

## O uso correto de antiagregantes plaquetários após intervenção coronária percutânea: uma revisão comparativa

The correct use of antiplatelet agents after percutaneous coronary intervention: a comparative review

El uso correcto de los agentes antiplaquetarios después de la intervención coronaria percutánea: una revisión comparativa

Antoane Marinho Montalvão<sup>1</sup>, Carla Resende Vaz Oliveira<sup>1</sup>, Bruno Cezario Costa Reis<sup>1</sup>.

### RESUMO

**Objetivo:** Debater sobre o uso mais efetivo da antiagregação plaquetária após intervenção coronária percutânea. **Métodos:** A abordagem metodológica deste trabalho se propõe a um compilado de pesquisa bibliográfica de abordagem qualitativa e caráter descritivo por meio de uma revisão integrativa da literatura nas bases de dados PubMed e Biblioteca Virtual em Saúde. Os descritores utilizados foram Platelet Aggregation Inhibitors, Clopidogrel, Ticagrelor e Percutaneous Coronary Intervention. Os critérios de inclusão foram ensaio clínico, ensaio clínico controlado e teste controlado aleatório, publicados em inglês, português e espanhol, no intervalo de 2017 a agosto de 2022. Os fármacos abordados foram clopidogrel, ticagrelor, aspirina e prasugrel. **Resultados:** Houve um total de nove artigos concluindo uma maior efetividade do clopidogrel em relação ao ticagrelor, sendo que em apenas um o ticagrelor se mostrou superior. Além disso, também foi visto a eficácia do prasugrel em casos de eventos coronarianos adversos maiores em comparação ao clopidogrel. **Considerações finais:** Assim, pode-se enfatizar que o ticagrelor não é o fármaco mais eficaz para ser usado como antiagregante plaquetário padrão na ICP, como prega a diretriz, devendo dar lugar ao clopidogrel, salvo em casos especiais específicos, podendo variar também para o uso de prasugrel.

**Palavras-chave:** Inibidores da Agregação Plaquetária, Clopidogrel, Ticagrelor, Intervenção Coronária Percutânea.

### ABSTRACT

**Objective:** Discuss the most effective use of antiplatelet aggregation after percutaneous coronary intervention. **Methods:** The methodological approach of this work proposes a compilation of bibliographic research with a qualitative approach and descriptive character through an integrative review of the literature in the PubMed and Virtual Health Library databases. The descriptors used were "Platelet Aggregation Inhibitors" and "Clopidogrel" and "Ticagrelor" and "Percutaneous Coronary Intervention". Inclusion criteria were clinical trial, controlled clinical trial and randomized controlled trial, published in English, Portuguese and Spanish, between 2017 and August 2022. The drugs covered were clopidogrel, ticagrelor, aspirin and prasugrel. **Results:** There were a total of nine articles concluding a greater effectiveness of clopidogrel in relation to ticagrelor, and in only one ticagrelor was superior. In addition, the effectiveness of prasugrel in cases of major coronary adverse events was also seen compared to clopidogrel. **Final considerations:** Thus, it can be emphasized that ticagrelor is not the most effective drug to be used as a standard antiplatelet agent in PCI, as stated in the guideline, and should give way to clopidogrel, except in specific special cases, which may also vary for the use of prasugrel.

**Keywords:** Platelet Aggregation Inhibitors, Clopidogrel, Ticagrelor, Percutaneous Coronary Intervention.

<sup>1</sup> Universidade de Vassouras (UV), Vassouras – RJ.

## RESUMEN

**Objetivo:** Discutir el uso más eficaz de la agregación plaquetaria después de la intervención coronaria percutánea. **Métodos:** El enfoque metodológico de este trabajo propone una recopilación de investigaciones bibliográficas con enfoque cualitativo y carácter descriptivo a través de una revisión integradora de la literatura en las bases de datos PubMed y Biblioteca Virtual en Salud. Los descriptores utilizados fueron “Inhibidores de la Agregación Plaquetaria” y “Clopidogrel” y “Ticagrelor” e “Intervención Coronaria Percutánea”. Los criterios de inclusión fueron ensayo clínico, ensayo clínico controlado y ensayo controlado aleatorizado, publicados en inglés, portugués y español, entre 2017 y agosto de 2022. Los medicamentos cubiertos fueron clopidogrel, ticagrelor, aspirina y prasugrel. **Resultados:** Hubo un total de nueve artículos que concluyeron una mayor efectividad de clopidogrel en relación a Ticagrelor, y en solo uno ticagrelor fue superior. Además, también se vio la eficacia de prasugrel en casos de eventos adversos coronarios mayores en comparación con clopidogrel. **Consideraciones finales:** Así, se puede recalcar que el ticagrelor no es el fármaco más eficaz para ser utilizado como antiagregante plaquetario estándar en la ICP, tal y como se indica en la guía, debiendo ceder el paso al clopidogrel, salvo en casos especiales concretos, que también pueden variar según el uso de prasugrel.

**Palabras clave:** Inhibidores de Agregación Plaquetaria, Clopidogrel, Ticagrelor, Intervención Coronaria Percutánea.

## INTRODUÇÃO

Para interromper uma hemorragia, são necessários diversos mecanismos para a reparação do vaso sanguíneo, e as plaquetas são, em suma, responsáveis fisiologicamente para este fim. A adesão de diversas plaquetas forma um agregado plaquetário capaz de tamponar o sangramento. Nessa fase, ocorre alteração funcional das glicoproteínas e integrinas plaquetárias, que auxiliam na sua estabilização. Os receptores plaquetários e a integrina se ligam ao fibrinogênio, que dá origem à fibrina, estabilizando o tampão hemostático (SILVERTHORN D, 2017).

Após a correção da hemorragia, é necessário interromper o processo de coagulação, a fim de manter um equilíbrio. A trombina age como fator ativador de plasminogênio tecidual, que converte o plasminogênio em plasmina e é responsável por desintegrar a fibrina. A antiplasmina se liga ao excesso de plasmina liberada, impedindo, dessa forma, a fibrinólise exagerada (SILVERTHORN D, 2017).

As plaquetas são responsáveis por fatores como a cicatrização de feridas, inflamação e angiogênese, sendo componentes importantes no controle da hemostasia sanguínea, devido à sua capacidade de aderir à parede do vaso lesionado, atrair plaquetas adicionais para o local da lesão, liberar mediadores pró-trombóticos e vasoativos para cursar com vasoconstrição e geram a coagulação (EIKELBOOM JW, et al., 2012).

As plaquetas também se ativam em casos onde ocorre uma ruptura de placas ateroscleróticas ou em casos cirúrgicos, como na Intervenção Coronariana Percutânea (ICP), através do stent que é implantado nas artérias coronárias. A ativação dessas plaquetas abrange a participação de vários agonistas da ativação plaquetária, tendo como principais o tromboxano A<sub>2</sub>, o difosfato de adenosina (ADP) e a trombina, aumentando a resposta plaquetária a esta agregação. O ADP atua estimulando a ativação plaquetária através de dois receptores, que ficam ligados à proteína G, P<sub>2</sub>Y<sub>1</sub> e P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub> (WALLENTIN L, 2009).

Ainda que a ligação do ADP aos receptores seja um fator importante para que ocorra completamente a agregação plaquetária, o receptor predominante envolvido na ativação plaquetária é o P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub>, sendo estimulada pelo ADP do receptor da glicoproteína (GP) IIb/IIIa. A ligação de ADP a P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub> tem o papel de gerar estímulo à ativação do receptor GP IIb/IIIa, gerando uma agregação plaquetária prolongada e produção de tromboxano (WALLENTIN L, 2009).

Em pacientes com síndrome coronariana aguda (SCA) e naqueles submetidos à intervenção coronária percutânea (ICP) com implante de stent, é recomendado fazer uma antiagregação plaquetária, sendo esta uma combinação de aspirina (ácido acetilsalicílico) e inibidores do receptor P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub>, como o prasugrel, o ticagrelor ou o clopidogrel. Embora esta prática seja efetiva em eventos isquêmicos, cerca de 40% dos

pacientes não respondem adequadamente ao tratamento. Muitos estudos demonstraram um aumento do risco de infarto do miocárdio, trombose de stent, e morte. Para isto, atualmente, para superar estes fatores de risco e a eficácia do tratamento, diversos estudos estão sendo feitos para desenvolver tratamentos antiplaquetários alternativos (WALLENTIN L, 2009).

O clopidogrel faz parte das tienopiridinas, que são inibidores plaquetários de ação indireta, se ligando de maneira irreversível ao receptor P2Y<sub>12</sub> durante toda a vida útil da plaqueta. Após 300mg, dentro de 4 a 5 horas, sua inibição plaquetária alcança o nível máximo em uma média de 30%, sendo mantida por cerca de 24 horas, e diminuindo para níveis pré-tratamento após uma semana após o término do uso. Outro fármaco também incluído no grupo das tienopiridinas é o prasugrel. Sua inibição plaquetária é atingida dentro de 15 a 30 minutos após sua administração em dose de ataque de 60 mg, sendo que a sua inibição plaquetária máxima, variando de 60 a 70%, é alcançada dentre 2 a 4 horas, diminuindo para níveis pré-tratamento em 7 a 10 dias após a descontinuação do tratamento (WALLENTIN L, 2009).

Já os novos inibidores de P2Y<sub>12</sub> de ação direta, como o ticagrelor, alteram a conformação do receptor P2Y<sub>12</sub>, inibindo-o de forma reversível. Sua inibição plaquetária máxima é atingida dentro de 1 a 3 horas após o tratamento, possuindo uma meia-vida plasmática de 6 a 13 horas, devendo ser administrado duas vezes ao dia (WALLENTIN L, 2009).

A Intervenção Coronária Percutânea (ICP) é um tratamento não cirúrgico, responsável por abordar as obstruções das artérias coronárias através de um cateter balão, objetivando aumentar o fluxo sanguíneo para o coração. Normalmente é realizado em casos como infarto agudo do miocárdio, óstio ou doença da artéria coronária esquerda, dentre outros. Inicia-se através a angioplastia com balão, permitindo a desobstrução da artéria coronária. Em seguida é realizado o implante de uma prótese no interior do vaso, conhecida como 'stent' - pequeno tubo de metal em forma de malha. Seu principal objetivo é não deixar o vaso obstruir, mantendo-o aberto. Para a manutenção destes stents, há a necessidade do uso prolongado de antiagregantes plaquetários, devido ao risco de gerarem trombos (FERES F, et al., 2017).

Os coágulos sanguíneos são fenômenos importantes e naturais para a proteção do corpo. Porém, seu descontrole pode ocasionar a formação de trombos e oclusões, podendo causar uma isquemia ou infarto. Os antiagregantes plaquetários têm como função impedir uma ou mais etapas deste processo de liberação e agregação plaquetária, além de diminuir significativamente os riscos de trombose, bloqueando os sinais de proteínas derivadas das plaquetas para respostas inflamatórias ou proliferativas. Porém, tais medicamentos possuem seus efeitos colaterais e alguns riscos, sendo que o principal é o sangramento excessivo. Atualmente o antiplaquetário mais comumente usados é a aspirina, além dos inibidores do receptor de difosfato de adenosina (ADP) (clopidogrel, ticagrelor, prasugrel) (AHLUWALIA K e BHANWRA S, 2014).

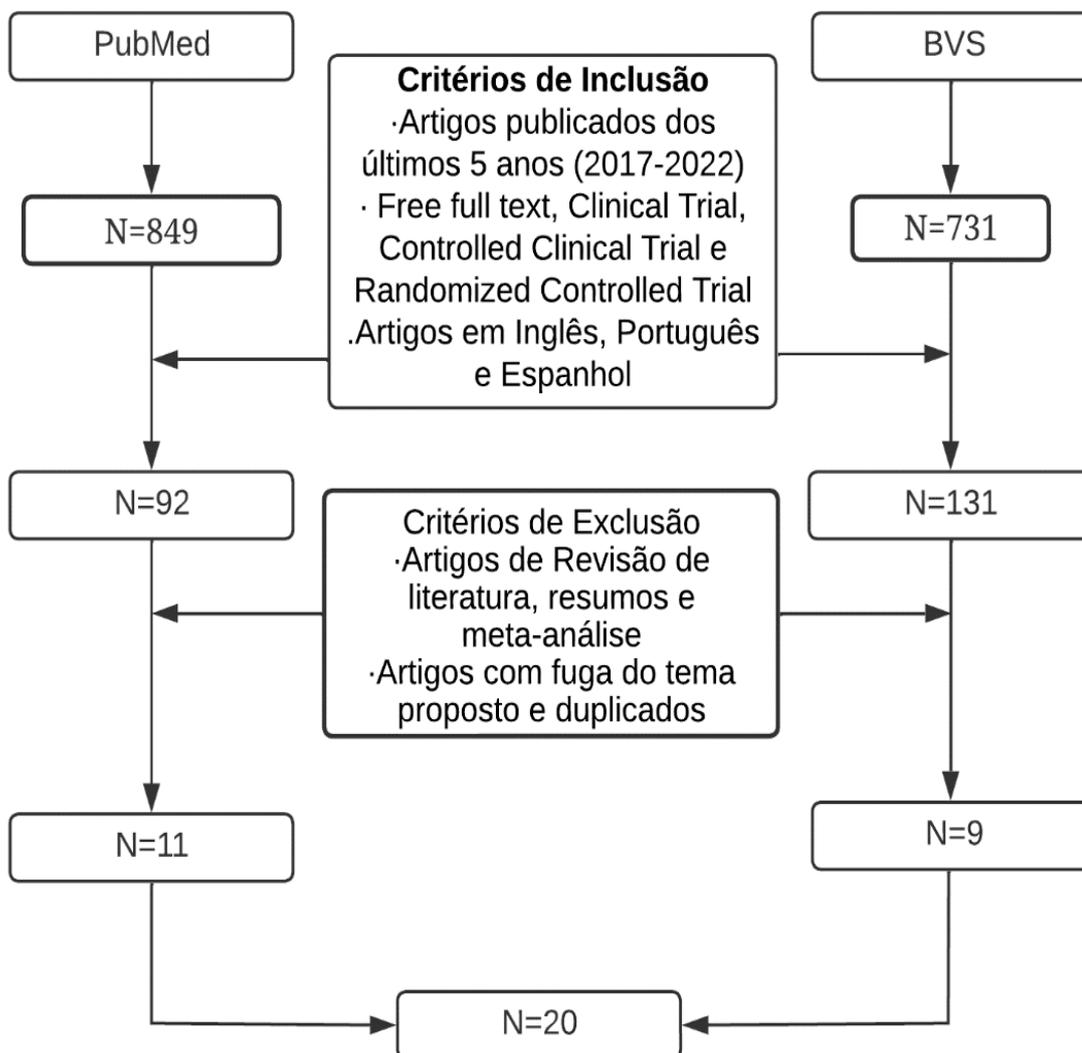
As complicações do uso de anticoagulantes em pacientes hospitalizados estão frequentemente associadas a erros de medicação. Ainda hoje, existem muitas incertezas quanto ao uso correto de antiagregantes plaquetários na intervenção coronária percutânea (ICP), sendo necessário a avaliação de diversas pesquisas e relatos de caso para chegar a uma concordância. Por exemplo, tanto o clopidogrel quanto o ticagrelor são medicamentos cabíveis de serem utilizados na ICP, porém ambos possuem seus efeitos colaterais, o que geram muitas dúvidas de qual usar e em quais circunstâncias (SIBBING D, et al., 2019; FANIKOS J, et al., 2004).

De tal maneira, esta revisão teve como objetivo analisar o uso mais efetivo da antiagregação plaquetária após intervenção coronária percutânea.

## MÉTODOS

Após a associação de todos os descritores nas bases pesquisadas foram encontrados 1.580 artigos. Foram encontrados 849 artigos na base de dados PubMed e 731 artigos na Biblioteca Virtual em Saúde. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão foram selecionados 11 artigos na base de dados PubMed e nove artigos dos selecionados na BVS, totalizando para análise completa 20 artigos, conforme apresentado na **Figura 1**.

**Tabela 1** – Métodos de pesquisa e número de artigos encontrados e utilizados.



Fonte: Montalvão AM, et al., 2022.

## RESULTADOS

A seguir, foi construído um quadro comparativo contendo os resultados avaliados dos trabalhos selecionados, na qual é composta pelos autores das publicações, ano de publicação, número de indivíduos abordados nos estudos e conclusões obtidas nos estudos, conforme apresentado no **Quadro 1**.

**Quadro 1 – Autores e respectivos achados.**

<b>Autores e Ano</b>	<b>Número de indivíduos</b>	<b>Conclusões</b>
KIM CJ, et al. (2021).	2.901	Descalonamento não guiado de ticagrelor para clopidogrel demonstrou efeitos positivos.
SILVAIN J, et al. (2020).	1.910	Ticagrelor não demonstrou ser superior ao clopidogrel.
KOO B-K, et al. (2021).	5.530	A monoterapia com clopidogrel, em comparação com a monoterapia com aspirina demonstrou resultados positivos.
SIBBING D, et al. (2017).	2.610	O descalonamento guiado do tratamento antiplaquetário não foi inferior ao tratamento padrão com prasugrel.
LI J, et al. (2020).	12.383	Ticagrelor foi associado a uma menor incidência de Eventos cardiovasculares adversos maiores e um risco aumentado de eventos hemorrágicos trombóticos.
LI X-Y, et al. (2018).	653	O descalonamento de ticagrelor para clopidogrel pode ser seguro, mas associado a alto risco de eventos isquêmicos.
PEREIRA NL, et al. (2020).	5.302	O inibidor de P2Y12 oral guiada por genótipo versus terapia convencional com clopidogrel demonstrou diferença significativa.
VRANCKX P, et al. (2018).	15.968	Ticagrelor em combinação com aspirina por 1 mês seguido de ticagrelor sozinho por 23 meses não foi superior a 12 meses de terapia antiplaquetária dupla padrão seguido por 12 meses de aspirina isoladamente.
HAHN J-Y, et al. (2018).	2.712	Anti-agregação plaquetária de curta duração não demonstrou ser segura.
TURGEON RD, et al. (2020).	11.185	Ticagrelor não demonstrou ser superior ao clopidogrel.
PARK D-W, et al. (2019).	800	Ticagrelor não demonstrou ser superior ao clopidogrel.
PAN Y, et al. (2022)	1	O clopidogrel foi a causa primária mais provável de neutropenia.
YING L, et al. (2022).	1.724	A terapia intensificada teve uma taxa menor de eventos cardiovasculares adversos maiores.
BUTT JH, et al. (2022).	26.606	O ticagrelor foi associado a um risco menor de 1 ano de Staphylococcus aureus, sepse e pneumonia em comparação com o clopidogrel.
ALAAMRI S, DALBHI SA. (2021).	7.032	Ticagrelor não demonstrou ser superior ao clopidogrel.
MOON H, et al. (2021)	120	Ticagrelor, comparado ao clopidogrel, não reduziu significativamente a qualidade de vida.
LINDER M, ANDERSEN M. (2022).	45.987	Maiores efeitos colaterais no uso de ticagrelor em comparação com os usuários de clopidogrel.
RODRIGUEZ-ARIAS JJ, et al. (2022).	50	A terapia antiplaquetária dupla com ticagrelor não foi eficiente em comparação com o clopidogrel.
LI Y-S, et al. (2022).	2.185	Comparado ao clopidogrel, o ticagrelor foi associado a maior quantidade de complicações.
SHAHID I, et al. (2021).	12.953	Ticagrelor não demonstrou ser superior ao clopidogrel.

Fonte: Montalvão AM, et al., 2022.

Dos vinte artigos selecionados, nove (45%) afirmam um melhor desempenho uso de clopidogrel em comparação ao ticagrelor no tratamento dos pacientes, ocasionando menos efeitos colaterais. Dentre eles, todos afirmam uma taxa de sangramento maior naqueles que fizeram uso de ticagrelor, em comparação ao clopidogrel.

Em apenas um dos 20 artigos (5%), o ticagrelor se mostrou superior ao clopidogrel, associado a um risco significativamente menor de infecção por *Staphylococcus aureus*, sepse e pneumonia em um ano de uso do medicamento.

Apenas cinco dos 20 artigos (25%) citaram a média de idade dos pacientes analisados, sendo a média de idade dentro da faixa de 60 a 80 anos.

## DISCUSSÃO

As diretrizes atuais recomendam a terapia antiplaquetária dupla (DAPT) de aspirina mais um inibidor de P2Y12, como prasugrel ou ticagrelor, após uma síndrome coronariana aguda (SCA) tratada com Intervenção Coronária Percutânea (ICP) (SIBBING D, et al. 2017). Nesses casos, é dado a preferência para o ticagrelor, ao invés do clopidogrel. Com base em dados de ensaios clínicos randomizados, foi verificado que o ticagrelor reduziu os eventos coronarianos adversos maiores (MACE) em relação ao clopidogrel, mas aumentou eventos de dispneia e sangramento (TURGEON RD, et al. 2020). Embora seu uso seja clinicamente favorável ao tratamento, sua correlação à eventos hemorrágicos em pacientes com Síndrome Coronariana Aguda (SCA) ainda não é muito bem compreendida (ALAAMRI S e DALBHI SA. 2021).

Ticagrelor tem prioridade de recomendação após ICP na SCA. Entretanto, seu uso requer duas doses ao dia, em comparação com o clopidogrel. Além disso, seus efeitos adversos também são conhecidos por serem mais recorrentes do que no clopidogrel (MOON H, et al. 2021).

Segundo Linder M e Andersen M (2022), seu estudo demonstrou a prevalência de casos de sangramento respiratório (principalmente epistaxe, sendo responsável por 83-93% dos sangramentos respiratórios) e dispneia entre os usuários atuais de ticagrelor, além de relatar riscos de insuficiência renal aguda e gota após ajuste. A dispneia, além de proporcionar desconforto, também limita as atividades diárias do paciente. Ademais, os sangramentos maiores normalmente necessitam de transfusões ou hospitalização, e sangramentos menores frequentes podem causar grande desconforto em pacientes com SCA. Dessa forma, o ticagrelor pode acabar afetando a qualidade de vida dos pacientes (MOON H, et al. 2021; LINDER M e ANDERSEN M, 2022).

Porém, há controvérsias entre alguns estudos. Segundo LI J, et al. (2020), um teste foi realizado do leste asiático com Doença Arterial Coronariana (DAC), após realização de ICP, comprovando uma menor incidência de eventos adversos cardiovasculares e cerebrovasculares maiores (MACCEs) com o uso do ticagrelor, contudo associado a um risco aumentado de trombólise no infarto do miocárdio (TIMI). Já o estudo feito por Alaamri S e Dalbhi SA (2021); Park D-W, et al. (2019) demonstram que a dose padrão de ticagrelor em comparação com clopidogrel foi associada a um aumento significativo da incidência de sangramentos clinicamente significativos (um composto de sangramento maior ou sangramento menor de acordo com os critérios PLATO - *Platelet Inhibition and Patient Outcomes*) aos 12 meses de uso do ticagrelor, escalando para um aumento de 20% no risco de evento hemorrágico em relação ao clopidogrel, em pacientes com a mesma especificação dos citados anteriormente (LI J, et al., 2020).

Em pacientes idosos, o estudo feito por Shahid I, et al. (2021) sugere, dentre os inibidores de P2Y12, o prasugrel como sendo o mais eficaz para reduzir a ocorrência de MACE, enquanto o clopidogrel é uma alternativa melhor do que o ticagrelor em pacientes com síndrome coronariana aguda, visando diminuir o risco de sangramento maior. Se tratando de doenças e casos específicos somados a doenças coronarianas tratadas com ICP, é encontrado outras queixas e soluções a serem consideradas.

Como exemplo, segundo Butt JH, et al. (2022), o ticagrelor demonstrou ser superior ao clopidogrel, sendo associado a um risco absoluto significativamente menor de bacteremia por *Staphylococcus aureus* (SAB), sepse e pneumonia em 1 ano.

Deve-se ter cautela também quanto a ocorrência de uma mionecrose durante a ICP, sendo algo frequente e capaz de afetar a longo prazo o prognóstico dos pacientes. Devido a isso, o estudo feito por Silvain J, et al. (2020) aborda a diferença do uso de ticagrelor e clopidogrel para este caso, declarando que o ticagrelor não foi superior na redução da necrose miocárdica periprocedimento após o procedimento de ICP, além de afirmar que ele não causou aumento de sangramento maior, mas aumentou a taxa de sangramento menor em 30 dias, dando, assim, apoio ao uso do clopidogrel como padrão de tratamento para ICP eletiva. Além disso, segundo estudos feitos por Rodriguez-Arias JJ, et al. (2022), em casos de oclusão coronariana total crônica, o ticagrelor manteve um fluxo sanguíneo coronariano não significativamente maior se comparado ao clopidogrel (SILVAIN J, et al., 2020; RODRIGUEZ-ARIAS JJ, et al., 2022).

É de extrema importância correlacionar também o uso destes antiagregantes plaquetários com a presença de disfunções renais. Segundo Li Y-S, et al. (2022), o ticagrelor teve uma maior taxa de risco de MACE, morte, morte cardíaca e sangramento maior em 12 meses em pacientes com SCA e em diálise, se comparado ao clopidogrel.

Por outro lado, é preciso se atentar a uma provável complicação de neutropenia, possivelmente causada pelo uso de clopidogrel em pacientes com insuficiência renal, visto que este é um efeito adverso raro, porém grave, segundo o relato de caso feito por Pan Y, et al. (2022). O relato aborda um homem de 80 anos, doente renal crônico, com infarto do miocárdio sem supradesnivelamento do segmento ST e submetido a uma ICP, recebendo alta sem complicações gerais, e retornando em duas semanas apresentando leucopenia, neutropenia grave e hemoculturas positivas para *Pseudomonas aeruginosa*. A partir disso, houve a interrupção do clopidogrel, sendo substituído pelo ticagrelor. Quatro dias após a troca, seus exames estavam dentro da faixa normal, o que faz pensar que a causa primária mais provável da neutropenia foi o uso de clopidogrel (LI Y-S, et al., 2022; PAN Y, et al., 2022).

É dito que, após o procedimento de ICP, pacientes com variantes de perda de função do CYP2C19 \*2 ou \*3 tratados com clopidogrel têm risco aumentado de eventos isquêmicos. O citocromo P450 2C19 é uma proteína enzimática, sendo capaz de catalisar o metabolismo de xenobióticos, incluindo alguns inibidores da bomba de prótons e drogas antiepilépticas. Entretanto, um estudo feito por Pereira NL, et al. (2020) demonstra evidências que, entre os pacientes com perda de função do CYP2C19 com SCA e DAC estável submetidos a ICP, não houve diferença estatisticamente significativa ao uso de ticagrelor, em comparação com a terapia convencional com clopidogrel sem genotipagem no local de atendimento em 12 meses.

Referente ao tempo de uso de cada um, as diretrizes atuais recomendam a terapia antiplaquetária dupla (DAPT) de aspirina mais um inibidor de P2Y12 por pelo menos 12 meses após o implante de stents farmacológicos (SF) em pacientes com SCA. Entretanto, tais dados referentes à duração correta do uso destes antiagregantes plaquetários submetidos a uma ICP são escassos. Dessa forma, um estudo feito por Hahn J-Y, et al. (2018) procurou comparar a efetividade do uso de 6 meses de DAPT em relação à duração convencional de 12 meses ou mais, chegando à conclusão de que o tratamento de 6 meses DAPT acarretou um risco aumentado de infarto do miocárdio, devendo prevalecer seu uso no tempo estimado de 12 meses, como requisita a diretriz.

Em pacientes com infarto agudo do miocárdio recebendo terapia antiplaquetária potente, o risco de sangramento permanece alto durante a fase de manutenção. O maior benefício anti-isquêmico de drogas antiplaquetárias potentes ocorre precocemente, enquanto boa parte dos eventos hemorrágicos em excesso surgem durante o tratamento crônico. Assim, a estratégia de redução para clopidogrel na fase de manutenção pode ser uma abordagem alternativa. Dessa forma, alguns médicos optam por fazer o descalonamento de ticagrelor para clopidogrel, e embora isso seja uma prática clínica, a eficácia e a segurança dessa redução permanecem controversas (KIM CJ, et al., 2021; LI X-Y, et al., 2018; SIBBING D, et al., 2017).

O estudo realizado por Chan JK, et al. (2021) informa que esta estratégia de deslocamento não guiado reduziu significativamente o risco de complicações clínicas até 12 meses, principalmente pela redução dos eventos hemorrágicos. Entretanto, os estudos feitos por Li X-Y, et al. (2018) informam que tal deslocamento pode ser seguro, mas associado a alto risco de eventos isquêmicos.

Já o estudo de SIBBING D, et al. (2017) informa que o uso de prasugrel não foi inferior ao deslocamento guiado para clopidogrel 1 ano após a ICP, no quesito de benefício clínico, devendo ser, então, usado como uma forma alternativa de tratamento (KIM CJ, et al. 2021; LI X-Y, et al., 2018; SIBBING D, et al., 2017).

Muito se questiona também sobre a eficácia da monoterapia dentre os antiagregantes plaquetários. A monoterapia antiplaquetária preconizada durante o período de manutenção crônica em pacientes submetidos a implante de stent coronário ainda é desconhecida. Segundo o estudo feito por Koo B-K, et al. (2021), a monoterapia com clopidogrel se mostrou superior em relação a monoterapia com aspirina durante o período de manutenção crônica após ICP com SF, de forma que foi capaz de reduzir significativamente os riscos clínicos adversos futuros, incluindo morte por todas as causas, infarto do miocárdio não fatal, acidente vascular cerebral (AVC), readmissão por síndrome coronariana aguda e hemorragias graves.

Já relacionado à monoterapia com ticagrelor, o estudo feito por Vranckx P, et al. (2018) preconizou estudar a ideia da possível prescrição de 1 mês de aspirina combinado ticagrelor, seguido de ticagrelor sozinho, em comparação com a diretriz antiplaquetária padrão. Tal estudo confirmou que a primeira opção não demonstrou ser superior na prevenção de mortalidade por todas as causas ou novo infarto do miocárdio com onda Q2 anos após intervenção coronária percutânea.

Outra ocorrência capaz de causar prejuízos ao paciente durante o procedimento de ICP é a alta reatividade plaquetária durante o tratamento, associada aumento do risco de eventos cardiovasculares. Para isso, o estudo feito por Ying L, et al. (2022) comparou a terapia antiplaquetária dupla padrão com a terapia intensificada com aspirina 100 mg uma vez ao dia combinado com clopidogrel 150 mg uma vez ao dia, ticagrelor 90 mg duas vezes ao dia, ou terapia padrão com clopidogrel 75 mg uma vez ao dia por 1 mês. Houve uma taxa significativamente menor de eventos cardiovasculares adversos maiores em 1 mês e 12 meses daqueles que receberam terapia intensificada, em comparação com o grupo que recebeu a terapia padrão, sem aumento significativo de sangramento. Segundo eles, em pacientes com alta reatividade plaquetária durante o tratamento pós-ICP, 1 mês de terapia antiplaquetária intensificada proporcionou maior inibição plaquetária e melhora os resultados sem aumentar o sangramento.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

O uso do clopidogrel demonstrou ser mais efetivo em comparação ao ticagrelor na antiagregação plaquetária após ICP. O ticagrelor possui maior associação com o aumento de casos de sangramento respiratório e dispneia, dentre outros riscos. Além disso, os estudos demonstram que o prasugrel é o mais eficaz para reduzir a ocorrência de MACE, enquanto o clopidogrel é uma alternativa melhor do que o ticagrelor em pacientes com síndrome coronariana aguda, visando diminuir o risco de sangramento maior. Dessa forma, pode-se enfatizar que o ticagrelor não é o fármaco mais eficaz para ser usado como antiagregante plaquetário padrão na ICP, devendo dar lugar ao clopidogrel, salvo em casos especiais específicos, podendo variar também para o uso de prasugrel.

## REFERÊNCIAS

1. AHLUWALIA K e BHANWRA S. Antiplatelet therapy: present status and its future directions. *International Journal of Basic & Clinical Pharmacology*, 2014; 3(2).
2. ALAAMRI S e DALBHI SA. Risk of bleeding with ticagrelor in elderly patients over 75 years old: A systematic review and meta-analysis. *Medicine*, 2021; e27398–e27398.
3. BUTT JH, et al. Ticagrelor and the risk of *Staphylococcus aureus* bacteraemia and other infections. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*, 2022; 13–19.
4. EIKELBOOM JW, et al. Antiplatelet Drugs. *Chest*, 2012; 141(2): e89S-e119S.
5. FERES F, et al. Diretriz da sociedade brasileira de cardiologia e da sociedade brasileira de hemodinâmica e cardiologia intervencionista sobre intervenção coronária percutânea. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 2017; 109(1).

6. HAHN J-Y, et al. 6-month versus 12-month or longer dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome (SMART-DATE): a randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet*, 2018; 391(10127): 1274–1284.
7. KIM CJ, et al. Unguided de-escalation from ticagrelor to clopidogrel in stabilised patients with acute myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention (TALOS-AMI): an investigator-initiated, open-label, multicentre, non-inferiority, randomised trial. *The Lancet*, 2021; 398(10308): 1305–1316.
8. KOO B-K, et al. Aspirin versus clopidogrel for chronic maintenance monotherapy after percutaneous coronary intervention (HOST-EXAM): an investigator-initiated, prospective, randomised, open-label, multicentre trial. *Lancet*, 2021; 397(10293): 2487–2496.
9. LI J, et al. Efficacy and safety of ticagrelor and clopidogrel in East Asian patients with coronary artery disease undergoing percutaneous coronary intervention. *Curr Med Res Opin*, 2020; 36(11): 1739–1745.
10. LI X-Y, et al. Switching from ticagrelor to clopidogrel in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing successful percutaneous coronary intervention in real-world China: Occurrences, reasons, and long-term clinical outcomes. *Clin Cardiol*, 2018; 41(11): 1446–1454.
11. LI Y-S, et al. Comparison of effectiveness and safety between ticagrelor and clopidogrel in patients with acute coronary syndrome and on dialysis in Taiwan. *Br J Clin Pharmacol*, 2022; 145–154.
12. LINDER M e ANDERSEN M. Patient characteristics and safety outcomes in new users of ticagrelor and clopidogrel-An observational cohort study in Sweden. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2022; 235–246.
13. MOON H, et al. Comparison of ticagrelor with clopidogrel on quality of life in patients with acute coronary syndrome. *Health Qual Life Outcomes*, 2021; 242–242.
14. PAN Y, et al. Clopidogrel-induced neutropenia in an 80-year-old patient with chronic kidney disease who underwent percutaneous coronary intervention: a case report and literature review. *BMC Cardiovasc Disord*, 2022; 40–40.
15. PARK D-W, et al. Clinically Significant Bleeding With Ticagrelor Versus Clopidogrel in Korean Patients With Acute Coronary Syndromes Intended for Invasive Management: A Randomized Clinical Trial. *Circulation*, 2019; 140(23): 1865–1877.
16. PEREIRA NL, et al. Effect of Genotype-Guided Oral P2Y12 Inhibitor Selection vs Conventional Clopidogrel Therapy on Ischemic Outcomes After Percutaneous Coronary Intervention: The TAILOR-PCI Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 2020; 324(8): 761–771.
17. RODRIGUEZ-ARIAS JJ, et al. Long-Term Vascular Function in CTO Recanalization: A Randomized Clinical Trial of Ticagrelor vs. Clopidogrel. *Cardiovasc Revasc Med*, 2022; 61–67.
18. SHAHID I, et al. Efficacy and Safety of Oral P2Y12 Inhibitors in Older Patients with Acute Coronary Syndrome: A Frequentist Network Meta-Analysis. *Drugs Aging*, 2021; 1003–1016.
19. SIBBING D, et al. Guided de-escalation of antiplatelet treatment in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention (TROPICAL-ACS): a randomised, open-label, multicentre trial. *Lancet*, 2017; 390(10104): 1747–1757.
20. SILVAIN J, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in elective percutaneous coronary intervention (ALPHEUS): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet*, 2020; 396(10264):1737–1744.
21. SILVERTHORN D. *Fisiologia Humana: Uma Abordagem Integrada*, 7ª Edição, Artmed, 2017.
22. TURGEON RD, et al. Association of Ticagrelor vs Clopidogrel With Major Adverse Coronary Events in Patients With Acute Coronary Syndrome Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *JAMA Intern Med*, 2020; 180(3): 420–428.
23. VRANCKX P, et al. Ticagrelor plus aspirin for 1 month, followed by ticagrelor monotherapy for 23 months vs aspirin plus clopidogrel or ticagrelor for 12 months, followed by aspirin monotherapy for 12 months after implantation of a drug-eluting stent: a multicentre, open-label, randomised superiority trial. *Lancet*, 2018; 392(10151): 940–949.
24. WALLENTIN L, et al. Ticagrelor versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*, 2009; 361(11):1045–1057.
25. YING L, et al. Intensified antiplatelet therapy in patients after percutaneous coronary intervention with high on-treatment platelet reactivity: the OPTImal Management of Antithrombotic Agents (OPTIMA)-2 Trial. *Br J Haematol*, 2022; 196(2): 424–432.