

# Terapia anticoagulante no tratamento das síndromes coronárias agudas: revisão

## *Anticoagulant therapy for treating acute coronary syndromes: A review*

Bruno Ramos Nascimento<sup>1,2,3,4</sup>, Eduardo Kei Marquesini Washizu<sup>3,5,6</sup>, Luisa Campos Caldeira Brant<sup>1</sup>, Marcos Roberto de Sousa<sup>1,7</sup>

### RESUMO

As síndromes coronarianas são responsáveis por elevado número de hospitalizações, associadas a importante morbimortalidade nos dias atuais. O tratamento de suas formas de apresentação tem sido objeto de grande interesse nas últimas décadas e, conhecida a estreita relação de sua fisiopatologia com ativação das vias da cascata de coagulação – que em última instância resulta na formação do trombo coronariano –, drogas com ação anticoagulante vêm sendo amplamente testadas em associação com a terapia antiagregante plaquetária. Algumas classes de drogas trouxeram, ao longo dos anos, benefício indubitável em relação à melhora do desfecho clínico dos pacientes e outras ainda necessitam de evidências adicionais para a implementação na prática clínica. Apesar do benefício clínico na redução de eventos adversos, é certo que o preço cobrado por essas associações tem sido o aumento significativo do risco de eventos hemorrágicos. Atualmente, as classes de anticoagulantes com benefício clínico mais amplamente aceito pela literatura nas síndromes coronarianas agudas são as heparinas não fracionadas e de baixo peso molecular e, mais recentemente, a inibição específica do fator Xa com o fondaparinux, além dos inibidores diretos da trombina – alguns ainda em fase inicial de investigação. O objetivo desta revisão é discorrer sobre as recomendações de utilização das terapias anticoagulantes nas síndromes coronárias agudas, à luz dos achados dos estudos mais relevantes sobre cada uma delas e dos consensos sobre a abordagem das mesmas.

**Palavras-chave:** Síndrome Coronariana Aguda; Síndrome Coronariana Aguda/tratamento; Anticoagulantes; Anticoagulantes/efeitos adversos.

### ABSTRACT

*Coronary syndromes account for a high number of hospital admissions and have been associated with significant rates of morbimortality. Treatment of the outward signs of the disease has been object of great interest over the last decades. Given the great association of the disease physiopathology with the activation of the coagulation cascade pathways – which eventually results in the formation of coronary thrombus –, anticoagulant drugs have been widely tested in association with platelet anti-aggregation therapy. Some of such drugs have undoubtedly contributed to the clinical outcome of patients and some other still need further testing before implementation in the medical practice. Despite the clinical benefit of reducing adverse events, the use of such drugs has significantly increased the risk of bleeding events. According to the literature on acute coronary syndromes, the classes of anticoagulants with widely accepted clinical benefits are unfractionated and low molecular weight heparins and, more recently, fondaparinux for specific inhibition of activated X factor, besides direct thrombin inhibi-*

<sup>1</sup> Serviço de Cardiologia e Cirurgia Cardiovascular do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG. Belo Horizonte, MG – Brasil.

<sup>2</sup> Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da UFMG, Belo Horizonte, MG – Brasil.

<sup>3</sup> Serviço de Hemodinâmica do Hospital das Clínicas da UFMG. Belo Horizonte, MG – Brasil.

<sup>4</sup> Serviço de Hemodinâmica do Hospital Universitário São José – INCOR Minas. Belo Horizonte, MG – Brasil.

<sup>5</sup> Serviço de Hemodinâmica do Hospital Felício Rocho. Belo Horizonte, MG – Brasil.

<sup>6</sup> Serviço de Hemodinâmica do Hospital Life Center. Belo Horizonte, MG – Brasil.

<sup>7</sup> Programa de Pós-graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto da Faculdade de Medicina da UFMG. Belo Horizonte, MG – Brasil.

Recebido em: 20/03/2012

Aprovado em: 30/03/2012

Instituição

Hospital das Clínicas da UFMG  
Belo Horizonte, MG – Brasil

Endereço para correspondência:

Bruno Ramos Nascimento  
Rua Tenente Garro, 137/601

Bairro: Santa Efigênia  
Belo Horizonte, MG – Brasil

CEP: 30240-360

E-mail: ramosnas@gmail.com

*tors – some still in early stages of testing. This review aims to argue about the recommendations of adopting anticoagulant therapies to treat acute coronary syndromes in the light of the most relevant studies on each therapy and the most consensual understandings of their approach.*

*Key words: Acute Coronary Syndrome; Acute Coronary Syndrome/treatment; Anticoagulants; Anticoagulants/adverse effects.*

## INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares e, em especial, a doença isquêmica do miocárdio (principalmente as síndromes coronarianas agudas – SCA) constituem-se em principal causa de morte no mundo. Assim, têm sido objeto de elevado número de estudos e ensaios clínicos, que avaliam diferentes mecanismos farmacológicos envolvidos no seu tratamento, visando à redução de sua considerável morbidade e mortalidade. A importância epidemiológica das síndromes coronarianas agudas pode ser, em parte, traduzida em números: estima-se que aproximadamente 2 milhões de pessoas são hospitalizados anualmente nos Estados Unidos da América (EUA) devido às SCAs, com quase um quarto dos casos na forma de infarto agudo do miocárdio com supra de ST (IAMCSST)<sup>1</sup>. No Brasil as SCAs responderam por mais de 134 mil internações no ano de 2010, gerando custo hospitalar para o Sistema Único de Saúde em torno de R\$ 515 milhões em 2011.<sup>2,3</sup>

Tal prevalência faz com que essas doenças tenham sido um dos principais alvos das pesquisas clínicas e do desenvolvimento de novas drogas nas últimas décadas, com aumento de opções terapêuticas farmacológicas e intervencionistas, levando a significativa redução dos desfechos adversos, inclusive mortalidade. Nesse cenário, têm destaque a introdução e o desenvolvimento das terapias anticoagulantes empregadas no tratamento da fase aguda das SCAs, a partir do entendimento sobre o papel do trombo e, conseqüentemente, a influência das diversas vias da cascata de coagulação na fisiopatologia das mesmas. Entretanto, a indubitável redução dos eventos cardiovasculares maiores – inclusive mortalidade – trazida pelas terapias anticoagulantes ao longo dos anos cobra seu preço com o aumento também progressivo das complicações hemorrágicas acarretadas pela manipulação dos fatores de coagulação.

## As vias de coagulação e as síndromes coronarianas agudas

A fisiopatologia das síndromes coronarianas está relacionada aos eventos que se sucedem à formação da placa aterosclerótica nas artérias coronárias, influenciada pelos fatores de risco tradicionalmente associados à aterogênese: hipertensão arterial, diabetes, dislipidemia, tabagismo e predisposição familiar<sup>4</sup> em conjunto com mecanismos inflamatórios: liberação de citocinas e mediadores inflamatórios que desempenham papel fundamental na gênese e na instabilização da placa, em um processo intrinsecamente ligado à disfunção endotelial. As placas relacionadas à ocorrência de eventos agudos geralmente têm capa fibrótica menos organizada, sendo mais suscetíveis à erosão e à ruptura, associada a elevada produção, por macrófagos e mastócitos, de substâncias que degradam a matriz intersticial, culminando na exposição a substâncias trombogênicas (ex: colágeno e fator tissular). Estas levam à formação do trombo, composto principalmente de plaquetas e fibrina, mas também eritrócitos e leucócitos.<sup>4</sup> O endotélio ativado no processo de instabilização leva a mais quimiotaxia de plaquetas e mais expressão da atividade trombótica a partir da produção do inibidor do plasminogênio tecidual e menos produção de óxido nítrico e prostaglandina I<sub>2</sub>, ocorrendo, em última análise, desequilíbrio entre fatores pró-inflamatórios e anti-inflamatórios.<sup>5-8</sup> Na patogênese desse trombo, o primeiro evento é a adesão plaquetária, a partir da interação entre o receptor GPIIb plaquetário e o fator de Von-Willebrand. Verifica-se, então, a ativação, fenômeno que envolve mudança na forma da plaqueta, liberação de substâncias como tromboxane A<sub>2</sub> e serotonina e a expressão do receptor IIb/IIIa na superfície plaquetária, permitindo a ligação ao fibrinogênio (fator de von-Willebrand) e levando à etapa final ou agregação, na qual acontece a formação do aglomerado plaquetário.

A partir desse momento, esse processo fisiopatológico está intimamente ligado à hemostase (ativação da cascata de coagulação). O fator tissular desempenha papel fundamental, levando, em última instância, à ativação do fator X em Xa, geração do fator IIa (trombina) que, por sua vez: converte o fibrinogênio em fibrina, age como estímulo à agregação plaquetária e ativa o fator XIII, levando à estabilização do trombo.<sup>7,9</sup> Nesse cenário, os fatores IIa (trombina) e Xa desempenham papel central na trombose coronariana.

Dessa forma, foi o entendimento dessa última fase que permitiu o desenvolvimento de complexos mecanismos farmacológicos – alguns especificamente para as SCAs e outros derivados de drogas desenvolvidas para outros fins – que atuassem inibindo as etapas da ativação das vias de coagulação, visando ao controle e à redução do dano miocárdico nas fases aguda e subaguda desses eventos.

## Classes de drogas empregadas no tratamento das síndromes coronarianas agudas

Do ponto de vista da farmacoterapia, as principais classes de drogas com interferência na hemostase que, ao longo dos ensaios clínicos envolvendo as SCAs demonstraram-se capazes de reduzir a mortalidade ou a recorrência de eventos cardíacos adversos, foram<sup>5</sup>:

- antiagregantes plaquetários da via da ciclo-oxigenase: ácido acetilsalicílico;
- antiagregantes plaquetários derivados tienopiridínicos (inibidores da via adenosina difosfato – ADP): clopidogrel, ticlopidina, prasugrel, ticagrelor, cangrelor;
- inibidores do receptor da glicoproteína IIb/IIIa (GPIIb/IIIa): abciximab, tirofiban, eptifibatide;
- fibrinolíticos (fibrina-específicos ou não): estreptoquinase, alteplase, reteplase, tenecteplase, lanoteplase;
- heparinas: não fracionadas e de baixo peso molecular;
- inibidores diretos da trombina: bivalirudina (estudos também com hirudina e argatroban e, mais recentemente, apixaban, rivarixaban, dabigatran e otamixaban).

Tais classes têm sido amplamente testadas nas diversas formas de apresentação das SCAs, em diferentes formas e doses de associação, muitas vezes associadas a técnicas intervencionistas de revascularização miocárdica. Sumariamente descreveremos as principais evidências em relação às classes de drogas com ação específica anticoagulante, objetivo deste artigo: heparina não fracionada, heparinas de baixo peso molecular e inibidores diretos da trombina.

De forma geral, a terapia anticoagulante é efetiva em associação à terapia antiplaquetária<sup>10,11</sup> e deve ser instituída o mais precocemente possível na apresentação das SCAs. De acordo com as atuais recomen-

dações, o pilar dessa terapia tem apoio em quatro drogas principais: a heparina não fracionada (HNF), enoxaparina, fondaparinux e bivalirudina. Várias outras drogas e associações já foram testadas em comparação a essas, além de novas drogas com mecanismos similares, com resultados variáveis em relação à eficácia e segurança nesse contexto.<sup>12</sup>

## HEPARINA NÃO FRACIONADA E DE BAIXO PESO MOLECULAR

O papel das heparinas como peça fundamental no tratamento das SCAs com e sem supradesnivelamento do segmento ST (em associação com AAS) já está muito bem estabelecido na literatura, com evidente benefício de redução da morbimortalidade. Em relação à farmacologia, a HNF é uma mistura heterogênea de polissacarídeos de vários pesos moleculares, que acelera a ação da antitrombina circulante, cujo papel é inativar o fator IIa (trombina), fator IXa e fator Xa. Sua farmacocinética é limitada pela biodisponibilidade e atividade anticoagulante pouco previsíveis, requerendo monitorização do tempo parcial de tromboplastina ativada (PTT<sub>a</sub>). Já as heparinas de baixo peso molecular (HBPM) são inibidores mais potentes e seletivos do fator Xa, e não tanto da trombina, com menos ligação não específica, maior meia-vida e patamar de anticoagulação mais previsível, dispensando monitorização por coagulograma.<sup>13</sup> No tratamento da angina instável (AI) / infarto sem supradesnivelamento de ST (IAMSSST), numerosos estudos demonstraram seu benefício na redução de eventos hospitalares e tardios. Metanálise englobando seis estudos de HNF + AAS salientou redução relativa de 33% dos eventos combinados: morte + infarto agudo do miocárdio (IAM), apesar do valor P limítrofe:  $p = 0,06$ .<sup>14</sup>

A literatura apresenta vários estudos comparando HNF com HBPM nas síndromes coronarianas sem supradesnivelamento do segmento ST (SCASSST), com resultados que diferem em alguns aspectos. Os estudos FRIC e FRAXIS, que randomizaram pacientes para, respectivamente, dalteparina e nadroparina + AAS HNF, não enfatizaram benefício das HBPMs nos desfechos morte, IAM e necessidade de revascularização nos primeiros seis dias. Esse panorama permaneceu inalterado até o 45º e o 90º dias, respectivamente.<sup>15</sup> Não houve, tampouco, incremento nas taxas de sangramento. Já nos estudos TIMI 11B e ESSENCE, apurou-se redução

de eventos com a HBPM: no TIMI 11b houve 24% de redução de risco relativo de IAM + morte nas primeiras oito horas, 15% nos dias oito e 14; não houve benefício adicional da terapia crônica (30 dias) com enoxaparina. No ESSENCE também houve benefício significativo da droga até o 30º dia; no entanto, houve elevação das taxas de sangramento geral, mas não de sangramentos maiores (6,5 x 7,0%).<sup>16,17</sup> Análise conjunta dos dois estudos revelou a manutenção desses resultados. Avaliação econômica do ESSENCE mostrou que a enoxaparina é também custo-efetiva. Esses ensaios clínicos, no entanto, não contemplaram a utilização das terapias atuais: inibidores da GPIIb/IIIa e tienopiridínicos.

Dessa forma, o estudo INTERACT comparou enoxaparina com HNF em pacientes que receberam AAS e epitifibatide nas SCASSSTs. Houve baixa taxa de sangramentos maiores no grupo HBPM nas primeiras 96 horas, apesar do aumento das taxas de sangramentos menores. Em 30 dias, houve tendência à redução de eventos hemorrágicos no braço da enoxaparina (5,3 x 8,7%,  $p = 0,062$ ). Em relação a eventos adversos, verificou-se redução de alterações do segmento ST grupo enoxaparina em 48 e 96 horas. Não se observou benefício, no entanto, no desfecho combinado morte + IAM não fatal (12,6 x 9,0%,  $p = 0,11$ ).<sup>18</sup> No estudo SYNERGY, que randomizou mais de 10.000 pacientes eleitos para estratégia invasiva de forma não cega para enoxaparina HNF (com utilização de inibidores de GPIIb/IIIa em mais de 50% dos pacientes e tienopiridínicos em mais de 60%), não se registrou diferença entre os grupos quanto aos desfechos combinados morte + IAM não fatal em 30 dias (14,0 x 14,5%, CI 0,87 – 1,06). As taxas de sangramentos maiores foram mais importantes no grupo enoxaparina considerando-se o critério do estudo TIMI, mas não quando se utilizou o critério do estudo GUSTO (9,1 x 7,6%,  $p = 0,008$  e 2,9 x 2,4%,  $p = 0,155$ , respectivamente).<sup>19</sup> De forma similar, na fase do estudo “A Z” na qual se utilizou o tirofiban + AAS, a comparação entre enoxaparina e HNF não exibiu benefício de uma droga sobre outra (no tocante a morte, IAM não fatal e isquemia recorrente), com discreta tendência a aumento de sangramentos nos pacientes que utilizaram HBPM.<sup>20</sup> Meta-análise com oito estudos que utilizaram HBPM HNF na AI/IAMSSST não demonstrou redução de mortalidade global com a primeira, havendo, no entanto, redução de ocorrência de IAM, à custa de aumento nas taxas de sangramentos menores (RR = 6,8); assim: NNT = 33 e NNH = 17 a favor da HBPM nesse âmbito.<sup>21</sup> As evidências para a comparação da eficácia e segurança

de diferentes heparinas de baixo peso molecular ainda são escassas, derivando de estudos com grupos e metodologias muito heterogêneos. Um dos estudos de comparação direta foi o EVET, que comparou enoxaparina e tinzaparina em pacientes com SCASSST de alto risco, revelando redução de eventos em favor da primeira, com taxas similares de sangramento.<sup>22</sup> De forma geral, as evidências mais robustas da literatura são relacionadas à enoxaparina.

No IAMCSST, a redução de eventos com a utilização de HNF nos pacientes tratados com agentes trombolíticos, fibrinoespecíficos ou não, foi demonstrada de forma relativamente consistente por alguns estudos. Mais recentemente, realizou-se a comparação das HBPM e HNF no IAMCSST. O ASSENT-3 comparou três braços: dose plena de tenecteplase + enoxaparina (durante toda a internação hospitalar), meia dose de tenecteplase + HNF e abciximab e dose plena de tenecteplase + HNF, conforme descrito anteriormente, garantindo benefício no desfecho de eficácia + segurança do grupo abciximab (redução de morte + reinfarto + isquemia intra-hospitalar, sem aumento de sangramento) em 30 dias, porém, sem manutenção desse benefício em 1 ano de seguimento.<sup>23</sup> O estudo EXTRACT TIMI-25 comparou HBPM durante a internação hospitalar HNF por 48 horas em mais de 20.000 pacientes com IAMCSST submetidos à trombólise (80% com fibrinoespecíficos e 20% com estreptoquinase) e encontrou menos ocorrência de desfecho morte ou IAM em 30 dias (9,9 x 12,0%,  $p = 0,001$ ) e também de morte + IAM + isquemia, levando à revascularização em 48 horas (11,7 x 14,5%,  $p < 0,001$ ), à custa de alta taxa de sangramentos maiores (2,1 x 1,4%,  $p < 0,001$ ) e menores (2,6 x 1,8%,  $p < 0,001$ ). O NNT para os eventos combinados foi de 67.<sup>24</sup>

## FONDAPARINUX

É um pentassacáride que inibe seletiva e indiretamente o fator Xa, com 100% de biodisponibilidade após sua administração subcutânea, com meia-vida de 17 horas, o que permite única administração diária. Ela inibe esse fator ligando-se de forma reversível e não covalente à antitrombina, catalisando a inibição do fator Xa mediada pela antitrombina, evitando formação de trombina.

No estudo OASIS-5 (SCASSST), cujo objetivo primário era avaliar a não inferioridade do fondaparinux em relação à enoxaparina, concluiu-se que as drogas são semelhantes em reduzir eventos isquêmicos: óbito,

IAM e isquemia refratária. Nos desfechos secundários e, portanto, mais sujeitos ao acaso, houve redução de mortalidade em 30 dias, redução do desfecho composto morte, infarto e AVC em 180 dias e com taxas de sangramento significativamente mais baixas. A análise do benefício líquido ao final de nove dias foi favorável ao fondaparinux. Este estudo serviu de base para a adoção da droga como opção de escolha pelos consensos mais recentes, randomizando de forma duplo-cega 20.078 pacientes (41 países) com SCASSST, tratados com AAS, clopidogrel e inibidores de glicoproteína IIb/IIIa de acordo com a prática local para anticoagulação com fondaparinux 2,5 mg ou enoxaparina 1 mg/kg BID. As drogas foram utilizadas pelo tempo médio de cinco dias (contrastando com os oito dias do EXTRACT, citado anteriormente). No seguimento precoce (nove dias), o fondaparinux foi não inferior à enoxaparina no desfecho primário combinado de morte, IAM e isquemia refratária, assim como nos desfechos individuais. Já nessa fase houve superioridade do fondaparinux em relação a sangramentos maiores e menores. Já no seguimento de 30 dias e seis meses houve superioridade clínica do braço que utilizou o fondaparinux, com redução relativa de, respectivamente, 17 e 9% na mortalidade e, aos seis meses, redução relativa de 13% do desfecho combinado citado. Tardamente se manteve a superioridade do fondaparinux em relação ao risco de eventos hemorrágicos.<sup>25</sup>

Entretanto, o estudo levantou dúvida quanto à segurança da droga em pacientes submetidos à intervenção coronariana percutânea, com aumento discreto de complicações por trombose de cateter. A associação de heparina não fracionada durante o procedimento parece equacionar o problema e ser consistentemente segura. Resultados recentes do estudo OASIS-8 demonstram que pacientes com SCASSST tratados com fondaparinux podem ser submetidos ao tratamento com heparina em dosagens convencionais sem risco de aumento de sangramentos. Neste estudo, 2.026 pacientes inicialmente tratados com fondaparinux, submetidos à ICP dentro de 72 horas, receberam ou uma dose baixa em *bolus* de HNF (50 UI/kg) ou dose-padrão (85 UI / kg -reduzido para 60 U/kg no caso da utilização de inibidores de GPIIb/IIIa), ajustado pelo tempo de coagulação ativado. Não houve diferença significativa em relação ao desfecho primário composto (hemorragia grave, sangramento menor ou grandes complicações vasculares do *site* de acesso) em 48 horas após a angioplastia, demonstrando-se a segurança de doses habituais de HNF.<sup>26</sup>

Não há casos relatados de trombocitopenia com seu uso, o que torna dispensável a monitorização da contagem de plaquetas – mandatório com o uso das heparinas – fator que deve ser levado em conta em análises de custo-efetividade.

Em qualquer circunstância, a utilização de fondaparinux em pacientes que sofrerão intervenção coronariana percutânea deve ser acompanhada de HNF na sala de hemodinâmica, com base nos dados do OASIS-8.<sup>26</sup> Sua eficácia foi avaliada no infarto com supra no estudo OASIS-6, que randomizou 12.092 pacientes, comparando fondaparinux com a heparina não fracionada (quando houvesse indicação da última) em pacientes com IAMCSST, sendo a maioria tratada com terapia trombolítica (45%) e 31% com angioplastia primária.<sup>27</sup> Salientou-se redução relativa de 16% no desfecho composto óbito e reinfarcto em 30 dias com sua utilização (resultados similares aos nove dias). Houve também redução da mortalidade isoladamente e tendência à redução do desfecho reinfarcto. Avaliando-se o grupo submetido à angioplastia primária, não houve redução significativa do desfecho combinado, com discreto aumento de trombose de cateter (questão que parece estar resolvida com a associação de heparina não fracionada, testada no estudo OASIS-8, discutido anteriormente).<sup>26</sup> As taxas de sangramento foram similares, mas deve-se considerar que a droga foi comparada a um braço de baixo risco hemorrágico, com um dos estratos não submetidos nem mesmo à anticoagulação convencional, o que pode sugerir segurança adicional da droga em relação a outros esquemas.<sup>27</sup>

Dessa forma, a dose recomendada do fondaparinux (e testada nos estudos) é de 2,5 mg SC 1 x ao dia e não é recomendado seu uso em pacientes com insuficiência renal grave (Cl Cr < 20 mL/min).<sup>25-27</sup>

## INIBIDORES DIRETOS DA TROMBINA

Os inibidores diretos da trombina (fator IIa), que têm na hirudina seu protótipo – produzido por técnica de DNA recombinante –, agem na cascata de coagulação ligando-se diretamente à trombina, independentemente da antitrombina. A utilização dessa classe de drogas nas diferentes apresentações das síndromes coronárias agudas também foi extensamente investigada, mas seu uso ainda tem indicações restritas na prática clínica, principalmente pela indisponibilidade da droga no Brasil.

Grande estudo envolvendo mais de 12.000 pacientes com SCA com e sem supradesnívelamento do segmento ST (GUSTO IIb), comparando HNF hirudina, apesar do achado de redução de morte + IAM nas primeiras 24 e 48 horas, realçou apenas tendência à redução de morte + IAM em 30 dias (8,9 x 9,8%,  $p = 0,06$ ), benefício discreto em reduzir o reinfarto e a ausência de benefício na mortalidade. Da mesma forma, no grupo de AI/IAMSSST não se observou redução do desfecho combinado (IAM + óbito) em 30 dias.<sup>36</sup> A mesma indefinição quanto ao benefício clínico da bivalirudina foi acentuada pelo REPLACE II, no qual a droga foi comparada à HNF + inibidor da GPIIb/IIIa em procedimentos de intervenção coronariana, observando-se apenas a não inferioridade da bivalirudina comparada à combinação em relação a desfechos quádruplos, triplos, duplos e isolados referentes a complicações cardiovasculares maiores. No entanto, houve relativa redução de 41% na taxa de sangramentos maiores no braço na bivalirudina.<sup>28</sup>

No caso específico das síndromes coronarianas agudas, o estudo ACUITY, avaliando mais de 13.000 pacientes com AI/IAMSSST eleitos para estratégia invasiva precoce, constatou a mesma tendência proposta anteriormente a benefício clínico global (eventos clínicos agrupados) da bivalirudina isoladamente, em comparação à HBPM ou HNF + inibidores da GPIIb/IIIa (10,1 x 11,7%,  $p = 0,015$ ). Isso se deve à não inferioridade em relação aos desfechos cardiovasculares combinados e à redução dos eventos hemorrágicos maiores (3,0 x 5,7%,  $p < 0,001$ ). A associação bivalirudina + inibidores da GPIIb/IIIa, porém, demonstrou apenas não inferioridade em relação a essa complicação.<sup>29</sup> Dessa forma, recomenda-se a não utilização dos inibidores de GPIIb/IIIa nos pacientes elegíveis para estratégia invasiva que receberão a bivalirudina.

Em relação ao IAMCSST, o estudo HERO-2 comparou a bivalirudina com a HNF em pacientes já submetidos à trombólise com estreptoquinase. Encontrou tendência à redução do desfecho morte + reinfarto em 30 dias (12,6 x 13,6%,  $p = 0,07$ ) no grupo bivalirudina, sem, contudo, redução relativa da mortalidade nesse período. As taxas de sangramentos maiores foram semelhantes entre os grupos, mas o grupo que recebeu HNF teve baixa incidência de sangramentos menores.<sup>30</sup>

Mais recentemente, o estudo HORIZONS, randomizando 3.602 pacientes com IAMCSST submetidos à ATC primária para bivalirudina isoladamente heparina + inibidores da GPIIb/IIIa, apurou superioridade clínica do inibidor direto de trombina, também à custa de redução de sangramentos maiores (4,9 x

8,3%). Houve tendência a mais ocorrência de trombose aguda de em 24 horas, que não se manteve em 30 dias.<sup>31</sup> Grande metanálise envolvendo mais de 11.000 pacientes com IAMCSST tratados com inibidores diretos da trombina descreveu reduzido benefício desse grupo de drogas em relação ao reinfarto, mas sem redução de mortalidade.<sup>32</sup> Ressalta-se que essa análise não envolveu o estudo HORIZONS.

## NOVOS ANTICOAGULANTES EM INVESTIGAÇÃO

Algumas novas drogas anticoagulantes para o tratamento das SCAs estão atualmente sob investigação, sendo a maioria delas em prevenção secundária de eventos. Inibidores do fator Xa foram testados recentemente em estudos de fase 2<sup>33,34</sup>: diferentes doses de apixaban<sup>33</sup> e rivaroxaban<sup>34</sup>, em pacientes com SCA recente em uso de terapia antiagregante dupla, pelo período de seis meses. Em ambos os ensaios observou-se aumento de eventos hemorrágicos paralelamente ao aumento da dose e tendência não significativa à redução de eventos isquêmicos, especialmente na população que não recebeu clopidogrel<sup>33,34</sup>.

Ensaio clínico de fase 3 foram conduzidos com essas mesmas drogas com base nesses achados iniciais: APPRAISE-2 e ATLAS-2<sup>35,36</sup>. No entanto, o APPRAISE-2 foi interrompido precocemente após a randomização de 7.392 pacientes, devido ao aumento de eventos hemorrágicos maiores pelo critério TIMI no grupo que recebeu o apixaban (1,3 x 0,5%), sem benefício em relação a eventos adversos maiores.<sup>35</sup> No estudo ATLAS-2, com mais de 15.000 pacientes, houve, da mesma forma, significativo incremento de eventos hemorrágicos maiores, incluindo AVC, mas não de sangramentos fatais, acompanhado de redução do desfecho primário de morte por causas cardiovasculares, AVC e reinfarto. Resultados melhores foram obtidos com a dose de 2,5 mg BID.<sup>36</sup>

Outro inibidor direto da trombina, o dabigatran, foi também testado em estudo de fase 2 (RE-DEEM) em 1.861 pacientes randomizados para a droga placebo, em média, 7,5 dias após uma SCA. Da mesma forma, detectou-se aumento progressivo e dose-dependente de eventos hemorrágicos maiores ou eventos menores com significância clínica, sem expressiva redução de eventos adversos maiores.<sup>37</sup> O tamixaban, outro inibidor direto do factor Xa, também foi testado

em estudo de fase 2<sup>38</sup>, com 3.241 pacientes tratados com diferentes doses da droga HNF + epitifibatide na fase aguda das SCAs. Houve tendência à redução de eventos (morte, reinfarto, revascularização de urgência e uso de inibidor de glicoproteína IIb/IIIa fora de protocolo), com progressivo aumento de eventos hemorrágicos de acordo com a dose, mas com perfil similar ao grupo HBNF + epitifibatide<sup>38</sup>. A partir desses achados, está em curso um ensaio de fase III.

## RECOMENDAÇÕES ATUAIS PARA A UTILIZAÇÃO DE DROGAS ANTICOAGULANTES NAS SÍNDROMES CORONARIANAS AGUDAS

Sumariamente, os consensos Europeu ( – ESC) e americano (/ACC/AHA) têm as seguintes recomendações para a utilização de drogas com ação anticoagulante nas síndromes coronarianas agudas (Tabela 1):

**Tabela 1 - Recomendações para a utilização de drogas anticoagulantes nas SCA**

Recomendação	Recomendação / nível de evidência ESC	Recomendação / nível de evidência ACC / AHA
Anticoagulação é recomendada para todos os pacientes em associação à terapia antiplaquetária.	I-A	I
O esquema deve ser selecionado de acordo com o risco de morte ou infarto e o risco de sangramento do paciente.	I-C	
O fondaparinux 2,5 mg/dia é a droga de escolha, especialmente em pacientes com alto risco de sangramento. OBS: em caso de intervenção percutânea, um bolus de HNF (85Uj guiado por TCA ou 60 UI em caso de uso de inibidor de GPIIb/IIIa) deve ser administrado.	I-A na SCASST. - I-B em caso de SCA com SST sem reperfusão. - em caso de angioplastia primária ou trombólise com agentes fibrínoespecíficos, o fondaparinux não deve ser administrado como primeira escolha (III-B). - se trombólise com estreptoquinase, pode ser utilizado (IIa-B).	I-B na SCASST. - o fondaparinux é a droga de escolha especialmente em pacientes eleitos para estratégia conservadora e com elevado risco de sangramento (I-B). - em caso de intervenção, deve-se administrar um inibidor Xa, levando-se em conta a administração prévia ou não de inibidor de GP IIb/IIIa (I-C).
Enoxaparina 1 mg/kg de 12/12 horas é a droga recomendada na ausência de fondaparinux.	I-C na SCASST. - I-B em caso de SCA com SST sem reperfusão. - 1-A em caso de trombólise com agentes fibrínoespecíficos. - IIa-B em caso de trombólise com estreptoquinase.	I-A na SCASST. - em caso de angioplastia e tratamento prévio com enoxaparina, se a droga tiver sido administrada: em até oito horas, não há necessidade de dose adicional; em oito a 12 horas deve-se administrar 0,3 mg/kg IV.
Na ausência de fondaparinux e enoxaparina, HNF para se atingir PTa 50-70 s deve ser utilizada. Outras HBPMs devem ser administradas nas doses recomendadas.	I-C na SCASST - I-B em caso de SCA com SST sem reperfusão.	I-A na SCASST. - em pacientes eleitos para estratégia conservadora inicial, HNF, enoxaparina ou fondaparinux têm eficácia comprovada (I-B). - fondaparinux ou enoxaparina são preferíveis à HNF, a menos que CRVM esteja planejada (IIa-B).
Bivalirudina + inibidor de GPIIb/IIIa são recomendados em alternativa à HNF + inibidor de GP IIb/IIIa, em pacientes em estratégia invasiva precoce/urgente, especialmente aqueles com elevado risco de sangramento.	I-B na SCASST. - IIa-B (bivalirudina) e IIa-A (Abciximab) na angioplastia primária.	- em pacientes eleitos para ICP, deve-se administrar inibidores de GP IIb/IIIa (I-A). - nesses pacientes, pode-se omitir o uso de inibidores de GP IIb/IIIa (uso deve ser provisional) se a bivalirudina for o anticoagulante de escolha (IIa-B). - o valor do uso dos inibidores de GP IIb/IIIa antes da coronariografia é incerto (IIb-B). - na angioplastia primária: a bivalirudina é útil como medida suportiva, com ou sem HNF (1-B).
Na estratégia conservadora, a anticoagulação deve ser mantida até a alta hospitalar. OBS: o mesmo se aplica à SCA com SST submetida à terapia trombolítica, sem posterior ICP.	I-A na SCASST.	- manter HNF por 48 horas ou administrar fondaparinux ou enoxaparina pelo tempo de permanência hospitalar ou até oito dias (I-A). - nos casos submetidos a cateterismo sem indicação de intervenção, seguir as mesmas recomendações (nível de evidência A para HNF e enoxaparina e B para fondaparinux).
Deve-se interromper a anticoagulação após a realização de procedimento invasivo. Obs: o mesmo se aplica após a angioplastia primária.	IIa-C	- interromper a anticoagulação após ICP nos casos não complicados (I-B).
O crossover de heparinas não é recomendado.	III-B	

ESC – European Society of Cardiology; ACC – American College of Cardiology; AHA – American Heart Association; SCASST – síndrome coronariana aguda sem supra de ST; GP IIb/IIIa – glicoproteína IIb/IIIa; SST: supra de ST. As classes de recomendação de nível I e IIa significam opinião favorável ao uso e o nível de evidência A ou B se refere à qualidade dos estudos científicos que avaliaram a recomendação. Nível de evidência C são recomendações baseadas em consensos de experts e séries de casos.

## CONCLUSÃO E PERSPECTIVAS

A terapêutica combinada entre as principais classes de drogas que interferem na hemostasia tem benefícios clínicos bem definidos e observa-se redução significativa do risco relativo de eventos cardiovasculares adversos com as associações de drogas. Algumas classes têm seu benefício bem definido, podendo-se destacar a heparina não fracionada e a HBPM – em especial a enoxaparina. São drogas cujo benefício está amplamente demonstrado na literatura e cujo perfil de risco com as doses atuais é bastante aceitável. Seu emprego no tratamento das SCAs com ou sem SST é bem estabelecido, devendo-se considerar nuances específicas dependendo da estratégia de reperfusão ou estratificação. Mais recentemente, o advento da inibição específica do fator Xa com o fondaparinux parece ter trazido pequeno benefício clínico (sugerido por desfechos secundários), mas com perfil de risco consideravelmente melhor nas subpopulações de alto risco para eventos hemorrágicos. Suas limitações ainda estão sendo conhecidas e a maior delas – a trombose de cateter – parece superada com a administração concomitante de HNF. Sua aplicabilidade vem sendo viabilizada por preços mais competitivos em relação às HBPMs. Finalmente, os inibidores diretos da trombina também parecem ser uma classe promissora, já tendo sua primeira droga comercialmente disponível – a bivalirudina – demonstrando benefício em relação a associações previamente utilizadas, inclusive os inibidores da GPIIb/IIIa, e sugerindo também melhor perfil de risco.

Outras drogas com ação similar estão sendo testadas na fase hospitalar e, principalmente, na prevenção secundária de eventos pós-SCA. Ainda é cedo para se especular sobre seus benefícios e aplicabilidade clínica, dada a falta de dados mais concretos, principalmente sobre a sua segurança e utilização em situações ainda não bem testadas, como pós-trombólise.

Em relação a associações que podem potencialmente aumentar a incidência de eventos hemorrágicos, ainda existem lacunas na literatura e carência de avaliação adequada de segurança em alguns casos. Como exemplos podem-se citar a associação de enoxaparina e clopidogrel a pacientes com IAMCSST submetidos à trombólise. Nos estudos CLARITY e COMMIT, houve administração sistemática de clopidogrel (com no primeiro e sem no segundo), mas com baixo percentual de pacientes recebendo enoxaparina.<sup>24,39</sup> Nos estudos EXTRACT e ASSENT-3, houve administração de enoxaparina, sem, contudo, medicação sis-

temática com clopidogrel<sup>23, 24</sup>, tendo havido administração de inibidores de GPIIb/IIIa em um dos braços. Tais combinações nos grandes estudos tornam difícil a avaliação de risco e situação semelhante ocorre com outras associações, principalmente envolvendo modalidades terapêuticas mais recentes, como os inibidores de GPIIb/IIIa e inibidores diretos da trombina.

Com o amplo espectro farmacológico disponível deve-se, dessa forma, ponderar que a redução do risco absoluto de eventos tem sido cada vez mais baixo, considerando-se os níveis atualmente bastante baixos. Existe tendência a que o benefício clínico do acréscimo de novos medicamentos se reduza e, assim, o aumento do risco de eventos hemorrágicos torne-se progressivamente mais relevante – especialmente com as associações ainda não adequadamente testadas.

## REFERÊNCIAS

1. Rosamond W, Flegal K, Friday G, et al., American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics–2007 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*. 2007 Feb 6;115(5):e69-171. Epub 2006 Dec 28. Erratum in: *Circulation*. 2010 Jul 6;122(1):e9. Kissela, Bret [corrected to Kissela, Brett]. *Circulation*. 2007 Feb 6;115(5):e172.
2. Sistema Único de Saúde. Departamento de Informação e Informática. Informações de saúde: Cadernos de informação de saúde do Brasil. [Citado em 2012 mar 22]. Disponível em : <http://tabnet.datasus.gov.br/tabdata/cadernos/cadernosmap.htm>.
3. Teich V, Araújo DV. Estimated cost of acute coronary syndrome in Brazil. *Rev Bras Cardiol*. 2011; 24:85-94.
4. Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E. St elevation myocardial infarction: Pathology, pathophysiology, and clinical features. In: Braunwald E, Zipes DP, Libby P. *Braunwald Heart disease*. 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia, Pa : Elsevier, Saunders; 2005.
5. Fuster V, O'Rourke RA, Walsh RA, Poole-Wilson P. St segment elevation myocardial infarction. In: Fuster V, O'Rourke RA, Walsh RA, Poole-Wilson P. *Hurst's the heart*. New York: McGraw H; 2007..
6. Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation*. 2001; 104:365-72.
7. Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E. Hemostasis, thrombosis, fibrinolysis and cardiovascular disease. In: Braunwald E, Zipes DP, Libby P. *Braunwald Heart disease*. 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia, Pa.: Elsevier, Saunders; 2005.
8. Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E. Unstable angina and non-st elevation myocardial infarction. In: Braunwald E, Zipes DP, Libby P. *Braunwald Heart disease*. 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia, Pa.: Elsevier, Saunders; 2005.
9. Phibbs B, Marcus F, Marriott HJ, Moss A, Spodick DH. Q-wave versus non-q wave myocardial infarction: A meaningless distinction. *J Am Coll Cardiol*. 1999; 33:576-82.
10. Harrington RA, Becker RC, Cannon CP, et al. American College of Chest P. Antithrombotic therapy for non-st-segment elevation acute



- coronary syndromes: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition). *Chest*. 2008; 133:670S-707S
11. Record Owner NLM. Unfractionated heparin and low-molecular-weight heparin in acute coronary syndrome without st elevation: A meta-analysis. *Lancet*. 2000 Jun 3; 355(9219):1936-42. Erratum in: *Lancet* 2000 Aug 12; 356(9229):600.
  12. Hanna EB, Glancy DL, Saucedo JF. Antiplatelet and anticoagulant therapies in acute coronary syndromes. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2010; 24:61-70.
  13. Fuster V, O'Rourke RA, Walsh RA, Poole-Wilson P. Unstable angina and non-st elevation myocardial infarction. In: Fuster V, O'Rourke RA, Walsh RA, Poole-Wilson P. *Hurst's the heart*. New York: McGraw H; 2007.
  14. Oler A, Whooley MA, Oler J, Grady D. Adding heparin to aspirin reduces the incidence of myocardial infarction and death in patients with unstable angina. A meta-analysis. *JAMA*. 1996; 276:811-5.
  15. Klein W, Buchwald A, Hillis SE, et al. Comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin acutely and with placebo for 6 weeks in the management of unstable coronary artery disease. Fragmin in unstable coronary artery disease study (fric). *Circulation*. 1997; 96:61-8
  16. Antman EM, McCabe CH, Gurfinkel EP, et al. Enoxaparin prevents death and cardiac ischemic events in unstable angina/non-q-wave myocardial infarction. Results of the thrombolysis in myocardial infarction (timi) 11b trial. *Circulation*. 1999; 100:1593-601.
  17. Cohen M, Demers C, Gurfinkel EP, et al. A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for unstable coronary artery disease. Efficacy and safety of subcutaneous enoxaparin in non-q-wave coronary events study group. *N Engl J Med*. 1997; 337:447-52.
  18. Goodman SG, Fitchett D, Armstrong PW, Tan M, Langer A. Randomized evaluation of the safety and efficacy of enoxaparin versus unfractionated heparin in high-risk patients with non-st-segment elevation acute coronary syndromes receiving the glycoprotein iib/iiia inhibitor eptifibatide. *Circulation*. 2003; 107:238-44.
  19. Ferguson JJ, Califf RM, Antman EM, et al. Enoxaparin vs unfractionated heparin in high-risk patients with non-st-segment elevation acute coronary syndromes managed with an intended early invasive strategy: Primary results of the synergy randomized trial. *JAMA*. 2004; 292:45-54.
  20. de Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, et al. Enoxaparin versus unfractionated heparin in patients treated with tirofiban, aspirin and an early conservative initial management strategy: Results from the a-to-z trial. *Eur Heart J*. 2004; 25:1688-94.
  21. Magee KD, Campbell SG, Moher D, Rowe BH. Heparin versus placebo for acute coronary syndromes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008; CD003462.
  22. Michalis LK, Katsouras CS, Papamichael N, et al. Enoxaparin versus tinzaparin in non-st-segment elevation acute coronary syndromes: The evet trial. *Am Heart J*. 2003; 146:304-10.
  23. Efficacy and safety of tenecteplase in combination with enoxaparin, abciximab, or unfractionated heparin: The assent-3 randomised trial in acute myocardial infarction. *Lancet*. 2001; 358:605-13.
  24. Antman EM, Morrow DA, McCabe CH, et al. Enoxaparin versus unfractionated heparin with fibrinolysis for st-elevation myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2006; 354:1477-88.
  25. Mehta SR, Granger CB, Eikelboom JW, et al. Efficacy and safety of fondaparinux versus enoxaparin in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: Results from the oasis-5 trial. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 50:1742-51.
  26. Group FO-T, Steg PG, Jolly SS, Mehta SR, et al. Low-dose vs standard-dose unfractionated heparin for percutaneous coronary intervention in acute coronary syndromes treated with fondaparinux: The futura/oasis-8 randomized trial. *JAMA*. 2010; 304:1339-49.
  27. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, et al. Group O-T. Effects of fondaparinux on mortality and reinfarction in patients with acute st-segment elevation myocardial infarction: The oasis-6 randomized trial. *JAMA*. 2006; 295:1519-30.
  28. Lincoff AM, Bittl JA, Harrington RA, et al. Bivalirudin and provisional glycoprotein iib/iiia blockade compared with heparin and planned glycoprotein iib/iiia blockade during percutaneous coronary intervention: Replace-2 randomized trial. *JAMA*. 2003; 289:853-63.
  29. White HD, Chew DP, Hoekstra JW, et al. Safety and efficacy of switching from either unfractionated heparin or enoxaparin to bivalirudin in patients with non-st-segment elevation acute coronary syndromes managed with an invasive strategy: Results from the acuity (acute catheterization and urgent intervention triage strategy) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 51:1734-41.
  30. White H. Thrombin-specific anticoagulation with bivalirudin versus heparin in patients receiving fibrinolytic therapy for acute myocardial infarction: The hero-2 randomised trial. *Lancet*. 2001; 358:1855-63.
  31. Stone GW, Witzenbichler B, Guagliumi G, et al. Bivalirudin during primary pci in acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2008; 358:2218-30.
  32. Direct thrombin inhibitors in acute coronary syndromes: Principal results of a meta-analysis based on individual patients' data. *Lancet*. 2002; 359:294-302.
  33. Committee AS, Investigators, Alexander JH, Becker RC, Bhatt DL, et al. Apixaban, an oral, direct, selective factor xa inhibitor, in combination with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome: Results of the apixaban for prevention of acute ischemic and safety events (apprise) trial. *Circulation*. 2009; 119:2877-85.
  34. Mega JL, Braunwald E, Mohanavelu S, et al., group AA-Ts. Rivaroxaban versus placebo in patients with acute coronary syndromes (atlas acs-timi 46): A randomised, double-blind, phase ii trial. *Lancet*. 2009; 374:29-38.
  35. Alexander JH, Lopes RD, James S, et al., Investigators A-. Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2011; 365:699-708.
  36. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, et al. Investigators AAT. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2012; 366:9-19.
  37. Oldgren J, Budaj A, Granger CB, et al. Investigators R-D. Dabigatran vs. Placebo in patients with acute coronary syndromes on dual antiplatelet therapy: A randomized, double-blind, phase ii trial. *Eur Heart J*. 2011; 32:2781-9.
  38. Sabatine MS, Antman EM, Widimsky P, et al. Otamixaban for the treatment of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes (SEPIA-ACS1 TIMI 42): a randomised, double-blind, active-controlled, phase 2 trial. *Lancet*. 2009 Sep 5; 374(9692):787-95. Epub 2009 Aug 28. Erratum in: *Lancet*. 2009 Oct 31; 374(9700):1502.
  39. Chen ZM, Pan HC, Chen YP, et al. Early intravenous then oral metoprolol in 45,852 patients with acute myocardial infarction: Randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2005; 366:1622-32.