

Ticagrelor vs clopidogrel na prevenção de recorrência de eventos cardiovasculares em pacientes com síndrome coronariana aguda

Ticagrelor vs clopidogrel in preventing recurrence of cardiovascular events in patients with acute coronary syndrome

Ticagrelor vs Clopidogrel en la prevención de la recurrencia de eventos cardiovasculares en pacientes con síndrome coronario agudo

Bianca Carollyne Martins Pinto^{1*}, Marlon Miguel Bianchi de Lima¹, Luciana Salman Vitoi¹, Cristiane de Moura², Thaís Martins Viana¹, Bernardo Vieira de Castro Silva², Marina Oliveira Ferreira³, Carolina Cosenza Prado¹, Yago Gomes dos Reis Lima⁴.

RESUMO

Objetivo: Comparar a segurança e eficácia a longo prazo entre Ticagrelor e Clopidogrel na recorrência de eventos cardiovasculares. **Métodos:** Revisão sistemática analisando onze artigos quanto a eficácia do Ticagrelor e Clopidogrel em relação à prevenção dos efeitos adversos cardiovasculares maiores (MACEs), infarto agudo do miocárdio (IAM), acidente vascular encefálico (AVE), morte por causas cardiovasculares e sua segurança quanto a sangramento e dispneia. **Resultados:** 55,5% dos artigos que compararam a ação dos medicamentos supracitados em relação ao desfecho, MACEs verificaram melhor eficácia do Ticagrelor. 60% dos artigos que abordaram IAM e 55,5% daqueles que abordaram morte por causas cardiovasculares também constataram superioridade desse fármaco. Quanto a AVE, 12,5% dos artigos que retrataram esse desfecho tiveram resultado benéfico com o uso do Ticagrelor. Em contrapartida, ao avaliar risco de sangramento, 40% dos artigos apontou resultados inferiores em relação à ação do Ticagrelor, os quais também foram verificados quanto ao desencadeamento de dispneia, mais frequente com uso de Ticagrelor em 80% dos artigos. **Considerações finais:** O Ticagrelor é, no mínimo, tão eficaz quanto o Clopidogrel na prevenção dos desfechos cardiovasculares. Ainda, afirma-se que são necessários estudos multinacionais para garantir o perfil de segurança, visando guiar as decisões clínicas.

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

ABSTRACT

Objective: To compare the long-term safety and efficacy between Ticagrelor and Clopidogrel in the recurrence of cardiovascular events. **Methods:** Systematic review analyzing eleven articles regarding the efficacy of Ticagrelor and Clopidogrel in relation to the prevention of major cardiovascular adverse effects (MACEs), acute myocardial infarction (AMI), stroke, death from cardiovascular causes and its safety regarding bleeding and dyspnea. **Results:** 55.5% of the articles that compared the action of the aforementioned drugs in relation to the outcome MACEs found better effectiveness of Ticagrelor. 60% of the articles that addressed AMI and 55.5% of those that addressed death from cardiovascular causes also found the superiority of this drug. As for stroke, 12.5% of the articles that portrayed this outcome had a beneficial result with the use of Ticagrelor. On the other hand, when assessing bleeding risk, 40% of the articles showed inferior results in relation to the action of Ticagrelor, which were also verified regarding the onset of dyspnea, more frequent with the use of Ticagrelor in 80% of the articles. **Final considerations:** Ticagrelor is at least as effective as Clopidogrel in preventing cardiovascular outcomes. Still, it is stated that multinational studies are necessary to guarantee the safety profile, aiming to guide clinical decisions.

Keywords: Ticagrelor, Clopidogrel, Acute coronary syndrome.

¹ Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais (PUCMG), Betim - MG.

*E-mail: biancacmartinsp@gmail.com

² Universidade de Itaúna (UIT), Itaúna - MG.

³ Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais (FCMMG), Belo Horizonte - MG.

⁴ Universidade Nove de Julho (Uninove), Gurarulhos - SP.

RESUMEN

Objetivo: Comparar la seguridad y eficacia a largo plazo entre Ticagrelor y Clopidogrel en la recurrencia de eventos cardiovasculares. **Métodos:** Revisión sistemática que analiza once artículos sobre la eficacia de Ticagrelor y Clopidogrel en relación con la prevención de los principales efectos adversos cardiovasculares (MACE), infarto agudo de miocardio (IAM), accidente cerebrovascular, muerte por causas cardiovasculares y su seguridad con respecto sangrado y disnea. **Resultados:** El 55.5% de los artículos que compararon la acción de los medicamentos antes mencionados en relación con el resultado MACEs encontraron una mejor efectividad de Ticagrelor. El 60% de los artículos que abordaron el IAM y el 55.5% de los que abordaron la muerte por causas cardiovasculares también encontraron la superioridad de este medicamento. En cuanto al accidente cerebrovascular, el 12,5% de los artículos que retrataron este resultado tuvieron un resultado beneficioso con el uso de Ticagrelor. Por otro lado, al evaluar el riesgo de hemorragia, el 40% de los artículos indicaron resultados inferiores en relación con la acción de Ticagrelor, que también se verificaron con respecto al inicio de la disnea, más frecuente con el uso de Ticagrelor en el 80% de los artículos. **Consideraciones finales:** Ticagrelor es al menos tan efectivo como Clopidogrel en la prevención de resultados cardiovasculares. Aún así, se afirma que los estudios multinacionales son necesarios para garantizar el perfil de seguridad, con el objetivo de guiar las decisiones clínicas.

Palabras clave: Ticagrelor, Clopidogrel, Síndrome coronario agudo.

INTRODUÇÃO

A doença arterial coronariana configura a principal causa mundial isolada de morte e perda de qualidade de vida. A Síndrome Coronariana Aguda (SCA), protagonista nessas estatísticas, é responsável por 7,4 milhões de óbitos por ano no mundo e representa, no Brasil, 31% das mortes cardiovasculares. Envolve manifestações clínicas decorrentes de isquemia miocárdica, dentre elas a angina instável e o infarto agudo do miocárdio (IAM), com ou sem supradesnivelamento do segmento ST. Ambos diferem pela presença de lesão miocárdica e elevação de marcadores de injúria cardíaca no infarto agudo (ANDRADE PB e BORGES LS, 2017; FONSECA FA e IZAR MC, 2016; SILVA FM, et al., 2015).

As ondas registradas no ECG são identificadas pelas letras P a T, representando cada fase do ciclo cardíaco. O segmento ST começa no ponto no qual termina a inscrição do complexo QRS, chamado de ponto J. Um supradesnivelamento de ST maior que 0,1mV em todas as derivações, com exceção de V2 ou V3, no ponto J, em 2 derivações contíguas definem o IAMCSST (MANSUR, et al., 2020; AKBAR H, et al., 2020).

A interrupção do fluxo sanguíneo para o miocárdio e uma oclusão arterial total são caracteristicamente representados pelo supradesnivelamento do segmento ST no ECG. A maioria dos pacientes com IAMCSST apresenta dor torácica característica do tipo isquêmico, acompanhada de elevação do segmento ST, geralmente, com posterior depressão deste. O aumento na amplitude da onda T e o supradesnivelamento de ST são associados ao bloqueio de injúria, que indica a instalação da fase superaguda do infarto agudo do miocárdio (MANSUR, et al, 2020).

A isquemia aguda pode resultar de uma redução da oferta de oxigênio, devido à redução no diâmetro do lúmen coronariano secundário a fenômeno trombótico, vasoespasma ou devido à hipotensão. As três formas clínicas da SCA se originam, em sua maioria, de placa aterosclerótica com ativação plaquetária e consequente formação de trombo, o que provoca oclusão arterial parcial ou total.

Esse processo desencadeia o desconforto característico da angina instável ou lesão necrótica do vaso, relacionada ao IAM. Entretanto, em alguns casos, o vasoespasma arterial pode ser a causa de redução do fluxo sanguíneo, concomitante a aterosclerose ou, simplesmente, por reatividade funcional vascular, podendo assim contribuir ou, até mesmo, simular um quadro de IAM (PERIOTTO AC, et al., 2014; MAGEE RF, et al., 2012).

A evolução de um quadro de isquemia para IAM depende basicamente do tempo de oclusão coronariana. Nesse sentido, o IAM pode ser patologicamente definido como a morte de cardiomiócitos devido a isquemia prolongada, sendo o tempo estimado entre o início do processo de isquemia e a morte celular equivalente a

20 minutos. Entretanto esse tempo pode variar de 2 a 4 horas, dependendo dos aspectos anátomo-fisiológicos do paciente, como presença de circulação colateral à região isquêmica, oclusão arterial coronariana persistente ou intermitente, sensibilidade dos cardiomiócitos à isquemia, pré-condicionamento e necessidades individuais de oxigênio ou nutrientes (THYGESEN K, et al, 2013).

O IAM tem um diagnóstico clínico bem estabelecido, baseado no tripé história clínica com dor ou desconforto precordial, evolução eletrocardiográfica e elevação de marcadores enzimáticos de necrose do miocárdio. As manifestações clínicas envolvem principalmente dor ou desconforto em região precordial podendo irradiar para região mandibular e membros superiores, especificamente para membro superior esquerdo. Sudorese, dor epigástrica, náuseas ou síncope podem estar associadas. O desconforto associado ao IAM dura, normalmente, mais de 20 minutos, é difuso, não localizado, não posicional e não afetado pelo movimento da região. Manifestações atípicas, como palpitações cardíacas, dispneia súbita, confusão aguda ou apresentação assintomática, podem acometer principalmente idosos, mulheres, diabéticos ou pacientes em pós-operatório em estado crítico (THYGESEN K, et al, 2013; BOATENG S e SANBORN T, 2012).

A terapêutica do IAM inclui procedimentos de reperfusão, antiagregantes plaquetários, analgésicos, inibidores da enzima conversora da angiotensina, bloqueadores beta-adrenérgicos e nitratos. Após o episódio agudo de IAM, o paciente apresenta uma chance ainda elevada para novo episódio de reinfarto em artéria anteriormente acometida ou em novo território coronário causado, principalmente, por disfunção ventricular esquerda pós episódio de IAM ou por ocorrências de arritmias ventriculares que predispõem a formação de novos eventos trombóticos.

Várias intervenções terapêuticas baseadas em evidências exercem impacto favorável no prognóstico, reduzindo o risco de morbimortalidade de modo significativo. Dentre as intervenções medicamentosas de prescrição pós-hospitalar, ressalta-se, como uma abordagem vital, a terapia antiplaquetária dupla, composta de um antagonista do receptor P2Y12 e o Ácido Acetilsalicílico (AAS), recomendada principalmente em pacientes que foram submetidos à Intervenção Coronariana Percutânea (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2015). Nesse contexto, um medicamento usualmente associado como adjuvante à terapia com o AAS, é o Clopidogrel, um derivado da tienopiridina que age como inibidor seletivo e irreversível do receptor P2Y12, cujo difosfato de adenosina (ADP) é um agonista. O ADP é um importante mediador da ativação e da amplificação da agregação plaquetária.

Em resposta a ativação mediada pelo ADP nos receptores P2Y12, ocorre mobilização de cálcio, que repercute na alteração conformacional e ativação plaquetária. Nesse sentido, o bloqueio desta via pela antagonização do receptor P2Y12 exerce considerável efeito antiplaquetário, prevenindo a formação de trombos em territórios já acometidos pela aterosclerose, que evoluem com uma possível doença coronariana (FALCÃO FJ, et al., 2013).

Como pró-droga, o Clopidogrel requer uma conversão hepática que leva ao atraso no início dos metabólitos e desencadeia uma extensa variabilidade de inibição plaquetária entre os indivíduos, os quais, mais de um terço, exibem mínima inibição agregativa ou, até mesmo, chegam a não responder aos efeitos do Clopidogrel (KUBISA MJ, et al., 2018).

Estudos recentes vêm sendo desenvolvidos para avaliar os benefícios de novas classes de medicamentos com mecanismos de ação similares aos do Clopidogrel. Diante desses novos medicamentos, o Ticagrelor, pertencente à classe das ciclopentil-triazolopirimidinas, destaca-se como possível substituto, também antagonista do receptor P2Y12, porém, com capacidade de reversibilidade e ausência de catabolização, podendo apresentar um impacto substancial na inibição plaquetária de maneira mais rápida e eficaz do que as ocorridas com o Clopidogrel. Com isso, essa nova classe pode apresentar eficiência e segurança que superam o Clopidogrel na prevenção de recorrência de eventos cardiovasculares (KUBISA MJ, et al., 2018).

Sabe-se que uma avaliação inicial na emergência e instituição de terapia apropriada realizados prontamente podem reduzir significativamente o risco de morte e outras complicações (SWITAJ TL, et al., 2017). Dessa forma, torna-se relevante saber qual a terapia antiplaquetária estaria mais indicada para a abordagem dos eventos envolvidos na SCA, em associação ao AAS, no que diz respeito à prevenção de

desfechos cardiovasculares maiores e à segurança do medicamento. Esse estudo busca comparar eficácia e tolerabilidade ao longo prazo entre Clopidogrel e Ticagrelor na recorrência de eventos cardiovasculares.

MÉTODOS

Trata-se de revisão bibliográfica que busca comparar a eficácia dos antiplaquetários Ticagrelor e Clopidogrel em relação a prevenção de desfechos cardiovasculares e segurança em pacientes acompanhados longitudinalmente pós síndrome coronariana aguda. Foi realizada busca na base de dados Pubmed a partir dos descritores “Ticagrelor”, “Clopidogrel” e “Acute coronary syndrome”, bem como seus respectivos descritores em português, que resultou em 907 artigos. Foram aplicados os filtros ensaio clínico randomizado, metanálise e estudos em humanos, sendo o número de artigos recrutados igual a 170. Por ser um tema ainda com quantidade de estudos restritos, não foram aplicadas restrições por data.

A partir da leitura do resumo dos artigos, os autores selecionaram 11 artigos no idioma inglês, sendo 2 ensaios clínicos e 9 metanálises que avaliavam os critérios de desfecho que se pretendia abordar, sendo eles efeitos adversos cardiovasculares maiores (MACEs), infarto agudo do miocárdio (IAM), acidente vascular encefálico (AVE) e mortalidade por causas vasculares. Além de abordar critérios de segurança e tolerabilidade que se buscava analisar no presente artigo, sendo eles risco de sangramento e dispneia. Foram também priorizados artigos que avaliaram o tratamento antiplaquetário a longo prazo.

RESULTADOS

A partir das pesquisas feitas na base Pubmed, foram encontrados 907 artigos, dos quais 737 foram excluídos da análise por não encaixarem nos critérios de ensaio clínico randomizado, metanálise e estudos em humanos. Dos artigos então selecionados, 11 realizando comparações entre Ticagrelor e Clopidogrel a longo prazo foram incluídos na análise e apresentam os resultados demonstrados nas (**Tabela 1 e 2**).

MACEs

9 artigos analisaram efeitos cardiovasculares maiores, desfecho composto que aborda IAM, AVE e morte por causas cardiovasculares. Em relação à sua prevenção, 55,5% destes mostraram superioridade do Ticagrelor (GALIMZHANOV AM e AZIZOV BS, 2019; SCHMUCKER JMD, et al., 2019; SHAH RMD, et al., 2017; TAN Q, et al., 2017; WALLENTIN MDL, et al., 2009). No restante, não houve diferença estatística significativa entre Clopidogrel e Ticagrelor. (FAN ZG, et al., 2019; GUAN WMD, et al., 2018; WU B, et al., 2017; GOTO SMD, et al., 2015).

IAM

Dos 10 artigos que analisaram prevenção da ocorrência de infarto agudo do miocárdio, 60% relataram superioridade do Ticagrelor (GALIMZHANOV AM e AZIZOV BS, 2019; SCHMUCKER JMD, et al., 2019; SHAH RMD, et al., 2017; TAN Q, et al., 2017; VERDOIA MMD, et al., 2014; WALLENTIN MDL, et al., 2009). No restante, não houve diferença estatística significativa entre Clopidogrel e Ticagrelor (FAN ZG, et al., 2019; GUAN WMD, et al., 2018; WANG D, et al., 2018; WU B, et al., 2017).

AVE

Dos 8 artigos que analisaram prevenção da ocorrência de acidente vascular encefálico, apenas 12,5% mostraram superioridade do Ticagrelor (GALIMZHANOV AM e AZIZOV BS, 2019). A maioria não mostrou diferença estatística significativa entre Clopidogrel e Ticagrelor (FAN ZG, et al., 2019; GUAN WMD, et al., 2018; WANG D, et al., 2018; WU B, et al., 2017; TAN Q, et al., 2017; GOTO SMD, et al., 2015; WALLENTIN MDL, et al., 2009).

Mortalidade por causas cardiovasculares

Dos 9 artigos que analisaram prevenção da ocorrência da mortalidade por causas cardiovasculares, 55,5% mostraram superioridade do Ticagrelor (SCHMUCKER JMD, et al., 2019; FAN ZG, et al., 2019; SHAH RMD,

et al., 2017; VERDOIA MMD, et al., 2014; WALLENTIN MDL, et al., 2009). No restante, não houve diferença estatística significativa entre Clopidogrel e Ticagrelor (GALIMZHANOV AM e AZIZOV BS, 2019; WU B, et al., 2017; TAN Q, et al., 2017; GOTO SMD, et al., 2015).

Tabela 1 - Medicamento apontado como superior na prevenção dos desfechos estudados de acordo com cada artigo analisado.

Estudo	MACEs	IAM	AVE	Mortalidade por causas cardiovasculares
Galimzhanov AM e Azizov BS (2019)	Ticagrelor	Ticagrelor	Ticagrelor	-
Schmucker JMD, et al. (2019)	Ticagrelor	Ticagrelor	*	Ticagrelor
Fan ZG, et al. (2019)	-	-	-	Ticagrelor
Guan, WMD, et al. (2018)	-	-	-	*
Wang D, et al. (2018)	*	-	-	*
Shah RMD, et al. (2017)	Ticagrelor	Ticagrelor	*	Ticagrelor
Wu B, et al. (2017)	-	-	-	-
Tan Q, et al. (2017)	Ticagrelor	Ticagrelor	-	-
Goto SMD, et al. (2015)	-	*	-	-
Verdoia MMD, et al. (2014)	*	Ticagrelor	*	Ticagrelor
Wallentin MDL, et al. (2009)	Ticagrelor	Ticagrelor	-	Ticagrelor

Legenda: MACEs (efeitos adversos cardiovasculares maiores); IAM (infarto agudo do miocárdio); AVE (acidente vascular encefálico); campos com (-): não houve diferença estatística significativa entre os medicamentos de acordo com o artigo; campos com (*): desfecho não avaliado pelo artigo.

Fonte: Pinto BCM, et al., 2020.

Risco de sangramento

Dos 10 artigos que avaliaram risco de sangramento, 40% deles apontaram o Clopidogrel como o medicamento com menor risco (GALIMZHANOV AM e Azizov BS, 2019; FAN ZG, et al., 2019; GUAN WMD, et al., 2018; WU B, et al., 2017). Em 60% deles, não houve diferença estatística significativa entre os medicamentos (SCHMUCKER JMD, et al., 2019; WANG D, et al., 2018; SHAH RMD, et al., 2017; TAN Q, et al., 2017; GOTO SMD, et al., 2015; WALLENTIN MDL, et al., 2009).

Dispneia

Dos 5 artigos que avaliaram dispneia como efeito adverso, 80% deles apontaram o Clopidogrel como medicamento com menor risco (GUAN WMD, et al., 2018; WANG D, et al., 2018; TAN Q, et al., 2017; WALLENTIN MDL, et al., 2009). Apenas um estudo não mostrou diferença estatística significativa entre os medicamentos (GOTO SMD, et al., 2015).

Tabela 2 - Medicamento apontado como causador de menos efeitos adversos durante seu uso de acordo com cada artigo analisado.

Estudo	Risco de sangramento	Dispneia
Galimzhanov AM e Azizov BS (2019)	Clopidogrel	*
Schmucker JMD, et al. (2019)	-	*
Fan ZG, et al. (2019)	Clopidogrel	*
Guan, WMD, et al. (2018)	Clopidogrel	Clopidogrel
Wang D, et al. (2018)	-	Clopidogrel
Shah RMD, et al. (2017)	-	*
Wu B, et al. (2017)	Clopidogrel	*
Tan Q, et al. (2017)	-	Clopidogrel
Goto SMD, et al. (2015)	-	-
Verdoia MMD, et al. (2014)	*	*
Wallentin MDL, et al. (2009)	-	Clopidogrel

Legenda: Campos com (-): não houve diferença estatística significativa entre os medicamentos de acordo com o artigo; campos com (*): efeito adverso não avaliado pelo artigo.

Fonte: Pinto BCM, et al., 2020

DISCUSSÃO

A terapia anticoagulante e antiplaquetária é parte essencial no tratamento das síndromes coronarianas agudas (SCA). O AAS combinado a um dos antiplaquetários inibidores do receptor P2Y12 está preconizado como terapia de primeira linha pela Sociedade Brasileira de Cardiologia, comprovadamente eficaz para reperfusão coronariana e para prevenção da reoclusão pós-reperfusion, reduzindo as taxas de reinfarto, revascularização de urgência e morte.

A terapia antiplaquetária dupla deve ser iniciada o mais precoce possível e está indicada principalmente nos casos de infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento de segmento ST (IAMCST) e infarto agudo do miocárdio sem supradesnivelamento de segmento ST (IAMSST) de risco moderado e alto para novos eventos isquêmicos ou seguido de ICP ou fibrinólise (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2015; DEGRAUWE S, et al., 2017).

A eficácia do AAS para o tratamento de SCA foi demonstrada inicialmente pelo estudo Second International Study of Infarct Survival (ISIS-2), um ensaio clínico randomizado, com amostragem significativa (17187 pacientes) que comparou a eficácia na prevenção de mortalidade por causas cardiovasculares entre grupo que recebeu Aspirina e grupo placebo e pacientes que receberam aspirina associada a estreptoquinase versus placebo. Demonstrou redução de 20% da mortalidade em pacientes que realizaram seu uso de forma isolada e 42% quando em associação com a estreptoquinase.

Atualmente, o medicamento é recomendado na dose de 160 mg/dia a 325 mg/dia, devendo ser consumido, em sua forma mastigável, concomitantemente à chegada do paciente ao pronto-atendimento. A terapia deve ser mantida sem interrupção, na dose diária de 100 mg/dia, sendo esse medicamento indicado para todos os pacientes com suspeita de IAM (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2004).

A terapia antiplaquetária dupla, por sua vez, foi instituída a partir dos estudos Design and Rationale of Clopidogrel as Adjunctive Reperfusion Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction (CLARITY-TIMI) e Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial (COMMIT/CCS-2).

Ambos ensaios clínicos randomizados propuseram-se a testar a eficácia da dupla terapia antiplaquetária com Clopidogrel em associação à terapia fibrinolítica para pacientes com IAMCST. O primeiro avaliou como desfechos a perviedade da artéria ocluída relacionada ao IAM e a composição reinfarto e morte por causas cardiovasculares. Atestou uma redução de 36% para o primeiro desfecho e de 20% para o desfecho composto avaliado no grupo em uso de clopidogrel em comparação com o grupo placebo. O segundo artigo, demonstrou redução em 9% do desfecho primário combinado de morte, IAM ou AVE. Evidente, assim, o benefício obtido por grupos tratados concomitantemente com AAS e inibidor do receptor P2Y12 tienopiridínico em comparação aos grupos tratados isoladamente com o AAS (SILVA MVF, et al., 2013).

No estudo Double-dose versus standard-dose clopidogrel and high-dose versus low-dose aspirin in individuals undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes (CURRENT-OASIS 7) foi realizada comparação entre Clopidogrel em dose alta (dose de ataque de 600 mg, seguida de 150mg/dia por 7 dias e manutenção com 75mg/dia) vs. Clopidogrel em dose padrão (ataque de 300 mg seguida de 75mg/dia) evidenciando que não houve diferença no desfecho primário de morte por causa cardiovascular, IAM ou AVE, assim como Aspirina em dose alta vs. Aspirina em dose baixa. Ademais, o Clopidogrel administrado em altas doses resultou em um aumento significativo do sangramento em comparação ao medicamento em dose padrão. Verificado, portanto, que nem sempre o aumento da dose confere uma maior proteção (MEHTA SR, et al., 2008).

No Brasil, a terapia com inibidor do receptor P2Y12 tienopiridínico, representado pelo Clopidogrel, portanto, é bem estabelecida, sendo realizada dose de ataque seguida de dose de manutenção de 75mg/dia. Já a terapia com inibidor do receptor P2Y12 não tienopiridínico, representado pelo Ticagrelor nesse estudo, é realizada com dose de ataque seguida de dose de manutenção de 90 mg duas vezes ao dia. Em ambos os casos, o tratamento é mantido por pelo menos 12 meses. O uso do AAS, embasado em evidências sólidas, é considerado imprescindível (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2015; BERGER JS, 2018).

Estudos envolvendo o Ticagrelor vêm sendo realizados nos últimos anos para o tratamento da SCA. Esse interesse crescente se deve, em grande parte, ao seu efeito antiagregante plaquetário mais intenso e mais rápido, devido ao bloqueio reversível dos receptores P2Y12, e sua independência de metabolização hepática para o início de sua ação, em contraste ao Clopidogrel.

Esse último, apesar de ser um medicamento tradicionalmente utilizado, apresenta algumas desvantagens farmacodinâmicas. Primeiramente, trata-se de uma pró-droga, metabolizada em duas etapas por isoenzimas hepáticas. Além disso, atua de forma irreversível nos receptores P2Y12 e apresenta resposta altamente variável de acordo com fatores genéticos, comorbidades e terapias adjuvantes, dentre elas o uso de bloqueadores do canal de cálcio, estatinas e inibidores da bomba de prótons (KUBISA MJ, et al., 2018).

Diante das vantagens farmacológicas do Ticagrelor, esse estudo buscou avaliar se também haveria benefícios na prevenção de desfechos cardiovasculares no tratamento de pacientes com SCA em relação ao Clopidogrel. Dos 11 artigos selecionados, 9 analisaram os efeitos adversos cardiovasculares maiores (MACEs), desfecho composto que aborda IAM, AVE e morte por causas cardiovasculares.

Em relação a sua prevenção, 5 mostraram superioridade do Ticagrelor. Em relação ao IAM de forma isolada, o Ticagrelor também se mostrou mais eficaz na maioria dos artigos estudados, bem como na mortalidade por causas cardiovasculares. Em relação ao AVE, a maior parte dos artigos revelou eficácia semelhante entre os dois fármacos. Em nenhum dos artigos, o Clopidogrel foi relatado como superior ao Ticagrelor na prevenção dos desfechos avaliados.

Decorrente de seu mecanismo de ação, as medicações antiplaquetárias têm como principal efeito colateral seu risco de sangramento (WASHIZU EKM, et al., 2012). Além disso, a dispneia é um efeito adverso bastante citado pelos usuários de algumas das classes. Portanto, é relevante avaliar segurança e tolerabilidade para recomendar seu uso como tratamento pós SCA.

Dos artigos que levaram em conta a segurança dos medicamentos, 4 dentre 10 citaram o Ticagrelor como mais propenso a desencadear sangramentos. Em relação a dispneia, apenas 5 dos artigos avaliaram tal evento, sendo em 4 deles o sintoma associado apenas ao Ticagrelor.

Dentre os estudos, um importante trabalho foi o Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO), um ensaio multicêntrico realizado em 2009 que randomizou portadores de SCA com ou sem supradesnivelamento de ST para receber Ticagrelor ou Clopidogrel. Por ser um estudo com grande amostra, em que foram recrutados pacientes de 43 países com características basais equilibradas, o ensaio conquistou grande relevância entre as pesquisas sobre o tema.

Nos resultados apresentados, o Ticagrelor reduziu significativamente o desfecho composto de morte por causa cardiovascular, IAM e AVE, as MACE's abordadas no presente estudo. Não houve diferença significativa entre os dois medicamentos para o desfecho acidente vascular encefálico isolado (WALLENTIN L, et al., 2009).

Os benefícios encontrados no PLATO foram verificados sem aumento significativo na ocorrência de sangramentos maiores. Entretanto, a dispneia foi apontada como efeito adverso mais comum no grupo Ticagrelor (13,7% vs. 7,8%), assim como elevação nos níveis de creatinina e ácido úrico. A dispneia esteve mais associada ao início do tratamento, durando menos que uma semana. Além disso, o perfil dos pacientes que apresentaram tal efeito adverso estava relacionado a fatores como idade avançada e presença de comorbidades, principalmente Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica, Insuficiência Cardíaca Congestiva e asma. No grupo Ticagrelor, também houve maiores níveis de descontinuação relacionados aos efeitos adversos (WALLENTIN L, et al., 2009).

Alguns vieses importantes dos artigos analisados devem ser considerados, sendo o principal relacionado às populações. Parte considerável dos artigos avaliou a eficácia do Ticagrelor em pacientes asiáticos, que apresentam variações metabólicas e genéticas influenciadoras na resposta do medicamento. Tais diferenças foram percebidas principalmente em relação às variações no risco de trombose e sangramentos. Em relação a pacientes do leste asiático, é relatado em vários estudos riscos semelhantes ou menores de eventos

isquêmicos e trombose de stents pós intervenção coronária percutânea, quando comparados a pacientes caucasianos. Além disso, pacientes japoneses, em relação a pacientes dos EUA, têm índices notadamente melhores de sobrevivida após revascularização coronariana, de acordo com o Instituto do Coração do Texas (EUA THIRDBase).

Polimorfismos genéticos também podem explicar essas variações de eventos cardiovasculares. Por outro lado, o risco de sangramento parece ser mais elevado nas populações asiáticas, como mostra o estudo de Wu B (2017), em que o Ticagrelor aumentou o risco de eventos hemorrágicos graves e eventos hemorrágicos maiores em 48% e 62%, respectivamente. Esses dados divergiram das metanálises ocidentais. Logo, essas diferenças nos riscos de sangramentos e trombose entre pacientes devem ser levadas em conta no momento de analisar as diferenças estatísticas relacionadas à potência do Clopidogrel e do Ticagrelor.

Outro importante viés foi a heterogeneidade no tempo de acompanhamento dos estudos. Alguns ensaios não realizaram o acompanhamento dos pacientes por 12 meses - tempo de tratamento preconizado pelas diretrizes. Um intervalo de tempo muito curto pode não ser suficiente para uma avaliação fidedigna da ocorrência dos desfechos.

Diante dos resultados, o Ticagrelor parece ser tão ou mais eficaz do que o Clopidogrel em dupla terapia antiplaquetária. Contudo, sua meia-vida de cerca de 12 horas faz com que seja necessário a administração duas vezes ao dia, o que pode dificultar a adesão ao tratamento. Outros quesitos que devem ser analisados são os efeitos adversos, como sangramento e dispneia, que podem ter impactos diferentes de acordo com comorbidades e características de cada paciente. Por fim, um importante fator que deve ser levado em consideração é o alto custo do Ticagrelor em relação ao Clopidogrel, o que pode dificultar o acesso ao medicamento, principalmente no Brasil onde, segundo o Ministério da Saúde, 70% da população depende exclusivamente do Sistema Único de Saúde (SUS).

Nesse sentido, o governo precisaria disponibilizar o medicamento para a população, estabelecendo critérios técnicos-científicos como segurança, eficácia e custo-efetividade. Para isso, é necessário garantir que o Ticagrelor traga melhorias em relação aos desfechos cardiovasculares e aos efeitos adversos, já que uma internação por sangramento, por exemplo, pode ser muito onerosa ao sistema. Como os recursos financeiros são limitados, os benefícios de um investimento dispendioso não podem ser incertos, já que é preciso, ainda, assegurar cobertura universal de outros serviços à população.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo sugere que o Ticagrelor é, no mínimo, tão eficaz quanto o Clopidogrel na prevenção de desfechos cardiovasculares em pacientes com SCA. Entretanto, são necessários estudos multinacionais para tornar o resultado aplicável em toda a população, assim como avaliar mais detalhadamente o perfil de segurança do medicamento para guiar as decisões clínicas.

REFERÊNCIAS

1. AKBAR H, et al. Acute Myocardial Infarction ST Elevation (STEMI). StatPearls, 2020.
2. ANDRADE PB, BORGES LS. Antiplaquetários nas Síndromes Coronarianas Agudas. International Journal of Cardiovascular Sciences, 2017; 30(5): 442-451
3. AVEZUM A, et al. III Diretriz sobre tratamento do infarto agudo do miocárdio. Arq. Bras. Cardiol., 2004; 83(4): 1-86.
4. BAIGENT C, et al. ISIS-2: 10 year survival among patients with suspected acute myocardial infarction in randomised comparison of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither. BMJ, 1998; 316(7141): 1337-43.
5. BERGER JS. Oral Antiplatelet Therapy for Secondary Prevention of Acute Coronary Syndrome. Am J Cardiovasc Drugs, 2018; 18: 457-472.
6. BOATENG S, SANBORN T. Acute myocardial infarction. Dis Mon, 2013; 59(3): 83-96.
7. CHEN ZM, et al. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. Lancet, 2005; 366(9497): 1607-21.
8. DEGRAUWE S, et al. Dual antiplatelet therapy for secondary prevention of coronary artery disease. Open Heart, 2017; 4(2): e000651.
9. FALCAO FJA, et al. Receptores plaquetários P2Y12: importância na intervenção coronariana percutânea. Arq. Bras. Cardiol., 2013; 101(3): 277-282.

10. FAN ZG, et al. Comparisons between ticagrelor and clopidogrel following percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome: a comprehensive meta-analysis. *Drug design, development and therapy*, 2019; 13: 719.
11. FONSECA FA, IZAR MC. Fisiopatologia das síndromes coronarianas agudas. *Rev Soc Cardiol estado de São Paulo*, 2016; 26(2): 74-7.
12. GALIMZHANOV AM, AZIZOV BS. Ticagrelor for Asian patients with acute coronary syndrome in real-world practice: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Indian heart journal*, 2019; 71(1): 15-24.
13. 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.
14. GUAN W, et al. Choosing between ticagrelor and clopidogrel following percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis (2007–2017). *Medicine*, 2018; 97(43).
15. KUBISA MJ, et al. Ticagrelor - toward more efficient platelet inhibition and beyond. *Ther Clin Risk Manag*, 2018; 14: 129–140.
16. LORGA AMF, et al. Diretrizes brasileiras de antiagregantes plaquetários e anticoagulantes em cardiologia. *Arq. Bras. Cardiol.*, 2013; 101(3): 01-95.
17. MAGEE RF, et al. Síndrome coronariana aguda: uma revisão. *Revista de Medicina e Saúde de Brasília*, 2012; 1(3): 174-189.
18. MANSUR P, et al. Análise de registros eletrocardiográficos associados ao infarto agudo do miocárdio. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 2006; 87(2): 106-114
19. MEHTA SR, et al. Double-dose versus standard-dose clopidogrel and high-dose versus low-dose aspirin in individuals undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes (CURRENT-OASIS 7): a randomised factorial trial. *Lancet*, 2010; 376(9748): 1233-43.
20. PERIOTTO AC, et al. Síndrome coronariana aguda sem elevação do segmento ST- angina instável e infarto agudo sem supradesnível de ST. *Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto*, 2014; 8(2): 1983-2567.
21. PIEGAS LS, et al. V Diretriz da sociedade brasileira de cardiologia sobre tratamento do infarto agudo do miocárdio com supradesnível do segmento st. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 2015; 105(2): 72-73.
22. SABATINE MS, et al. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med*, 2005; 352(12): 1179-89.
23. SANTOS J, et al. Mortalidade por infarto agudo do miocárdio no Brasil e suas regiões geográficas: análise do efeito da idade-período-coorte. *Ciência & Saúde Coletiva*, 2018; 23(5): 1621-1634.
24. SCHMUCKER J, et al. Efficacy and Safety of Ticagrelor in Comparison to Clopidogrel in Elderly Patients With ST-Segment–Elevation Myocardial Infarctions. *Journal of the American Heart Association*, 2019; 8(18).
25. SHAH R, et al. Meta-analysis of the relative efficacy and safety of oral P2Y12 inhibitors in patients with acute coronary syndrome. *The American journal of cardiology*, 2017; 119(11): 1723-1728.
26. SILVA FM, et al. Tratamento atual da Síndrome Coronariana Aguda sem Supradesnivelamento do Segmento ST. *Einstein*, 2015; 13(3): 454-61
27. SILVA MVF, et al. Antiagregantes plaquetários na prevenção primária e secundária de eventos aterotrombóticos. *Arq. Bras. Cardiol. São Paulo*, 2013; 100(6): e78-e84.
28. SWITAJ TL, et al. Acute Coronary Syndrome: Current Treatment. *Am Fam Physician*, 2017; 95(4): 232–240.
29. TAN Q, et al. The clinical efficacy and safety evaluation of ticagrelor for acute coronary syndrome in general ACS patients and diabetic patients: a systematic review and meta-analysis. *PloS one*, 2017; 12(5).
30. THYGESEN T, et al. Terceira definição universal de enfarte do miocárdio. *Rev Port Cardiol*, 2013; 32(7-8): 643.e1-643.e16
31. VEDANTHAN R, et al. Global perspective on acute coronary syndrome: a burden on the young and poor. *Circ Res*, 2014; 114(12): 1959–1975.
32. VERDOIA M, et al. Benefits from new ADP antagonists as compared with clopidogrel in patients with stable angina or acute coronary syndrome undergoing invasive management: a meta-analysis of randomized trials. *Journal of cardiovascular pharmacology*, 2014; 63(4): 339-350.
33. WALLENTIN L, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with Acute Coronary Syndrome. *New England Journal of Medicine*, 2009; 361(11): 1045-1057.
34. WANG D, et al. Compared efficacy of clopidogrel and ticagrelor in treating acute coronary syndrome: a meta-analysis. *BMC cardiovascular disorders*, 2018; 18(1): 1-7.
35. WASHIZU EKM, et al. Antiplaquetários nas síndromes coronarianas agudas: revisão. *Revista Medica de Minas Gerais*, 2012; 22(1): 1-128.
36. WU B, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in East-Asian patients with acute coronary syndromes: a meta-analysis of randomized trials. *Revista de efetividade comparativa*, 2018; 7(3): 281-291.