (1) evaluation of the duration and risk of bleeding in different TDAP strategies (2) analysis between different types of antiplatelet agents (3) studies that addressed follow-up and clinical management (4) articles in English or Portuguese. Exclusion criteria consisted of inappropriateness to the theme, case reports, editorials, simple reviews, animal studies, in addition to texts outside the time limit. Prolonged and long-acting TDAP regimens showed greater ischemic protection and increased risk of bleeding. Short or very short duration regimens were associated with reduced rates of major bleeding, being beneficial to elderly or thrombocytopenic patients. The management of cases with high thrombotic and hemorrhagic risk, as well as the use of predictive scores remain controversial topics to be elucidated through new studies.

Keywords: Dual anti-platelet therapy; Platelet aggregation inhibitors; Hemorrhage.

Resumen

Los pacientes con Síndrome Coronario Agudo (SCA) requieren la implantación de stents liberadores de fármacos tras una intervención coronaria percutánea (ICP), asociado a la administración de terapia antiplaquetaria dual (TDAP) para reducir el riesgo trombótico. Considerando la evaluación entre la protección isquémica y la posibilidad de eventos hemorrágicos, se han utilizado nuevas estrategias TDAP, que permiten la prevención de posibles resultados perjudiciales. El presente estudio tiene como objetivo evaluar la duración y el riesgo de sangrado entre diferentes estrategias de TDAP administradas después de la ICP. Para esta revisión de alcance, realizada a través de las plataformas PubMed y ScienceDirect, entre los años 2020 y 2023, los descriptores elegidos fueron: "Inhibidores de la agregación plaquetaria", "Intervención coronaria percutánea" y "Hemorragia". Los criterios de inclusión consistieron en (1) evaluación de la duración y el riesgo de sangrado en diferentes estrategias de TDAP (2) análisis entre diferentes tipos de agentes antiplaquetarios (3) estudios que abordaron el seguimiento y el manejo clínico (4) artículos en inglés y portugués. Los criterios de exclusión consistieron en inadecuación al tema, relatos de casos, editoriales, reseñas simples, estudios en animales, además de textos fuera del límite de tiempo. Los regímenes de TDAP prolongados y de acción prolongada mostraron una mayor protección isquémica y un mayor riesgo de hemorragia. Los regímenes de corta o muy corta duración se asociaron con tasas reducidas de hemorragia mayor, siendo beneficiosos para los pacientes de edad avanzada o con trombocitopenia. El manejo de los casos con alto riesgo trombótico y hemorrágico, así como el uso de puntajes predictivos siguen siendo temas controvertidos por dilucidar a través de nuevos estudios.

Palabras clave: Terapia antiplaquetaria doble; Inhibidores de agregación plaquetaria; Hemorragia.

1. Introdução

Estima-se que, nos Estados Unidos da América (EUA), entre os anos de 2014 e 2015, foram gastos aproximadamente 219 bilhões de dólares em doenças cardiovasculares (DCV's), incluindo a prestação de serviços farmacêuticos e de assistência em saúde (Zahid, et al., 2021). Ainda em relação a essa temática, os dados da Associação Americana de Cardiologia sugeriram que, apenas no ano de 2017, cerca de 365.914 pessoas foram diagnosticadas com doença cardíaca coronária (DCC), demonstrando dessa forma, a crescente incidência e o impacto social que as doenças do coração exercem na contemporaneidade (Khan, et al., 2020).

Em relação ao total de doenças cardiovasculares, a SCA (Síndrome Coronariana Aguda) possui uma alta prevalência (Pufulete, et al., 2022). A dor torácica é o principal sinal de manifestação dessa condição, e cerca de 25% dos pacientes

internados com precordialgia possuem como diagnóstico final o infarto do miocárdio (IAM), com ou sem supradesnivelamento do segmento ST (Silva, et al., 2020). Conforme os dados da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) a incidência de dor torácica varia entre 9 a 19 casos por 1.000 pessoas/ano atendidas, representando até 40% das causas de internação hospitalar (Nicolau, et al., 2021).

Grande parte dos indivíduos diagnosticados com SCA necessitam de implante de stent farmacológico após a intervenção coronária percutânea (ICP), que por representar um tratamento revolucionário, é eleito como a escolha principal para a redução de mortalidade e melhora do prognóstico clínico desses pacientes (Liu, et al., 2020). No entanto, mesmo com a realização desse procedimento, a utilização da dupla terapia antiplaquetária, através do uso de aspirina associada a um inibidor do receptor de plaquetas (P2Y12), é necessária para reduzir o risco de trombose de stent (Tsigkas, et al., 2023).

A dupla terapia antiplaquetária (TDAP) é prescrita anualmente para mais de 1,2 milhões de pacientes submetidos a angioplastia e para mais de sete milhões de pacientes ao longo do mundo (Zahid, et al., 2021). Essa estratégia também é utilizada no tratamento do acidente vascular cerebral trombótico, na doença arterial coronariana (DAC), nos distúrbios vasculares periféricos e também no ataque isquêmico transitório (AIT) (Tritschler, et al., 2022).

Apesar de reduzir o risco de eventos isquêmicos, a TDAP pode aumentar o risco de complicações hemorrágicas, e por isso a duração real dessa terapia permanece incerta (Bajraktari, et al., 2022). Essa temática se revela ainda mais desafiadora quando consideramos que cerca de um a cada três pacientes submetidos à ICP possuem maior chance de desenvolver hemorragia, que pode ser prevista a partir de características clínicas como idade avançada, trombocitopenia, insuficiência renal, neoplasia, acidente vascular encefálico prévio ou histórico de sangramento (Han, et al., 2022). Muitos desses pacientes, contudo, apresentam maior risco cardiovascular, tornando mais difícil a preservação do equilíbrio entre a proteção isquêmica e o risco de sangramento (Cho, et al., 2023).

As principais diretrizes internacionais recomendam o uso de TDAP por ao menos 6 meses após angioplastia seguida por colocação de stent farmacológico (Kedhi, et al., 2021). Em pacientes com baixo risco de sangramento, essa estratégia pode ser estendida por até 12 meses (Costa, et al., 2023). Apesar do consenso prévio dessa padronização, emergiram nos últimos anos discussões substanciais que avaliaram a necessidade de redução da TDAP para um regime abreviado por 3 meses, ou ainda por um período não inferior a 1 mês (Valgimigli, et al., 2021).

Por fim, compreendida a relevância da temática, sobretudo em função da ausência de definição universal no que diz respeito à extensão de possíveis eventos hemorrágicos versus a capacidade de proteção isquêmica que podem ser induzidas pelas novas modalidades TDAP, o presente estudo tem por objetivo avaliar a duração e o risco de sangramento entre diferentes estratégias de dupla antiagregação plaquetária administradas após a intervenção coronária percutânea (ICP).

2. Metodologia

Para elucidar a problemática levantada, o presente estudo delimita-se como uma revisão de escopo de literatura, fundamentada mediante o protocolo Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta - Analyses, em sua extensão para Scoping Reviews (PRISMA - ScR). Destaca - se que o texto em questão se construiu por um processo fragmentado em etapas, sendo estas: definição de pesquisadores interessados; elaboração e registro do protocolo; delimitação e ajuste do objetivo e das questões de pesquisa; definição e ajuste dos critérios de inclusão e exclusão com base nos pesquisa; descrição do método planejado para a busca e seleção de evidências; busca das evidências em 03 (três) etapas; seleção dos estudos em 03 (três) etapas; extração das evidências encontradas, após a análise dos estudos; e mapeamento dos resumos e das evidências apresentadas pelos textos selecionados.

A questão norteadora do estudo foi: "de que forma se relacionam a duração e o risco de sangramento entre as

diferentes modalidades de dupla terapia antiplaquetária administradas após a intervenção coronária percutânea?". O levantamento bibliográfico foi realizado de forma online, durante os anos de 2020 a 2023, por meio das bases U.S. National Library of Medicine National Institute of Health (PubMed) e ScienceDirect.

Os descritores obtidos nas ferramentas Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e Medical Subject Headings (MeSH), e selecionados para a composição da presente Revisão de Escopo foram: "Platelet Aggregation Inhibitors", "Percutaneous Coronary Intervention" e "Hemorrhage". O protocolo de pesquisa foi construído a partir da seguinte busca: (DAPT AND PCI AND Bleed).

Foram adotados como critérios de inclusão, uma busca por artigos que abordam as seguintes temáticas: (i) avaliação da duração e do risco de sangramento a partir da dupla terapia antiplaquetária administrada em pacientes submetidos à intervenção coronária percutânea (ii) textos que compararam diferentes tipos de antiagregantes plaquetários em terapia dupla, em distintas modalidades, após a intervenção coronariana percutânea; (iii) estudos que abordaram o acompanhamento, o seguimento e o manejo clínico desses pacientes sob uso de dupla terapia antiplaquetária (iv) artigos escritos em inglês ou em português.

Em relação aos critérios de exclusão, foram rejeitados: (i) artigos fora do limite temporal estabelecido; (ii) relatos de casos; estudos com animais, textos de editoriais e revisões simples (iii) avaliações científicas exclusivas sobre a monoterapia antiplaquetária após a intervenção percutânea coronária; (iv) textos apenas sobre as estratégias de descalonamento farmacológico após o uso da dupla antiagregação; (v) avaliação da anticoagulação administrada após procedimentos invasivos que não fosse a terapia de intervenção coronariana percutânea; (vi) artigos que analisaram o impacto de outras cardiopatias ou de outras doenças de etiologia distinta da síndrome coronariana ou da doença arterial coronariana.

Por meio do software Rayyan, utilizado para a seleção, realizou-se a remoção das duplicatas entre as bases de dados elegíveis. Dois membros da equipe desempenharam a busca e o julgamento dos trabalhos foi realizado em dois computadores com endereços de protocolo de internet diferentes, utilizando os mesmos descritores e filtros. Em caso de discrepância entre os resultados, um terceiro pesquisador auxiliou na elaboração da busca, minimizando a probabilidade de ocorrência de vieses. Foram elencados ao todo 559 artigos no período de tempo estabelecido. Os títulos e resumos dos artigos foram lidos e analisados quanto à consistência metodológica e à adequação ao recorte temático acerca da duração e risco de sangramento decorrente da administração da dupla terapia antiplaquetária, em pacientes submetidos a intervenção coronariana percutânea.

Além disso, incluiu - se para a constituição dessa Revisão Escopo a referência inclusa e anexada ao total de artigos selecionados, correspondente a uma citação da própria revista em questão, (Silva, et al., 2020), disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/7949>. Não obstante, também foi inclusa a referência (Nicolau, et al., 2021), presente no protocolo de Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Angina Instável e Infarto Agudo do Miocárdio sem Supradesnívelamento do Segmento ST-2021, disponível em: <https://www.scielo.br/j/abc/a/QvqxLFycJhLvNGFzPhsbZPF/?lang=pt>.

Ainda na metodologia, foi adicionado e referenciado (tanto ao longo do texto, como no final, na lista de referências), o principal autor responsável pelo suporte metodológico para o presente estudo. No caso, determinou-se que o autor foi (Brant & Passaglia., 2022), com referência disponível em: <https://www.scielo.br/j/abc/a/j8DkqkXF3nmpbTCZpWzK6jk/>.

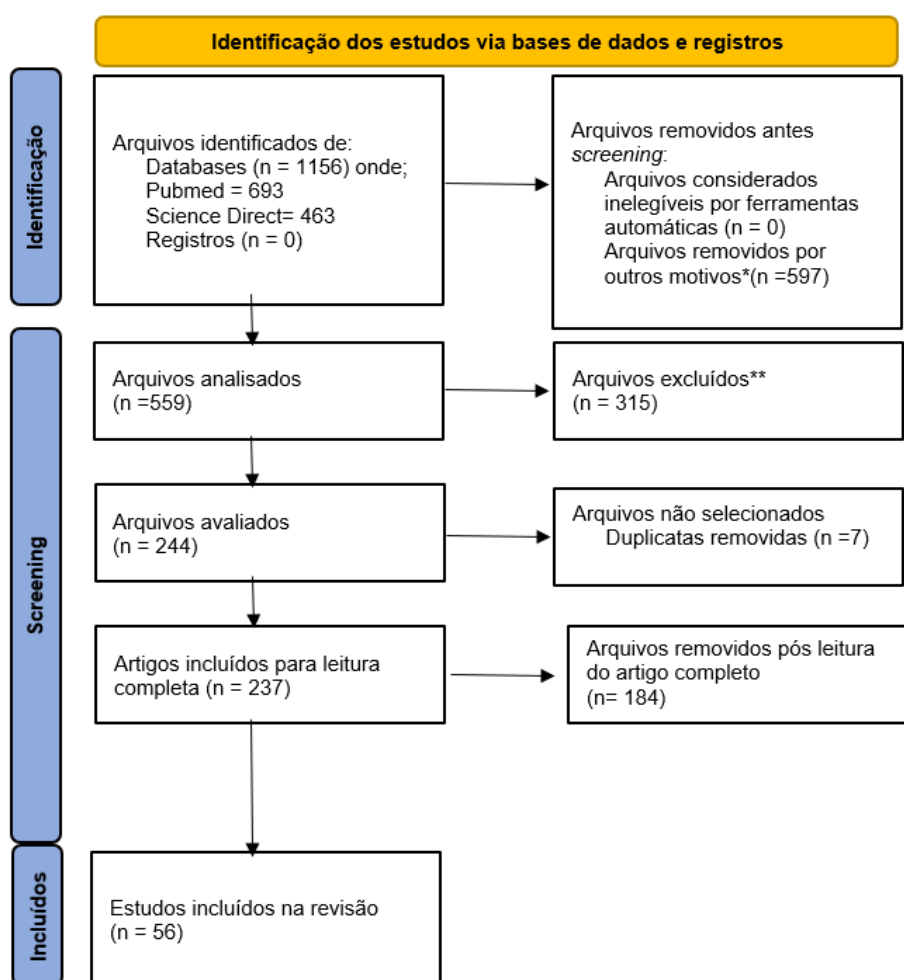
3. Resultados e Discussão

Após a aplicação do protocolo de pesquisa, foram gerados, ao todo 1156 artigos, onde, 693 estudos eram provenientes do PubMed e 463 artigos oriundos do Science Direct. Após a limitação temporal para os últimos 3 anos, foram eliminados 597 artigos do total, restando 559 artigos, sendo desses, 393 provenientes da plataforma PubMed e 166 artigos originários da

plataforma Science Direct. Considerando a aplicação dos filtros para a exclusão de textos de enciclopédias livres, editoriais capítulos de livros, artigos de conferências ou correspondências, relatos de caso e mini revisões, assim como textos de diretrizes práticas sintéticas com inadequação ao escopo desta revisão, foram excluídos 315 artigos, restando 244 ao final dessa etapa, sendo os mesmos oriundos 131 artigos do PubMed e 113 textos do Science Direct.

Considerando a exclusão de 7 duplicatas, 237 artigos foram selecionados para avaliação em relação aos critérios de inclusão e leitura completa. Após leitura minuciosa dos resumos e dos textos selecionados, 184 artigos foram excluídos, de modo que somente 56 textos foram selecionados para compor a presente revisão de escopo, conforme indica a Figura 1. Em relação a esse total, 48 artigos eram provenientes da plataforma PubMed e 5 artigos resultantes da plataforma Science Direct. Por fim, foram adicionadas as referências (Silva, et al., 2020), (Nicolau, et al., 2021) e (Brant & Passaglia., 2022), elencadas ao final do texto.

Figura 1 - Diagrama de fluxo dos resultados da pesquisa de literatura com base na declaração do PRISMA.



* Aplicação de filtro temporal para os últimos 3 anos. ** Aplicação dos filtros para a exclusão de textos de enciclopédias livres, editoriais capítulos de livros, artigos de conferências ou correspondências, relatos de caso e mini revisões, assim como textos de diretrizes práticas sintéticas com inadequação ao escopo desta revisão. Fonte: Autores (2023).

Ao que concerne ao idioma, os artigos selecionados pelas plataformas foram redigidos em língua inglesa, de modo que os três textos extras adicionados nas referências foram redigidos em português. Os achados foram agrupados em cinco categorias, intituladas de “Recomendações acerca da escolha da modalidade da dupla antiagregação plaquetária após a ICP”,

“TDAP estendida (≥ 12 meses) comparada à TDAP de longa duração (≥ 6 meses)”, “TDAP de longa duração (≥ 6 meses) comparada à TDAP de curta duração (≥ 3 meses)”, “TDAP ultra-rápida (≤ 3 meses) comparada a outras modalidades” e “Escores preditores para eventos hemorrágicos e utilização de outros antiagregantes”.

3.1 Recomendações acerca da escolha da modalidade da dupla antiagregação plaquetária após a ICP

Conforme os dados referentes a atualização de 2016 do Colégio Americano de Cardiologia (ACC), a utilização de aspirina associada a um inibidor da P2Y12 deve durar ao menos 6 meses após a intervenção coronária percutânea associada a eluição de um stent farmacológico. Contudo, existe uma necessidade de individualização da TDAP, e por isso a duração real dessa estratégia permanece incerta (Liu, et al., 2020; Tritschler, et al., 2022; Zahid, et al., 2021; Apostolos, et al., 2023).

Não obstante, nos pacientes que sofreram eventos relacionados à SCA e isentos de complicações hemorrágicas, a extensão dessa estratégia pode ser prolongada por até 12 meses, ou mantida por 6 meses ou menos em indivíduos que possuem alto risco de sangramento (Kheiri, et al., 2020; Abusnina, et al., 2022; Benenati, et al., 2021; Garg, et al., 2022).

A Atualização de 2017 da Sociedade Europeia de Cardiologia (ESC) recomendou a utilização da TDAP por 6 meses após a administração da ICP nos pacientes que possuem alto risco trombotico e baixo risco de sangramento, independentemente do tipo de stent utilizado. Esse protocolo também recomendou a realização dos regimes de dupla antiagregação plaquetária por um período não inferior a um mês nos pacientes com alto risco de sangramento (Zhang, et al., 2021; Samuelsen, et al., 2021; Watanabe, et al., 2021; Witberg, et al., 2020).

Em suma, ambas as diretrizes supracitadas recomendam a continuação da antiagregação plaquetária, por tempo indefinido, através do uso de aspirina em monoterapia. A decisão de descontinuação e o acompanhamento desses pacientes ficam principalmente a critério dos cardiologistas (Zhang, et al., 2021; Khan, et al., 2020; Kuno, et al., 2021; Zhang, et al., 2021).

Han e colaboradores também concordam que a falta de dados clínicos válidos torna as evidências relacionadas à duração da TDAP incertas. Em sua meta-análise, recomendou-se o uso da dupla antiagregação por ao menos 6 meses nos casos de coronariopatia aguda, e por 1 ou 3 meses nas síndromes coronarianas estáveis, apesar do nível de recomendação ser classificado como classe IIb ou IIa (Han, et al., 2022).

3.2 TDAP estendida (≥ 12 meses) comparada à TDAP de longa duração (≥ 6 meses)

Apesar da maior proteção isquêmica assegurada pela estratégia de duração estendida, os regimes de antiagregação prolongada estão diretamente associados à maior indução de eventos hemorrágicos, especialmente nos indivíduos que possuem maior fator de risco para o sangramento maior (Kwok, et al., 2020; Tritschler, et al., 2022; Xu, et al., 2021; Selvaraj, et al., 2022).

Conforme o estudo realizado por Guan e colaboradores, indivíduos que realizaram o uso da TDAP por um período não inferior a 18 meses evoluíram com maior risco de sangramento, comparativamente aos pacientes que fizeram uso da estratégia de longa duração. A análise desses autores também evidenciou que os pacientes que apresentaram baixo risco de hemorragia e alto risco trombotico, ao fazerem uso da TDAP por 12 meses, evoluíram com melhor prognóstico clínico (Guan, et al., 2020).

Subhaharan e colaboradores, através de seu estudo clínico, sugeriram que a administração da TDAP por um tempo superior a um ano é capaz de aumentar o risco de sangramento (OR 1,75, IC 95%: 1,20–2,20; P = 0,004, I² = 0%), embora seja capaz de reduzir a mortalidade cardíaca e a incidência dos principais eventos cardiovasculares adversos (Subhaharan, et al., 2020). Zahid e colaboradores, assim Tritschler e coautores também apontaram que o uso prolongado da TDAP (> 12 meses)

pode reduzir substancialmente o risco de eventos isquêmicos, embora induza ao aumento dos eventos hemorrágicos (Zahid, et al., 2021; Tritschler, et al., 2022).

Os achados relacionados à revisão sistemática de Elliott e colaboradores sustentam que a estratificação dos pacientes que são elegíveis ao uso da antiagregação prolongada deve ser considerada uma estratégia avaliativa útil. Apesar do aumento do risco de sangramento às custas da redução dos eventos trombóticos, a TDAP de duração estendida, comparativamente a modalidade de longa duração, pode gerar maiores benefícios clínicos para os pacientes com infarto prévio ao último quadro de SCA, sem diabetes e com idade inferior a 75 anos, uma vez que esses indivíduos apresentam baixo ou moderado risco de sangramento (Elliott, et al., 2023).

Na avaliação randomizada clínica proposta por Liu e colaboradores, sugeriu-se que o uso da TDAP por 6 meses, seguida por seis meses de monoterapia realizada com um inibidor da P2Y₁₂, não se mostra inferior que a administração de uma TDAP proposta por 12 ou 24 meses. Esses autores, ressaltaram, inclusive, que a maior redução de possíveis desfechos cardiovasculares ocorre nos três primeiros meses de administração da dupla antiagregação plaquetária (Liu, et al., 2020).

Os achados de (Liu, et al., 2020) endossam substancialmente os estudos realizados por Sidhu e colaboradores. Conforme estes autores, o risco de eventos cardiovasculares ou recorrentes é maior durante o primeiro ano após o evento inicial de SCA. Esta análise também sugeriu que cerca de um terço dos infartos do miocárdio anuais que ocorrem nos Estados Unidos acomete indivíduos que já apresentaram ao menos um evento prévio de síndrome coronariana, demonstrando portanto, que o maior benefício de prevenção trombótica oriundo da TDAP compreende os seus primeiros meses de administração (Sidhu, et al., 2022).

Modalidades prolongadas de dupla antiagregação plaquetária podem estar associadas ao aumento das taxas de mortalidade, de morbidade e de hospitalização (Valgimigli, et al., 2021). Os benefícios da TDAP prolongada tendem a se estender aos pacientes que foram alvo de ICP complexa, uma vez este cenário associa-se a um maior risco trombótico (Kuno et al., 2021). Embora não haja consenso universal para a caracterização da ICP complexa, várias evidências literárias apontam que sua definição inclui a presença de trombose prévia de stent ou intervenção na última artéria coronária pérvia restante, doença multiarterial, ≥ 3 stents ou ≥ 3 lesões tratadas, lesões de bifurcação tratadas com pelo menos dois stents, comprimento total do stent > 60 mm e tratamento da oclusão crônica total (Apostolos, et al., 2023).

Por fim, os estudos científicos demonstraram evidências comparáveis entre homens e mulheres portadores de SCA que fizeram uso da TDAP, seja através do esquema estendido ou mediante o uso do esquema de longa duração. Verdoia e colaboradores, em sua análise de seguimento clínico, demonstraram que independentemente do gênero, os esquemas estendidos e de longa duração apresentaram taxas comparáveis de sobrevida, de risco trombótico e de sangramento. Portanto, as diferenças entre os sexos não parecem ser afetadas pela modalidade de terapia de antiagregação (Verdoia, et al., 2021).

3.3 TDAP de longa duração (≥ 6 meses) comparada à TDAP de curta duração (≥ 3 meses)

Benenati e colaboradores, em sua revisão sistemática, sugeriram mediante dados sólidos que não houve diferença entre o risco de IAM com supradesnívelamento de segmento ST entre os regimes de TDAP de longa e curta duração, mas que ainda assim houve redução da taxa de sangramento com a estratégia aplicada por um tempo inferior a 6 meses (Benenati, et al., 2021).

Montalto e colaboradores também indicaram que os regimes de dupla antiagregação (≥ 6 meses) foram capazes de reduzir os riscos de sangramento maior, sem aumentar a incidência de eventos isquêmicos, comparativamente aos regimes de curta duração (Montalto, et al., 2023). Uma vasta gama de avaliações científicas também corrobora com os achados dessa meta-análise, incluindo (Bhattarai, et al., 2020; Khan, et al., 2020; Kuno, et al., 2021; Sidhu, et al., 2022).

Na meta-análise proposta por Garg e colaboradores, foi possível evidenciar que a terapia antiagregante de curta

duração esteve associada à redução do sangramento sem aumento associado da mortalidade ou de desfecho por IAM, comparativamente à TDAP de longa duração. Os autores também demonstraram que o sangramento maior foi menor com a TDAP de curta duração [OR 0,68; IC 95%, 0,51-0,89], de forma que o risco de IAM não diferiu significativamente entre os 2 grupos (Garg, et al., 2022).

Xu e coautores, por sua vez, endossam que o uso de dupla antiagregação plaquetária de 3 meses seguida por manutenção com clopidogrel pode consistir como uma estratégia de compensação razoável para os pacientes que possuem alto risco isquêmico e alto risco trombótico (Xu, et al., 2021). Diferentemente, os casos que cursam com alto risco trombótico e baixo risco de sangramento tendem a se beneficiar das estratégias de longa duração, uma vez que as evidências científicas sustentam o seu caráter de não inferioridade em relação às modalidades de duração estendida (Zahid, et al., 2021).

Considerando os dados relatados, alguns estudos, como a meta-análise elaborada por Zhang e colaboradores apontam que os regimes de curta duração, quando comparados a modalidade de duração intermediária (≥ 6 meses), apesar de permitirem a redução dos índices de sangramento maior, também podem contribuir de forma efetiva para o aumento substancial dos índices de acidente vascular encefálico isquêmico. Contudo, as revisões que também corroboram com esse resultado tendem a possuir um maior viés para a seleção das populações estudadas, que podem compartilhar entre si de um risco de sangramento previamente aumentado, tendem a enviesar o verdadeiro resultado esperado (Zhang, et al., 2022).

3.4 TDAP ultra-rápida (≤ 3 meses) comparada a outras modalidades

Xu e colaboradores apontaram em sua uma meta-análise que a TDAP de curto prazo ou abreviada não é inferior a TDAP de longa duração, sendo ambas administradas após a implantação do stent farmacológico. De forma geral, esse estudo possibilitou a compreensão de que a terapia a longo prazo reduz o risco de IAM e das taxas de supradesnivelamento do segmento ST definitivas ou prováveis, enquanto que a utilização da terapia de ultra rápida duração se revela como uma alternativa eficiente para pacientes com maior risco de sangramento e menor risco trombótico (Xu, et al., 2021).

Abusnina e colaboradores, em sua meta-análise, apontaram que não houve diferença na mortalidade cardiovascular e por causas gerais, assim como não houve aumento do risco de IAM, de trombose de stent, de AVE ou de revascularização do vaso alvo nos quadros em que a TDAP administrada seguiu o regime de 1 mês, comparativamente as estratégias de duração mais longa. Contudo, esse estudo apresentou limitações, dentre as quais a predileção por populações com maior risco de sangramento e baixo risco trombótico, mascarando a redução de desfechos reais que podem acontecer no mundo real (Abusnina, et al., 2022).

Zhong e colaboradores sugeriram, através de sua revisão sistemática, que a TDAP ultra rápida é capaz de reduzir o risco de sangramento maior em até 46% nas populações que fazem uso dessa estratégia, embora a eficiência da mesma seja semelhante à TDAP de longo prazo. Além disso, os autores também comprovaram que essa estratégia não esteve associada ao aumento da mortalidade cardiovascular e por causas gerais, além de não ter impactado no aumento do risco de IAM, de trombose de stent ou na reabordagem por revascularização do vaso-alvo (Zhong, et al., 2021).

Assim como Zhong e colaboradores apontaram que a redução da taxa de sangramento maior a partir do uso de TDAP abreviada esteve em uma faixa entre (43%-46%), os benefícios dessa estratégia também foram sustentados pelos estudos de (Park, et al., 2022; Parfrey, et al., 2022; Rout, et al, 2023; Benenati, et al., 2021; Landi, et al., 2023).

Watanabe e coautores também apontaram que a TDAP de curtíssima duração corresponde a uma estratégia viável para os pacientes com alto risco de sangramento. Nas evidências científicas relatadas por esses autores, em uma avaliação com 3009 pacientes em uso de aspirina e clopidogrel administrados sob o regime de duração abreviada, não houve aumento do risco cardiovascular entre os grupos de alto (HBR) ou baixo risco (não HBR) para eventos hemorrágicos. No entanto, sob o uso da

TDAP < 1 mês, houve maior redução de sangramento secundário no grupo HBR (HBR; 0,41% vs. 2,71%, IC 95%, 0,03-0,65), versus não HBR (0,40% vs. 0,85%, IC 95%, 0,14-1,58), considerando $p = 0,22$ (Watanabe, et al., 2021).

Kheiri e coautores, em uma análise que compreendeu 35.857 pacientes com idade média de 64,4 anos, de modo que desses 49,6% dos pacientes apresentaram SCA e 25,5% eram do sexo feminino, demonstraram que o uso da TDAP de curtíssima duração esteve associado à redução de eventos hemorrágicos de maior importância (HR = 0,67; IC 95% 0,47–0,95; $p = 0,03$), assim como permitiu a redução de qualquer evento hemorrágico (HR = 0,63; IC 95% 0,44–0,90; $p = 0,01$), comparativamente a modalidade de dupla antiagregação de longa duração (Kheiri, et al., 2020).

Zhang e colaboradores, ao compararem a TDAP de curtíssima duração com a modalidade convencional ou prolongada, apontaram que a estratégia abreviada se mostra efetiva para a prevenção de desfechos relacionados ao sangramento maior e menor, principalmente em idosos com idade superior aos 65 anos. Essa meta-análise também revelou que a idade é um dos principais fatores de risco que devem ser levados em consideração durante a escolha da dupla antiagregação de curtíssima ação, tendo em vista que pacientes idosos tendem a apresentar mais comorbidades associadas entre si, ainda que parte do risco de trombose da íntima possa ser prevenido com o uso de stents de segunda geração (Zhang, et al., 2021).

Tsigkas e coautores sugeriram, através de sua revisão sistemática, que o esquema de TDAP abreviado foi capaz de reduzir o risco de sangramento maior em 17% e o risco de mortalidade por outras causas líquidas em 29% (incluindo AVC, infarto, revascularização e trombose de stent) (Tsigkas, et al., 2023). Ademais, outros estudos também demonstraram que o esquema de dupla antiagregação de curtíssimo prazo não se revelou inferior à estratégia de longo prazo (Bajraktari, et al., 2022; Park, et al., 2022; Valgimigli, et al., 2021).

A segurança e eficiência dos regimes abreviados de aspirina associada ao clopidogrel após ICP também foram alvo de estudos por parte de Valgimigli e coautores. Através dessa coorte, os autores indicaram que, apesar do nível de recomendações ainda limitado, o aperfeiçoamento tecnológico dos novos dispositivos farmacológicos implantados reduz a chance de trombose de stent, permitindo que novas modalidades de dupla antiagregação possam ser administradas em pacientes com maior risco para eventos hemorrágicos e isquêmico (Valgimigli, et al., 2021).

No entanto, apesar das evidências relatadas, Zhang e colaboradores demonstraram em sua revisão que o esquema de curtíssima duração, embora seja capaz de reduzir o risco de sangramento maior, também pode promover um pequeno aumento da taxa de acidente vascular encefálico isquêmico e de trombose de stent. Esses resultados, demonstram, por conseguinte, que a monitorização constante deve ser realizada nos pacientes que fazem uso dessa modalidade terapêutica, uma vez que a proteção isquêmica pode ser negligenciada em prol dos benefícios decorrentes da redução do sangramento maior (Zhang, et al., 2022).

Valgimigli e colaboradores também indicaram que a descontinuação do regime de dupla terapia antiplaquetária abreviada deve ser realizada nos indivíduos que estejam isentos de eventos adversos líquidos e que tiveram boa adesão ao regime proposto ao longo de 1 ou 3 meses (ou seja, sem realizar interrupção de aspirina e/ou inibidor de P2Y12 por > 7 dias consecutivos) (Valgimigli, et al., 2022).

3.5 Escores preditores para eventos hemorrágicos e utilização de outros antiagregantes

Como já mencionado, a avaliação do risco de hemorragia e de proteção isquêmica é recomendado como uma forma de seguimento contínuo nos pacientes que foram submetidos à intervenção coronária percutânea (Sidhu, et al., 2022). Uma das estratégias que podem ser utilizadas com essa finalidade é o escore TDAP (traduzido do inglês, ‘‘DAPT score’’), apesar do seu valor preditivo modesto para a discriminação entre desfechos isquêmicos e hemorrágicos. Por isso, sugere-se que a sua associação com outras ferramentas seja útil, incluindo a análise conjunta com os escores CHA2DS2-VASc, HAS-BLED e

ABC (Kwok, et al., 2020).

Pacientes que possuem um alto escore TDAP tendem a se beneficiar de uma dupla antiagregação mais prolongada, enquanto que indivíduos que pontuam valores mínimos podem apresentar maior tendência para os desfechos hemorrágicos. Ainda assim, existe uma maior chance de falibilidade dessas evidências quando a administração da dupla terapia antiplaquetária desses indivíduos é inferior ou superior a 12 meses (Witberg, et al., 2020).

A presença de altos valores do CHA2DS2-VASc e do HAS-BLED apontam para uma maior necessidade de administração de uma TDAP de curta ou curtíssima duração. Analogamente, maiores são os benefícios de extensão da dupla antiagregação plaquetária nos casos em que for mais reduzida a pontuação desses escores (Boudreau, et al., 2021). Contudo, é válido lembrar que a aplicação dessas ferramentas não deve ser realizada de forma isolada, devendo-se sempre mensurar o risco global mediante avaliação clínica minuciosa dos pacientes que possuem SCA, estável ou não, que foram submetidos à ICP (Nicolau, et al., 2021).

Devido a possibilidade de falha à medida que existe a necessidade de individualização da dupla terapia antiplaquetária, novas abordagens relacionadas ao escore TDAP foram criadas, sobretudo na tentativa de aumentar a acurácia de predição entre eventos isquêmicos e hemorrágicos (Costa, et al., 2020). O escore PRECISE - TDAP, uma abreviação de ‘prevenção complicações hemorrágicas em pacientes submetidos a implantação de stent e terapia antiplaquetária dupla subsequente’, se revelou útil nesse sentido, uma vez que valores ≥ 25 pontos (também válidos para o critério ARC-HBR) sugerem uma maior chance de risco para isquemia, hemorragia e mortalidade por todas as causas em geral (Clifford, et al., 2022; Zhong, et al., 2021).

Apesar da necessidade de associação entre os escores disponíveis, as evidências científicas sugeriram que frequentemente os escores TDAP e PRECISE-TDAP apresentam resultados discordantes entre si (Boudreau, et al., 2021). Não obstante, a presença da versão com 4 itens limitados do escore PRECISE-TDAP (incluindo idade, hemoglobina, depuração de creatinina, sangramento prévio), se revelou como potencialmente restrita para a predição dos benefícios do uso estendido de aspirina e de clopidogrel (Costa, et al., 2020).

Ainda assim, o escore PRECISE-TDAP apresenta o melhor desempenho que o risco de sangramento categorizado através da estratégia PARIS (0,653 vs. 0,593; $p = 0,01$) (Bianco, et al., 2020). Assim, as recomendações científicas mais atuais sugerem que o uso do PRECISE-TDAP seja destinado para a estratificação do risco de sangramento maior em pacientes que fazem uso de aspirina associada ao prasugrel ou ticagrelor, enquanto que o escore PARIS possui finalidade complementar, sendo útil para a predição do risco isquêmico (Clifford, et al., 2022).

Em relação a escolha do inibidor da P2Y12 que pode ser associado a aspirina, Pufulete e colaboradores, em sua coorte, apontaram que em relação ao clopidogrel, a utilização de prasugrel ou de ticagrelor esteve associada a redução do risco do infarto do miocárdio futuro (IAM) e de possível trombose de stent (Pufulete, et al., 2022). Contudo, o uso dessas terapias de alta potência aumentou o risco de sangramento nas populações que fizeram uso dessa estratégia. Dessa forma, sugere-se que no mundo real e fora dos estudos científicos, o risco de sangramento induzido pelos fármacos de alta potência antiagregante possa ser ainda maior (Cesaro, et al., 2021).

Sheng e colaboradores relataram que, não raramente, alguns pacientes, principalmente de origem asiática, apresentam polimorfismo genético do gene CYP2C1, fato determinante para resistência da bioativação do clopidogrel. Por isso, há uma necessidade de administração de ticagrelor ou de clopidogrel em dose dupla nos regimes de TDAP. A meta-análise desses autores também sugeriu que o uso de ticagrelor é mais eficiente do que a administração de dupla dose de clopidogrel para a prevenção do risco de sangramento maior, apesar do aumento substancial dos índices de dispnéia (Sheng, et al., 2022).

Quando comparados entre si, o prasugrel e o ticagrelor não diferem entre si em relação ao risco de sangramento maior

e de mortalidade por todas as causas (Al-Abdouh, et al., 2020). Entretanto, em pacientes trombocitopênicos, o clopidogrel é fortemente recomendado em detrimento do uso de inibidores da P2Y12 de alta potência, assim como regimes de TDAP mais encurtados também possuem maior benefício nessas populações (Long, et al., 2020; Li, et al., 2020; Hu, et al., 2021).

Cesaro e colaboradores indicaram que no mundo real, a administração da TDAP também permite o uso de ticagrelor associado à rivaroxabana, sendo ambas as drogas fracionadas em duas dosagens diárias. A avaliação realizada por esses autores sugeriu que mais de dois terços dos pacientes que são submetidos à ICP são elegíveis ao uso dessa estratégia, que esteve associada à indução de eventos clínicos adversos líquidos (incluindo morte por todas as causas, infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral e sangramento maior). O risco desses desfechos adversos foi incidentalmente maior em idosos em indivíduos portadores de ao menos dois fatores de risco cardiovascular (Cesaro, et al., 2021).

Dessa forma, não há um consenso definidor que estabeleça universalmente a estipulação da duração da TDAP após ICP com colocação de stent farmacológico (Silva, et al., 2020). A decisão deve ser avaliada mediante o risco cardiovascular que o paciente apresenta, bem como através da aplicação de escores de risco preditores de sangramento associados (Brant & Passaglia., 2022). Não obstante, deve-se avaliar o risco e o benefício a longo prazo - em especial para os casos que cursam com politerapia medicamentosa, devido ao potencial sinérgico com possíveis outras drogas (Guan, et al., 2020).

4. Considerações Finais

Com base nos aspectos discutidos no presente estudo, destaca-se a importância da avaliação da duração e do risco de sangramento entre diferentes estratégias de dupla antiagregação plaquetária administradas após a intervenção coronária percutânea. Apesar dos benefícios proporcionados por essa terapia, principalmente relacionados à redução da mortalidade e à proteção trombótica, diversos eventos deletérios também puderam ser observados, principalmente relacionados à administração a longo prazo.

Os estudos analisados apontaram que o uso da TDAP de duração prolongada esteve associado a uma maior proteção isquêmica, apesar de promover o aumento dos índices de sangramento maior e de mortalidade por todas as causas nos pacientes que fizeram uso dessa estratégia. Por isso, os regimes de duração estendida promoveram maior benefício em pacientes com maior risco trombótico e baixo risco para eventos hemorrágicos.

Em relação a TDAP de longa e curta duração, as evidências sugeriram que os regimes de curta duração estiveram menos associados ao aumento do risco de sangramento, de modo que a proteção isquêmica não diferiu significativamente entre essas duas modalidades terapêuticas. Não obstante, os regimes de duração abreviada apresentaram maior benefício nos pacientes com baixo risco trombótico e alto risco de hemorragia, sendo considerada uma alternativa viável para pacientes idosos e trombocitopênicos.

Grande parte das recomendações avaliadas sugeriram que o uso de escores preditores de risco estivesse preferencialmente em associação, impedindo a análise e a escolha isolada de decisões. Por sua vez, as principais limitações deste estudo remetem ao tamanho amostral e ao curto período de seguimento dos pacientes dos estudos incluídos nesta revisão. Em decorrência disso, optou-se por uma revisão de escopo com o intuito de abarcar o maior número possível de estudos e, conseqüentemente, uma maior população estudada. Além disso, constatamos a insuficiência de dados consistentes e a presença de profundas heterogeneidades em relação à estratificação e análise dos riscos decorrentes da administração da TDAP.

Quanto a perspectivas futuras, espera-se que mais estudos acerca da duração e do risco de sangramento entre as distintas modalidades de dupla antiagregação plaquetária sejam realizados, a fim de estabelecer um consenso entre os benefícios reais entre a proteção isquêmica e a chance de eventos hemorrágicos, preenchendo-se as lacunas que limitam os atuais protocolos terapêuticos. À medida que novas terapias direcionadas à ICP continuam a se expandir, torna-se mais

evidente a importância de se ofertar cuidados multidisciplinares aos pacientes, garantindo a integração entre a Cardiologia e a Hematologia, permitindo-se assim a melhora substancial da qualidade de vida dos pacientes que fazem uso dessas estratégias farmacológicas.

Referências

- Abusnina, W., Baral, N., Seri, A., Ben-Dor, I., Alkhouli, M., Monteleone, P., & Paul, T. K. (2022). Safety and Efficacy of Ultra Short-Duration Dual Antiplatelet Therapy After Percutaneous Coronary Interventions: A Meta analysis of Randomized Controlled Trials. *Curr Probl Cardiol*, 101295.
- Al-Abdoh, A., Barbarawi, M., Abusnina, W., Amr, M., Zhao, D., Savji, N., & Michos, E. D. (2020). Prasugrel v s Ticagrelor for DAPT in Patients with ACS Undergoing PCI: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Cardiovasc Revasc Med.*, 21(12), 1613-1618.
- Apostolos, A., Chlorogiannis, D., Vasilagkos, G., Katsanos, K., Toutouzias, K., Aminian, A., & Tsigkas, G. (2023). Safety and efficacy of shortened dual antiplatelet therapy after complex percutaneous coronary intervention: A systematic review and meta-analysis. *Hell. J. Cardiol.*
- Bajraktari, G., Bytyçi, I., Bajraktari, A., & Henein, M. Y. (2022). Non-inferiority of 1 month versus longer dual antiplatelet therapy in patients undergoing PCI with drug-eluting stents: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Ther. Adv. Chronic Dis.*, 13, 20406223221093758.
- Benenati, S., Galli, M., De Marzo, V., Pescetelli, F., Toma, M., Andreotti, F., & Porto, I. (2021). Very short vs. long dual antiplatelet therapy after second generation drug-eluting stents in 35 785 patients undergoing percutaneous coronary interventions: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Euro Heart J Cardiovasc Pharmacother.*, 7(2), 86-93.
- Bhattarai, M., Ibrahim, A. M., Salih, M., Tandan, N., Al-Akchar, M., Ayan, M., & Hafiz, A. M. (2020). Comprehensive Outcomes Evaluation After Percutaneous Coronary Intervention in Stable Ischemic Heart Disease and Acute Coronary Syndrome for Short-Versus Standard-Term Dual Antiplatelet Therapy: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Control Trials. *J Cardiovasc Pharmacol.*, 76(5), 574-583.
- Bianco, M., D'ascenzo, F., Roubin, S. R., Kinnaird, T., Peyracchia, M., Ariza-Solé, A., & Valgimigli, M. (2020). Comparative external validation of the PRECISE-DAPT and PARIS risk scores in 4424 acute coronary syndrome patients treated with prasugrel or ticagrelor. *Int. J. Cardiol.*, 301, 200-206.
- Boudreau, R., Fu, A. Y., Barry, Q. S., Clifford, C. R., Chow, A., Tran, U., & CAPITAL Investigators. (2021). Outcomes in Patients Stratified by PRECISE-DAPT Versus DAPT Scores After Percutaneous Coronary Interventions. *Am. J. Cardiol.*, 161, 19-25.
- Brant, L. C., & Passaglia, L. G. (Eds.). (2022). Alta Mortalidade por Infarto Agudo do Miocárdio na América Latina e Caribe: Defendendo a Implementação de Linha de Cuidado no Brasil. *Arq. Bras. Cardiol.*, 119(6), 979-980.
- Cesaro, A., Gragnano, F., Calabrò, P., Moscarella, E., Santelli, F., Fimiani, F., & Gugliemini, G. (2021). Prevalence and clinical implications of eligibility criteria for prolonged dual antithrombotic therapy in patients with PEGASUS and COMPASS phenotypes: Insights from the START-ANTIPLATELET registry. *Int. J. Cardiol.*, 345, 7-13.
- Cho, S., Kang, D. Y., Kim, J. S., Park, D. W., Kim, I. S., Kang, T. S., & Park, S. J. (2023). Dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention for left main coronary artery disease. *Rev Esp Cardiol.*, 76(4), 245-252.
- Clifford, C. R., Boudreau, R., Visintini, S., Orr, N., Fu, A. Y., Malhotra, N., & So, D. Y. (2022). The association of PRECISE-DAPT score with ischaemic outcomes in patients taking dual antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a meta-analysis. *Euro Heart J Cardiovasc Pharmacother.*, 8(5), 511-518.
- Costa, F., Montalto, C., Branca, M., Hong, S. J., Watanabe, H., Franzone, A., & Valgimigli, M. (2023). Dual antiplatelet therapy duration after percutaneous coronary intervention in high bleeding risk: a meta-analysis of randomized trials. *Euro Heart J*, 44(11), 954-968.
- Costa, F., van Klaveren, D., Colombo, A., Feres, F., Räber, L., Pilgrim, T., & PRECISE-DAPT Study Investigators. (2020). A 4-item PRECISE-DAPT score for dual antiplatelet therapy duration decision-making. *Am. Heart J.*, 223, 44-47.
- Elliott, J., Kelly, S. E., Bai, Z., Skidmore, B., Boucher, M., So, D., & Wells, G. A. (2023). Extended dual antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention in clinically important patient subgroups: a systematic review and meta-analysis. *Can. Med. Assoc. J.*, 11(1), E118-E130.
- Garg, A., Rout, A., Farhan, S., Waxman, S., Giustino, G., Tayal, R., & Rao, S. V. (2022). Dual antiplatelet therapy duration after percutaneous coronary intervention using drug eluting stents in high bleeding risk patients: A systematic review and meta-analysis. *Am. Heart J.*, 250, 1-10.
- Guan, J., Song, W., He, P., Fan, S., Zhi, H., & Wang, L. (2020). Comparative Efficacy and Safety of Duration of Dual Antiplatelet Therapy in Patients with CAD Undergoing Drug-eluting Stent Implantation: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Curr. Pharm. Des.*, 26(44), 5739-5745.
- Han, Y., Yuan, X., Hu, X., Fang, Y., Jiang, M., Feng, H., & Gao, L. (2022). Dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention in patients at high bleeding risk: A systematic review and meta-analysis. *Cardiol. J.*
- Hu, X., Zhao, W., Zhang, Q., Hu, H., & Luo, S. (2021). Efficacy and Safety of Aspirin Combined with Low-Dose P2Y12 Receptor Antagonists in East Asian Patients Undergoing PCI A Meta-Analysis. *Int. Heart J.*, 62(4), 742-751.
- Kedhi, E., Verdoia, M., Suryapranata, H., Damen, S., Camaro, C., Benit, E., & De Luca, G. (2021). Impact of age on the comparison between short-term vs 12-month dual antiplatelet therapy in patients with acute coronary syndrome treated with the COMBO dual therapy stent: 2-Year follow-up results of the REDUCE trial. *Atherosclerosis.*, 321, 39-44.

- Khan, S. U., Singh, M., Valavoor, S., Khan, M. U., Lone, A. N., Khan, M. Z., & Bhatt, D. L. (2020). Dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention and drug-eluting stents: a systematic review and network meta-analysis. *Circ.*, *142*(15), 1425-1436
- Kheiri, B., Simpson, T. F., Osman, M., Golwala, H., Radaideh, Q., Kumar, K., & Zahr, F. (2020). Safety and efficacy of short-term (1 to 3 months) dual antiplatelet therapy in patients undergoing percutaneous coronary interventions: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Thromb. Thrombolysis*, *50*, 867-873.
- Kuno, T., Ueyama, H., Takagi, H., Fox, J., & Bangalore, S. (2021). Optimal duration of dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome: insights from a network meta-analysis of randomized trials. *Cardiovasc. Revascularization Med.*, *28*, 50-56.
- Kwok, C. S., Wong, C. W., Nagaraja, V., & Mamas, M. A. (2020). A systematic review of the studies that evaluate the performance of the DAPT score. *Int. J. Clin. Pract.*, *74*(10), e13591.
- Landi, A., Heg, D., Frigoli, E., Vranckx, P., Windecker, S., Siegrist, P., & MASTER DAPT Investigators. (2023). Abbreviated or standard antiplatelet therapy in HBR patients: final 15-month results of the MASTER-DAPT trial. *Cardiovasc. Interv.*, *16*(7), 798-812.
- Li, J., Qiu, H., Yan, L., Guo, T., Wang, Y., Li, Y., & Gao, R. (2020). Efficacy and safety of ticagrelor and clopidogrel in East Asian patients with coronary artery disease undergoing percutaneous coronary intervention. *Curr. Med. Res. Opin.*, *36*(11), 1739-1745.
- Liu, D., Li, Y. Z., Wu, H., Yang, J., Yang, J., Ding, J. W., & Yang, C. J. (2020). Duration of dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention with implantation of second-generation drug-eluting stent: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Int. J. Pharm. Sci.*, *75*(4), 113-117.
- Long, M., Ye, Z., Zheng, J., Chen, W., & Li, L. (2020). Dual anti-platelet therapy following percutaneous coronary intervention in a population of patients with thrombocytopenia at baseline: a meta-analysis. *BMC Pharmacol. Toxicol.*, *21*, 1-16.
- Montalto, C., Costa, F., Leonardi, S., Micari, A., Oreglia, J. A., Vranckx, P., & Valgimigli, M. (2023). Dual antiplatelet therapy duration after percutaneous coronary intervention in patients with indication to oral anticoagulant therapy. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Pharmacother.*, *9*(3), 220-230.
- Nicolau, J. C., Feitosa Filho, G. S., Petriz, J. L., Furtado, R. H. D. M., Prêcoma, D. B., Lemke, W., & Mathias Júnior, W. (2021). Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre angina instável e infarto agudo do miocárdio sem supradesnível do segmento ST–2021. *Arq. Bras. Cardiol.*, *117*, 181-264.
- Parfrey, S., Abdelrahman, A., Blackman, D., Blaxill, J. M., Cunnington, M. S., Greenwood, J. P., & Bulluck, H. (2022). Safety and efficacy of interrupting dual antiplatelet therapy one month following percutaneous coronary intervention: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Cardiovasc. Disord.*, *22*(1), 1-11.
- Park, D. Y., An, S., Kumar, A., Malhotra, S., Jolly, N., Kaur, A., & Vij, A. (2022). Abbreviated versus Standard Duration of DAPT after PCI: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Am J. Cardiovasc Drugs.*, *22*(6), 633-645.
- Park, D. Y., Wang, P., An, S., Grimshaw, A. A., Frampton, J., Ohman, E. M., & Nanna, M. G. (2022). Shortening the duration of dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention for acute coronary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Am. Heart J.*, *251*, 101-114.
- Pufulete, M., Harris, J., Pouwels, K., Reeves, B. C., Lasserson, D., Loke, Y. K., & Johnson, T. W. (2022). Real-world bleeding in patients with acute coronary syndrome (ACS) undergoing percutaneous coronary intervention (PCI) and prescribed different combinations of dual antiplatelet therapy (DAPT) in England: a population-based cohort study emulating a 'target trial'. *Open Heart.*, *9*(2), e001999.
- Rout, A., Sharma, A., Ikram, S., & Garg, A. (2023). Short-term dual antiplatelet therapy for 1–3 months after percutaneous coronary intervention using drug eluting stents: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Catheter. Cardiovasc. Interv.*, *101*(2), 299-307.
- Samuelsen, P. J., Eggen, A. E., Steigen, T., Wilsgaard, T., Kristensen, A., Skogsholm, A., & Bønå, K. H. (2021). Incidence and risk factors for major bleeding among patients undergoing percutaneous coronary intervention: Findings from the Norwegian Coronary Stent Trial (NORSTENT). *PLoS One*, *16*(3), e0247358.
- Selvaraj, V., Chatterjee, S., Hirai, T., Abbott, J. D., & Bavishi, C. (2022). Three versus 12-month dual antiplatelet therapy duration in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Catheter. Cardiovasc. Interv.*, *100*(7), 1151-1158.
- Sheng, X. Y., An, H. J., He, Y. Y., Ye, Y. F., Zhao, J. L., & Li, S. (2022). High-Dose Clopidogrel versus Ticagrelor in CYP2C19 intermediate or poor metabolizers after percutaneous coronary intervention: A Meta-Analysis of Randomized Trials. *J. Clin. Pharm. Ther.*, *47*(8), 1112-1121.
- Sidhu, M. S., Lyubarova, R., Bangalore, S., & Bonaca, M. P. (2022). Challenges of long-term dual antiplatelet therapy use following acute coronary syndromes. *Am. Heart J.*, *246*, 44-64.
- Silva, M. P. B., Lima, E. R., Borges, P. R. P., Máximo, L. W. M., de Sousa, M. V. A., Leite, A. C., & Dutra, Í. W. (2020). Intervenções de emergência ao paciente com suspeita de infarto agudo do miocárdio. *RSD*, *9*(9), e781997949-e781997949.
- Subhaharan, D., Mridha, N., & Singh, K. (2020). Clinical benefits of prolonged dual antiplatelet therapy following complex percutaneous coronary intervention. *Coron. Artery Dis.*, *31*(3), 273-278.
- Tritschler, T., Patel, A., Kraaijpoel, N., Bhatt, D. L., De Luca, G., Di Santo, P., & Castellucci, L. A. (2022). Case-fatality rate of major bleeding events in patients on dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention: A systematic review and meta-analysis. *Res. Practice Tromb. Haemost.*, *6*(7), e12834.
- Tsigkas, G., Apostolos, A., Chlorogiannis, D. D., Bousoula, E., Vasilagkos, G., Tsalamandris, S., & Davlourous, P. (2023). Thirty-Days versus Longer Duration of Dual Antiplatelet Treatment after Percutaneous Coronary Interventions with Newer Drug-Eluting Stents: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Life*, *13*(3), 666.

Tsigkas, G., Apostolos, A., Trigka, A., Chlorogiannis, D., Katsanos, K., Toutouzas, K., & Davlouros, P. (2023). Very short versus longer dual antiplatelet treatment after coronary interventions: A systematic review and meta-analysis. *Am. J. Cardiovasc. Drugs*, 23(1), 35-46.

Valgimigli, M., Cao, D., Angiolillo, D. J., Bangalore, S., Bhatt, D. L., Ge, J., & XIENCE 90 and XIENCE 28 Investigators. (2021). Duration of dual antiplatelet therapy for patients at high bleeding risk undergoing PCI. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 78(21), 2060-2072.

Valgimigli, M., Cao, D., Makkar, R. R., Bangalore, S., Bhatt, D. L., Angiolillo, D. J., & Mehran, R. (2021). Design and rationale of the XIENCE short DAPT clinical program: An assessment of the safety of 3-month and 1-month DAPT in patients at high bleeding risk undergoing PCI with an everolimus-eluting stent. *Am. Heart J.*, 231, 147-156.

Valgimigli, M., Frigoli, E., Heg, D., Tijssen, J., Jüni, P., Vranckx, P., & Smits, P. C. (2021). Dual antiplatelet therapy after PCI in patients at high bleeding risk. *N. Engl. J. Med.*, 385(18), 1643-1655.

Valgimigli, M., Smits, P. C., Frigoli, E., Bongiovanni, D., Tijssen, J., Hovasse, T., & MASTER DAPT Investigators. (2022). Duration of antiplatelet therapy after complex percutaneous coronary intervention in patients at high bleeding risk: a MASTER DAPT trial sub-analysis. *Eur. Heart J.*, 43(33), 3100-3114.

Verdoia, M., Suryapranata, H., Damen, S., Camaro, C., Benit, E., Barbieri, L., & De Luca, G. (2021). Gender differences with short-term vs 12 months dual antiplatelet therapy in patients with acute coronary syndrome treated with the COMBO dual therapy stent: 2-years follow-up results of the REDUCE trial. *J. Thromb. Thrombolysis*, 1-11.

Watanabe, H., Domei, T., Morimoto, T., Natsuaki, M., Shiomi, H., Toyota, T., & STOPDAPT-2 investigators. (2021). Details on the effect of very short dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation in patients with high bleeding risk: insight from the STOPDAPT-2 trial. *Cardiovasc. Interv. Ther.*, 36, 91-103.

Witberg, G., Zusman, O., Bental, T., Plakht, I., Gabbay, H., Gerber, Y., & Kornowski, R. (2020). Validation of the DAPT score in real-world patients undergoing coronary stent implantation. *Int. J. Cardiol.*, 300, 99-105.

Xu, Y., Shen, Y., Chen, D., Zhao, P., & Jiang, J. (2021). Efficacy and safety of dual antiplatelet therapy in patients undergoing coronary stent implantation: A systematic review and network meta-analysis. *J. Interv. Cardiol.*, 2021, 1-12.

Zahid, M. B. A., Memon, M. S., Tappiti, M., Kumar, V. S., Nazir, A. M., Koganti, B., & Zahid, M. B. A. (2021). Duration of dual antiplatelet therapy after stent implantation, still an enigma: a systematic review of randomized clinical trials. *Cureus*, 13(11).

Zhang, J., Chen, Z., Li, C., Wang, D., He, S., Luo, C., & He, Y. (2022). Short dual antiplatelet therapy in patients with high bleeding risk undergoing percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis. *Coron. Artery Dis.*, 33(7), 580-589.

Zhang, W. J., Qiao, X., Liang, X. Y., Li, Y., Yang, R. R., & Wang, Z. L. (2021). Efficacy and safety of short-term 1–3 months versus standard 12 months dual antiplatelet therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Platelets*, 32(5), 582-590.

Zhong, P. Y., Shang, Y. S., Bai, N., Ma, Y., Niu, Y., & Wang, Z. L. (2021). Efficacy and safety of very short-term dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents implantation for acute coronary syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Front. Cardiovasc. Med.*, 8, 660360.