

Artigo Original

Transição entre ticagrelor e duas diferentes doses de clopidogrel na alta hospitalar de pacientes submetidos à intervenção coronária percutânea na vigência de síndrome coronariana aguda

Pedro Beraldo de Andrade^{a,*}, Fábio Salerno Rinaldi^a, Igor Ribeiro de Castro Bienert^b, Robson Alves Barbosa^a, Roberto Cestari Cardoso^a, Marcos Henriques Bergonso^a, Leonardo Marostica Alves Silva^b, Ederlon Ferreira Nogueira^c, André Labrunie^c, Sérgio Kreimer^d, Vinícius Cardozo Esteves^d, Marden André Tebet^d, Luiz Alberto Piva e Mattos^d

^a Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Marília, Marília, SP, Brasil

^b Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina de Marília, Marília, SP, Brasil

^c Hospital do Coração de Londrina, Londrina, PR, Brasil

^d Rede D'Or São Luiz, São Paulo, SP, Brasil

INFORMAÇÕES SOBRE O ARTIGO

Histórico do artigo:

Recebido em 6 de janeiro de 2016

Aceito em 15 de fevereiro de 2016

Palavras-chave:

Síndrome coronariana aguda

Angioplastia

Inibidores da agregação de plaquetas

RESUMO

Introdução: A transição do ticagrelor para o clopidogrel não está fundamentada em estudos farmacodinâmicos ou clínicos, mas é uma prática comum. O objetivo do presente estudo foi testar, de forma exploratória, em pacientes com diagnóstico de síndrome coronariana aguda submetidos à intervenção coronariana percutânea, inicialmente tratados com ticagrelor, a transição para duas diferentes doses de clopidogrel no momento da alta hospitalar.

Métodos: Pacientes previamente tratados com ticagrelor foram randomizados para receber uma dose de ataque de 300 mg de clopidogrel no momento da alta hospitalar, ou 75 mg, omitindo-se a dose de ataque. O objetivo primário foi a incidência de eventos adversos cardiovasculares ou sangramento aos 30 dias.

Resultados: Dentre 348 pacientes selecionados, 132 foram incluídos e completaram o estudo. A incidência de eventos isquêmicos e hemorrágicos aos 30 dias foi similar entre os grupos, traduzindo-se em uma taxa de eventos cardíacos e cerebrovasculares de 6,1% vs. 9,1% (RR: 0,787; IC 95%: 0,361-1,715; $p = 0,74$).

Conclusões: A transição para clopidogrel com a dose de 75 mg no momento da alta, omitindo-se uma dose de ataque, aparenta ser uma estratégia possível. Estudos com maior poder estatístico são necessários para confirmar estes achados.

© 2016 Sociedade Brasileira de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob a licença de CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Transition between ticagrelor and two different doses of clopidogrel at hospital discharge in patients with acute coronary syndrome submitted to percutaneous coronary intervention

ABSTRACT

Background: The transition from ticagrelor to clopidogrel is not based on pharmacodynamic or clinical studies, but it is a common practice. The aim of the present study was to test, in an exploratory way, the transition to two different doses of clopidogrel at the time of hospital discharge in patients diagnosed with acute coronary syndrome submitted to percutaneous coronary intervention who were initially treated with ticagrelor.

Methods: Patients previously treated with ticagrelor were randomized to receive a loading dose of 300 mg clopidogrel at hospital discharge, or 75 mg without the loading dose. The primary endpoint was the incidence of cardiovascular adverse events or bleeding at 30 days.

Results: Of 348 selected patients, 132 were enrolled and completed the study. The incidence of ischemic and hemorrhagic events at 30 days was similar between the groups, resulting in a rate of cardiac and cerebrovascular events of 6.1% vs. 9.1% (RR: 0.787; 95% CI: 0.361-1.715; $p = 0.74$).

Conclusions: The transition to clopidogrel with a dose of 75 mg at discharge, without a loading dose, appears to be a possible strategy. Studies with greater statistical power are needed to confirm these findings.

© 2016 Sociedade Brasileira de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Keywords:

Acute coronary syndrome

Angioplasty

Platelet aggregation inhibitors

* Autor para correspondência: Avenida Vicente Ferreira, 828, CEP: 17515-900, Marília, SP, Brasil.

E-mail: pedroberaldo@gmail.com (P.B. Andrade).

A revisão por pares é de responsabilidade da Sociedade Brasileira de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista.

Introdução

No manejo de pacientes com síndrome coronariana aguda (SCA), a opção pela utilização de novos agentes bloqueadores do receptor P2Y₁₂, como ticagrelor, em detrimento ao clopidogrel, é a terapêutica de escolha, dada a redução observada na incidência de eventos cardíacos adversos graves, incluindo mortalidade cardiovascular, sem incremento significativo no risco de sangramento grave.¹ Apesar de comprovada custo-efetividade,^{2,3} é frequente que políticas de saúde pública ou de reembolso por parte dos planos de saúde suplementar não prevejam o fornecimento de ticagrelor após a alta hospitalar, mesmo aos pacientes com indicação.⁴

Embora parte do benefício advindo da utilização de ticagrelor na redução de mortalidade possa recair sobre seus possíveis efeitos pleiotrópicos, como incremento na velocidade de fluxo coronário mediado pela adenosina e menor número de mortes súbitas ao longo de 12 meses,⁵ seu rápido início de ação e sua potente inibição plaquetária estão associados a menores taxas de complicações agudas, como trombose definitiva de stent.⁶ Assim, mesmo em um cenário em que o paciente não apresenta condições socioeconômicas para o uso prolongado do ticagrelor, adotamos o fármaco como primeira linha de tratamento das SCA durante a fase hospitalar, com o intuito de não o privar de eventuais vantagens proporcionadas por seu uso neste período.

A transição do ticagrelor para o clopidogrel não está fundamentada em estudos farmacodinâmicos ou clínicos, mas é comum na prática clínica.^{7,8} Uma vez que o ticagrelor tem um rápido término de ação antiplaquetária (ao redor de 48 a 72 horas)⁹ e que a administração diária de 75 mg de clopidogrel, não precedida por dose de ataque, pode levar até 7 dias para atingir seu efeito pleno,¹⁰ persiste a dúvida sobre a melhor estratégia de transição entre os fármacos, devido a um teórico hiato de tempo durante o qual o paciente não estaria adequadamente sob antiagregação plaquetária ótima.

O objetivo do presente estudo foi testar de forma exploratória, em pacientes com diagnóstico de SCA, submetidos à intervenção coronariana percutânea (ICP) e inicialmente tratados com ticagrelor, a transição com duas diferentes doses de clopidogrel no momento da alta hospitalar e seu impacto na taxa de eventos cardíacos adversos graves aos 30 dias.

Métodos

Desenho e população do estudo

Estudo exploratório unicêntrico, que incluiu pacientes com diagnóstico de SCA sem supradesnivelamento do ST (angina instável ou infarto agudo do miocárdio sem supradesnivelamento do ST) submetidos à estratificação invasiva e ICP com implante de stent, ou infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do ST submetidos à ICP primária; previamente tratados com ticagrelor na dose de ataque de 180 mg, seguida de manutenção de 90 mg a cada 12 horas, e com ácido acetilsalicílico na dose de ataque de 300 mg e manutenção de 100 mg ao dia; e que não apresentavam condições socioeconômicas de adquirir o ticagrelor após a alta hospitalar, necessitando da transição para o clopidogrel. O principal critério de exclusão foi a possibilidade de manutenção da terapia com ticagrelor por 12 meses, constituindo uma amostra representativa da prática clínica de mundo real.

Os pacientes foram randomizados para receber uma dose de ataque de 300 mg de clopidogrel no momento da alta hospitalar, seguida por 75 mg por 12 meses, ou 75 mg na alta e pelos próximos 12 meses, omitindo-se a dose de ataque. Para a randomização, empregou-se uma sequência aleatória, obtida de algoritmos computacionais, e mantida em envelopes individuais, não translúcidos e fechados, permitindo o ocultamento do processo de alocação.

Objetivos e definições

O objetivo primário de eficácia do estudo foi a incidência de eventos cardíacos adversos graves, definidos como um desfecho combinado de mortalidade cardiovascular, infarto agudo do miocárdio, trombose de stent ou nova revascularização do vaso alvo aos 30 dias. O objetivo primário de segurança foi a incidência de sangramento grave aos 30 dias. Foram classificados como graves os sangramentos do tipo 3 – (3a) sangramento com queda de hemoglobina ≥ 3 e < 5 g/dL, ou transfusão de concentrado de hemácias; (3b) sangramento com queda de hemoglobina ≥ 5 g/dL, ou tamponamento cardíaco, ou sangramento que requeira intervenção cirúrgica, ou sangramento que requeira uso de drogas vasoativas intravenosas; (3c) hemorragia intracraniana, ou subcategorias confirmadas por autópsia, exame de imagem, ou punção lombar, ou sangramento intraocular com comprometimento da visão; ou do tipo 5 – (5a) sangramento fatal provável, (5b) sangramento fatal definitivo, de acordo com a definição do *Bleeding Academic Research Consortium*.¹¹

Procedimentos

Nos casos de SCA sem supradesnivelamento do ST, fondaparinux foi o agente anticoagulante de escolha no manejo pré-intervenção, exceto em pacientes com *clearance* de creatinina < 20 mL/minuto. Durante a realização de ICP, procedia-se à suplementação com heparina não fracionada endovenosa na dose de 85 U/kg ou 60 U/kg, quando planejada a utilização de inibidores da glicoproteína IIb/IIIa. A anticoagulação de pacientes com infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do ST era obtida com heparina não fracionada endovenosa na dose de 100 U/kg no laboratório de hemodinâmica.

As ICP obedeceram às recomendações e práticas estabelecidas pelas diretrizes vigentes.¹² A via radial constituía a primeira opção de acesso vascular. Aspiração manual de trombo e utilização de inibidores de glicoproteína IIb/IIIa ficaram a critério do operador. O eletrocardiograma de 12 derivações era realizado à admissão, e aos 30 a 60 minutos após o término do procedimento. Dosagens de isoenzima MB da creatinina quinase (CK-MB) e troponina eram realizadas a cada 6 horas, até a constatação de queda nos níveis dos marcadores; hemoglobina e hematócrito eram dosados entre 12 a 24 horas após o término do procedimento. Exceto mediante contra-indicação, a prescrição dos pacientes incluía, além dos agentes antitrombóticos, estatina, betabloqueador e inibidor da enzima conversora de angiotensina ou bloqueador do receptor de angiotensina. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa local e, antes de qualquer procedimento, obtinha-se o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Análise estatística

As variáveis qualitativas foram resumidas em frequências absolutas e porcentagens. Os dados quantitativos foram descritos em médias \pm desvios padrão ou em medianas (percentil 25 – percentil 75), de acordo com a distribuição de cada variável. Para comparação dos grupos, foi utilizado o teste qui quadrado, ou o teste exato de Fisher, para as variáveis qualitativas, e o teste *t* de Student ou teste de Mann-Whitney, para variáveis quantitativas. Foram considerados estatisticamente significantes os resultados com valor de $p < 0,05$. A estimativa da probabilidade livre de eventos em 30 dias foi determinada de acordo com o método de Kaplan-Meier.

Resultados

No período de julho de 2013 a janeiro de 2015, 348 pacientes com diagnóstico de SCA submetidos à ICP receberam ticagrelor no momento da admissão hospitalar. Dentre aqueles que tiveram alta, 132

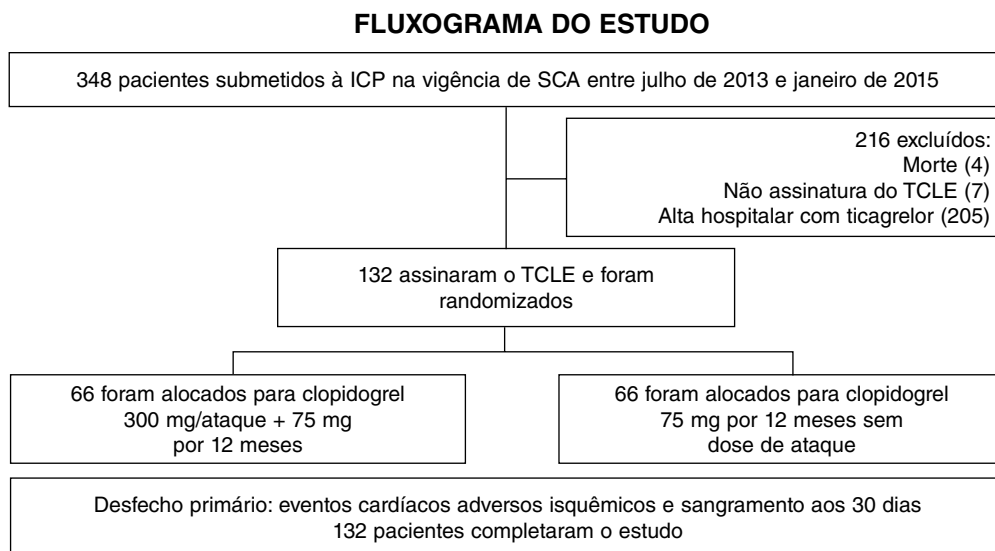


Figura 1. Fluxograma e população do estudo. ICP: intervenção coronária percutânea; SCA: síndrome coronariana aguda; TCLE: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Tabela 1

Características clínicas

Variável	Geral (n = 132)	Grupo 300 mg (n = 66)	Grupo 75 mg (n = 66)	Valor de p
Idade, anos	59,8 ± 11,5	58,8 ± 11,4	60,8 ± 11,7	0,32
Sexo feminino, n (%)	36 (27,3)	17 (25,8)	19 (28,8)	0,85
Índice de massa corporal, kg/m ²	27,3 ± 4,4	27,8 ± 4,6	26,8 ± 4,3	0,20
Índice de massa corporal ≥ 30, n (%)	30 (22,7)	19 (28,8)	11 (16,7)	0,15
Diabetes melito, n (%)	40 (30,3)	21 (31,8)	19 (28,8)	0,85
Hipertensão arterial, n (%)	90 (68,2)	42 (63,6)	48 (72,7)	0,35
Dislipidemia, n (%)	33 (25,0)	16 (24,2)	17 (25,8)	> 0,99
Tabagismo atual, n (%)	55 (41,7)	26 (39,4)	29 (43,9)	0,72
Infarto do miocárdio prévio, n (%)	17 (12,9)	7 (10,6)	10 (15,2)	0,60
ICP prévia, n (%)	8 (6,1)	3 (4,5)	5 (7,6)	0,72
RM prévia, n (%)	2 (1,5)	2 (3,0)	0 (0,0)	0,50
Acidente vascular encefálico, n (%)	3 (2,3)	2 (3,0)	1 (1,5)	> 0,99
Insuficiência renal crônica, n (%)	8 (6,1)	6 (9,1)	2 (3,0)	0,27
Quadro clínico, n (%)				0,31
IAMCST	96 (72,7)	52 (78,8)	44 (66,7)	
SCASST	28 (21,2)	10 (15,2)	18 (27,3)	
Angina instável	8 (6,1)	4 (6,0)	4 (6,0)	

ICP: intervenção coronária percutânea; RM: revascularização miocárdica; IAMCST: infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do ST; SCA: síndrome coronariana aguda sem supradesnivelamento do ST.

não possuíam condições socioeconômicas para manutenção ambulatorial do fármaco, sendo inclusos no presente estudo (fig. 1). A média de idade foi de 60 anos, sendo 27% do sexo feminino e 30% portadores de diabetes melito, sem diferenças entre os grupos (tabela 1). Cerca de três quartos dos pacientes foram constituídos por pacientes submetidos à ICP primária e, exceto pelo tempo de hospitalização maior no grupo clopidogrel 300 mg, não houve diferença nas características dos procedimentos e na medicação concomitante na alta hospitalar, com elevada prescrição de farmacoterapia para prevenção secundária de eventos (tabela 2).

A incidência de eventos isquêmicos e hemorrágicos aos 30 dias foi similar entre os grupos, traduzindo-se em uma taxa de eventos clínicos e cerebrovasculares de 6,1% vs. 9,1% (risco relativo – RR: 0,787; intervalo de confiança de 95% – IC 95%: 0,361-1,715; $p = 0,74$) (tabela 3). A análise de Kaplan-Meier evidenciou similar probabilidade de eventos clínicos adversos cerebrovasculares aos 30 dias (93,9% vs. 90,9%, teste *log-rank*; $p = 0,50$) (fig. 2). Houve quatro casos de trombose subaguda de stent (dois em cada grupo), os quais se encontram caracterizados na tabela 4.

Discussão

Registros da prática clínica mostram que a transição entre fármacos inibidores do receptor P2Y₁₂ pode ocorrer em até um terço dos pacientes hospitalizados. Embora a mudança mais frequente seja de clopidogrel para ticagrelor ou prasugrel, preocupações quanto a risco ou ocorrência de sangramento, idade avançada, eventos cerebrovasculares prévios, necessidade de terapia anti-trombótica tripla e cobertura por políticas públicas ou suplementares de saúde fazem com que cerca de 5 a 10% dos pacientes inicialmente em uso dos novos antiplaquetários recebam alta com clopidogrel.^{7,8} Diferentes cenários de transição entre os inibidores do receptor P2Y₁₂ já foram reportados por estudos clínicos e farmacodinâmicos,¹³⁻¹⁵ porém são escassos os relatos sobre mudança de ticagrelor para clopidogrel.

Em nossa casuística, a razão predominante para a troca entre ticagrelor e clopidogrel foi a impossibilidade econômica da aquisição do fármaco após a alta hospitalar, uma vez que o sistema público de saúde local não reembolsa o tratamento com ticagrelor. A despeito

Tabela 2
Características angiográficas e do procedimento

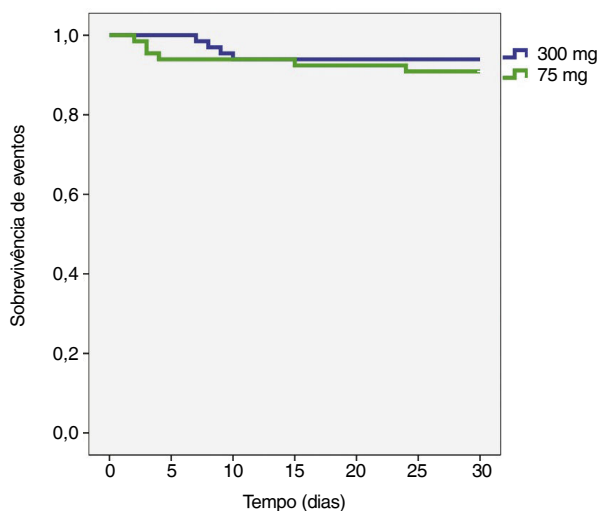
Variável	Geral (n = 132)	Grupo 300 mg (n = 66)	Grupo 75 mg (n = 66)	Valor de p
Vaso culpado, n (%)				0,39
Tronco de coronária esquerda	1 (0,8)	1 (1,5)	0 (0,0)	
Descendente anterior	68 (51,5)	37 (56,1)	31 (47,0)	
Coronária direita	42 (31,8)	19 (28,8)	23 (34,8)	
Circunflexa	21 (15,9)	9 (13,6)	12 (18,2)	
Implante de stent, n (%)	131 (99,2)	66 (100,0)	65 (98,5)	> 0,99
Stent não farmacológico, n (%)	129 (98,5)	65 (98,5)	64 (98,5)	> 0,99
Stent farmacológico, n (%)	2 (1,5)	1 (1,5)	1 (1,5)	> 0,99
Acesso radial, n (%)	127 (96,2)	64 (97,0)	63 (95,5)	> 0,99
Trombectomia aspirativa, n (%)	78 (59,1)	43 (65,2)	35 (53,0)	0,22
Inibidor da glicoproteína IIb/IIIa, n (%)	23 (17,4)	14 (21,2)	9 (13,6)	0,36
Fondaparinux, n (%)	128 (96,7)	64 (97,0)	64 (97,0)	> 0,99
Enoxaparina, n (%)	3 (2,3)	1 (1,5)	2 (3,0)	> 0,99
Heparina não fracionada, n (%)	1 (0,8)	1 (1,5)	0 (0,0)	> 0,99
Tempo de internação, dias	2,9 ± 1,2	3,2 ± 1,4	2,6 ± 0,8	0,003
Prescrição na alta, n (%)				
Aspirina	132 (100,0)	66 (100,0)	66 (100,0)	> 0,99
Betabloqueador	120 (90,9)	60 (90,9)	60 (90,9)	> 0,99
IECA/BRA	128 (96,7)	62 (93,9)	66 (100,0)	0,12
Estatina	131 (99,2)	66 (100,0)	65 (98,5)	> 0,99

IECA: inibidor da enzima conversora de angiotensina; BRA: bloqueador do receptor de angiotensina.

Tabela 3
Eventos cardíacos e cerebrovasculares adversos e sangramento aos 30 dias

Variável	Geral (n = 132)	Grupo 300 mg (n = 66)	Grupo 75 mg (n = 66)	Valor de p
Morte cardiovascular, n (%)	2 (1,5)	1 (1,5)	1 (1,5)	> 0,99
Infarto agudo do miocárdio, n (%)	8 (6,1)	4 (6,1)	4 (6,1)	> 0,99
Acidente vascular encefálico, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	NA
Trombose de stent, n (%)	4 (3,0)	2 (3,0)	2 (3,0)	> 0,99
Revascularização da lesão alvo, n (%)	4 (3,0)	2 (3,0)	2 (3,0)	> 0,99
Sangramento grave, n (%)	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (1,5)	> 0,99

NA: não aplicável.

**Figura 2.** Probabilidade de sobrevivência livre de eventos adversos cerebrovasculares aos 30 dias.

disto, optamos pela administração hospitalar do novo antiplaquetário para não privar os pacientes de eventuais benefícios proporcionados pelo rápido início de ação e pela potente inibição plaquetária alcançada com o ticagrelor. Esta premissa parte dos resultados observados no estudo randomizado PLATO (*PLATelet inhibition and patient Outcomes*), no qual o ticagrelor, comparado ao clopidogrel, promoveu uma redução de 40% no risco de trombose de stent entre a

quarta hora e 30 dias (RR: 0,60; IC 95%: 0,39-0,93).¹⁶ Mesmo quando o agente comparador foi o próprio ticagrelor, sua administração mais precoce, na fase pré-hospitalar, associou-se a uma redução nos casos de trombose definitiva de stent quando comparada à administração hospitalar, tanto nas primeiras 24 horas (0,0% vs. 0,8%; $p = 0,008$) quanto aos 30 dias (0,2% vs. 1,2%; $p = 0,02$), conforme demonstrado no estudo ATLANTIC.⁶

A realização de um estudo farmacodinâmico poderia ilustrar o comportamento da inibição da agregação plaquetária durante a transição do ticagrelor para o clopidogrel. Recentemente, foi demonstrado que, a despeito da recomendação formal proveniente do estudo PLATO acerca da administração de uma dose de ataque de 180 mg de ticagrelor, mesmo em pacientes pré-tratados com clopidogrel, não houve diferença na inibição plaquetária ao se omitir a dose de ataque, iniciando-se o tratamento com 90 mg.¹⁴ Diante da impossibilidade de avaliação farmacodinâmica, optamos pela condução do presente estudo exploratório, que sugere a segurança e a eficácia da transição do ticagrelor para o clopidogrel sem necessidade de dose de ataque do último. Observamos taxa similar de complicações isquêmicas que refletiriam inadequada antiagregação, como trombose de stent. Embora a taxa de trombose de 3% possa parecer elevada, trata-se de população representativa de mundo real, sendo 73% de pacientes com diagnóstico final de infarto agudo do miocárdio com supradesnívelamento do ST, portadores de variáveis preditoras desta complicação. Já a baixa taxa de complicações hemorrágicas poderia ser justificada pela adoção de estratégias para redução de sangramentos, como via de acesso radial, fondaparinux e baixa utilização de inibidores de glicoproteína IIb/IIIa.¹⁷

Tabela 4

Achados nos quatro pacientes com trombose de stent

Número	Idade	Sexo	Fatores de risco	Diagnóstico final	Vaso alvo	Dias após o procedimento	Tipo de stent	Grupo	Tratamento e desfecho
1	59	Feminino	Hipertensão, diabetes e dislipidemia	IAMCST	DA	8	SNF	Clopidogrel 300/75 mg	Choque cardiogênico; óbito após 30 dias
2	58	Masculino	Hipertensão, tabagismo	IAMCST	DA	9	SNF	Clopidogrel 300/75 mg	RLA com ICP com balão; alta para casa
3	77	Masculino	Hipertensão	SCASST	DA	4	SNF	Clopidogrel 75 mg	RLA com SNF; alta para casa
4	68	Feminino	Hipertensão, diabetes, infarto prévio	IAMCST	CD	3	SNF	Clopidogrel 75 mg	Morte súbita

IAMCST: infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento de ST; DA: artéria descendente anterior; SNF: stent não farmacológico; RLA: revascularização da lesão alvo; ICP: intervenção coronária percutânea; SCASST: síndrome coronariana aguda sem supradesnivelamento de ST; CD: coronária direita.

Limitações do estudo

A principal limitação deste estudo foi sua natureza exploratória e seu pequeno tamanho amostral. Porém, como a transição de ticagrelor para clopidogrel configura prática realizada em nosso centro há aproximadamente 2 anos, e na ausência de estudos robustos em andamento, buscamos obter uma resposta pragmática a uma situação rotineira. A randomização não obedeceu critérios de cálculo de amostragem, bem como de desfechos previstos. A não realização de estudo farmacodinâmico também é uma importante limitação, embora os desfechos clínicos sugiram resposta mais aplicável a nosso cotidiano. O curto tempo de seguimento, de 30 dias, pode ser uma crítica, mas reflete os efeitos da transição do ticagrelor para o clopidogrel, uma vez que, após 30 dias, a ação do clopidogrel atinge seu platô e já são de conhecimento científico os efeitos de sua prescrição em longo prazo. Não foi realizado o acompanhamento do grupo de pacientes que permaneceu em uso de ticagrelor, o que possibilitaria a comparação dos desfechos observados, representando esta outra limitação de nossa pesquisa.

Conclusões

Em pacientes com síndrome coronariana aguda submetidos à intervenção coronariana percutânea e tratados com ticagrelor na fase hospitalar, a transição para clopidogrel com a dose de 75 mg no momento da alta, omitindo-se uma dose de ataque, aparenta ser uma estratégia segura e eficaz. O resultado deve ser interpretado como gerador de hipótese, e estudos com maior poder estatístico são necessários para confirmar estes achados.

Fonte de financiamento

Não há.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Referências

- Nijjer SS, Davies JE, Francis DP. Quantitative comparison of clopidogrel 600 mg, prasugrel and ticagrelor, against clopidogrel 300 mg on major adverse

- cardiovascular events and bleeding in coronary stenting: Synthesis of CURRENT-OASIS-7, TRITON-TIMI-38 and PLATO. *Int J Cardiol.* 2012;158(2):181-5.
- Nikolic E, Janzon M, Hauch O, Wallentin L, Henriksson M; PLATO Health Economic Substudy Group. Cost-effectiveness of treating acute coronary syndrome patients with ticagrelor for 12 months: results from the PLATO study. *Eur Heart J.* 2013;34(3):220-8.
- Cowper PA, Pan W, Anstrom KJ, Kaul P, Wallentin L, Davidson-Ray L, et al. Economic analysis of ticagrelor therapy from a U.S. perspective. Results from the PLATO Study. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65(5):465-76.
- Jackevicius CA, Tu JV, Demers V, Melo M, Cox J, Rinfret S, et al. Cardiovascular outcomes after a change in prescription policy for clopidogrel. *N Engl J Med.* 2008;359(17):1802-10.
- Varenhorst C, Alström U, Braun OÖ, Storey RF, Mahaffey KW, Bertilsson M, et al. Causes of mortality with ticagrelor compared with clopidogrel in acute coronary syndromes. *Heart.* 2014;100(22):1762-9.
- Montalescot G, van't Hof AW, Lapostolle F, Silvain J, Lassen JF, Bolognese L, et al.; ATLANTIC Investigators. Prehospital ticagrelor in ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2014;371(11):1016-27.
- Bagai A, Wang Y, Wang TY, Curtis JP, Gurm HS, Shah B, et al. In-hospital switching between clopidogrel and prasugrel among patients with acute myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention. Insights into contemporary practice from the National Cardiovascular Data Registry. *Circ Cardiovasc Interv.* 2014;7(4):585-93.
- Alexopoulos D, Xanthopoulou I, Devereux S, Sitafidis G, Kanakakis I, Hamilos M, et al. In-hospital switching of oral P2Y12 inhibitor treatment in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention: prevalence, predictors and short-term outcome. *Am Heart J.* 2014;167(1):68-76.e2.
- Gurbel PA, Bliden KP, Butler K, Tantry US, Gesheff T, Wei C, et al. Randomized double-blind assessment of the onset and offset of the antiplatelet effects of ticagrelor versus clopidogrel in patients with stable coronary artery disease: the onset/offset study. *Circulation.* 2009;120(25):2577-85.
- Savcic M, Hauert J, Bachmann F, Wyld PJ, Geudelin B, Cariou R. Clopidogrel loading doses regimens: kinetic profile of pharmacodynamic response in healthy subjects. *Semin Thromb Hemost.* 1999;25 Suppl 2:15-9.
- Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, Gibson CM, Caixeta A, Eikelboom J, et al. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium. *Circulation.* 2011;123(23):2736-47.
- Authors/Task Force members., Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, Falk V, et al. 2014 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization: the Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J.* 2014;35(37):2541-619.
- Kerneis M, Silvain J, Abtan J, Cayla G, O'Connor SA, Barthélémy O, et al. Switching acute coronary syndrome patients from prasugrel to clopidogrel. *J Am Coll Cardiol Intv.* 2013;6(2):158-65.
- Caiazza G, De Rosa S, Torella D, Spaccarotella C, Mongiardo A, Giampà S, et al. Administration of a loading dose has no additive effect on platelet aggregation during the switch from ongoing clopidogrel treatment to ticagrelor in patients with acute coronary syndrome. *Circ Cardiovasc Interv.* 2014;7(1):104-12.
- Angiolillo DJ, Curzen N, Gurbel P, Vaitkus P, Lipkin F, Li W, et al. Pharmacodynamic evaluation of switching from ticagrelor to prasugrel in patients with stable coronary artery disease. Results of the SWAP-2 Study (Switching Anti Platelet-2). *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(15):1500-9.
- Steg PG, Harrington RA, Emanuelsson H, Katus HA, Mahaffey KW, Meier B, et al.; PLATO Study Group. Stent thrombosis with ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. An analysis from the prospective, randomized PLATO trial. *Circulation.* 2013;128(10):1055-1065.
- Dauerman HL, Rao SV, Resnic FS, Applegate RJ. Bleeding avoidance strategies: consensus and controversy. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58(1):1-10.