



Ticagrelor ou Clopidogrel no contexto de síndrome coronariana aguda

Ticagrelor or Clopidogrel in the context of acute coronary syndrome

Ticagrelor o Clopidogrel en el contexto del síndrome coronario agudo

Luiz Ricardo de Oliveira Nunes Soares¹, Bruno Moura Fernandes¹, Thaís Santos Dias¹.

RESUMO

Objetivo: Comparar o clopidogrel e o ticagrelor no cenário de síndrome coronariana aguda, buscando entender quais os principais benefícios e efeitos adversos das duas drogas, com finalidade de concluir qual medicação possui melhor risco-benefício. **Métodos:** A metodologia deste trabalho propõe um compilado de buscas feitas no PubMed e Biblioteca Virtual em Saúde; 19 artigos foram selecionados para o estudo dos resultados. Os descritores foram “clopidogrel”, “ticagrelor” e “acute coronary syndrome”, sendo todos presentes no campo “título”. **Resultados:** Em 11 dos artigos analisados, foi visto uma superioridade do ticagrelor, levando em conta benefícios como revascularização do vaso-alvo e consequente sobrevida. Ademais, efeitos adversos como sangramentos e dispneia também foram analisados, havendo diferença significativa em grupos específicos, como idosos e diabéticos. Com isso, através da análise dos trabalhos, notou-se uma maior eficácia no uso de ticagrelor, atrelado a maior risco de sangramento em determinados casos. **Considerações finais:** Foi visto no presente estudo uma superioridade do ticagrelor na antiagregação plaquetária, havendo necessidade de ponderar seu uso para alguns grupos, devido a maior chance de efeitos adversos, sendo nesses casos, preferível o uso do clopidogrel.

Palavras-chave: Ticagrelor, Clopidogrel, Síndrome coronariana aguda.

ABSTRACT

Objective: To compare clopidogrel and ticagrelor in the setting of acute coronary syndrome, seeking to understand the main benefits and adverse effects of the two drugs, in order to conclude which medication has the best risk-benefit. **Methods:** The methodology of this work proposes a compilation of searches made in PubMed and the Virtual Health Library; 19 articles were selected for the study of results. The descriptors were “clopidogrel”, “ticagrelor” and “acute coronary syndrome”, all of which were present in the “title” field. **Results:** In 11 of the articles analyzed, ticagrelor was superior, taking into account benefits such as target vessel revascularization and consequent survival. Adverse effects such as bleeding and dyspnea were also analyzed, with a significant difference in specific groups, such as the elderly and diabetics. Thus, through the analysis of the studies, it was noted a greater effectiveness in the use of ticagrelor, linked to a greater risk of bleeding in certain cases. **Final considerations:** In the present study, the superiority of ticagrelor in anti-platelet aggregation was observed, and there is a need to consider its use for some groups, due to a greater chance of adverse effects, in which cases, the use of clopidogrel is preferable.

Keywords: Ticagrelor, Clopidogrel, Acute coronary syndrome.

¹ Universidade de Vassouras, Vassouras – RJ.

RESUMEN

Objetivo: Comparar el clopidogrel y el ticagrelor en el contexto del síndrome coronario agudo, buscando comprender los principales beneficios y efectos adversos de los dos fármacos, con el fin de concluir qué medicamento tiene la mejor relación riesgo-beneficio. **Métodos:** La metodología de este trabajo propone una recopilación de búsquedas realizadas en PubMed y la Biblioteca Virtual en Salud; se seleccionaron 19 artículos para el estudio de resultados. Los descriptores fueron “clopidogrel”, “ticagrelor” y “síndrome coronario agudo”, todos presentes en el campo “título”. **Resultados:** En 11 de los artículos analizados, ticagrelor fue superior, teniendo en cuenta beneficios como la revascularización del vaso diana y la consecuente supervivencia. También se analizaron efectos adversos como sangrado y disnea, con diferencia significativa en grupos específicos, como ancianos y diabéticos. Así, a través del análisis de los estudios, se observó una mayor efectividad en el uso de ticagrelor, ligado a un mayor riesgo de sangrado en determinados casos. **Consideraciones finales:** En el presente estudio se observó la superioridad del ticagrelor en la antiagregación plaquetaria, existiendo la necesidad de considerar su uso para algunos grupos, debido a una mayor posibilidad de efectos adversos, en cuyo caso, el uso de clopidogrel es preferible.

Palabras clave: Ticagrelor, Clopidogrel, Síndrome coronario agudo.

INTRODUÇÃO

A doença isquêmica do coração pode ser dividida clinicamente em angina estável, quando o acometimento é crônico, ou como síndrome coronariana aguda (SCA), quando se manifesta de forma aguda; esta, por sua vez, pode ser subdividida em angina instável (AI), infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST (IAMSST) ou sem supradesnivelamento do segmento ST (IAMSSST), observado no eletrocardiograma (ECG). Nesse sentido, a principal diferença entre as três formas é o nível de oclusão coronariano e o comprometimento isquêmico da musculatura cardíaca, mas em contrapartida, não se faz possível a diferenciação clínica entre elas, sendo necessário solicitarmos exames complementares, como ECG, e em determinados casos, biomarcadores laboratoriais de isquemia miocárdicas (BONOW R, 2017).

Atualmente, já sabemos que a aterosclerose não é uma simples consequência degenerativa do envelhecimento, mas sim um resultado inflamatório multifatorial, tendo como base fisiopatológica o acúmulo crônico de lipoproteínas - incluindo a lipoproteína de baixa densidade (LDL) - no espaço subendotelial das artérias. Com isso, há uma reatividade dos macrófagos, gerando as famosas células espumosas, que por sua vez, tem grande influência na sinalização de citocinas pró-inflamatórias. Dado o exposto, esta condição pode precipitar um evento clínico agudo, sendo este, ocasionado por uma instabilidade da placa aterosclerótica com consequente ruptura, iniciando assim um processo trombótico de agregação plaquetária; forma-se então a principal característica fisiopatológica da SCA. Portanto, a terapia antiplaquetária é uma estratégia de suma importância e primordial no cenário de SCA (WOLF D e LEY K, 2019).

Desta forma, o sintoma primário da SCA é classicamente relatado como uma pressão, dor ou aperto na região precordial, usualmente intensa com duração maior que 20 minutos. Além disso, é comum ocorrer irradiação para a região proximal de membro superior esquerdo, ombros, pescoço e mandíbula; ademais, ainda que de forma menos frequente, sintomas algícos podem ser relatados em região epigástrica e ouvidos. Vale ressaltar que em alguns grupos específicos de pacientes, como idosos e diabéticos, as manifestações costumam ser atípicas, tais como dispneia e desconforto epigástrico, sem necessariamente apresentar precordialgia, essas manifestações são referidas como “equivalentes anginosos” (BONOW R, 2017).

Sabe-se que hoje o infarto agudo do miocárdio (IAM) é a principal causa de morte, tanto no Brasil, quanto no mundo inteiro. Conforme os dados colhidos pelo DATASUS no ano de 2017, percebemos que 7,06% - correspondendo a 92.657 pacientes - da totalidade de óbitos foram ocasionados por IAM. Além disso, o IAM correspondeu a aproximadamente 10% das internações no Sistema Único de Saúde (SUS), dentre elas, a maior prevalência foi vista em pacientes com idade superior a 50 anos, fato este, que representou cerca de 25% das internações (NICOLAU JC, et al., 2021).

Diante das informações supracitadas, fica evidente a importância de fármacos com ação antiagregante no que tange SCA; portanto, temos o clopidogrel e o ticagrelor como dois dos principais medicamentos usados na prática clínica. O clopidogrel, um derivado tienopiridínico inibidor da adenosina difosfato (ADP) começou a ser utilizado no protocolo de SCA após o estudo CURE (2001), o qual demonstrou redução do risco relativo de 20% no caso de morte cardiovascular, acidente vascular cerebral e infarto agudo do miocárdio não fatal, no entanto com certo risco de sangramento, sendo estes, principalmente de origem gastrointestinal. Além do CURE (2001), posteriores estudos como CLARITY-TIMI (2005) e o COMMIT (2005) corroboraram com a importância do uso de uma terapia antiagregante na ocorrência da SCA (YUSUF S, et al., 2001; SABATINE MS, et al., 2005; CHEN ZM, et al., 2005).

De forma similar, o ticagrelor é um inibidor reversível dos receptores P2Y12 da ADP, tendo um efeito antiagregante mais rápido e intenso em relação ao clopidogrel (WALLENTIN L, et al., 2009). No estudo PLATO (2009) o tratamento com ticagrelor em comparação com clopidogrel reduziu significativamente a taxa de morte por causas vasculares, infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral, à custa de um aumento na taxa de sangramento. No entanto, ainda é muito discutido sobre qual medicamento tem melhor risco-benefício, não havendo uma unanimidade entre eles.

Desta forma, o objetivo desta revisão integrativa foi comparar o uso do ticagrelor com o clopidogrel no cenário de síndrome coronariana aguda, buscando avaliar a eficácia e os efeitos adversos de ambas as medicações e se possível, chegar à conclusão de qual tem o melhor risco-benefício.

MÉTODOS

A abordagem metodológica do presente trabalho se propõe a um compilado de pesquisa bibliográfica de abordagem qualitativa, retrospectiva e transversal por meio de uma revisão integrativa da literatura. Nesse sentido, as bases de dados utilizadas na pesquisa foram National Library of Medicine (PubMed) e o Portal Regional da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), no período temporal do mês de março de 2022.

Para tal feito, foram executados os seguintes estágios: primeiro ocorreu a delimitação do tema principal a ser trabalhado, em seguida foi feita a escolha das palavras-chave; em um terceiro tempo se fez a definição dos critérios de inclusão e exclusão, sendo estes expostos logo abaixo; após a definição dos critérios foi feita a busca nas bases de dados supracitadas; por fim, foi julgado e analisado as informações encontradas e posteriormente a exposição dos resultados.

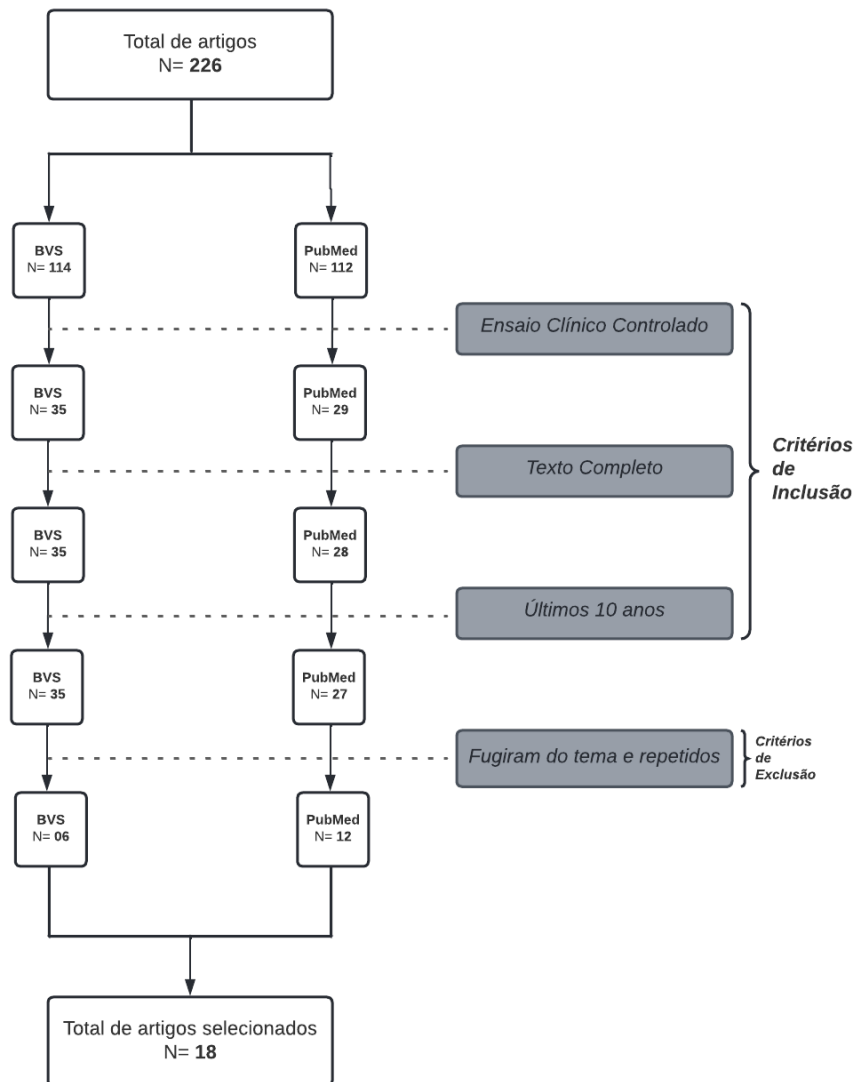
Sendo assim, a busca pelos artigos foi realizada pelo método de busca avançada, sendo considerado os seguintes descritores “clopidogrel”, “ticagrelor” e “acute coronary syndrome”, vale salientar que os três descritores obrigatoriamente deveriam estar presente no campo “título”; entre os descritores, foi utilizado o operador booleano “AND”. Os descritores acima foram escolhidos a partir da base de dados de Descritores em Ciência da Saúde (DeCS).

Por fim, foram incluídos neste presente estudo os artigos que se adequaram aos critérios de inclusão propostos, sendo estes: estudos feitos pelo método de ensaio clínico controlado, com texto completo, publicados dentro do intervalo dos últimos 10 anos (2012-2022) e artigos cujo o tema principal era síndrome coronariana aguda. Agregado a isso, foi delimitado os critérios de exclusão, no qual estão presentes artigos publicados em outro método que não o exposto acima, os que foram produzidos fora do intervalo temporal escolhido, e obviamente artigos que tangenciaram ou fugiram do tema principal em questão, tais como publicações que evidenciaram duplicação aos serem selecionadas em mais de uma base de dados.

RESULTADOS

Após todas as buscas serem feitas, foi encontrado um total de 226 trabalhos, sendo que 112 artigos foram encontrados na base de dados PubMed e 114 na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Assim, ocorreu a etapa de aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, resultando na seleção de 18 artigos, sendo 12 no PubMed e 6 na BVS, conforme apresentado na **Figura 1**.

Figura 1 - Fluxograma de identificação e seleção dos artigos nas bases de dados PubMed e BVS.



Fonte: Soares LRON, et al., 2023.

Em 10 artigos (55,5%), dos 18 analisados, foi visto uma maior eficácia do ticagrelor quando comparado ao clopidogrel, sendo esta eficácia um conjunto de benefícios como: efeito antiagregante plaquetário, revascularização do vaso-alvo, prevenção de novos eventos isquêmicos, disfunção microvascular, redução da morbimortalidade e consequente sobrevivência. Apenas dois trabalhos (11%) demonstraram maior eficácia com uso do clopidogrel. Por fim, em seis artigos (33%) os dois fármacos apresentaram efeitos positivos, entretanto não houve diferenças significativas entre eles (**Quadro 1**).

Efeitos adversos também foram analisados no presente estudo, sendo eles: eventos hemorrágicos (principal), dispneia e complicações por novos eventos isquêmicos. Dentre os artigos analisados, cinco (27,7%) mostraram maior taxa de eventos adversos com uso de ticagrelor. Dez relataram ausência de sangramentos significativos tanto com uso de ticagrelor quanto clopidogrel. Apenas em um dos artigos, foi observado semelhança, no que se refere a eventos adversos, entre os dois fármacos, mas em nenhum trabalho foi visto uma maior probabilidade de complicações com uso de clopidogrel. Em um artigo não houve nenhum evento relatado. Vale ressaltar que em um dos trabalhos o estudo foi feito por meio de biomarcadores, sendo assim, avaliando de forma laboratorial apenas a eficácia e impossibilitando qualquer análise a respeito de efeitos adversos (**Quadro 1**).

Quadro 1 - Quadro expondo os artigos revisados e seus principais resultados, respectivamente.

Autores	N	Maior benefício	Eventos adversos
Moon H, et al. (2021)	120	Semelhante entre as terapias	Não significativos
He P, et al. (2021)	270	Clopidogrel	Ticagrelor
Schnorbus B, et al. (2021)	56	Ticagrelor	Não significativos
Jeong YJ, et al. (2020)	94	Ticagrelor	Não significativos
Marieke G, et al. (2020)	1002	Semelhante entre as terapias	Ticagrelor
Schnorbus B, et al. (2020)	125	Semelhante entre as terapias	Não significativos
Liu GZ, et al. (2019)	80	Ticagrelor	Não observado nenhum evento
Marian MJ, et al. (2019)	100	Clopidogrel	Não significativos
Yao Y, et al. (2019)	102	Ticagrelor	Não significativos
Park K, et al. (2019)	120	Ticagrelor	Não significativos
Chen I-Chih, et al. (2016)	928	Ticagrelor	Ticagrelor
Patel MR, et al. (2015)	18624	Semelhante entre as terapias	Semelhante entre as terapias
Kang HJ, et al. (2015)	18624	Ticagrelor	Não significativos
Qaderdan K, et al. (2015)	1000	Semelhante entre as terapias	Ticagrelor
Goto S, et al. (2015)	801	Ticagrelor	Ticagrelor
Wallentin L, et al. (2014)	18624	Ticagrelor	Não analisados
Caiazzo Gianluca, et al. (2014)	50	Semelhante entre as terapias	Não significativos
Lindholm D, et al. (2014)	18624	Ticagrelor	Não significativos

Fonte: Soares LRON, et al., 2023.

DISCUSSÃO

Os resultados do presente estudo, como visto acima, mostraram que em aproximadamente 56% dos trabalhos analisados, o ticagrelor obteve maior potencial antiagregante, quando comparado ao clopidogrel. Tais achados corroboram com os resultados observados no clássico estudo PLATO (2009), o qual apresentou mortes por causas vasculares, infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral em 9,8% dos pacientes que receberam ticagrelor, enquanto essas complicações foram observadas em 11,7% do grupo de pacientes que receberam o clopidogrel (WALLENTIN L, et al., 2009).

Além disso, sabe-se que a implantação do stent é um potente método para restaurar a perfusão, embora durante o procedimento haja lesão mecânica no endotélio vascular. Esta lesão por sua vez, gera uma resposta inflamatória local, caracterizada por agregação plaquetária, infiltração leucocitária, e ainda regulada por vários mediadores inflamatórios, sendo observado um importante aumento de níveis plasmáticos de interleucina 6 (IL-6) induzido pelo implante; esta resposta inflamatória é considerada um agravante à reestenose intra-stent e pior prognóstico a longo prazo. Neste cenário, foi visto que os antiplaquetários quando administrados de forma aguda, melhoram a função endotelial, principalmente o ticagrelor, tendo em vista que o clopidogrel teve seus efeitos benéficos perdidos com o tratamento prolongado, além de não prevenir a disfunção endotelial associada ao *stent* (SCHNORBUS B, et al., 2021).

Ademais, um conhecido fato é a preferência do uso de ticagrelor em pacientes com doença arterial coronariana (DAC) complicada, uma vez que este fármaco se mostra superior na redução da recorrência de eventos isquêmicos. Ainda assim, o clopidogrel segue sendo mais usado antes da cineangiocoronariografia por conta de seu menor custo associado à sua menor ocorrência de eventos adversos; sendo assim, vários estudos estão sendo conduzidos e debatidos com a finalidade de realizar a conversão do clopidogrel para o ticagrelor (YAO Y, et al., 2019). Dado o exposto, o estudo SHIFT-CACS (2019) buscou analisar, em pacientes

chineses com DAC complicada, justamente os efeitos posológicos das medicações em determinados períodos de tempo, sendo observado que os efeitos adversos do ticagrelor estavam mais presentes quando usado em altas doses, ao passo que a administração em bolus não aumentou a proporção de eventos adversos (YAO Y, et al., 2019).

À interesse de manutenção do tratamento, o ticagrelor aumentou a reserva de fluxo sanguíneo no miocárdio, que por sua vez, é um importante parâmetro na SCA; sendo assim, foi utilizado a tomografia de emissão de pósitron (PET) em 94 pacientes para mensurar o fluxo miocárdico em 6 meses (JEONG YJ, et al., 2020). Fato este que harmoniza com o estudo PLEIO (2019), o qual avaliou o impacto da terapia de manutenção no sistema microvascular e no fluxo coronário de pacientes que sofreram infarto agudo do miocárdio; em 6 meses de estudo, percebeu-se que o ticagrelor reduziu de forma impactante a resistência da microcirculação além de melhorar o fluxo coronariano quando comparado ao clopidogrel. Por outro lado, houve episódios de sangramento maior em cerca de 10% do grupo utilizando ticagrelor, enquanto os usuários do clopidogrel, sofreram em menos de 2%. Ainda assim, a terapia de manutenção sugerida para pacientes que sofreram SCA, foi o ticagrelor, tendo em vista os efeitos positivos acima descritos (PARK K, et al., 2019).

Contrastando o benefício, o estudo Popular Age (2020) analisou a eficácia e segurança dos dois fármacos deste presente estudo em 1.002 pacientes com 70 anos de idade ou mais, apresentando SCA sem supradesnivelamento do segmento ST; houve a necessidade de interrupção prematura (por dispneia e sangramentos) do uso de ticagrelor em 47% dos pacientes, enquanto esta proporção foi de 22% no braço do clopidogrel. A respeito de eventos hemorrágicos, o grupo que administrou o clopidogrel sofreu significativamente menor, aproximadamente 18%, enquanto no outro grupo a taxa foi de 24%. Constatou-se então, que pacientes na faixa etária supracitada se beneficiam da escolha pelo clopidogrel, tendo em vista a probabilidade menor de hemorragias (GIMBEL M, et al. 2020). Além dos idosos, o estudo TICO (2021) buscou analisar possíveis fatores clínicos relacionados a sangramentos nos pacientes em vigência de SCA, sendo estes, tratados com ticagrelor após colocação do stent coronariano; como resultado, foi visto que baixo peso corporal, anemia e doença renal crônica, estão dentro dos fatores de risco para eventos hemorrágicos no grupo de indivíduos citado acima (CHO JY, et al., 2021).

Em consonância ao grupo supracitado, é visto que os pacientes diabéticos possuem um ambiente pró-inflamatório e pró-trombótico crônico, oriundo do dano endotelial e vascular causado pela hiperglicemia. Sendo assim, este grupo se beneficia do uso de clopidogrel, uma vez que o ticagrelor não melhorou o composto de IAM não fatal, revascularização do vaso alvo, recidivas de internação hospitalar, acidente vascular cerebral e morte por qualquer causa; no entanto, aumentou significativamente a ocorrência de eventos hemorrágicos (HE P, et al., 2021).

Além disso, as taxas de eventos trombóticos em pacientes asiáticos são menores quando comparado ao Estados Unidos e Europa, fato este que sugere uma relação da trombogênese com fatores genéticos. Deste modo, no estudo PHILO (2015), foi comparado a eficácia e segurança do clopidogrel e do ticagrelor em 672 japoneses com SCA; em doze meses, 6,8% do grupo que recebeu clopidogrel foi acometido de eventos hemorrágicos maiores, enquanto aproximadamente 10% dos pacientes utilizando ticagrelor sofreram esta complicação. No entanto, a eficácia foi superior com o grupo que usou ticagrelor. Contudo, os eventos hemorrágicos associados ao uso de clopidogrel no estudo PLATO (2009) foram mais observados (11,7%) do que no estudo com pacientes do leste asiático, tal resultado pode ser explicado pela alta prevalência do alelo CYP2C19 (GOTO S, et al., 2015).

Além de sangramentos, a dispneia foi mais observada ao uso de ticagrelor, ocasionando interrupção de tratamento e consequente troca do antiagregante em 15 a 20% dos pacientes. O mecanismo de formação dessa dispnéia ainda não é claro, ainda que se acredite estar relacionado com aumento da concentração de adenosina (UNVERDORBEN M, et al., 2016).

Em consonância a este achado, temos o estudo ESTATE (2016), o qual se viu que o ticagrelor, ainda que tenha um efeito marginalmente favorável no que se propõe, aumentou os índices de dispneia - sendo observado em 21% dos pacientes que usaram a medicação - enquanto o mesmo efeito adverso foi visto quatro vezes menos nos pacientes que usaram clopidogrel (CHEN I-CHIH, et al., 2016).

Por fim, no momento de realização deste trabalho, o estudo REVERSE-IT (2021) está em fase 3; este estudo está avaliando o bentracimab, um anticorpo monoclonal, que em tese, funcionaria como um reversor do efeito do ticagrelor; os resultados obtidos estão sendo satisfatórios, no entanto, ainda é um estudo em produção, sendo necessário esperarmos a sua conclusão. Tais achados, não podem ser aplicados ao clopidogrel, tendo em vista que seu efeito é irreversível (BHATT DL, et al., 2021).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Por finalidade, fica evidente a importância da SCA e por consequência, suas possíveis terapias. Como exposto no presente trabalho, percebe-se que o ticagrelor é um fármaco antiagregante plaquetário mais potente e eficaz quando comparado ao clopidogrel; além de possuir um melhor efeito no que tange a redução de mortalidade e prevenção de novas complicações isquêmicas. Por outro lado, em alguns grupos de pacientes, como portadores de anemia, baixo peso corporal, doença renal crônica e principalmente idosos e diabéticos, o ticagrelor apresentou maior índice de eventos adversos, destacando hemorragias e dispneia. O clopidogrel, de maneira geral, se mostra mais seguro, agregado a uma menor potência antiagregante. Vale ressaltar algumas limitações deste estudo, como a amostra pequena de artigos revisados e a abrangência de pacientes de diversas idades, diferentes países e histórico clínico. Em suma, o ticagrelor se mostra superior ao clopidogrel na antiagregação plaquetária de pacientes em vigência de SCA; ainda assim, em idosos e diabéticos, é preferível o uso de clopidogrel, em virtude de seu menor risco.

REFERÊNCIAS

1. ARORA S, et al. Premature Ticagrelor Discontinuation in Secondary Prevention of Atherosclerotic CVD, *Journal of the American College of Cardiology*, 2019; 73(19): 2454–2464.
2. BHATT D, et al. REVERSE-IT: Effect of Bentracimab on Platelet Inhibition and Hemostasis in Patients on Ticagrelor with Major Bleeding or Requiring Urgent Procedures on Behalf of the REVERSE-IT Investigators. Disponível em: <https://www.acc.org/-/media/Clinical/PDF-Files/Approved-PDFs/2021/11/01/AHA21/15Nov/1130amET-REVERSE-IT-aha-2021.pdf>. Acessado em: 15 de Outubro de 2022.
3. BONOW R. *Braynwald Tratado de Doenças Cardiovasculares*. 10ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017; 53.
4. CAIAZZO G, et al. Administration of a loading dose has no additive effect on platelet aggregation during the switch from ongoing clopidogrel treatment to ticagrelor in patients with acute coronary syndrome, *Circ Cardiovasc Interv*, 2014; 104-12.
5. CHEN I-CHIH, et al. Efficacy and safety of ticagrelor versus clopidogrel in acute coronary syndrome in Taiwan: A multicenter retrospective pilot study. *Jou of the Chin Med Association*, 2016; 79(10): 521–530.
6. CHEN Z. M, et al. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet (London, England)*, 2005; 366(9497): 1607–21.
7. CHO JY, et al. Factors Related to Major Bleeding After Ticagrelor Therapy: Results from the TICO Trial, *Journal of the American Heart Association*, 2021; 10: 7.
8. GIMBEL M, et al. Clopidogrel versus ticagrelor or prasugrel in patients aged 70 years or older with non-ST-elevation acute coronary syndrome (POPular AGE): the randomised, open-label, non-inferiority trial, *The Lancet*, 2020; 395(10233): 1374–1381.
9. GOTO S, et al. Ticagrelor vs. Clopidogrel in Japanese, Korean and Taiwanese Patients with Acute Coronary Syndrome – Randomized, Double-Blind, Phase III PHILO Study –, *Circulation Journal*, 2015; 79(11): 2452–2460.
10. HE P, et al. Clinical Outcome between Ticagrelor versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndrome and Diabetes, *Cardiovascular Therapeutics*, 2021; 2021: 1–9.
11. JAMES S, et al. Ticagrelor vs. clopidogrel in patients with acute coronary syndromes and diabetes: a substudy from the PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial, *European heart journal*, 2010; 31(24): 3006–16.
12. JEONG YJ, et al. Comparison between ticagrelor and clopidogrel on myocardial blood flow in patients with acute coronary syndrome, using 13 N-ammonia positron emission tomography, *American Heart Journal*, 2020; 222: 121–130.
13. KANG HJ, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in Asian patients with acute coronary syndrome: A retrospective analysis from the Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) Trial, *American Heart Journal*, 2015; 169(6): 899-905.e1.

14. LINDHOLM D, et al. Ticagrelor vs. clopidogrel in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome with or without revascularization: results from the PLATO trial, *European Heart Journal*, 2014; 35(31): 2083–2093.
15. LIU GZ, et al. Half-dose ticagrelor versus high-dose clopidogrel in reducing platelet reactivity in acute coronary syndrome patients with high on-clopidogrel platelet reactivity, *European Journal of Clinical Pharmacology*, 2019; 1059-1068.
16. MARIAN M. J, et al. Effects of Crushed Ticagrelor Versus Eptifibatide Bolus Plus Clopidogrel in Troponin-Negative Acute Coronary Syndrome Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: A Randomized Clinical Trial. *J of the American Heart Association*, 2019; 8(23): e012844.
17. MOON H, et al. Comparison of ticagrelor with clopidogrel on quality of life in patients with acute coronary syndrome, *Health and Quality of Life Outcomes*, 2021; 19: 1.
18. NICOLAU JC, et al. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Angina Instável e Infarto Agudo do Miocárdio sem Supradesnível do Segmento ST, *Arq. Bras. Cardiol*, 2021; 117(1): 181-264.
19. PARK K, et al. Comparison of the Effects of Ticagrelor and Clopidogrel on Microvascular Dysfunction in Patients With Acute Coronary Syndrome Using Invasive Physiologic Indices, *Circulation. Cardiovascular Interventions*, 2019; 12(10): e008105.
20. PATEL M. R, et al. Cardiovascular events in acute coronary syndrome patients with peripheral arterial disease treated with ticagrelor compared with clopidogrel: Data from the PLATO Trial, *European Journal of Preventive Cardiology*, 2015; 22(6): 734–742.
21. QADERDAN K, et al. Ticagrelor or prasugrel versus clopidogrel in elderly patients with an acute coronary syndrome: Optimization of antiplatelet treatment in patients 70years and older—rationale and design of the POPular AGE study, *American Heart Journal*, 2015; 170(5): 981-985.e1.
22. SABATINE M. S. et al. Addition of Clopidogrel to Aspirin and Fibrinolytic Therapy for Myocardial Infarction with ST-Segment Elevation, *New England Journal of Medicine*, 2005; 352(12): 1179–1189.
23. SCHNORBUS B, et al. Effects of clopidogrel vs. prasugrel vs. ticagrelor on endothelial function, inflammatory parameters, and platelet function in patients with acute coronary syndrome undergoing coronary artery stenting: a randomized, blinded, parallel study, *European Heart Journal*, 2020.
24. SCHNORBUS B, et al. Effects of Clopidogrel, Prasugrel and Ticagrelor on Microvascular Function and Platelet Reactivity in Patients with Acute Coronary Syndrome Undergoing Coronary Artery Stenting. A Randomized, Blinded, Parallel Group Trial. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 2021; 8: 780605.
25. UNVERDORBEN M, et al. Dyspnea related to reversibly-binding P2Y12 inhibitors: A review of the pathophysiology, clinical presentation and diagnostics, *International Journal of Cardiology*, 2016; 202: 167–173.
26. WALLENTIN L, et al. Ticagrelor versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes, *New England Journal of Medicine*, 2009; 361(11): 1045–1057.
27. WALLENTIN, L, et al. Biomarkers in Relation to the Effects of Ticagrelor in Comparison with Clopidogrel in Non–ST-Elevation Acute Coronary Syndrome Patients Managed with or Without In-Hospital Revascularization, *Circulation*, 2014; 129(3): 293–303.
28. WOLF D e LEY K. Immunity and Inflammation in Atherosclerosis. *Circulation Research*, 2019; 124(2): 315–327.
29. YAO Y, et al. Optimal strategy of switching from clopidogrel to ticagrelor in Chinese acute coronary syndrome patients with complicated coronary artery disease, *Chinese Medical Journal*, 2019; 132(19): 2292–2299.
30. YUSUF S, et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation, *The New England Journal of Medicine*, 2001; 345(7): 494-502.