

Verificação *in vitro* da ação dos antiagregantes plaquetários ticagrelor, bissulfato de clopidogrel e cloridrato de prasugrel como agente antibacteriano frente ao *Staphylococcus aureus*

In vitro verification of the action of the antiplatelet agents ticagrelor, clopidogrel bisulfate and prasugrel hydrochloride as an antibacterial agent against *Staphylococcus aureus*

Ana Carolina Amaral Coutinho¹

Luiz Francisley de Paiva²

Emerentina Maria Machado Fonseca³

Matheus Henrique Fernandes³

Sérgio Rodrigo Beraldo⁴

Resumo

Objetivo: Verificar *in vitro* a atividade antibacteriana de antiagregantes plaquetários contra cepas padrão de *Staphylococcus aureus*. **Métodos:** Foram utilizados três medicamentos similares, pertencentes à classe de antiagregantes plaquetários: Ticagrelor, Bissulfato de Clopidogrel e Cloridrato de Prasugrel. Os microrganismos utilizados foram *S. aureus* ATCC 6538 e *S. aureus* ATCC 25923. Para a verificação do efeito antimicrobiano dos medicamentos, foram utilizados dois métodos: Método de disco-difusão, no qual foi testado 50µL do fármaco diluído, correspondendo a 4,5mg para Ticagrelor; 3,75mg para Bissulfato de Clopidogrel; 0,5mg de Cloridrato de Prasugrel; e pelo método de macrodiluição em caldo, realizada com o objetivo de verificar a concentração inibitória mínima, no qual foram utilizados 10 tubos com diferentes concentrações de cada fármaco. Os tubos foram incubados por 24 horas a 37°C. Após esse período, foi retirada uma alíquota de 10µL da cultura de cada tubo, sendo em seguida plaqueados em meio Ágar Mueller-Hinton. As placas foram incubadas sob as condições anteriormente citadas e, após 24 horas, foi verificada a concentração bactericida mínima. **Resultados:** Pelo método de disco-difusão não foram observados halos de inibição em nenhuma amostra testada. Pelo método de macrodiluição, os fármacos Ticagrelor e Cloridrato de Prasugrel não demonstraram atividade antibacteriana, entretanto, o Bissulfato de Clopidogrel apresentou ação antibacteriana a partir da concentração 9,37mg/mL. **Conclusão:** Foi verificada uma ação antibacteriana frente ao *Staphylococcus aureus* pelo antiagregante plaquetário Bissulfato de Clopidogrel.

Palavras-chave

Endocardite; Antibacterianos; Inibidores da Agregação de Plaquetas.

INTRODUÇÃO

Staphylococcus aureus é a uma bactéria comum que acomete seres humanos. Sua versatilidade aliada ao seu potencial patogênico faz com que esta espécie se torne uma das principais bactérias responsáveis por infecções sistêmicas nos seres humanos.^(1,2)

O potencial patogênico da *Staphylococcus aureus* é determinado por um conjunto de componentes e produtos

próprios de seu metabolismo que, atuando sozinhos ou em conjunto, são capazes de promover uma infecção no indivíduo. Dessa forma, as características da infecção desenvolvida pelo microrganismo dependerá da interação dos componentes do patógeno com os mecanismos de defesa do hospedeiro.⁽³⁻⁵⁾

O perfil oportunista desse patógeno permite o desenvolvimento de infecções em vários locais do organismo, apresentando distintas manifestações clínicas.

¹ Acadêmico. Farmácia. Universidade do Vale do Sapucaí - Univás. Pouso Alegre - MG, Brasil.

² Mestre. Professor. Biólogo especialista em Análises Clínicas. Universidade do Vale do Sapucaí - Univás. Pouso Alegre - MG, Brasil.

³ Acadêmico. Medicina. Universidade do Vale do Sapucaí - Univás. Pouso Alegre - MG, Brasil.

⁴ Doutorando. Professor. Médico especialista em Cardiologia. Universidade do Vale do Sapucaí - Univás. Pouso Alegre - MG, Brasil.

Recebido em 26/06/2021

Aprovado em 02/03/2022

DOI: 10.21877/2448-3877.202202160

As manifestações clínicas podem ser apresentadas por indivíduos saudáveis e imunologicamente competentes convivendo em sociedade, mas principalmente por aqueles que se encontram em ambientes hospitalares.⁽⁶⁾ Uma das complicações mais consideráveis decorrentes da colonização do *S. aureus* é a endocardite infecciosa, que apresenta como manifestações clínicas vegetações valvulares, abscessos, miopericardite, dentre outras.⁽⁷⁾

A endocardite infecciosa consiste em uma doença que atinge o tecido cardíaco, especificamente a superfície endocardial do coração, envolvendo principalmente as válvulas cardíacas, seja nativa ou protética.⁽⁷⁾ Segundo Fowler e colaboradores⁽⁸⁾, *S. aureus* é a principal causa das endocardites infecciosas no mundo, correspondendo a aproximadamente 31% dos casos já relatados.

O endotélio cardíaco é altamente resistente às infecções.⁽⁹⁾ Havendo bacteremia, entretanto, a célula endotelial torna-se alvo de lesões, o que contribui para a evolução da doença. A presença de rupturas ou lesões nas células endoteliais do tecido cardíaco, incluindo válvulas cardíacas, favorece a adesão de microrganismos circulantes a essas superfícies danificadas. As plaquetas são as células responsáveis por promover a ligação do patógeno às células endoteliais danificadas, uma vez que estas proveem ao microrganismo a superfície adesiva necessária.⁽¹⁰⁾

A efetividade do *S. aureus* encontra-se intimamente ligada a sua capacidade em promover agregação plaquetária, desempenhando um importante papel na patogênese da endocardite infecciosa, uma vez que é capaz de interagir fortemente com os componentes do hospedeiro, aderindo ao endotélio cardiovascular danificado, plaquetas e proteínas plasmáticas, como fibrinogênio e fibronectina.⁽¹⁰⁾

Os principais métodos empregados no tratamento da endocardite infecciosa incluem antibióticos e procedimentos cirúrgicos. Entretanto, distúrbios embolíticos associados à endocardite infecciosa ainda apresentam alto índice de mortalidade. Estudos *in vitro* recentes, associados a estudos experimentais e estudos clínicos, comprovam a eficácia do uso de antiagregantes plaquetários no tratamento dos eventos decorrentes da endocardite infecciosa, sendo seu uso proposto também como uma possível prevenção para a doença.⁽¹¹⁾

Trombos podem ser definidos como coágulos formados a partir de uma lesão vascular, ou ainda a partir da ativação do processo de coagulação e de distúrbios da corrente sanguínea. Especificamente no cenário de uma endocardite infecciosa, as vegetações formadas ou “trombos” são decorrentes da interação entre as plaquetas e os microrganismos circulantes na corrente sanguínea.⁽¹²⁾

Antiagregantes plaquetários são agentes capazes de inibir a formação de trombos que são induzidos pelo acúmulo de plaquetas. Dessa forma, eles atuam inibindo a formação desses coágulos por meio de mecanismos de

inibição das funções plaquetárias, como adesividade e agregação, e liberação ou secreção de substâncias, através de diferentes vias.⁽¹³⁾ Ticagrelor, Bissulfato de Clopidogrel e Cloridrato de Prasugrel são princípios ativos comumente empregados para a prevenção de eventos cardiovasculares caracterizados por trombose, e atuam inibindo os receptores de adenosina difosfato (ADP) presentes na superfície das plaquetas.⁽¹⁴⁾ Estudos recentes indicam que o agente anticoagulante plaquetário Ticagrelor em dosagens convencionais como antiplaquetário pode exercer atividade antimicrobiana, adicionalmente, a sua principal função preventiva, assim como também já foi associado à melhora da função pulmonar em pacientes hospitalizados por pneumonia.⁽¹⁵⁾

Contudo, este estudo tem como objetivo verificar *in vitro* a atividade antibacteriana de Ticagrelor e outros antiagregantes plaquetários, como Bissulfato de Clopidogrel e Cloridrato de Prasugrel contra cepas padrão de *Staphylococcus aureus*.

MATERIAL E MÉTODOS

Microrganismos utilizados e padronização dos inóculos

Foram utilizadas cepas referências de *Staphylococcus aureus* ATCC 6538 e *S. aureus* ATCC 25923. As cepas foram reativadas em Ágar Mueller-Hinton, incubados a 37°C durante 24 horas. Em seguida um pequeno fragmento das colônias foi colocado em uma solução salina de 0,85%. A suspensão resultante foi homogeneizada em agitador tipo Vórtex durante um minuto. A turbidez foi ajustada ao tubo 0,5 da escala de McFarland com auxílio de um espectrofotômetro (CELM E-225 D) com absorvância de 625nm. Este procedimento foi realizado de forma a fornecer uma suspensão padrão de bactérias contendo 1×10^8 a 2×10^8 UFC/mL.^(16,17)

Preparo da solução farmacológica

Para este estudo, foram utilizados três antiagregantes plaquetários de diferentes marcas provenientes de indústrias farmacêuticas distintas com princípios ativos diferentes e de concentrações não equivalentes, sendo eles: Ticagrelor 90mg, Bissulfato de Clopidogrel 75mg e Cloridrato de prasugrel 10mg.

Inicialmente, os comprimidos de cada fármaco foram delicadamente esmagados ainda em suas embalagens individuais com o auxílio de grau e pistilo de forma que não houvesse rompimento da embalagem. Em seguida, o conteúdo de cada comprimido foi assepticamente transferido para tubos de ensaio com tampa contendo 1mL de água destilada estéril. Os tubos foram agitados em agitador tipo Vórtex até que o material fosse totalmente dissolvido. A esta solução foi dado o nome de solução estoque.

Avaliação da atividade antibacteriana por disco-difusão

A verificação da atividade antibacteriana dos fármacos foi realizada pela técnica de disco-difusão de acordo com a metodologia de Kirby-Bauer seguindo o documento M02⁽¹⁷⁾ com modificações. O meio de cultura utilizado foi o Ágar Mueller-Hinton (HIMEDIA). Cada placa de Petri de 90mm de diâmetro continha 25mL do meio de cultura, deixando-as com uma profundidade padronizada de 4mm igualmente em todas as placas.

Com auxílio de um *swab* estéril embebido na suspensão bacteriana padronizada, o inóculo foi espalhado sobre toda a superfície do meio. As placas ficaram 5 minutos entreabertas dentro de um fluxo laminar para a secagem e, após esse período, foi colocado no centro de cada placa um disco de papel de filtro Whatman nº 1 estéril de 6mm de diâmetro. Em seguida, foi dispensado sobre cada disco um volume de 50µL da solução estoque (que corresponde a 4,5mg para Ticagrelor; 3,75mg para Bissulfato de Clopidogrel; 0,5 mg de Cloridrato de Prasugrel). As placas foram incubadas a 37°C por 24 horas e após esse período foi verificado se houve a formação do halo de inibição.

Determinação da concentração inibitória mínima - CIM

A concentração inibitória mínima dos fármacos foi determinada pela técnica de macrodiluição em tubos de acordo com a norma M07-A10⁽¹⁶⁾ com modificações. Inicialmente, a solução estoque dos fármacos foi diluída 1:1 (v/v) em água destilada estéril em 10 concentrações diferentes, de acordo com a Tabela 1. Em seguida, a suspensão padrão de *S. aureus* foi diluída em 1:100 em Caldo Mueller-Hinton (HIMEDIA) 2x concentrado. A CIM foi realizada transferindo 1mL da suspensão bacteriana diluída para os tubos contendo os fármacos. O volume final de cada tubo foi de

2mL, resultando em uma concentração final do inóculo de 5×10^5 UFC/mL de *S. aureus*. Para o controle negativo de crescimento, foi utilizado um tubo com as mesmas concentrações dos fármacos do tubo 1 (mais concentrado), porém sem o inóculo, e para o controle positivo de crescimento, foi utilizado um tubo com apenas 2mL do meio sem os fármacos, porém com o inóculo.

Os tubos foram incubados a 35°C por 24 horas. Após esse período, foram adicionados 200µL de Cloreto de Trifenil Tetrazólio (TTC) a 2% a cada tubo, corante que promove a coloração das colônias sem comprometer sua viabilidade, e os tubos foram reincubados por mais duas horas. Após esse período, os tubos que apresentam atividade antimicrobiana permanecem incolores, enquanto os tubos em que houve crescimento microbiano coram-se em vermelho. A CIM foi determinada como a menor concentração dos fármacos que não demonstra crescimento microbiano.

Determinação da concentração bactericida mínima - CBM

Antes da adição do indicador TTC, 10µL de cada tubo foram inoculados em meio Ágar Mueller-Hinton (HIMEDIA) e incubados a 35°C durante 24-48 horas. A concentração bactericida mínima é a concentração de um antimicrobiano que leva à morte de um microrganismo e será definida como a concentração do fármaco mais baixo capaz de matar a totalidade das unidades bacterianas.

RESULTADO

Neste estudo, as cepas de *S. aureus* testadas não demonstraram sensibilidade aos antiagregantes testados pelo método de disco-difusão evidenciado pela ausência de halos de inibição, entretanto as cepas foram suscetíveis ao Bissulfato de Clopidogrel pelo método de microdiluição em caldo, como demonstrado na Tabela 2.

Tabela 1 - Esquema de preparação de séries de diluições dos fármacos para uso em testes de sensibilidade por diluição em caldo.

Tubo	Ticagrelor	Bissulfato de Clopidogrel	Cloridrato de Prasugrel
1	90mg/mL	75mg/mL	10mg/mL
2	45mg/mL	37,5mg/mL	5mg/mL
3	22,5mg/mL	18,75mg/mL	2,5mg/mL
4	11,25mg/mL	9,37mg/mL	1,25mg/mL
5	5,62mg/mL	4,68mg/mL	0,62mg/mL
6	2,81mg/mL	2,34mg/mL	0,31mg/mL
7	1,40mg/mL	1,17mg/mL	0,15mg/mL
8	0,70mg/mL	0,58mg/mL	0,07mg/mL
9	0,35mg/mL	0,29mg/mL	0,03mg/mL
10	0,17mg/mL	0,14mg/mL	0,01mg/mL

Tabela 2 - Perfil de suscetibilidade de *S. aureus* frente aos antiagregantes plaquetários: Ticagrelor, Bissulfato de Clopidogrel e Cloridrato de Prasugrel.

Cepa	Ticagrelor	Bissulfato de Clopidogrel	Cloridrato de Prasugrel
Concentração inibitória mínima			
ATCC 6538	-	9,37mg/mL	-
ATCC 25923	-	9,37mg/mL	-
Concentração bactericida mínima			
ATCC 6538	-	9,37mg/mL	-
ATCC 25923	-	9,37mg/mL	-

DISCUSSÃO

Pelo método de disco-difusão não foram constatados halos de inibição de nenhum fármaco testado, mas foi observado em todas as placas o crescimento uniforme de *S. aureus*. Entretanto, pelo método de macrodiluição em caldo, observam-se resultados positivos para o Bissulfato de Clopidogrel. Tal resultado não surpreendeu, uma vez que o método de disco-difusão foi realizado com uma concentração de 3,75mg para o Bissulfato de Clopidogrel sendo 2,5 vezes menor que a CIM encontrada pelo método de macrodiluição.

Diversos métodos laboratoriais podem ser empregados para prever a suscetibilidade *in vitro* de bactérias aos agentes antimicrobianos. Muitos laboratórios de microbiologia clínica usam, de forma rotineira, o método de disco-difusão em ágar para testar patógenos comuns de crescimento rápido e certas bactérias fastidiosas.⁽¹⁷⁾ Contudo, existem outros métodos que fornecem resultados essencialmente equivalentes ou até mais precisos, como a microdiluição em caldo, entretanto demandam um tempo maior para liberação de resultados.

O teste de disco-difusão é um método reprodutivo, padronizado, de execução simples e baixo custo. Os diâmetros dos halos de inibição, quando presentes, são medidos em milímetros e os resultados são interpretados comparando-os com os valores de referência publicados anualmente no Clinical Laboratory Standard Institute (CLSI). Este método fornece um resultado qualitativo que na maioria das situações clínicas é suficiente para orientar a escolha terapêutica. Entretanto, quando utilizamos o método de disco-difusão para pesquisa de novos agentes antimicrobianos, naturais ou sintéticos, que ainda não têm parâmetros que o classifique em sensível, intermediários ou resistentes, resultados baseados apenas na presença ou ausência de um halo de inibição, sem consideração do tamanho do halo, podem ser úteis como uma espécie de triagem em que a presença do halo de inibição indica atividade antimicrobiana. Já a ausência do halo não necessariamente pode ser um resultado negativo, sendo necessária a realização de novos testes por outros métodos para a confirmação. Os métodos

de diluição em caldo são mais elaborados, demandam tempo e cuidados para a realização, entretanto são aceitáveis para medir quantitativamente a atividade *in vitro* de um agente antimicrobiano contra um determinado isolado bacteriano.

Com relação à atividade antimicrobiana dos agentes antiplaquetários, Li *et al.*,⁽¹⁸⁾ e Lancellotti *et al.*,⁽¹⁵⁾ relatam efeito antimicrobiano de Ticagrelor em cepas bacterianas Gram-positivas, entretanto neste estudo não foi demonstrado tal atividade. Vale ressaltar que neste estudo o medicamento foi avaliado *in vitro* na sua forma de comprimido, diferente do estudo de Lancellotti *et al.*,⁽¹⁵⁾ que utilizou o princípio ativo do fármaco e experimento com modelo animal.

Neste estudo foi verificado o efeito antimicrobiano de Clopidogrel e tal resultado condiz com os estudos de Swoboda *et al.*,⁽¹⁹⁾ em que os agentes antiplaquetário Tienopiridina, Ticlopidina e seu análogo, Clopidogrel, mostraram potencialização da ação de antibióticos beta-lactâmicos, revertendo o fenótipo de resistência à metilina do *Staphylococcus aureus* resistente à metilina (MRSA), *in vitro*. Esse efeito antimicrobiano observado para o Clopidogrel durante os experimentos pode estar associado a fatores de virulência do patógeno, os quais são determinantes na patogenicidade do microrganismo. Sabe-se que os fatores de virulência encontrados na maioria das espécies bacterianas não são fatores essenciais a sua sobrevivência no interior das células hospedeiras, entretanto são necessários para a promoção de uma infecção efetiva. Segundo Swoboda *et al.*,⁽¹⁹⁾ em se tratando da espécie *Staphylococcus aureus*, o ácido teicoico da parede (WTA) é uma das moléculas responsáveis pela patogenicidade exercida, estando esta localizada na parede celular bacteriana. A ausência de WTA dificulta a colonização do patógeno nos tecidos hospedeiros, além de apresentar uma diminuição significativa na capacidade de promover infecção em modelos animais. WTA são polissacarídeos aniônicos da superfície celular de bactérias Gram-positivas necessários para a colonização do hospedeiro e já foram sugeridos como alvos para novos antimicrobianos. Ao contrário do peptidoglicano, os polímeros de WTA não são essenciais para a viabilidade, no entanto os genes em muitas das vias biossintética são condicionalmente essenciais.⁽¹⁹⁾

A Ticlopidina e seu análogo Clopidogrel são pró-drogas Tienopiridinas que inibem a agregação plaquetária mediada pela adenosina-5'-difosfato (ADP). De acordo com Farha *et al.*,⁽²⁰⁾ essas Tienopiridinas também inibem a ação do TarO, a primeira enzima na síntese do WTA. Nos estudos de Swoboda *et al.*,⁽¹⁹⁾ a Ticlopidina foi antagônica aos bloqueios genéticos da síntese de WTA de ação tardia e, de forma semelhante, antagonizou a inibição pelo Targocil, um inibidor da enzima de ação tardia TarG. *In vitro*, a Ticlopidina também inibiu a função do TarO recombinante. Os autores ainda demonstram que evitar a conclusão da biossíntese de WTA, uma vez que tenha sido iniciada, desencadeia a parada do crescimento microbiano.

Bissulfato de Clopidogrel é um fármaco pertencente à classe de medicamentos dos antiagregantes plaquetários que apresenta mecanismo de ação semelhante ao da Ticlopidina.⁽¹⁴⁾ Estudos realizados por Nicolau *et al.*⁽²¹⁾ demonstraram, em modelos animais, o potencial desta classe de medicamentos no tratamento da endocardite infecciosa, como uma terapia antiplaquetária adjuvante. Os experimentos obtiveram resultados positivos quando utilizados como terapia única e resultados ainda melhores quando combinados a outras terapias antimicrobianas, proporcionando uma redução no tamanho de vegetações presentes nas válvulas aórticas e, com isso, uma maior exposição bacteriana aos antibióticos administrados em paralelo. Em contrapartida, Li *et al.*⁽¹⁸⁾ acreditam que o uso de inibidores orais P2Y12 é uma das causas responsáveis pelo aumento no risco de infecções bacterianas em pacientes que fazem uso desses medicamentos. Ticagrelor e Clopidogrel são fármacos pertencentes a essa classe de inibidores plaquetários, sendo empregados com o intuito de prevenir eventos cardiovasculares decorrentes da agregação plaquetária. Para Lancellotti *et al.*,⁽¹⁵⁾ o risco de infecção estaria associado aos seus mecanismos farmacodinâmicos, que envolvem a redução na liberação de plaquetas pró-inflamatórias nos grânulos alfa e a formação de agregados pró-inflamatórios de leucócitos plaquetários. Entretanto, Ticagrelor, mas não o Clopidogrel, foi sugerido por ter efeitos protetores contra infecções. O ensaio de Inibição de Plaquetas e Resultados do Paciente (PLATO) mostrou que os pacientes tratados com Ticagrelor tinham menor risco de pneumonia, morte por pneumonia e sepse do que o Clopidogrel.^(22,23)

CONCLUSÃO

Foi verificada *in vitro* uma ação antibacteriana frente ao *Staphylococcus aureus* utilizando o comprimido do antiagregante plaquetário Bissulfato de Clopidogrel. O resultado deste estudo não encoraja a prescrição de Clopidogrel como antimicrobiano em casos de bacteremia por *S. aureus*, mas sem a continuação do estudo por outros métodos analíticos e de associações farmacológicas.

Abstract

Objective: Check *in vitro* the antibacterial activity of antiplatelet agents against standard strains of *Staphylococcus aureus*. **Methods:** Three similar drugs were used, belonging to the class of antiplatelet agents: Ticagrelor, Clopidogrel bisulfate and Prasugrel hydrochloride. The microorganisms used were *S. aureus* ATCC 6538 and *S. aureus* ATCC 25923. To check the antimicrobial effect of drugs, two methods were used: Disc-diffusion method, in which 50 μ L of the diluted drug was tested, corresponding to 4.5 mg for Ticagrelor; 3.75 mg for Clopidogrel Bisulfate; 0.5 mg of Prasugrel hydrochloride; and by the broth macrodilution method, performed with the objective of verifying the minimum inhibitory concentration in which 10 tubes with different concentrations of each drug were used. The tubes were incubated for 24 hours at 37°C. After this period, a 10 μ L aliquot of the culture was removed from each tube and then sown in Agar Muller-Hinton medium. The plates were incubated under the conditions mentioned above and after 24 hours, the minimum bactericidal concentration was verified. **Results:** By the disk-diffusion method, no inhibition halos were observed in any tested sample. By the macrodilution method, the drugs Ticagrelor and prasugrel hydrochloride did not demonstrate antibacterial activity, however, Clopidogrel Bisulfate showed antibacterial action from the concentration 9.37 mg / mL. **Conclusion:** An antibacterial action against *Staphylococcus aureus* was verified by the antiplatelet agent Clopidogrel bisulfate.

Keywords

Endocarditis; Anti-Bacterial Agents; Platelet Aggregation Inhibitors.

REFERÊNCIAS

- Pollitt E, West SA, Cruz SA, Burton-Chellew MN, Diggle SP. Cooperation, quorum sensing, and evolution of virulence in *Staphylococcus aureus*. *Infect Immun*. 2014 Mar;82(3):1045-51. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3957977/pdf/zii1045.pdf>
- Pollitt E, Szkuta PT, Burns N, Foster SJ. *Staphylococcus aureus* infection dynamics. *PLoS Pathogens*. 2018 Jun;13(6):e1006122. Disponível em: <https://journals.plos.org/plospathogens/article?id=10.1371/journal.ppat.1007112>
- Lowy FD. *Staphylococcus aureus* infections. *The New England Journal of Medicine*. 1998 ago;339(8):520-532. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJM199808203390806?articleTools=true>
- Foster T. *Staphylococcus*. In: Baron S, editor. *Medical Microbiology*. 4th ed. Galveston (TX): University of Texas Medical Branch at Galveston; 1996. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK8448/>
- Foster TJ. Immune Evasion By *Staphylococci*. *Nature Reviews Microbiology*. 2005 dez; 03(12):948-958. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nrmicro1289#citeas>
- Chang FY. *Staphylococcus aureus* bacteremia and endocarditis. *J Microbiol Immunol Infect*, 2000 Jun; 33(2):63-68.
- Hubers SA, DeSimone DC, Gersh BJ, Anavekar NS. Infective Endocarditis: A Contemporary Review. *Mayo Clinic*. 2020 May;95(5):982-997. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S002561961931081X?via%3DIuhub>
- Fowler Jr VG, Miro JM, Hoen B, Cabell CH, Abrutyn E, Rubinstein E, Corey GR, *et al.* *Staphylococcus aureus* Endocarditis: A Consequence of Medical Progress. *JAMA*, 2005 Jun; 293(24):3012-3022. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/201122>
- Liesenborghs L, Meyers S, Lox M, Criel M, Claes J, Peetermans M, *et al.* *Staphylococcus aureus* endocarditis: distinct mechanisms of bacterial adhesion to damaged and inflamed heart valves. *European Heart Journal*, 2019 Oct;40(39):3248-3259. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7963134/pdf/ehz175.pdf>

10. Bayer AS, Sullam PM, Ramos M, Li C, Cheung AL, Yeaman MR. *Staphylococcus aureus* Induces Platelet Aggregation via a Fibrinogen-Dependent Mechanism Which Is Independent of Principal Platelet Glycoprotein IIb/IIIa Fibrinogen-Binding Domains. *Infection And Immunity*, 1995 sep; 63(9):3634-3641. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC173504/pdf/633634.pdf>
11. Hannachi N, Habib G, Camoin-Jau L. Aspirin Effect on *Staphylococcus aureus* - Platelet Interactions During Infectious Endocarditis. *Frontiers in Medicine*, 2019 out; 6:217. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2019.00217/full>
12. Hoerr V, Franz M, Pletz MW, Diab M, Niemann S, Faber C, et al. *S. aureus* endocarditis: Clinical aspects and experimental approaches. *International Journal of Medical Microbiology*, 2018 ago; 308(6):640-652. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S143842211730396X?via%3Dihub>
13. Grassi EA, Araújo, MC. Antiagregantes Plaquetários: Ampliando Conhecimento. *Disc. Scientia. Série: Ciências da Saúde*, Santa Maria, 2012; 13(1):131-143. Disponível em: <https://periodicos.ufn.br/index.php/disciplinarumS/article/view/997/941>
14. Silva MVF, Dusse LMS, Vieira LM, Carvalho MG. Antiagregantes Plaquetários na Prevenção Primária e Secundária de Eventos Aterotrombóticos. *Arq Bras Cardiol*. 2013 jun; 100(6):78-84. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abc/a/RnBqnK96YQyJr9GnHwmMrpw/?lang=pt&format=pdf>
15. Lancellotti P, Musumeci L, Jacques N, Servais L, Goffin E, Piroette B, Oury C. Antibacterial Activity of Ticagrelor in Conventional Antiplatelet Dosages Against Antibiotic-Resistant Gram-Positive Bacteria. *JAMA Cardiology*, 2019 jun; 4(6):596-599. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jamacardiology/fullarticle/2732487>
16. Clinical and Laboratory Standards Institute. Document M07-A10. Methods for Dilution antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically; Approved Standard. 10th edition. Wayne, Pennsylvania: CLSI; 2015.
17. Clinical and Laboratory Standards Institute. Document M02. Performance Standards for Antimicrobial Disk susceptibility Test. 13th edition. Wayne, Pennsylvania: CLSI; 2018.
18. Li HL, Feng Q, Tsoi MF, Yue FEI, Cheung BMY. Risk of infections in patients treated with ticagrelor versus clopidogrel: a systematic review and meta-analysis. *European Heart Journal Cardiovascular Pharmacotherapy*. 2021 may;7(3):171-179. Disponível em: <https://academic.oup.com/ehjcvp/article-abstract/7/3/171/5860832?redirectedFrom=fulltext>
19. Swoboda JG, Meredith TC, Campbell J, Brown S, Suzuki T, Bollenbach T, et al. Discovery of a Small Molecule that Blocks Wall Teichoic Acid Biosynthesis in *Staphylococcus aureus*. *ACS Chemical Biology*, 2009 out; 4(10):875-883. Disponível em: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2787957/#:~:text=We%20have%20identified%20a%20small,aureus%20\(MRSA\)%20isolates](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2787957/#:~:text=We%20have%20identified%20a%20small,aureus%20(MRSA)%20isolates).
20. Farha MA, Koteva K, Gale RT, Sewell EW, Wright GD, Brown ED. Designing analogs of ticlopidine, a wall teichoic acid inhibitor, to avoid formation of its oxidative metabolites. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2014 feb; 24(3):905-910. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0960894X13014534?via%3Dihub>
21. Nicolau DP, Tessier PR, Nightingale CH, Quintiliani R. Influence of adjunctive ticlopidine on the treatment of experimental *Staphylococcus aureus* endocarditis. *Int J Antimicrob Agents*, 1998 fev; 9(4):227-229. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0924857997000563?via%3Dihub>
22. Storey RF, James SK, Siegbahn A, Varenhorst C, Held C, Ycas J, et al. Lower mortality following pulmonary adverse events and sepsis with ticagrelor compared to clopidogrel in the PLATO study. *Platelets*. 2014 nov; 25(7):517-525. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4220996/>
23. Varenhorst C, Alstrom U, Braun OO, Storey RF, Mahaffey KW, Bertilsson M, et al. Causes of mortality with ticagrelor compared with clopidogrel in acute coronary syndromes. *Heart* 2014 nov; 100(22):1762-1769. Disponível em: <https://heart.bmj.com/content/100/22/1762.long>

Correspondência

Prof. Luiz Francisley de Paiva

Laboratório de Pesquisa Unidade Central

Av. Alfredo Custódio de Paula N°320

Pouso Alegre - MG CEP: 37.553-068

E-mail: francisleybiologo@yahoo.com.br