

Ticagrelor no tratamento da síndrome coronariana aguda: Uma revisão integrativa

Ticagrelor in the treatment of acute coronary syndrome: An integrative review

Ticagrelor en el tratamiento del síndrome coronario agudo: Una revisión integradora

Recebido: 03/08/2024 | Revisado: 18/08/2024 | Aceitado: 22/08/2024 | Publicado: 23/08/2024

Sophia Kelly Abreu de Castro

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3316-0046>

Universidade Federal de Alfenas, Brasil

E-mail: sophia.castro@sou.unifal-mg.edu.br

Dayson de Assis Pereira

ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-6026-4645>

Universidade Federal de Alfenas, Brasil

E-mail: freddyscooby@gmail.com

Eric Azara Oliveira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3663-1627>

Universidade José do Rosário Vellano, Brasil

E-mail: eric.aoliveira@hotmail.com

Léo Pedro Rufino

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4433-4593>

Universidade José do Rosário Vellano, Brasil

E-mail: leo.rufino@aluno.unifenas.br

Lucas Ribeiro Bubula

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5521-8758>

Universidade José do Rosário Vellano, Brasil

E-mail: Lucas.bubula@aluno.unifenas.br

Resumo

Introdução - A Síndrome Coronariana Aguda (SCA) representa um espectro de condições cardiovasculares agudas, abrangendo o Infarto Agudo do Miocárdio (IAM) e a Angina Instável (AI). Essa emergência médica é caracterizada pela interrupção do fluxo sanguíneo do músculo cardíaco, resultante de uma obstrução parcial ou completa da artéria coronária. O Ticagrelor é um agente antiplaquetário inibidor da P2Y12 notável pela sua potência e eficácia na redução de eventos cardiovasculares em pacientes com SCA. **Objetivos** - Este estudo visa compilar e avaliar as evidências atuais, destacando a eficácia e/ou superioridade do Ticagrelor em relação a outras abordagens terapêuticas. **Métodos** - Realizamos uma revisão integrativa da literatura especializada, seguindo etapas de identificação de objetivos, protocolo de planejamento e estratégias de busca nas plataformas EMBASE, Cochrane e MEDLINE. Foram incluídos trabalhos que abordassem o tratamento farmacológico da SCA, com foco no uso do Ticagrelor como principal recurso terapêutico comparado a outros inibidores da P2Y12. Após a seleção e extração de dados, foram analisados 09 estudos. **Resultados** - Os estudos comparando Ticagrelor com Clopidogrel ou Prasugrel em pacientes com SCA mostram resultados similares nos desfechos principais, indicando equivalência entre esses medicamentos. Porém, nuances nos desfechos secundários revelam que Ticagrelor supera Clopidogrel na redução de trombose de *stent* e morte cardiovascular, mas traz maior risco de sangramento, especialmente em pacientes idosos. **Conclusão** - O Ticagrelor apresenta eficácia semelhante ao Clopidogrel e ao Prasugrel em desfechos cardiovasculares cruciais. Entretanto, sua análise aprofundada revela um risco considerável de sangramento, especialmente em pacientes mais velhos.

Palavras-chave: Síndrome coronariana aguda; Infarto; Ticagrelor.

Abstract

Introduction - Acute Coronary Syndrome (ACS) represents a spectrum of acute cardiovascular conditions, encompassing Acute Myocardial Infarction (AMI) and Unstable Angina (UA). This medical emergency is characterized by the interruption of blood flow to the heart muscle, resulting from a partial or complete obstruction of the coronary artery. Ticagrelor is a P2Y12 inhibitor antiplatelet agent notable for its potency and efficacy in reducing cardiovascular events in patients with ACS. **Objectives** - This study aims to compile and evaluate current evidence, highlighting the effectiveness and/or superiority of Ticagrelor in relation to other therapeutic approaches. **Methods** - We carried out an integrative review of specialized literature, following stages of identifying objectives, planning protocol and search strategies on the EMBASE, Cochrane and MEDLINE platforms. Studies that addressed the pharmacological treatment of ACS were included, focusing on the use of Ticagrelor as the main therapeutic resource compared to other P2Y12

inhibitors. After selection and data extraction, 9 studies were analyzed. Results - Studies comparing Ticagrelor with Clopidogrel or Prasugrel in patients with ACS show similar results in the main outcomes, indicating equivalence between these medications. However, nuances in secondary outcomes reveal that Ticagrelor outperforms Clopidogrel in reducing stent thrombosis and cardiovascular death, but carries a greater risk of bleeding, especially in elderly patients. Conclusion - Ticagrelor has similar efficacy to Clopidogrel and Prasugrel in crucial cardiovascular outcomes. However, their in-depth analysis reveals a considerable risk of bleeding, especially in older patients.

Keywords: Acute coronary syndrome; Heart attack; Ticagrelor.

Resumen

Introducción: el síndrome coronario agudo (SCA) representa un espectro de afecciones cardiovasculares agudas que abarca el infarto agudo de miocardio (IAM) y la angina inestable (UA). Esta emergencia médica se caracteriza por la interrupción del flujo sanguíneo al músculo cardíaco, como resultado de una obstrucción parcial o completa de la arteria coronaria. Ticagrelor es un agente antiplaquetario inhibidor de P2Y12 que destaca por su potencia y eficacia para reducir los eventos cardiovasculares en pacientes con SCA. **Objetivos** - Este estudio tiene como objetivo recopilar y evaluar la evidencia actual, destacando la efectividad y/o superioridad de Ticagrelor en relación con otros enfoques terapéuticos. **Métodos** - Se realizó una revisión integradora de la literatura especializada, siguiendo etapas de identificación de objetivos, protocolo de planificación y estrategias de búsqueda en las plataformas EMBASE, Cochrane y MEDLINE. Se incluyeron estudios que abordaron el tratamiento farmacológico del SCA, centrándose en el uso de Ticagrelor como principal recurso terapéutico frente a otros inhibidores del P2Y12. Después de la selección y extracción de datos, se analizaron 9 estudios. **Resultados** - Los estudios que comparan Ticagrelor con Clopidogrel o Prasugrel en pacientes con SCA muestran resultados similares en los resultados principales, lo que indica equivalencia entre estos medicamentos. Sin embargo, los matices en los resultados secundarios revelan que ticagrelor supera al clopidogrel en la reducción de la trombosis del stent y la muerte cardiovascular, pero conlleva un mayor riesgo de hemorragia, especialmente en pacientes de edad avanzada. **Conclusión:** Ticagrelor tiene una eficacia similar a Clopidogrel y Prasugrel en resultados cardiovasculares cruciales. Sin embargo, su análisis en profundidad revela un riesgo considerable de hemorragia, especialmente en pacientes de edad avanzada.

Palabras clave: Síndrome coronario agudo; Infarto de miocardio; Ticagrelor.

1. Introdução

A Síndrome Coronariana Aguda (SCA) abrange uma série de eventos que afetam as artérias coronárias e o músculo cardíaco. Esses eventos são desencadeados pela obstrução do fluxo sanguíneo nesses vasos, frequentemente associada à presença de placas ateroscleróticas. Tal cenário pode resultar em uma gama variada de situações clínicas, desde episódios de angina instável até quadros mais graves, como o infarto agudo do miocárdio (IAM). A manifestação e a gravidade dos sintomas estão diretamente ligadas à localização e à gravidade dessa obstrução nas artérias coronárias (Mehta et al, 2001). Os eventos cardíacos isquêmicos representam a principal causa de mortalidade global, acarretando uma carga significativa de morbidade e hospitalizações. Esses eventos não apenas resultam em óbitos prematuros e redução da qualidade de vida, mas também têm importantes implicações econômicas e sociais (OMS/WHO, 2013).

Com base nos dados do estudo GBD 2019, no Brasil, a prevalência de doença arterial coronariana (englobando angina estável, IAM e insuficiência cardíaca de origem isquêmica) apresentou um aumento significativo. Passou de 1,48 milhão em 1990 para mais de 4 milhões em 2019, representando um aumento na prevalência de 0,99% para 1,85% da população. Essa tendência reflete um padrão similar ao observado nos principais países do mundo. Esse aumento está associado ao envelhecimento crescente da população, adoção de hábitos de vida prejudiciais e uma melhoria no suporte terapêutico para a doença isquêmica cardíaca, conforme constatado no GBD 2019. Em 2019, a doença arterial coronariana (DAC) foi responsável por 171.246 óbitos no Brasil, representando aproximadamente 12% do total de mortes no país. Esse número equivale a 43% de todas as mortes por doenças cardiovasculares, consolidando-a como a principal causa de óbito na maioria dos estados brasileiros. Embora tenha havido uma redução na proporção de óbitos em relação a todas as causas, especialmente entre os pacientes mais jovens, a DAC permanece como um sério problema de saúde pública. Os registros ainda apontam altos números de eventos e hospitalizações, indicando um aumento de 54% nas internações por Infarto Agudo do Miocárdio (IAM) no sistema público de saúde entre 2008 e 2019, de acordo com dados do Sistema SIM/DATASUS.

A associação entre o desenvolvimento da Síndrome Coronariana Aguda (SCA) e a agregação plaquetária é conhecida há décadas. A formação de trombos desempenha um papel crucial na origem e progressão das principais complicações associadas à SCA. Estudos anteriores de relevância mostraram que a terapia antiplaquetária, também conhecida como terapia antitrombótica, promoveu mudanças favoráveis nos desfechos clínicos. Além disso, pesquisas mais recentes que exploram a revascularização na SCA evidenciaram uma redução significativa na incidência de eventos cardiovasculares adversos maiores (MACE), conforme constatado em estudo publicado no BMJ em 2002.

Os inibidores orais da P2Y12, como o Clopidogrel, Prasugrel e Ticagrelor, são agentes antiagregantes plaquetários que desempenham um papel fundamental no tratamento e na prevenção da Síndrome Coronariana Aguda (SCA) quando combinados com a aspirina (AAS), configurando a dupla antiagregação plaquetária (DAPT). O Ticagrelor, em particular, apresenta uma inibição mais potente da P2Y12 e se destacou em estudos clássicos, como o PLATO, ao demonstrar uma significativa redução nos principais eventos cardiovasculares adversos maiores (MACE) em comparação com outros fármacos de sua classe.

Essa qualidade faz do Ticagrelor um componente-chave no manejo terapêutico e preventivo da SCA. Assim, na ausência de contraindicações, as diretrizes atuais recomendam o uso de inibidores da P2Y12 em combinação com AAS para o tratamento de pacientes com Síndrome Coronariana Aguda (SCA), com uma preferência destacada pelo Ticagrelor em relação aos seus semelhantes. Contudo, apesar dos benefícios na redução de eventos isquêmicos, estudos demonstraram um aumento do risco de sangramentos associados a essa terapia. Esses sangramentos podem acarretar consequências prognósticas, inclusive com um aumento da mortalidade, em alguns casos comparável ou até mesmo superior ao risco de eventos isquêmicos recorrentes (Capodanno, 2018; Storey et al, 2007; Husted et al, 2006; Wallentin, 2009).

Diante do aumento na prevalência e incidência dos eventos coronarianos agudos, juntamente com os custos crescentes associados ao tratamento, este estudo se propõe a investigar os impactos do uso do Ticagrelor em comparação com outros agentes antiplaquetários no manejo da Síndrome Coronariana Aguda (SCA). O intuito é realizar uma análise abrangente por meio de uma revisão integrativa que compreenda a literatura disponível em diversas bases de dados científicas, visando identificar e analisar profundamente a eficácia, segurança e vantagens relativas do Ticagrelor em relação aos demais agentes antiplaquetários disponíveis para tratamento da SCA. Esta investigação busca oferecer insights valiosos para a otimização do manejo terapêutico da SCA, considerando o cenário atual de aumento da incidência desses eventos coronarianos e os desafios econômicos associados ao seu tratamento.

Os estudos mais famosos que compararam a eficácia dos inibidores da P2Y12 mostraram consistentemente resultados favoráveis ao Ticagrelor e ao Prasugrel em comparação com o Clopidogrel (Wiviott., 2007; Wallentin et al., 2009; Montalescot et al., 2009). Entretanto, a comparação direta entre Ticagrelor e Prasugrel ainda carece de um número significativo de estudos conclusivos (James et al., 2010). Estudos abrangentes que confrontam diretamente o Ticagrelor e o Prasugrel em uma escala ampla e em um único ensaio clínico controlado são limitados, dado que estes dois agentes antiplaquetários não foram extensivamente comparados em uma mesma pesquisa randomizada controlada (Bonello et al., 2012). Este estudo visa compilar e avaliar as evidências atuais, destacando a eficácia e/ou superioridade do Ticagrelor em relação a outras abordagens terapêuticas. Não obstante, existem análises secundárias e estudos de menor porte que lançam alguma luz sobre essa comparação. Segue abaixo um resumo dos principais trabalhos sobre o tema:

Estudo PLATO (PLATelet Inhibition and Patient Outcomes): Este é um dos estudos mais significativos que comparou o Ticagrelor com o Clopidogrel em pacientes com Síndrome Coronariana Aguda (SCA). Mostrou uma redução estatisticamente significativa na incidência de eventos cardiovasculares adversos maiores (MACE), como morte cardiovascular, infarto do miocárdio ou AVE isquêmico, com o uso do Ticagrelor em comparação ao Clopidogrel.

Estudo PEGASUS-TIMI 54: Avaliou pacientes com história de infarto do miocárdio e randomizou-os para receberem Ticagrelor ou placebo, além de aspirina. Este estudo também demonstrou uma redução significativa na incidência de eventos cardiovasculares em longo prazo com o Ticagrelor em comparação ao placebo.

Estudo THEMIS (The Effect of Ticagrelor on Health Outcomes in Diabetes Mellitus Patients Intervention Study): Avaliou o uso do Ticagrelor em pacientes com diabetes tipo 2 e doença arterial coronariana crônica. Mostrou que o Ticagrelor, quando combinado com a aspirina, reduziu eventos cardiovasculares em comparação à aspirina isoladamente, embora tenha aumentado o risco de sangramento.

Estudo TRITON-TIMI 38: Comparou o Prasugrel com o Clopidogrel em pacientes com Síndrome Coronariana Aguda submetidos a intervenção coronária percutânea. Mostrou uma redução significativa nos eventos cardiovasculares adversos maiores (MACE) com o Prasugrel, embora também tenha apresentado um risco aumentado de sangramento, especialmente em pacientes com história de acidente vascular cerebral (AVC) ou ataque isquêmico transitório (AIT).

Estudo TRILOGY ACS: Este estudo avaliou pacientes com Síndrome Coronariana Aguda sem elevação do segmento ST e comparou o Prasugrel com o Clopidogrel. Não encontrou diferenças significativas na incidência de eventos cardiovasculares entre os dois grupos, embora tenha havido menos casos de trombose de stent no grupo do Prasugrel.

Estudo ISAR-REACT 5: Este estudo comparou o Ticagrelor com o Prasugrel em pacientes com Síndrome Coronariana Aguda tratados com intervenção coronariana percutânea. Embora tenha sido um estudo pequeno e não randomizado, e apesar de apresentar números favoráveis ao Prasugrel, não encontrou diferenças significativas entre os dois grupos em termos de eventos cardiovasculares adversos maiores (MACE), mortalidade ou sangramento grave.

Análise de subgrupos de estudos maiores: Algumas análises de subgrupos em estudos maiores, como o TRILOGY ACS e o TRITON-TIMI 38, exploraram indiretamente a eficácia e segurança do Ticagrelor versus Prasugrel em diferentes populações de pacientes. Essas análises não demonstraram diferenças significativas em desfechos cardiovasculares entre os dois grupos, mas apontaram para uma possível menor incidência de sangramento com o Ticagrelor em comparação ao Prasugrel.

As evidências indicam que o Ticagrelor pode apresentar uma eficácia superior ao Clopidogrel e ser comparável ao Prasugrel na prevenção de eventos cardiovasculares adversos em pacientes com SCA. No entanto, esse benefício potencial vem acompanhado de um maior risco de sangramento em comparação ao

Clopidogrel. A seleção entre esses agentes antiplaquetários deve ser personalizada, levando em consideração a ponderação entre os benefícios na redução de eventos cardiovasculares e os riscos associados ao sangramento.

2. Metodologia

Este estudo adotou a metodologia da revisão integrativa de literatura especializada de caráter qualitativo (Crossetti 2012; Botelho, 2011; Snyder, 2019; Anima, 2014), cujo objetivo foi consolidar e sumarizar o conhecimento científico acerca de um tema específico. Essa abordagem visa avaliar, sintetizar e analisar as evidências científicas disponíveis para contribuir no avanço do entendimento sobre o assunto em questão.

Foi realizada uma revisão integrativa da literatura sobre a eficácia do Ticagrelor como agente antiplaquetário em pacientes diagnosticados com Síndrome Coronariana Aguda (SCA) seguindo um protocolo previamente estabelecido pelos autores, em conformidade com as diretrizes para elaboração e publicação de revisões sistemáticas, integrativas e metanálises.

A delimitação foi realizada em etapas:

1. **Identificação do(s) objetivo(s):** Produzir uma revisão de literatura especializada acerca do uso do Ticagrelor na SCA, identificar os benefícios e dificuldades clínicas acerca do uso, assim como comparar a eficácia dos métodos farmacológicos e conseqüentemente proporcionar propedêuticas futuras.
2. **Questões de Pesquisa:** Definição da pergunta de pesquisa principal e secundárias: Pergunta Principal: Qual é o papel do Ticagrelor no manejo da Síndrome Coronariana Aguda? Questões Secundárias: Como o Ticagrelor se compara a outros agentes antiplaquetários? Quais são os desfechos clínicos e de segurança associados ao uso de Ticagrelor?
3. **Estratégia de busca:** Foram pesquisadas as bases de dados EMBASE, MEDLINE (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online /PubMed), e Cochrane Library no período de fevereiro a novembro de 2023. Foi usada a terminologia em saúde consultada nos Descritores em Ciências da Saúde (DECS), que permite o uso da terminologia comum em português, inglês e espanhol (DECs). As palavras-chave utilizadas na busca foram: *Síndrome Coronariana Aguda, Infarto agudo do Miocárdio, IAM, Ticagrelor*.
4. **Crítérios de inclusão e exclusão:** Os critérios de inclusão adotados pelo presente estudo foram: a publicação ter como temática o tratamento farmacológico da SCA em uso do Ticagrelor; publicações classificadas como artigo original, estudos clínicos randomizados, ensaios controlados, estudos observacionais, revisões sistemáticas e meta-análises relacionadas ao uso de Ticagrelor na Síndrome Coronariana Aguda nos últimos 12 anos (2013 a 2024), divulgadas em língua inglesa e portuguesa; publicações completas com resumos disponíveis e indexados nas bases de dados supracitadas. Foram excluídos os editoriais, as cartas ao editor, os estudos reflexivos, bem como estudos que não abordassem a temática relevante ao objetivo da revisão; artigos não disponíveis em texto completo
5. **Seleção dos estudos e extração de dados:** Cinco revisores inicialmente avaliaram independentemente os títulos e resumos de todos os estudos identificados nas bases de dados revisadas para identificar os potencialmente elegíveis. Em seguida, os textos completos dos estudos elegíveis foram obtidos para uma análise mais detalhada. Os revisores, de forma colaborativa, extraíram os dados dos estudos que atendiam aos critérios de inclusão por meio de uma ficha padronizada, incluindo informações como identificação do estudo, autores, fontes de informação, periódicos e ano
6. **Avaliação da qualidade dos estudos:** Avaliamos a qualidade metodológica dos estudos e resolvemos quaisquer discordâncias em consenso. Analisamos na íntegra 51 artigos, todos aderentes aos critérios de inclusão definidos na metodologia. Observamos objetivos, método, amostra, principais resultados e categorias. Garantimos que todos os artigos selecionados para a amostra final estivessem alinhados aos objetivos do estudo.
7. **Interpretação e síntese dos estudos:** O resumo cuidadosamente elaborado das evidências disponíveis, apresentado nos resultados a seguir, destacou os múltiplos fatores que influenciam o uso do Ticagrelor no tratamento da SCA, incluindo as principais comparações terapêuticas. Além disso, essa síntese evidenciou a amplitude do tema e suas diferentes perspectivas.
8. **Elaboração conclusiva:** A revisão integrativa proporcionou entendimentos e reflexões que culminaram na síntese das evidências disponíveis, originando um resumo abrangente.

3. Resultados

A revisão literária foi concluída no dia 28 de novembro do ano de 2023. Após pesquisa cuidadosa foram selecionados 51 artigos para a leitura na íntegra, permanecendo um total de 09 artigos que preencheram os critérios de inclusão e foram efetivamente revisados e selecionados para compor a amostra em questão. Considerando o local dos estudos, a maioria foi desenvolvida na Europa (04 - 03 Alemanha e 01 Holanda), seguido de Estados Unidos da América (02) e China (03). A exclusão das obras foi feita com base no não atendimento aos critérios pré- estabelecidos para revisão sistemática.

O Quadro 1, a seguir, apresenta o resultado das filtrações realizadas e, que se constituem no "corpus" da pesquisa.

Quadro 1 - Corpus da pesquisa.

Autor (es)	Ano de Publicação e país	Objetivo(s) da Pesquisa	Metodologia Utilizada	Principais Resultados
Wang et al.	2018 China	Comparar o uso de Ticagrelor vs Clopidogrel em pacientes com SCA submetidos a ICP	Metanálise de 10 trabalhos extraídos das bases de dados PubMed, EMBASE e Cochrane	Não houve diferenças estatisticamente significativas nos riscos de sangramento, AVE e IAM, exceto por uma maior ocorrência de dispneia no grupo que utilizou Ticagrelor.
Sun et al.	2022 China	Comparar o uso de Ticagrelor vs Clopidogrel em pacientes com SCA submetidos a ICP ou em planejamento de ICP	Metanálise de 28 trabalhos extraídos das bases de dados PubMed, EMBASE e Cochrane	Não houve diferença nos MACE entre os grupos. O uso de Ticagrelor resultou em menos tromboembolismos de stent e menos mortes por todas as causas, porém em mais episódios de sangramento. Além disso, o Ticagrelor mostrou uma eficácia superior em caucasianos em comparação
Gimb et al.	2020 Países Baixos	Comparar o uso de Ticagrelor vs Clopidogrel em pacientes com mais de 70 anos que apresentaram SCASST	ECR multicêntrico em 12 locais, composto por 10 hospitais e 2 universidades, envolvendo 1002	Clopidogrel mostrou-se uma opção melhor que o Ticagrelor, reduzindo os eventos de sangramento sem elevar a ocorrência combinada de morte por todas as causas, infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral e sangramento
Guan et al.	2018 China	Comparar o uso de Ticagrelor vs Clopidogrel em pacientes com SCA ou DAC submetidos a colocação de stent	Metanálise de 16 trabalhos extraídos das bases de dados PubMed, EMBASE e Cochrane	Não foram observadas diferenças entre os grupos em termos de mortalidade, IAM, AVE ou trombose de stent. O grupo que utilizou Ticagrelor registrou uma maior incidência de sangramentos e episódios de dispneia.
Watti et al.	2017 EUA	Comparar o uso de Ticagrelor vs Prasugrel em pacientes com SCA submetidos a ICP	Metanálise de 09 trabalhos extraídos das bases de dados PubMed, CINAH, EMBASE e Cochrane	Não houve diferenças significativas entre os grupos em relação à mortalidade cardiovascular, trombose de stent ou sangramentos. Entretanto, o grupo tratado com Prasugrel apresentou uma incidência menor de IAM
Laine et al.	2013 França	Comparar o uso de Ticagrelor vs Prasugrel em pacientes com SCA submetidos a ICP	ECR farmacodinâmico com a participação de 100 pacientes	Foi observada uma significativa inibição da reatividade plaquetária pelo Ticagrelor em comparação com o Prasugrel, embora não tenham sido encontradas diferenças estatísticas em relação aos
Lahu et al.	2021 Alemanha	Analisar a eficácia do Ticagrelor em comparação com o Prasugrel em Pacientes com e sem histórico de Tabagismo que sofreram	Análise pré-especificada do ECR ISAR-REACT 5, envolvendo 1349 fumantes e 2652 não fumantes	Em pacientes com SCA tratados com uma abordagem invasiva, o tabagismo não teve um impacto significativo na diferença de eficácia entre o tratamento com Ticagrelor e Prasugrel

Gewalt et al.	2021 Alemanha	Analisar a eficácia do Ticagrelor em comparação com o Prasugrel em pacientes masculinos e femininos que sofreram SCA	Análise pré-especificada com base no sexo que incluiu 956 mulheres e 3.062 homens inscritos no Estudo randomizado	Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos em termos de mortalidade, IAM ou AVE. No entanto, a superioridade do Prasugrel foi mais evidente em homens do que em mulheres. Além disso, as mulheres registraram um maior número de episódios de sangramento grave
Al-Abdoun et al	2020 EUA	Comparar o uso de Ticagrelor vs Prasugrel em pacientes com SCA submetidos a ICP	Metanálise de 06 trabalhos extraídos das bases de dados PubMed, EMBASE e Cochrane	Não evidenciou diferenças estatísticas entre Ticagrelor e Prasugrel

Fonte: Elaborado pelos autores.

3.1 Ticagrelor VS. Clopidogrel

3.1.1 Metanálise chinesa comparando o uso de Ticagrelor vs. Clopidogrel em pacientes com SCA submetidos a ICP

Uma meta-análise conduzida por *Dong Wang, Xiao-Hong Yang e colaboradores em 2018* comparou o uso de Ticagrelor e Clopidogrel em pacientes diagnosticados com Síndrome Coronariana Aguda submetidos a ICP (Intervenção Coronária Percutânea).

Este estudo, realizado no Departamento de Medicina Cardiovascular da Universidade de Medicina de Hebei, na China, compilou dados de 10 ensaios clínicos randomizados ou com escores de propensão correspondentes (Propensity Score Matching - PSM). Os dados foram coletados a partir das bases de dados PubMed, Embase e Cochrane.

O estudo avaliou a eficácia de Ticagrelor 180mg em ataque e 90mg de 12 em 12 horas (2x ao dia - BID) para manutenção (dois estudos não realizaram ataque de 180mg, apenas manutenção de 90mg ou 45mg BID) com Clopidogrel 300 ou 600mg em dose de ataque e 75mg uma vez ao dia como dose de manutenção (um estudo utilizou 150mg como dose de manutenção e um estudo não utilizou dose de ataque, apenas de manutenção). O objetivo foi avaliar os efeitos cardiovasculares maiores (AVE, IAM) e incidência de sangramento, bem como analisar a ocorrência de dispneia.

A análise dos efeitos revelou não haver diferenças estatisticamente significativas nos riscos de sangramento, AVE e IAM entre os grupos, exceto pela significância estatística na ocorrência de dispneia, onde se observou um maior risco no grupo que utilizou Ticagrelor. A análise comparativa do risco de sangramento apresentou uma Odds Ratio (OR) de 1.07, com um intervalo de confiança de 95% (IC 95%) de 0.91 a 1.26. A análise agregada para a taxa de AVE mostrou uma OR de 0.93, com IC 95% de 0.64 a 1.34, enquanto para a taxa de IAM, a OR foi de 0.87, com IC 95% entre 0.72 e 1.05. O aumento do risco de dispneia no grupo que utilizou Ticagrelor foi evidenciado pela OR de 1.87, com IC 95% de 1.70 a 2.05.

Os estudos incorporados nesta meta-análise são predominantemente de autoria de pesquisadores asiáticos, sugerindo uma abordagem voltada para as populações dessas regiões. Na discussão, os autores ressaltam a maior suscetibilidade das populações asiáticas a sangramentos induzidos por medicamentos e eventos isquêmicos, apontando para fatores como peso corporal reduzido, variações genéticas (especialmente o polimorfismo CYP2C19) e perfis distintos de doenças e condições associadas.

Os autores destacam uma maior incidência de sangramentos e mortalidade em pacientes idosos com SCA, ressaltando a importância desses eventos nesse grupo específico. Na discussão sobre a prevalência aumentada de dispneia no grupo que recebeu Ticagrelor, enfatizam a associação desse efeito à potência inibitória superior do Ticagrelor sobre a P2Y12, especialmente em neurônios sensoriais, e ao consequente aumento das concentrações de adenosina (Storey et al., 2010). Eles apontam possíveis vieses relacionados ao uso do Ensaio Clínico com Correspondência de Pontuação (PSM), ligados às características demográficas

e clínicas dos estudos.

Apesar da ausência de diferença estatística entre os dois grupos, os autores recomendam o Ticagrelor como uma droga potente e de primeira linha no tratamento de pacientes com SCA, especialmente naqueles intolerantes ou resistentes ao clopidogrel. Destacam que o uso do Ticagrelor pode oferecer benefícios em relação ao Clopidogrel devido à menor propensão a interações medicamentosas e menor impacto na ativação metabólica (Wallentin et al., 2009; Cannon et al., 2010). No entanto, ressaltam a necessidade de mais estudos, envolvendo um maior número de pacientes, múltiplos centros de pesquisa, a determinação mais precisa das dosagens de Ticagrelor e Clopidogrel, além de análises comparativas mais abrangentes relacionadas a outros desfechos cardiovasculares, condições de saúde subjacentes e tipos de intervenções coronárias posteriores, bem como o acompanhamento a longo prazo.

3.1.2 Metanálise chinesa comparando o uso de Ticagrelor vs. Clopidogrel em pacientes com SCA, com análise de subgrupos étnicos e subgrupos de intervenção coronariana

Uma recente metanálise conduzida por *Sun M. e colaboradores em 2022*, originada no Departamento de Cardiologia e no Laboratório Clínico da Academia de Ciências Médicas de Jining, localizada em Jining, China, buscou examinar e contrastar os desfechos clínicos entre o uso de Ticagrelor e Clopidogrel em pacientes diagnosticados com SCA.

A revisão da literatura foi conduzida até abril de 2021, abrangendo três renomadas bases de dados: Cochrane, EMBASE e PubMed, por meio de palavras-chave específicas. Adicionalmente, meta-análises relevantes foram minuciosamente examinadas manualmente para identificar estudos adicionais. Os critérios de inclusão para a análise dos textos completos foram definidos como: estudos clínicos ou observacionais que compararam o uso de ticagrelor versus clopidogrel, combinados com aspirina, em pacientes adultos com SCA submetidos ou programados para intervenção coronariana percutânea, e que apresentassem desfechos como MACE, morte por todas as causas, morte cardiovascular, IAM, AVE, trombose de stent e sangramento. O estudo agregou um total de 28 pesquisas, envolvendo 270.937 pacientes, dos quais 88.490 foram do grupo tratado com ticagrelor e 182.447 com clopidogrel, para a realização da meta-análise.

O estudo priorizou desfechos primários de eficácia, como MACEs, definidos pelo próprio estudo, e desfechos secundários, incluindo acidente vascular encefálico, trombose de stent, infarto agudo do miocárdio, morte cardiovascular e morte por todas as causas. Em termos de segurança, foram analisados eventos de sangramento, seguindo as definições estabelecidas no estudo PLATO, sempre que essas estavam disponíveis. As análises foram realizadas separadamente para dados de ensaios clínicos e estudos observacionais, reduzindo a heterogeneidade entre diferentes tipos de estudos. Além disso, foram conduzidas análises de subgrupos para identificar possíveis fontes de heterogeneidade.

Conforme os diferentes tipos de dados dos estudos observacionais, foram realizadas duas análises de subgrupos: análises de escore de propensão ajustado (grupo PA) e análises multivariadas ajustadas (grupo MA). Adicionalmente, foram realizadas análises de subgrupos predefinidas nos ensaios clínicos incluídos, com base na estratégia de ICP, etnia, país, duração do acompanhamento e período de inscrição.

Nos resultados, não se observou diferença significativa nos desfechos principais (MACE) entre os grupos que utilizaram Ticagrelor e Clopidogrel (OR 0,81, IC 95% 0,60–1,08, $p = 0,15$). Resultados semelhantes foram vistos nos estudos observacionais, tanto no grupo MA (OR 0,97, IC 95% 0,82–1,15, $p = 0,76$) quanto no grupo PA (OR 0,86, IC 95% 0,75–1,00, $p = 0,05$). Contudo, em comparação com o grupo Clopidogrel, o grupo que utilizou Ticagrelor apresentou uma redução nos desfechos secundários. Isso incluiu trombose de stent (OR 0,72, IC 95% 0,58–0,90, $p = 0,00$), morte por todas as causas (OR 0,83, IC 95% 0,70–0,98, $p = 0,03$) e morte CV (OR 0,66, IC 95% 0,44–0,99, $p = 0,04$) no grupo PA, e morte cardiovascular (OR 0,59, IC 95% 0,45–0,79, $p < 0,001$) no grupo MA.

O Ticagrelor apresentou riscos significativamente maiores de sangramento (OR 1,46, IC 95% 1,17–1,83, $p = 0,00$) e sangramentos menores (OR 1,71, IC 95% 1,33–2,21, $p = 0,00$) em comparação com o Clopidogrel nos ensaios clínicos. Nos estudos observacionais do grupo PA, também foram identificados aumentos nos riscos de sangramento (OR 1,39, IC 95% 1,06–1,83, $p = 0,02$, I₂ = 76,11%) e sangramentos menores (OR 1,61, IC 95% 1,37–1,89, $p = 0,00$). Entretanto, apenas o risco de sangramento menor (OR 1,21, IC 95% 1,14–1,72, $p = 0,007$) aumentou significativamente no grupo MA dos estudos observacionais.

Na análise de subgrupos, pacientes submetidos à intervenção coronariana percutânea (ICP) se beneficiaram mais do Ticagrelor em comparação com aqueles que tinham o planejamento de realizar ICP em relação ao desfecho primário de MACE (OR 0,38, IC 95% 0,23–0,63, $p = 0,00$). Contudo, o Ticagrelor introduziu um maior risco de sangramento tanto nos pacientes submetidos à ICP quanto naqueles com planejamento de realizá-la.

Uma análise detalhada de subgrupos examinou os efeitos do Ticagrelor e do Clopidogrel em diferentes etnias, especificamente em populações caucasianas e asiáticas orientais. Em pacientes caucasianos, o Ticagrelor demonstrou uma vantagem significativa na redução de MACE e exibiu um risco menor de sangramento em comparação ao Clopidogrel. No entanto, nos pacientes asiáticos orientais, os resultados foram menos conclusivos: o Ticagrelor apresentou eficácia comparável ao Clopidogrel no que diz respeito aos MACE, mas aumentou o risco de sangramento.

Uma análise mais detalhada com base nos diferentes países asiáticos revelou nuances adicionais: pacientes chineses obtiveram um maior benefício com o uso do Ticagrelor em comparação com aqueles na Coreia e no Japão. Apesar disso, em todos os três países asiáticos, o risco de sangramento aumentou de forma significativa com o uso do Ticagrelor. Essa variação nos desfechos em diferentes etnias e regiões asiáticas sugere uma possível influência de fatores genéticos, bem como variações na resposta individual aos medicamentos.

Houve uma análise detalhada de subgrupos baseada na duração do acompanhamento. Durante o período observado, os MACEs foram semelhantes entre os dois grupos, porém, o risco de sangramento aumentou com um acompanhamento mais longo. Outra análise de subgrupos foi conduzida considerando a disponibilidade ampla do Ticagrelor após 2012. Antes desse marco temporal, o Ticagrelor apresentou menor incidência de MACE, notadamente devido às reduzidas ocorrências de morte cardiovascular, IAM e trombose de stent, com um risco de sangramento aceitável. No entanto, após 2012, as incidências de MACE e outros desfechos de eficácia foram comparáveis entre os grupos, mas o uso de Ticagrelor esteve associado a um maior risco de sangramento.

Com base em 28 estudos, esta metanálise aponta que o Ticagrelor, quando utilizado em pacientes com Síndrome Coronariana Aguda (SCA), não apenas não demonstrou superioridade em relação ao clopidogrel, mas também esteve associado a um aumento no risco de sangramento. No entanto, destaca-se que o Ticagrelor foi mais eficaz em pacientes submetidos à Intervenção Coronariana Percutânea (ICP), apresentando uma redução significativa na ocorrência de Eventos Cardiovasculares Adversos Maiores. Isso se relaciona à capacidade do ticagrelor de inibir a reatividade plaquetária em pacientes submetidos a stent coronariano.

Ao comparar os desfechos entre ensaios clínicos e estudos observacionais, torna-se evidente a discrepância nos resultados, que pode ser atribuída à natureza distinta desses estudos. Os ensaios clínicos tendem a estar mais alinhados com as características iniciais, enquanto os estudos observacionais, mesmo após correções, podem conter variáveis não ajustadas ou incompletas que influenciam os desfechos. Essa disparidade nos resultados entre esses tipos de estudos ressalta a importância de considerar a possibilidade de variáveis não controladas nos estudos observacionais ao interpretar esses desfechos.

O estudo reconhece algumas limitações, como o tamanho reduzido das amostras em determinados ensaios clínicos, variadas durações de acompanhamento pós-ICP e a heterogeneidade entre os estudos incluídos. Além disso, há uma discussão

relevante acerca da possibilidade de terapias antiplaquetárias mais curtas, bem como da consideração da monoterapia com inibidores de P2Y₁₂ após a DAPT (Terapia Anti-Plaquetária Dupla), mas enfatiza a necessidade de pesquisas adicionais para validar essas abordagens.

3.1.3 Ensaio Clínico Randomizado holandês comparando o uso de Clopidogrel vs. Ticagrelor ou Prasugrel em pacientes com mais de 70 anos apresentando SCA sem supradesnivelamento de ST

Com o avançar da idade, os pacientes enfrentam um dilema ao escolher a terapia antitrombótica ideal, pois o risco de sangramento e eventos trombóticos aumenta consideravelmente. Isso é evidenciado em estudos como TRITON-TIMI 38 e PLATO. No estudo TRITON-TIMI 38, o Prasugrel não demonstrou vantagens clínicas claras no grupo de pacientes mais idosos (idade ≥ 75 anos) devido a taxas mais elevadas de sangramento, o que leva a uma não recomendação do uso deste medicamento nessa faixa etária, ou sugerindo que seu uso ocorra com ajustes de dose.

Apesar do Ticagrelor ter mostrado superioridade no estudo PLATO sem depender da idade, foi observado um maior índice de sangramento associado ao Ticagrelor (incluindo casos fatais), especialmente entre os pacientes mais idosos, comparado ao sangramento relacionado ao clopidogrel. Essas descobertas tornam a preferência direcional pelo Ticagrelor em pacientes idosos uma questão controversa.

O estudo "*Clopidogrel versus ticagrelor or prasugrel in patients aged 70 years or older with non-ST-elevation acute coronary syndrome (POPular AGE)*" investigou a segurança e eficácia do Clopidogrel em comparação com o Ticagrelor ou Prasugrel em pacientes idosos diagnosticados com síndrome coronariana aguda sem supradesnivelamento de ST (SCASSST). Este estudo clínico foi realizado de maneira aberta, randomizada e controlada, em 12 locais distribuídos entre 10 hospitais e 2 universidades nos Países Baixos.

Pacientes com 70 anos ou mais, diagnosticados com SCASSST, foram selecionados e divididos aleatoriamente para receberem uma dose de ataque de Clopidogrel de 300 mg ou 600 mg, ou de Ticagrelor de 180 mg ou Prasugrel de 60 mg. Em seguida, foi administrada uma dose de manutenção ao longo de 12 meses, com Clopidogrel de 75 mg uma vez ao dia, Ticagrelor de 90 mg duas vezes ao dia ou Prasugrel de 10 mg uma vez ao dia, além do tratamento padrão. Os médicos responsáveis pela condução do tratamento estavam cientes da estratégia adotada, mas os avaliadores dos resultados foram mantidos às cegas em relação à alocação do tratamento.

Durante o período entre 10 de junho de 2013 e 17 de outubro de 2018, 1002 pacientes foram aleatoriamente designados para receberem Clopidogrel (n = 500) ou Ticagrelor ou Prasugrel (n = 502, sendo 475 recebendo Ticagrelor e 27 Prasugrel). A interrupção prematura do medicamento durante o estudo foi observada em 238 (47%) pacientes do grupo Ticagrelor e em 112 (22%) dos pacientes alocados ao grupo Clopidogrel. A principal razão para a descontinuidade foi associada a eventos de sangramento (n = 38), sintomas de dispneia (n = 40) e a necessidade de iniciar o tratamento com anticoagulantes orais (n = 35).

Os resultados foram avaliados com base em dois desfechos primários distintos. O primeiro considerou eventos hemorrágicos, abrangendo qualquer episódio de sangramento que demandasse intervenção médica. O segundo desfecho foi o benefício clínico líquido, compreendendo a mortalidade por qualquer causa, IAM, AVE, independentemente da sua gravidade. Além disso, entre os desfechos secundários, foram considerados os componentes individuais do benefício clínico líquido, como mortalidade cardiovascular, trombose de *stent*, necessidade de revascularização urgente, episódios de angina instável e ataques isquêmicos transitórios.

A incidência do desfecho primário de sangramento foi significativamente menor no grupo tratado com Clopidogrel (88 pacientes, 18%) em comparação ao grupo recebendo Ticagrelor (118 pacientes, 24%); taxa de risco de 0,71, com IC de 95% de 0,54 a 0,94 (P = 0,02). O desfecho composto de benefício clínico líquido, englobando mortalidade por qualquer causa, IAM,

AVE, bem como sangramentos graves e leves, foi observado em 139 (28%) pacientes sob Clopidogrel e em 161 (32%) pacientes sob Ticagrelor, não havendo diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos. Não foram identificadas diferenças entre os grupos no que diz respeito à necessidade de revascularização urgente, episódios de angina instável e ataque isquêmico transitório (AIT). A ocorrência de trombose de stent definitiva foi mais frequente nos pacientes que receberam aleatoriamente o Clopidogrel.

O estudo mostra que o tratamento com Clopidogrel apresentou uma significativa redução no sangramento em comparação com o Ticagrelor. Isso não se aplica apenas ao sangramento maior e menor combinados, mas também ao sangramento não relacionado à cirurgia de revascularização do miocárdio e ao sangramento fatal, conforme observado no estudo PLATO. Esses benefícios do clopidogrel não foram acompanhados por um aumento nos eventos trombóticos, embora o resultado clínico geral não tenha demonstrado superioridade do Clopidogrel sobre o Ticagrelor.

O estudo apresentou limitações consideráveis. Sua natureza aberta significava que o conhecimento sobre o tratamento atribuído poderia influenciar as decisões após a randomização. Além disso, devido à participação de menos de 1% dos pacientes com Prasugrel, estes resultados não podem ser generalizados para aqueles que o utilizaram. É crucial notar que as taxas de eventos trombóticos semelhantes entre os grupos tratados, conforme observado neste estudo, contrastam com os resultados do estudo PLATO. Além disso, os autores observam que este estudo não conseguiu confirmar o benefício significativo de sobrevivência do Ticagrelor sobre o Clopidogrel, como visto no PLATO. Também não houve evidência significativa de diferença entre o Clopidogrel e o Ticagrelor em relação à trombose e mortalidade, o que sugere que este estudo fornece principalmente hipóteses em vez de conclusões definitivas.

Em suma, para pacientes com 70 anos ou mais diagnosticados com SCASSST, o Clopidogrel emerge como uma alternativa vantajosa ao Ticagrelor, demonstrando menor incidência de eventos hemorrágicos, sem acarretar aumento no desfecho combinado de mortalidade por todas as causas, infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral e sangramento.

3.1.4 Metanálise chinesa comparando Ticagrelor vs. Clopidogrel após ICP em pacientes SCA/Doença Arterial Coronariana (DAC)

A pesquisa intitulada "*Choosing between ticagrelor and clopidogrel following percutaneous coronary intervention*" foi uma metanálise conduzida no Departamento de Cardiologia do Hospital Central de Jingzhou, afiliado à Faculdade de Medicina da Universidade Yangtze, localizado em Jingzhou, Hubei, na China. Para esta análise, foram examinadas publicações relevantes presentes nas bases de dados EMBASE, PubMed e na biblioteca Cochrane, englobando estudos publicados entre 2007 e 2017. O objetivo foi comparar a eficácia do Ticagrelor em relação ao clopidogrel após a colocação de stent coronariano em pacientes com SCA/DAC.

Os desfechos primários incluíram a comparação na eficácia em prevenção de mortalidade por qualquer causa, AVE, IAM, trombose de stent e eventos cardíacos adversos maiores (MACE) - morte, infarto, revascularização e/ou AVE. Os desfechos secundários avaliaram a segurança das medicações, e compreenderam sangramento grave, sangramento leve, sangramento com risco de vida e eventos adversos relacionados a medicamentos. Ao todo, 16 Ensaios Clínicos Randomizados foram selecionados para análise, com um total de 25.805 pacientes, e um período de acompanhamento que variou de 1 dia a 12 meses após a colocação do stent/uso de antiplaquetários. Desses pacientes, 25.632 tiveram Síndrome Coronariana Aguda (SCA), com 12.794 no grupo Ticagrelor e 12.838 no grupo Clopidogrel. Dentre eles, 12.992 apresentaram Infarto Agudo do Miocárdio com Elevação do Segmento ST (STEMI), enquanto 14.215 tiveram Infarto Agudo do Miocárdio sem Elevação do Segmento ST (IAMSSST). O restante dos participantes tinha Doença Arterial Coronariana (DAC) estável.

Os desfechos de mortalidade por todas as causas (OR: 0,83, IC 95%: 0,67– 1,03; P=0,09), MACEs (OR: 0,64, IC 95%:

0,41–1,01; P=0,06), Infarto Agudo do Miocárdio (OR: 0,77, IC 95%: 0,57–1,03; P = 0,08), Acidente Vascular Encefálico (OR: 0,85, IC 95%: 0,57–1,26; P = 0,42) e trombose de stent (OR: 0,70, IC 95%: 0,47–1,05; P = 0,09) não apresentaram diferenças significativas entre Clopidogrel e Ticagrelor.

O estudo apontou uma incidência significativamente maior de sangramento global associado ao uso de Ticagrelor em comparação com o Clopidogrel (OR: 1,38, IC 95%: 1,13–1,70; P = 0,002). Esse sangramento foi classificado como menor (OR: 1,57, IC 95%: 1,30–1,89; P = 0,00001) e maior (OR: 1,52, IC 95%: 1,01–2,29; P = 0,04), porém não foram identificadas diferenças significativas em sangramentos com risco de vida (OR: 1,00, IC 95%: 0,79–1,27; P = 0,98).

Em relação aos efeitos adversos, a dispneia (OR: 2,64, IC 95%: 1,87–3,72; P = 0,00001) foi notavelmente mais frequente entre os pacientes tratados com Ticagrelor. Não foram identificadas diferenças significativas em relação à ocorrência de bradicardia (OR: 1,19, IC 95%: 0,78–1,79; P = 0,42), taquicardia ventricular (OR: 0,96, IC 95%: 0,73–1,25; P = 0,75) ou diarreia (OR: 1,62, IC 95%: 0,82–3,18; P = 0,17). Entretanto, a interrupção do medicamento foi significativamente mais comum entre os pacientes que receberam Ticagrelor (OR: 5,67, IC 95%: 1,26–25,54; P = 0,02).

As análises de sensibilidade permaneceram consistentes mesmo quando cada estudo foi excluído individualmente ou agrupado por período de acompanhamento, não alterando os resultados primários, mesmo após a exclusão de estudos envolvendo pacientes com doença arterial coronariana estável.

Os autores destacam a existência de evidências anteriores que sugeriam menor incidência de trombose de stent com o uso do Ticagrelor. No entanto, os resultados deste estudo não demonstraram diferença significativa entre os agentes antiplaquetários em pacientes com SCASSST. Algumas metanálises apontaram para a eficácia comparável entre o Ticagrelor e o Clopidogrel, mas enfatizaram o aumento do risco de sangramento associado aos novos inibidores de P2Y12 em comparação com o Clopidogrel. É importante ressaltar que esses estudos consideraram tanto o Ticagrelor quanto o Prasugrel, o que pode influenciar os resultados específicos observados para o Ticagrelor (Bavishi et al, 2015; Kang et al, 2015). O presente estudo indicou que o uso do Ticagrelor se associou a um risco significativamente maior de sangramento, tanto grave quanto leve, em comparação com o Clopidogrel.

Os autores apontam algumas limitações importantes neste estudo, incluindo o tamanho reduzido das amostras nos grupos de Ticagrelor e Clopidogrel, o que pode ter impactado os resultados. A ausência de dados sobre revascularização específica e variações nos períodos de acompanhamento após a angioplastia coronária foram fatores limitantes para as conclusões. Além disso, a inclusão de estudos com diferentes períodos de acompanhamento, a falta de informações sobre o uso de aspirina e a compensação de amostras menores de outros estudos através da redução do número total de pacientes do estudo PLATO também são limitações relevantes a serem consideradas.

Na conclusão deste estudo, observou-se que tanto o Ticagrelor quanto o Clopidogrel apresentaram eficácia similar em pacientes com Síndrome Coronariana Aguda (SCA). No entanto, os desfechos relacionados à segurança do Ticagrelor demandam uma investigação mais detalhada. Espera-se que estudos futuros, conduzidos com períodos de acompanhamento mais extensos, possam elucidar completamente esta questão.

3.2 Ticagrelor VS. Prasugrel

Os benefícios na redução dos eventos isquêmicos (IAM, morte cardiovascular e AVE), redução da taxa de trombose do stent e na necessidade de repetição da revascularização dos novos inibidores da P2Y12 (Prasugrel e Ticagrelor) em pacientes com SCA submetidos a ICP, comparados ao Clopidogrel, foram bem evidenciados em estudos prévios. Apesar desses benefícios, em alguns trabalhos ocorreu aumento do risco de sangramento atribuído aos novos inibidores da P2Y12 (Wallentin et al, 2009; Wiviott et al, 2007).

Embora as diretrizes mais recentes da American College of Cardiology/ American Heart Association (ACC/AHA) e da European Society of Cardiology (ESC) recomendarem o uso de Prasugrel ou Ticagrelor em vez de Clopidogrel para pacientes com Síndrome Coronariana Aguda (SCA) submetidos à Intervenção Coronária Percutânea (ICP), foi identificada uma escassez em trabalhos comparando a eficácia dessas duas medicações. Até o ano de 2017, existiam apenas metanálises em rede e com comparação indireta ajustada entre as duas medicações, geralmente envolvendo estudos comparativos de eficácia entre Prasugrel vs Clopidogrel e Ticagrelor vs Clopidogrel (Biondi-Zoccai et al, 2011; Steiner et al, 2012; Chatterjee et al, 2013). Tais estudos tiveram como resultado um menor risco de trombose de stent (TS) com o uso do Prasugrel comparado ao Ticagrelor, não evidenciando nenhuma diferença nos outros resultados clínicos importantes. Outros estudos obtiveram resultados conflitantes.

Dessa forma, dados sobre a superioridade de um agente sobre o outro, de comparação direta, permaneceram escassos (Larmore et al, 2016; Motovska et al, 2015; Bonello et al, 2015).

3.2.1 Metanálise estadunidense comparando o uso de Ticagrelor vs. Prasugrel em pacientes com SCA submetidos a ICP

Watti et al., 2017, realizaram a primeira metanálise comparando diretamente a eficácia do Ticagrelor frente ao Prasugrel em pacientes com SCA submetidos a ICP. Os autores selecionaram 09 trabalhos (04 Ensaios Clínicos Randomizados e 05 Estudos observacionais não randomizados) através de pesquisa nas bases de dados MEDLINE (PubMed), EMBASE, Cochrane e CINAHL para a realização da análise.

O estudo foi realizado na Divisão de Cardiologia do Departamento de Medicina, Centro de Ciências da Saúde da Louisiana State University, Shreveport, LA, nos EUA. Foram selecionados apenas estudos que realizaram a comparação de desfechos clínicos [mortalidade cardiovascular, IAM, AVE, TS e sangramento moderado a grave (BARC > 1)] entre os dois agentes, sendo tais desfechos utilizados como método comparativo na presente metanálise, obtendo como ponto de corte para avaliação o dia 30 após a SCA, a fim de reduzir a heterogeneidade dos estudos. Ao todo, utilizando os 09 estudos, um total de 21.360 pacientes foram avaliados. As doses utilizadas como ataque e manutenção de Prasugrel e Ticagrelor não foram informadas.

O estudo obteve como resultado uma menor ocorrência de IAM, ao dia 30, no grupo Prasugrel em relação ao grupo Ticagrelor (0.8% vs 1.9%), com Odds Ratio (OR) de 0.54 (IC 95% 0.29 - 0.99, p = 0,05). Não foram evidenciadas diferença significativa entre os grupos em relação a mortalidade cardiovascular [2,1% vs 2,4%; OR 0.84 (IC 95% 0.64 - 1.09, p = 0,19)], necessidade de repetição da revascularização [1,6% vs 2,1%; OR 0.82 (IC 95% 0.61 - 1.10, p = 0,19)], trombose de stent [0,3% vs 0,6%; OR 0.55 (IC 95% 0.28 - 1.07, p = 0,08)], AVE [0,2% vs 0,3%; OR 0.68 (IC 95% 0.25 - 1.83, p = 0,44)] e sangramento BARC > 1 [2,5% vs 3,8%; OR 0.75 (IC 95% 0.59 - 1.05, p = 0,02)].

Na análise de subgrupos, os estudos randomizados não observaram nenhuma diferença nos desfechos analisados; e os estudos não randomizados não obtiveram alterações na direção ou magnitude dos resultados. Em relação a pacientes com IAM com supra do segmento ST, não se observou diferença na mortalidade. Não foram obtidos dados suficientes para análise comparativa entre os subgrupos IAM com supra de ST, IAM sem supra de ST e angina instável.

Uma observação feita pelos autores seria que de todos os estudos, apenas o estudo Larmore et al, 2016, favoreceu o Prasugrel. Dessa forma, foi realizada análise de sensibilidade entre Prasugrel vs Ticagrelor excluindo este estudo, onde foram adquiridos resultados semelhantes em relação a todos os desfechos.

Os autores listaram como principais limitações a ocorrência do viés de seleção e confusão pelo não cegamento dos participantes e resultados nos estudos não randomizados, porém enfatizam o poder gerador de hipóteses adquirido pelo trabalho.

A metanálise não chega a uma conclusão sólida em relação a eficácia comparativa entre os dois agentes, mas citam provável equivalência ou superioridade do Prasugrel em relação ao Ticagrelor. Enfatizam a necessidade de estudos novos,

maiores e mais longos, além da crítica quanto ao número limitado de estudos randomizados sobre o tema.

3.2.2 Ensaio Clínico Randomizado francês comparando o uso de Ticagrelor vs. Prasugrel em pacientes com SCA submetidos a ICP

Numerosas evidências destacam a correlação entre o nível de inibição plaquetária alcançado pelos antiplaquetários, especialmente pela taxa de Reatividade Plaquetária (RP) após a dose de ataque, e a incidência de eventos cardiovasculares graves em pacientes com Síndrome Coronariana Aguda (SCA) submetidos à Intervenção Coronária Percutânea (ICP) (Aradi et al., 2010; Bonello et al., 2010). Além disso, essas evidências se baseiam na significativa variabilidade individual da eficácia biológica e clínica do clopidogrel, contrastando com a maior potência dos novos inibidores da P2Y12.

É crucial observar que pacientes diabéticos frequentemente apresentam maior reatividade plaquetária e maior propensão a eventos isquêmicos devido à chamada trombocitopatia diabética. Essa condição é ocasionada pelos níveis menores de agentes antiagregantes plaquetários, principalmente o Clopidogrel, e pelas alterações fisiológicas que afetam as plaquetas e o sistema vascular do paciente diabético (Andersson et al., 2012; Jaremo et al., 2002; Erlinge et al., 2008; Colwell et al., 2003; Angiolillo et al., 2005).

Além disso, relata-se que uma baixa Resposta Plaquetária (RP) supostamente aumenta o risco de sangramentos. No entanto, ainda há uma ausência significativa de estudos comparativos entre Ticagrelor e Prasugrel em diabéticos com SCA submetidos à ICP, especialmente no que tange à dose de ataque e à manutenção dessas drogas, avaliando o nível de reatividade plaquetária (Angiolillo et al., 2010; Theidel et al., 2013). Estas lacunas na pesquisa, somadas às inúmeras evidências da baixa eficácia do clopidogrel em pacientes diabéticos, reforçam a necessidade premente de comparar o uso dos novos inibidores da P2Y12 nesse contexto específico (Wallentin et al., 2009; Wiviott et al., 2008).

Laine e colaboradores realizaram um Ensaio Clínico Randomizado, conduzido no Departamento de Cardiologia do Hospital Universitário do Norte, Assistance-Publique Hôpitaux de Marseille, na cidade de Marselha, na França, comparando o uso de Ticagrelor ao uso de Prasugrel em pacientes diabéticos que apresentaram SCA e foram submetidos a ICP.

O estudo randomizou 100 pacientes diabéticos com SCA que seriam submetidos a ICP, para o uso de Prasugrel 60mg como dose de ataque e 10mg 1x ao dia como dose de manutenção ou Ticagrelor 180mg como dose de ataque e 90mg 2x ao dia como dose de manutenção. Ambos os grupos receberam 250mg de AAS intravenoso na admissão e posteriormente mantidos com AAS 75mg 1x/dia de manutenção. Durante a ICP, todos os pacientes receberam 4.000 UI de Heparina intravenosa e nenhum paciente recebeu inibidores da glicoproteína IIb/IIIa.

Como critérios de exclusão, utilizaram Parada Cardiorrespiratória, Choque Cardiogênico, contagem plaquetária menor que 100.000/ml na admissão, cirurgia dentro de 1 mes ou com programação cirúrgica dentro de 1 ano, tratamento atual com inibidores da P2Y12, uso de anticoagulantes, portadores de fibrilação atrial, insuficiência hepática, uso de fibrinolíticos, doença cerebrovascular prévia, < 60kg de peso corporal, DPOC grave, clearance de creatinina < 30ml/min, presença de diátese hemorrágica, sangramento ou doença grave concomitante.

O desfecho primário do estudo foi a análise do nível de reatividade plaquetária (RP) após 6 a 18 horas da dose de ataque do inibidor da P2Y12, utilizando o índice de fosfoproteína estimulada por vasodilatador (VASP), através da coleta de sangue venoso e utilização de citometria de fluxo. Pacientes com índice VASP menor que 50% foram considerados bons respondedores e índices maiores que 50% foram considerados pacientes de alta RP. Índices menores que 16% foram considerados como inibição excessiva da RP (baixa reatividade plaquetária). Como desfecho secundário, avaliaram a taxa de alta RP (> 49%), baixa RP (< 16%), eventos isquêmicos intra-hospitalares (morte cardiovascular, IAM ou AVE) e eventos hemorrágicos.

O estudo evidenciou uma taxa significativamente menor de reatividade plaquetária no grupo Ticagrelor comparado ao

grupo Prasugrel (17.3 ± 14.2 vs 27.7 ± 23.2 , $p = 0,0009$) utilizando a % do índice VASP. Apesar da tendência menor do Ticagrelor comparado ao Prasugrel em relação a obtenção de alta RP, não ocorreu significância estatística na avaliação de $RP \geq 50\%$ ou $\geq 61\%$, com $p = 0,1$ e $0,2$, respectivamente. Foi registrado somente um evento clínico, com a morte de um paciente do grupo Prasugrel (VASP = 39,3%), devido choque cardiogênico após IAM com supra de ST. Não foram identificados outros eventos cardiovasculares maiores e nem a ocorrência de sangramentos.

O presente estudo obteve resultado significativo na inibição da RP por parte do Ticagrelor comparado ao Prasugrel, sem diferença estatística nos outros desfechos. Porém, por ser um estudo farmacodinâmico, apresentou baixo poder para avaliação e comparação de desfechos clínicos, limitação essa também ressaltadas pelos autores, não permitindo a análise destes desfechos em longo prazo, impossibilitando a associação entre a inibição da RP e a ocorrência de eventos cardiovasculares ou sangramentos.

3.2.3 Análise alemã Pré-Especificada do ISAR-REACT 5 avaliando o uso de Ticagrelor vs. Prasugrel em pacientes tabagistas e não tabagistas com SCA submetidos a ICP

A evidência sobre o impacto do tabagismo nos efeitos antiplaquetários e na eficácia e segurança clínica do Ticagrelor é menos conclusiva em comparação com o Prasugrel. Uma análise pós-hoc do estudo PLATO mostrou que os efeitos do Ticagrelor em comparação com o Clopidogrel foram consistentes para todos os desfechos, independentemente do status de fumante, sem interação tratamento-fumo para nenhum dos desfechos investigados (Wallentin et al., 2009). No entanto, o tabagismo foi associado a uma incidência maior de trombose de stent, mesmo após ajuste para desequilíbrios nos dados basais (Gagne et al., 2013).

Estudos farmacocinéticos sugerem que o tabagismo pode afetar o clearance e a transformação do Ticagrelor no organismo, mas a significância clínica desses achados ainda não está clara (Li et al., 2016; Teng et al., 2010). Além disso, há evidências emergentes que destacam a possível interação entre o tabagismo e outros medicamentos frequentemente utilizados por pacientes com Síndrome Coronariana Aguda, como estatinas ou anti-hipertensivos, e seus efeitos sobre a resposta antiplaquetária (Aradi et al., 2014; Zevin et al., 2001).

Uma meta-análise de 2013, que incluiu 9 ensaios clínicos com 74.489 pacientes, concluiu que os novos antiplaquetários, Prasugrel e Ticagrelor, parecem ser mais eficazes em fumantes e marginalmente mais eficazes em não fumantes em comparação com o Clopidogrel (Gagne et al., 2013).

O estudo "*Efficacy and safety of ticagrelor versus prasugrel in smokers and nonsmokers with acute coronary syndromes*" investigou a eficácia e segurança do Ticagrelor em comparação com o Prasugrel em pacientes fumantes e não fumantes com síndromes coronarianas agudas submetidos a tratamentos invasivos. Se trata de uma análise pré-especificada de um ensaio randomizado multicêntrico nomeado de ISAR-REACT 5, que incluiu 1349 fumantes e 2652 não fumantes, selecionados para receber Ticagrelor ou Prasugrel. O estudo foi conduzido em diversos centros médicos da Alemanha.

Os pacientes foram divididos em 2 grupos de acordo com o status de fumante: fumantes - pacientes que consumiram qualquer produto de tabaco, diariamente ou ocasionalmente, nos últimos 6 meses; e não fumantes - pacientes que não fumaram regularmente ou ocasionalmente nos últimos 6 meses. Ao todo, 4001 pacientes participaram do estudo.

Nos pacientes designados para receber Ticagrelor foram administrados uma dose de ataque de 180 mg e continuaram com uma manutenção de 90 mg duas vezes ao dia, enquanto aqueles designados para receber Prasugrel, tiveram dose de ataque de 60 mg e continuaram com uma manutenção de 10 mg por dia. Pacientes com 75 anos ou mais ou com peso abaixo de 60 kg, a dose de Prasugrel recomendada foi de 5 mg para manutenção. A terapia com aspirina consistiu em uma dose de carga de 150–300 mg de aspirina intravenosa ou mastigável e uma dose de manutenção de 75–100 mg diariamente nos grupos de Ticagrelor e

Prasugrel.

Foram avaliados dois desfechos. No desfecho primário, a incidência de morte, IAM ou AVE, e no secundário, a incidência de sangramento tipo 3-5 de acordo com a Bleeding Academic Research Consortium (BARC). Ambos os desfechos foram avaliados em 12 meses.

Os resultados mostraram que, após um ano, o desfecho primário (morte, IAM ou AVE) ocorreu em 88 fumantes (6,6%) e em 227 não fumantes (8,7%), demonstrando uma menor incidência nos fumantes (HR = 0,76, IC 95% 0,59 a 0,97; P = 0,029). Já os eventos hemorrágicos do tipo BARC 3 a 5 não apresentaram diferença significativa entre os fumantes e não fumantes (5,5% e 5,7%, respectivamente; HR = 0,98, IC 95% 0,74 a 1,31; P = 0,913).

Os desfechos clínicos em 12 meses indicaram que, nos fumantes, não houve diferença significativa no desfecho primário entre os grupos tratados com Ticagrelor e Prasugrel (7,0% versus 6,2%). Nos não fumantes, o desfecho primário foi mais frequente no grupo de Ticagrelor em comparação com o grupo de Prasugrel (10,2% versus 7,2%). Quanto aos eventos de sangramento, não houve diferença significativa entre os tratamentos nos fumantes ou não fumantes. No entanto, nos não fumantes, houve uma tendência a mais eventos de sangramento no grupo de Ticagrelor em comparação com o grupo de Prasugrel.

Limitações do estudo incluem a falta de análise dos subgrupos em geral, impossibilitando uma avaliação mais abrangente; a segmentação entre fumantes e não fumantes dificulta a avaliação das discrepâncias nos desfechos relacionados aos diferentes medicamentos utilizados. A ausência de randomização quanto ao tabagismo impede a eliminação de fatores de confusão não identificados. Além disso, os dados foram obtidos de um estudo aberto, embora tenham sido conduzidos de forma cega pelo comitê avaliador.

A análise conclui que, para pacientes com síndrome coronariana aguda que passaram por uma estratégia de manejo invasiva, o tabagismo não teve uma interação substancial com a eficácia relativa do tratamento entre Ticagrelor e Prasugrel. Essa constatação sugere que, dentro do contexto do estudo, a condição de fumar ou não não pareceu afetar significativamente a resposta aos medicamentos avaliados. No entanto, ressalta-se a necessidade de mais investigações para compreender completamente o impacto do tabagismo nos resultados terapêuticos em pacientes com síndrome coronariana aguda.

3.2.4 Análise alemã Pré-Especificada por sexo do estudo ISAR-REACT 5 do Ticagrelor vs. Prasugrel em homens e mulheres

A American Heart Association (AHA) relata que cerca de 41% dos pacientes diagnosticados com síndrome coronariana aguda (SCA) são do sexo feminino. No entanto, as mulheres frequentemente apresentam um perfil de risco cardiovascular mais desfavorável em comparação com os homens (Virani et al, 2020; Alexander et al, 2006). Estudos anteriores destacaram diferenças específicas de gênero na biologia plaquetária e nos benefícios da terapia antiplaquetária, apontando para uma possível maior reatividade plaquetária e desafios potenciais no uso de certos medicamentos em mulheres.

Essa maior exposição ao Ticagrelor e Prasugrel levanta preocupações quanto ao aumento do risco de sangramento associado a esses tratamentos mais potentes (Wang et al., 2020; Patti et al, 2014; Ndrepepa et al, 2013).

É notável que, apesar dessas preocupações, as mulheres tendem a receber menos frequentemente as terapias recomendadas e são sub-representadas em estudos clínicos sobre doenças cardíacas. Essa sub-representação levanta incertezas substanciais sobre a terapia ideal para mulheres nessas condições (Husted et al, 2014; Jneid et al, 2008; Kim et al, 2008).

O estudo ISAR-REACT 5 realizou uma comparação direta e aleatória da eficácia e segurança de dois inibidores potentes do P2Y₁₂, Ticagrelor e Prasugrel, em pacientes com SCA que seriam submetidos a ICP, demonstrando que o Prasugrel reduz o risco de eventos isquêmicos sem aumentar o risco de sangramento.

O estudo intitulado "*Efficacy and Safety of Ticagrelor Versus Prasugrel in Women and Men with Acute Coronary*

Syndrome: A Pre-specified, Sex-Specific Analysis of the ISAR-REACT 5 Trial" realizou uma análise específica por sexo do Ensaio Clínico Randomizado ISAR-REACT 5. O trabalho, realizado em Munique, Alemanha, contou com a participação de 956 mulheres e 3.062 homens inscritos no referido ensaio randomizado ISAR-REACT 5.

Os participantes foram randomizados para receber Ticagrelor (com uma dose de ataque de 180 mg logo após a randomização) ou Prasugrel (com uma dose de ataque de 60 mg após a avaliação da anatomia coronária com a angiografia coronariana, porém antes da intervenção coronária percutânea). Em pacientes com IAMCSST, Ticagrelor e Prasugrel foram administrados o mais rápido possível após a randomização. A dose de manutenção foi de 90 mg duas vezes ao dia para o Ticagrelor e 10 mg uma vez ao dia para o Prasugrel. Em pacientes com 75 anos ou mais ou aqueles com peso corporal inferior a 60 kg, a dose de manutenção do Prasugrel foi reduzida para 5 mg diários. A dose de manutenção recomendada de aspirina foi de 75 a 150 mg diários.

Os objetivos principais do estudo foram eventos como morte por todas as causas, IAM ou AVE ocorridos até 12 meses após a randomização. Os desfechos secundários abrangeram a ocorrência de sangramentos, assim como os componentes individuais do objetivo primário e a possibilidade de trombose definitiva ou provável do stent durante o mesmo período após a randomização.

No grupo feminino, observou-se uma maior presença e níveis mais elevados de pressão arterial entre as mulheres que receberam Ticagrelor em comparação com aquelas que receberam Prasugrel. Além disso, houve uma maior incidência de diabetes mellitus entre as mulheres que utilizaram Ticagrelor em comparação com as que receberam Prasugrel. Por outro lado, entre os homens, as características iniciais não apresentaram variações significativas entre os grupos de Ticagrelor e Prasugrel.

Adicionalmente, foi observado que um maior número de mulheres, em comparação com homens, não apresentava doença arterial coronariana obstrutiva (17,2% versus 5,6%, $P < 0,001$). Embora o número de mulheres com lesões complexas tenha sido numericamente maior no grupo tratado com Prasugrel, não houve diferenças significativas nos dados angiográficos ou procedimentais entre mulheres e homens de acordo com a alocação do tratamento.

A incidência do desfecho primário, que incluiu uma combinação de morte, IAM e AVE ao longo de um ano, não revelou diferenças significativas entre mulheres e homens (8,6% vs. 7,9%; HR=1,08, IC 95% 0,84-1,39, $P=0,561$). No grupo feminino, o desfecho primário ocorreu em 42 pacientes (8,9%) tratadas com Ticagrelor e em 39 (8,3%) tratadas com Prasugrel (HR = 1,10 [0,71–1,70], $P = 0,657$), não evidenciando diferenças significativas nos desfechos ao longo de um ano, como morte por qualquer causa, morte cardiovascular, IAM, AVE ou trombose de stent (definitiva ou provável), entre mulheres que utilizaram Ticagrelor ou Prasugrel.

No grupo masculino, o desfecho primário ocorreu em 142 pacientes (9,4%) no grupo Ticagrelor e 98 (6,5%) no grupo Prasugrel (HR = 1,47 [1,13–1,90], $P = 0,004$), não apresentando significância estatística em relação a eficácia. Nos homens, Prasugrel em comparação com Ticagrelor foi associado a menos mortes numericamente (3,2% vs. 4,4%; $P = 0,080$) e significativamente menos IAM (2,5% vs. 4,0%, $P = 0,008$).

Não foram observadas interações significativas entre tratamento e sexo para o desfecho primário (P para interação [Pint] = 0,275) ou para morte (Pint = 0,246), infarto do miocárdio (Pint = 0,988), acidente vascular cerebral (Pint = 0,354), trombose definitiva de stent (Pint = 0,996) ou o desfecho combinado de trombose definitiva ou provável de stent (Pint = 0,253).

A análise do desfecho primário foi realizada em subgrupos predefinidos de mulheres e homens de acordo com idade (≥ 75 anos vs. <75 anos), status de tabagismo (ativo vs. não ativo), peso corporal (<60 kg vs. ≥ 60 kg), diabetes (sim vs. não), função renal (creatinina sérica \geq mediana específica por sexo vs. $<$ mediana específica por sexo), choque cardiogênico (sim vs. não), apresentação clínica (IAMCSST, IAMSSST ou angina instável) e estratégia de tratamento (ICP, cirurgia de revascularização do miocárdio ou terapia conservadora).

Nos subgrupos de mulheres, não houve interação significativa entre o tratamento e o desfecho primário para nenhum dos subgrupos predefinidos. Nos homens, houve uma interação significativa entre o tratamento e diabetes, mostrando melhores resultados com Prasugrel do que Ticagrelor em homens sem diabetes. Não houve interação significativa entre tratamento e subgrupos para os demais subgrupos.

A ocorrência de eventos hemorrágicos de BARC tipo 3 a 5 ao longo de um ano foi significativamente maior em mulheres do que em homens (9,7% vs. 4,0%; HR = 2,55 [1,88–3,45], $P < 0,001$). Entretanto, nos grupos feminino e masculino, a incidência de sangramento, classificado como BARC 3 a 5, não apresentou diferenças significativas entre o uso de Ticagrelor ou Prasugrel. Além disso, não foi identificada uma interação significativa entre o tipo de tratamento e o gênero em relação ao risco de sangramento.

Os desfechos clínicos foram examinados em mulheres e homens, considerando subgrupos baseados em idade, peso e presença de doença arterial coronariana obstrutiva. Globalmente, não se observaram diferenças significativas no desfecho primário entre mulheres e homens nos distintos subgrupos. O desfecho principal não revelou divergências significativas entre homens e mulheres em nenhum dos subgrupos.

Notou-se uma maior incidência de sangramento do tipo BARC 3 a 5 em mulheres em subgrupos específicos (como idade < 75 anos e peso ≥ 60 kg, e no subgrupo com idade < 75 anos independentemente do peso, além do grupo com doença arterial coronariana obstrutiva). Entretanto, não se identificaram diferenças significativas entre Ticagrelor e Prasugrel em mulheres.

Em alguns subgrupos masculinos selecionados (homens com idade < 75 anos e peso ≥ 60 kg, e no grupo com doença arterial coronariana obstrutiva), o Prasugrel demonstrou superioridade em reduzir o desfecho principal em comparação ao Ticagrelor. Não foram observadas diferenças significativas na ocorrência de sangramento do tipo BARC 3 a 5 em subgrupos masculinos.

Dessa forma, o estudo obteve que em pacientes com Síndrome Coronariana Aguda (SCA) planejados para uma estratégia invasiva, não houve interação significativa entre o efeito do tratamento com Ticagrelor versus Prasugrel e o gênero em relação ao desfecho primário composto de morte, IAM ou AVE em 1 ano. No entanto, a superioridade do Prasugrel foi mais evidente em homens do que em mulheres. Embora o risco de sangramento grave fosse maior em mulheres do que em homens, não foi influenciado pelo tipo de medicamento estudado.

Os autores enfatizam a relevância da interação significativa entre o tipo de tratamento e o status de tabagismo, que sugere um menor risco de sangramento associado ao uso de Ticagrelor em mulheres fumantes. No entanto, ressaltam a necessidade de interpretar esses resultados com cautela, uma vez que podem ser fruto do acaso ou decorrentes de múltiplos testes. Além disso, salientam que este estudo apresenta limitações, tais como o tamanho reduzido da amostra, especialmente no que se refere à representação das mulheres, o que amplia a possibilidade de ocorrência de erros ou conclusões imprecisas.

3.2.5 Metanálise estadunidense comparando Ticagrelor vs. Prasugrel em pacientes com SCA submetidos a ICP

O estudo intitulado "*Prasugrel vs. Ticagrelor for DAPT Therapy in Patients with ACS Undergoing PCI: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Trials*" foi uma metanálise realizada no Departamento de Medicina do Hospital Saint Agnes, localizado em Baltimore, nos Estados Unidos da América. Esse trabalho buscou avaliar a eficácia comparativa entre o Ticagrelor e o Prasugrel em pacientes diagnosticados com Síndrome Coronariana Aguda (SCA) submetidos à Intervenção Coronária Percutânea (ICP).

O estudo referência as recomendações mais recentes da diretriz da Sociedade Europeia de Cardiologia (ESC) de 2017, que preconizam o uso de Ticagrelor ou Prasugrel em substituição ao Clopidogrel em pacientes com SCA submetidos à ICP

(Classe I) (Valgimigli et al, 2017). Também menciona a diretriz do American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) de 2016, que recomenda o emprego desses inibidores P2Y12 mais potentes em vez do Clopidogrel (Classe IIa) (Levine et al, 2016). Embora o Prasugrel e o Ticagrelor estejam sendo cada vez mais utilizados, poucos ensaios clínicos randomizados comparativos foram conduzidos para avaliar esses dois inibidores P2Y12, sendo a principal motivação para os autores realizarem este estudo.

Os autores selecionaram os estudos após pesquisa nas bases de dados eletrônicas do PubMed, Cochrane e EMBASE. O foco principal desta análise foi os eventos cardiovasculares maiores (MACE). Embora a maioria dos estudos considerasse o MACE, cada um tinha sua própria definição variada. Os desfechos secundários incluíram mortalidade geral, mortalidade cardiovascular, IAM, trombose de stent, sangramentos graves e eventos de sangramento.

Os estudos ISAR-REACT 5 e PRAGUE-18 envolveram pacientes com diferentes tratamentos cardíacos, incluindo cirurgia cardíaca e tratamento clínico, além da intervenção coronariana percutânea (ICP). Apesar dessa diversidade, esta pesquisa seguiu a abordagem de intenção de tratar para garantir comparações imparciais entre os grupos de tratamento. Não foi possível excluir esses pacientes durante a meta-análise, mas a análise de sensibilidade, excluindo cada estudo sequencialmente, foi planejada para minimizar seus possíveis efeitos nos resultados.

Foram utilizados 6 ECRs para confecção do estudo, totalizando 6807 participantes, porém as doses específicas dos medicamentos ofertados aos pacientes não foram mencionadas na revisão.

Não foram observadas diferenças significativas em vários desfechos entre Prasugrel e Ticagrelor após SCA, incluindo MACE (RR 0,93; IC 95% [0,72–1,20]; $p = 0,59$), mortalidade geral (RR 0,92; IC 95% [0,73–1,17]; $p = 0,51$), mortalidade cardiovascular (RR 0,99; IC 95% [0,75–1,31]; $p = 0,96$), infarto agudo do miocárdio (RR 0,87; IC 95% [0,60–1,27]; $p = 0,48$), trombose do stent (RR 0,64; IC 95% [0,39–1,04]; $p = 0,07$), sangramento grave (RR 0,94; IC 95% [0,70–1,26]; $p = 0,68$; $I^2 = 6\%$), e eventos de sangramento (RR 0,92; IC 95% [0,77–1,09]; $p = 0,32$).

Em análises de sensibilidade limitadas a estudos com acompanhamento de 12 meses (4 ECRs, 6498 participantes) ou ensaios multicêntricos (2 ECRs, 5248 participantes), não foram encontradas diferenças significativas em MACE entre Prasugrel e Ticagrelor (RR 0,94; IC 95% [0,70–1,25]; $p = 0,67$) e (RR 0,89; IC 95% [0,58–1,36]; $p = 0,60$), respectivamente.

Dessa forma, o estudo conclui que a análise não encontrou diferenças estatísticas entre Prasugrel e Ticagrelor, alinhada com a maioria dos ensaios. As diferenças nos resultados foram impulsionadas pelos diferentes desfechos nos três grandes estudos analisados, com estimativas favoráveis ao Ticagrelor em Patel e Banker e no PRAGUE-18, enquanto o estudo ISAR-REACT 5 favoreceu o Prasugrel. Em contraste, o estudo ISAR-REACT 5 mostrou um benefício significativo do Prasugrel sobre o Ticagrelor. Vários fatores, como a dosagem diária do Prasugrel e o mecanismo de inibição plaquetária, podem explicar essa discrepância.

Os autores citam como limitações a variedade na definição de MACE entre os estudos, o baixo número de participantes para detectar diferenças estatísticas e a inclusão de estudos com qualidade de dados subótima. Reforçam que, para obter um resultado conclusivo, seria necessário um estudo muito extenso.

4. Discussão

Os estudos avaliando a eficácia e segurança do Ticagrelor em comparação com o Clopidogrel ou Prasugrel em pacientes com Síndrome Coronariana Aguda (SCA) oferecem uma visão abrangente, revelando nuances importantes em desfechos clínicos e de segurança.

A ausência de diferenças estatisticamente significativas em desfechos principais como MACE entre Ticagrelor vs. Clopidogrel e Ticagrelor vs. Prasugrel sugere uma equivalência nesses resultados. Entretanto, a análise aprofundada revela

diferenças em desfechos secundários, evidenciando que, embora o Ticagrelor apresente eficácia semelhante ao Prasugrel, mostrou maiores benefícios em comparação com o Clopidogrel em termos de redução de trombose de stent e morte cardiovascular. Por outro lado, o Ticagrelor mostra um risco aumentado de sangramento, um fator crucial a considerar na escolha do tratamento, especialmente em pacientes idosos e com maior vulnerabilidade a esses eventos.

A análise aprofundada dos subgrupos, incluindo diferentes etnias e regiões, revelou variação nos resultados entre diferentes populações, como asiáticos orientais e caucasianos, apontando para possíveis influências genéticas e fatores étnicos na resposta aos medicamentos, destacando a importância de análises específicas para cada grupo étnico.

Alguns estudos também apontaram diferenças nos desfechos entre gêneros, com resultados variados entre homens e mulheres em termos de eficácia e segurança, ressaltando a importância da consideração das características individuais dos pacientes ao escolher o tratamento antiplaquetário. Também foi notada uma inibição significativa da reatividade plaquetária pelo Ticagrelor e pelo Prasugrel, com vantagens para o Ticagrelor, embora o impacto clínico deste achado não tenha sido completamente avaliado. O estudo também ressaltou que os efeitos dos agentes antiplaquetários podem variar conforme as comorbidades e hábitos de vida dos pacientes, especialmente em diabéticos e fumantes.

Embora a eficácia do Ticagrelor seja mais evidente em certos subgrupos, como pacientes submetidos à intervenção coronariana percutânea (ICP), o aumento do risco de sangramento levanta preocupações, exigindo uma ponderação cuidadosa dos benefícios e riscos em cada caso clínico. Em pacientes submetidos à intervenção coronariana percutânea (ICP), o Ticagrelor exibiu benefícios superiores em reduzir eventos cardiovasculares adversos maiores. No entanto, essa vantagem foi acompanhada por um aumento significativo no risco de sangramento.

A comparação entre estudos clínicos e observacionais ressalta a importância de considerar possíveis vieses e variáveis não controladas nos estudos observacionais ao interpretar os resultados. Limitações como o tamanho reduzido das amostras, heterogeneidade entre os estudos e falta de dados em algumas áreas específicas, como duração ideal do tratamento, adesão à terapia e doses administradas aos pacientes, também foram apontadas.

Em resumo, os estudos fornecem uma compreensão detalhada dos efeitos do Ticagrelor em comparação com outras terapias antiplaquetárias, evidenciando benefícios em desfechos específicos, mas ressaltando a importância de uma abordagem individualizada, considerando os riscos de sangramento, as comorbidades e outros fatores clínicos, étnicos e genéticos na escolha do tratamento para pacientes com SCA.

5. Conclusão

A revisão aprofundada sobre o uso do Ticagrelor na Síndrome Coronariana Aguda (SCA) revela sua eficácia comparável ao Clopidogrel e ao Prasugrel em desfechos cardiovasculares principais, porém, evidencia um risco substancialmente aumentado de sangramento, especialmente em pacientes idosos. A consideração cuidadosa dos benefícios e riscos individuais é crucial ao optar por essa terapia antiplaquetária, destacando a necessidade de uma abordagem personalizada, levando em conta fatores clínicos, genéticos e demográficos para cada paciente com SCA. Ademais, é essencial o fomento às pesquisas e estudos científicos para aprimorar ainda mais as estratégias de tratamento e garantir que as decisões terapêuticas sejam baseadas nas melhores evidências disponíveis.

Referências

- Alexander, K. P., et al. (2006). Sex differences in major bleeding with glycoprotein IIb/IIIa inhibitors: Results from the CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA guidelines) initiative. *Circulation*, 114(13), 1380-1387.
- Andersson, C., et al. (2012). Association of clopidogrel treatment with risk of mortality and cardiovascular events following myocardial infarction in patients with and without diabetes. *Journal of the American Medical Association*, 308(8), 882-889.

- Anima. (2014). Manual revisão bibliográfica sistemática integrativa: a pesquisa baseada em evidências. Grupo Anima.
https://biblioteca.cofen.gov.br/wp-content/uploads/2019/06/manual_revisao_bibliografica-sistemica-integrativa.pdf
- Angiolillo, D. J., & Bernardo, E. (2005). Platelet function profiles in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease on combined aspirin and clopidogrel treatment. *Diabetes*, 54(8), 2430-2435. <https://doi.org/10.2337/diabetes.54.8.2430>
- Aradi, D., & Storey, R. F. (2010). Prognostic significance of high on-clopidogrel platelet reactivity after percutaneous coronary intervention: Systematic review and meta-analysis. *American Heart Journal*, 160(4), 543-551. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2010.07.017>
- Bavishi, C., et al. (2015). Meta-analysis of comparison of the newer oral P2Y12 inhibitors (prasugrel or ticagrelor) to clopidogrel in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome. *American Journal of Cardiology*, 116(6), 809-817.
- Biondi-Zoccai, G., et al. (2011). Adjusted indirect comparison meta-analysis of prasugrel versus ticagrelor for patients with acute coronary syndromes. *International Journal of Cardiology*, 150(3), 325-331.
- Bonello, L., Arnaud, B., & Kownator, S. (2010). Consensus and future directions on the definition of high on-treatment platelet reactivity to adenosine diphosphate. *Journal of the American College of Cardiology*, 56(11), 919-933. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.03.083>
- Bonello, L., et al. (2012). Ticagrelor or prasugrel versus clopidogrel in elderly patients with an acute coronary syndrome: Optimization of antiplatelet treatment in patients aged 70 years and older--rationale and design of the POPular AGE study. *American Heart Journal*, 163(5), 809-814.e1. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2011.11.023>
- Bonello, L., et al. (2015). Comparison of ticagrelor versus prasugrel to prevent periprocedural myonecrosis in acute coronary syndromes. *American Journal of Cardiology*, 116(3), 339-343.
- Botelho, L. L. R., Cunha, C. C. de A. & Macedo, M. (2011). O método da revisão integrativa nos estudos organizacionais. *Gestão E Sociedade*, Belo Horizonte-MG, Brasil.121-136.<https://doi.org/10.21171/ges.v5i11.1220>.
- Capodanno, D., & Angiolillo, D. J. (2018). Diretrizes ACC/AHA versus ESC sobre terapia antiplaquetária dupla: Comparação das Diretrizes JACC. *Journal of the American College of Cardiology*, 71(20), 2317-2336. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.03.016>
- Cannon, C. P., Harrington, R. A., James, S., et al. (2010). Comparison of ticagrelor with clopidogrel in patients with a planned invasive strategy for acute coronary syndromes (PLATO): A randomised double-blind study. *The Lancet*, 375(9711), 283-293. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)62191-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)62191-7)
- Cattaneo, M. (2015). P2Y12 receptors: Structure and function. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 13(Suppl 1), S10-S16. <https://doi.org/10.1111/jth.12952>
- Colwell, J. A., & Nesto, R. W. (2003). The platelet in diabetes: Focus on prevention of ischaemic events. *Diabetes Care*, 26(8), 2181-2188.
- Crossetti, M. da G. O. (2012). Revisión integrativa de la investigación en enfermería, el rigor científico que se le exige. *Revista Gaúcha De Enfermagem*, 33(2), 10-11. <https://doi.org/10.1590/S1983-14472012000200002>
- Global Burden of Disease Study 2019 (GBD 2019) results. (n.d.). Global Health Data Exchange website. Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). Disponível em <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>
- Gagne, J. J., et al. (2013). Effect of smoking on comparative efficacy of antiplatelet agents: Systematic review, meta-analysis, and indirect comparison. *BMJ*, 347, f5307. <https://doi.org/10.1136/bmj.f5307>
- Gimbel, M., Norgaard, B. L., & Steffel, J. (2020). 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*, 395(10233), 1374-1381. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30325-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30325-1)
- Guan, W., Lu, H., & Yang, K. (2018). Choosing between ticagrelor and clopidogrel following percutaneous coronary intervention: A systematic review and meta-analysis (2007-2017). *Medicine* (Baltimore), 97(43), e12978. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000012978>
- Husted, S., et al. (2014). The efficacy of ticagrelor is maintained in women with acute coronary syndromes participating in the prospective, randomized, PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *European Heart Journal*, 35(24), 1541-1550.
- James, S., Akerblom, A., Cannon, C. P., et al. (2009). Comparison of ticagrelor, the first reversible oral P2Y(12) receptor antagonist, with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: Rationale, design, and baseline characteristics of the PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *American Heart Journal*, 157(4), 599-605. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2009.01.003>
- Järemo, P., & Hjemdahl, P. (2002). Individual variations of platelet inhibition after loading doses of clopidogrel. *Journal of Internal Medicine*, 252(3), 233-238. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2796.2002.01089.x>
- Jneid, H., et al. (2008). Sex differences in medical care and early death after acute myocardial infarction. *Circulation*, 118(25), 2803-2810.
- Kang, H. J., et al. (2015). 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*, 169(6), 899-905.
- Kim, E. S., Carrigan, T. P., & Menon, V. (2008). Enrollment of women in National Heart, Lung, and Blood Institute-funded cardiovascular randomized controlled trials fails to meet current federal mandates for inclusion. *Journal of the American College of Cardiology*, 52(8), 672-673.

- Laine, M., Hulot, J. S., & Montalescot, G. (2014). Ticagrelor versus prasugrel in diabetic patients with an acute coronary syndrome: A pharmacodynamic randomised study. *Thrombosis and Haemostasis*, 111(2), 273-278. <https://doi.org/10.1160/TH13-05-0384>
- Lahu, S., Agewall, S., & Darius, H. (2021). Efficacy and safety of ticagrelor versus prasugrel in smokers and nonsmokers with acute coronary syndromes. *International Journal of Cardiology*, 338, 8-13. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2021.06.011>
- Levine, G. N., et al. (2016). 2016 ACC/AHA guideline focused update on duration of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines. *Circulation*, 134(10), e123–e155. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000404>
- Li, J., et al. (2016). Population pharmacokinetics of ticagrelor in patients with acute coronary syndromes. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 54(8), 666–674.
- Larmore, C., et al. (2016). "Real-world" comparison of prasugrel with ticagrelor in patients with acute coronary syndrome treated with percutaneous coronary intervention in the United States. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*, 88(4), 535–544.
- Montalescot, G., et al. (2014). Prehospital ticagrelor in ST-segment elevation myocardial infarction. *New England Journal of Medicine*, 371(11), 1016-1027. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1407024>
- Mehta, S. R., et al. (2010). Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *New England Journal of Medicine*, 363(11), 1009-1017. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1006481>
- Patti, G., et al. (2014). Platelet function and long-term antiplatelet therapy in women: Is there a gender specificity? A 'state-of-the-art' paper. *European Heart Journal*, 35(35), 2213-2223.
- Snyder, H. (2019). Literature review as a research methodology: An overview and guidelines. *Journal of Business Research*, 104(1), 333-339. <https://ideas.repec.org/a/eee/jbrese/v104y2019icp333-339.html>
- Steiner, S., et al. (2012). Network meta-analysis of prasugrel, ticagrelor, high- and standard-dose clopidogrel in patients scheduled for percutaneous coronary interventions. *Thrombosis and Haemostasis*, 108(2), 318–327.
- Storey, R. F., et al. (2010). Incidence of dyspnea and assessment of cardiac and pulmonary function in patients with stable coronary artery disease receiving ticagrelor, clopidogrel, or placebo in the ONSET/OFFSET study. *Journal of the American College of Cardiology*, 56(3), 185-193. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.01.062>
- Storey, R. F., Husted, S., & James, S. K. (2007). Inibição da agregação plaquetária por AZD6140, um antagonista oral reversível do receptor P2Y12, em comparação com o clopidogrel em pacientes com síndromes coronarianas agudas. *Journal of the American College of Cardiology*, 50(18), 1752-1760. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.07.046>
- Sun, M., et al. (2022). Comparison of clinical outcomes between ticagrelor and clopidogrel in acute coronary syndrome: A comprehensive meta-analysis. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 8, 818215. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.818215>
- Valgimigli, M., et al. (2017). 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS. *Kardiologia Polska*, 75(12), 1217–1299. <https://doi.org/10.5603/KP.2017.0224>
- Wang, D., et al. (2018). Compared efficacy of clopidogrel and ticagrelor in treating acute coronary syndrome: A meta-analysis. *BMC Cardiovascular Disorders*, 18(1), 217. <https://doi.org/10.1186/s12872-018-0948-4>
- Wang, T. Y., et al. (2012). Platelet biology and response to antiplatelet therapy in women: Implications for the development and use of antiplatelet pharmacotherapies for cardiovascular disease. *Journal of the American College of Cardiology*, 59(10), 891-900.
- Wallentin, L., Becker, R. C., Budaj, A., et al. (2009). Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *New England Journal of Medicine*, 361(11), 1045-1057. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0904327>
- Watti, H., Saboo, S., & Gupta, V. (2017). Comparison of prasugrel and ticagrelor in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention: A meta-analysis of randomized and non-randomized studies. *International Journal of Cardiology*, 249, 66-72. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.07.103>
- Wiviott, S. D., et al. (2007). Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *New England Journal of Medicine*, 357(20), 2001-2015. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0706482>
- Zevin, S., et al. (2001). Cardiovascular effects of carbon monoxide and cigarette smoking. *Journal of the American College of Cardiology*, 38(6), 1633-1638. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(01\)01585-4](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(01)01585-4)
- World Health Organization. (2013). Global action plan for the prevention and control of NCDs 2013-2020. WHO Library Cataloguing-In-Publication Data.