

# Parecer Técnico Científico

## Ticagrelor em Síndrome Coronariana Aguda

### Introdução

Ticagrelor faz parte da classe química denominada ciclopentiltriazolopirimidina, antagonista seletivo de ação direta e de ligação reversível ao receptor P2Y<sub>12</sub> que impede a agregação e ativação plaquetária, reduzindo eventos cardiovasculares como morte, infarto e AVC. Tem metabolização hepática, e não é necessário ajuste para pacientes com insuficiência renal. Possui interação com cetoconazol, digoxina e rifampicina.

Na síndrome coronariana aguda (SCA), encontra-se bem estabelecido o emprego de dupla antiagregação plaquetária com ácido acetil salicílico e um inibidor do receptor P2Y<sub>12</sub>, sobretudo no primeiro ano que segue o evento cardiovascular. Nesse cenário, emerge como alternativa terapêutica o medicamento Ticagrelor (Brilique; AstraZeneca), um antagonista oral do receptor P2Y<sub>12</sub> de adenosina difosfato, promovendo de forma reversível e concentração-dependente a inibição da agregação plaquetária (IAP) e da trombogênese.

A dose preconizada de início da terapia é de 180mg, apresentando rápido efeito, evidenciado por uma IAP de 41% em trinta minutos de administração do medicamento, com um efeito IAP máximo de 89% após duas a quatro horas da dose inicial. Recomenda-se a manutenção com dose de 90mg duas vezes ao dia por um período de doze meses a partir do evento agudo, exceto diante de indicações clínicas de descontinuação da terapia.

A absorção do medicamento é rápida, apresentando uma mediana de tempo máximo de 1.5 horas. A formação de seu principal metabólito circulante, e também ativo, ocorre com uma mediana de tempo máximo de 2.5 horas. A biodisponibilidade média absoluta de Ticagrelor é de aproximadamente 36% (25.4% a 64%). Não há relato de interação significativa clinicamente com a administração de dieta. O medicamento e seu metabólito ativo são transportados, predominantemente, através de proteínas plasmáticas. Sua metabolização ocorre, em especial, pela enzima CYP3A. Sua excreção também ocorre principalmente através do fígado, sendo eliminado através da secreção biliar com um tempo de meia vida média de 6.9 horas (4.5-12.8 horas) para o ticagrelor e de 8.6 horas (6.5-12.8 horas) para o metabólito ativo.

Ticagrelor apresenta contraindicação naqueles com hipersensibilidade ao medicamento, sangramento patológico ativo, com antecedente de hemorragia intracraniana, ou insuficiência hepática grave. Deve ser administrado com cautela diante de uso concomitante de medicamentos que possam aumentar o risco de sangramento, anticoagulantes orais ou fibrinolíticos dentro de 24 horas da dose de ticagrelor. Não houve reversão do efeito antiplaquetário através da transfusão de plaquetas, mas terapia antifibrinolítica ou fator VIIa recombinante podem auxiliar na hemostasia, sendo o uso de ticagrelor retomado após a causa de sangramento ser identificada e controlada. Recomenda-se que os pacientes que forem submetidos a procedimento cirúrgico eletivo suspendam o uso de ticagrelor cinco dias antes da cirurgia. Devido à limitação de dados clínicos do seu emprego em pacientes portadores de bradiaritmias, recomenda-se precaução nesses casos.

# Evidências

## Efetividade

O estudo Pegasus não foi incluído pois compara Ticagrelor como placebo<sup>1</sup>. Apesar de existirem vários estudos (159) sobre ticagrelor só há um ensaio clínico randomizado, conhecido pelo acrônimo PLATO<sup>1</sup> envolvendo desfechos clínicos relevantes e tendo como comparador o clopidogrel. Todas as agências de avaliação de tecnologia em saúde utilizaram este estudo como base de sua avaliação. A preferência pelos ensaios clínicos randomizados é justificada por serem a melhor evidência para estimar o efeito relativo entre as tecnologias avaliada e o comparador.

O estudo PLATO é um ensaio clínico duplo-cego com duplo-placebo que compara ticagrelor com clopidogrel em pacientes com SCA - com ou sem supra de ST - com até 24 horas de início. A análise da qualidade do estudo será apresentada utilizando a ferramenta de risco de viés da Cochrane.

Uma importante observação do estudo é a questão do uso de clopidogrel anterior à participação do ensaio, de fato 46% de ambos os grupos o utilizaram por um período de tempo ignorado. Isto pode ser responsável por uma alteração do efeito grupo do ticagrelor.

Clopidogrel administered in hospital before randomization — no. (%)	4293 (46.0)	4282 (46.1)	0.91
Clopidogrel dose given (as study drug or not) within 24 hours before or after randomization — no. (%)			0.65
No loading dose, or missing information	4937 (52.9)	94 (1.0)	
300–375 mg	1921 (20.6)	5528 (59.5)	
600–675 mg	1282 (13.7)	1822 (19.6)	
Other dose	697 (7.5)	1339 (14.4)	
Same dose as that given before index event§	496 (5.3)	508 (5.5)	

Se considerarmos o desfecho mortalidade geral o ticagrelor apresentou uma melhor performance que o clopidogrel (4.5 vs 5.9 HR=0.78 (0.69–0.89)  $p < 0.001$ ), existe também uma redução da ocorrência de IAM, porém há um aumento de AVE. Desta forma existe um benefício em utilizar ticagrelor em relação ao clopidogrel em pacientes com SCA iniciadas até 24 horas antes da internação que pode ser representada pelo NNT de 72, vale lembrar que há necessidade de manter o tratamento por 1 ano.

Em relação aos desfechos de segurança do estudo, não há documentado um aumento de sangramento clinicamente relevante<sup>2</sup>, porém é necessário refletir sobre alguns desfechos. O primeiro é a questão da bradicardia, mesmo sendo igual em ambos os grupos devemos ter em mente que neste estudo foram excluídos os pacientes com alto risco da mesma, o que implica em uma restrição ao uso e um cuidado de farmacovigilância caso se resolva utilizar em nossa instituição. Segundo é a presença de dispneia (13.8% vs 7.8% HR= 1.84 (1.68–2.02)  $p < 0.001$ ), que pode ser tão grave a ponto de suspender o tratamento (0.9% vs 0.1% HR= 6.12 (3.41–11.01)  $p < 0.001$ ). Este efeito parece ser próprio desta classe de remédios e ainda existem dúvidas sobre a causa deste<sup>3</sup>. Apesar da interrupção da terapia ser rara (NND=125) a presença de do efeito adverso não é (NND=17), isto se torna mais grave se pensarmos que a cada 2 pacientes beneficiados, 1 paciente irá para o tratamento com ticagrelor.

1. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. The New England journal of medicine. 2015;372(19):1791-800.

2. Ticagrelor versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes, N Engl J Med 2009; 361:1045-57

<sup>2</sup> Existe um aumento de hemorragia intracranial mas é muito pequeno.

<sup>3</sup> Why does ticagrelor induce dyspnea? Thromb Haemost. 2012 Dec;108(6):1031-6. doi: 10.1160/TH12-08-0547.

## Custo

Para cálculo dos custos associados ao tratamento foi realizada uma consulta ao sistema comprasNET observando a última aquisição feita pelo INC. Desta forma, o ticagrelor tem um custo por comprimido de R\$ 2,95 (pregão 00053/2015) e o clopidogrel com custo de R\$ 0,62 (pregão 00044/2016). O custo anual coma a dose de ataque do tratamento foi de R\$ 2.160,88 e R\$ 228,94 para ticagrelor e clopidogrel respectivamente.

Baseado nas informações do banco público do SIH com o valor médio da AIH para IAM e AVC são respectivamente R\$ 3.610,85 e R\$ 1.293,29, porém estes não serão colocados no modelos por estarmos na perspectiva do hospital e não do SUS.

O cálculo da razão de custo-efetividade incremental resulta em R\$ 139.099,68 por vida salva, muito superior ao valor de 1 PIB per capita (R\$ 28.876,00<sup>4</sup>), isto significa que o ticagrelor pode ser mais efetivo que o clopidogrel porém não é custo-efetivo em relação ao mesmo. Para ser custo-efetivo o valor do comprimido de Ticagrelor deveria custar R\$ 0,86.

A análise de sensibilidade, com 100.000 simulações, mostrou um variação do ICER de R\$ 77.270,00 até R\$ 1.934.000,00

Bernardo Tura e Marisa Santos

---

<sup>4</sup> <http://brasilensintese.ibge.gov.br/contas-nacionais/pib-per-capita> acessado em 07/06/2016 as 08:42