

# Riscos e benefícios clínicos das terapias antiplaquetárias, anticoagulantes e trombolíticas nas síndromes coronárias agudas: revisão

## *Risks and clinical benefits of antiplatelet, anticoagulants and thrombolytic therapy in acute coronary syndromes: review*

Bruno Ramos Nascimento<sup>1,2</sup>, Marcos Roberto de Sousa<sup>1</sup>, Thaíssa Oliveira de Almeida Coelho<sup>3</sup>, Antônio Luiz Pinho Ribeiro<sup>1,2</sup>

### RESUMO

As síndromes coronarianas são responsáveis por elevado número de hospitalizações, associadas a importante morbimortalidade nos dias atuais. Têm sido amplamente testadas, em sua abordagem terapêutica, várias drogas que interferem diretamente no processo de aterosclerose (trombolíticos, antiagregantes plaquetários e anticoagulantes). As várias associações dessas drogas em pacientes com infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST têm sido indicadas por vários consensos recentes, apesar de que os estudos em que se baseiam são incompletos, sem evidências dos seus riscos. A associação dessas drogas, apesar do benefício clínico na redução de eventos adversos, parece aumentar significativamente os riscos de eventos hemorrágicos. O objetivo dessa revisão é discutir sobre as recomendações de uso da terapêutica antiagregante plaquetária, anticoagulante e trombolítica nas síndromes coronárias agudas, à luz dos estudos e consensos mais relevantes sobre cada uma delas, e avaliar o risco e o benefício do seu uso isolado ou associado.

**Palavras-chave:** Síndrome Coronariana Aguda/terapia; Anticoagulantes; Inibidores da Agregação de Plaquetas; Fibrinolíticos.

### ABSTRACT

*Coronary syndromes are responsible for high numbers of hospitalizations associated with significant morbidity and mortality today. Various drugs that interfere directly in the process of atherothrombosis (thrombolytics, anticoagulants and antiplatelet) have been widely tested in their therapeutic approach. The various combinations of these drugs in patients with acute myocardial infarction with ST-segment elevation have been indicated by several recent consensuses, although the studies in which they are based are incomplete, without evidence of their risks. The combination of these drugs, although their clinical benefit in reducing adverse events, appears to significantly increase the risk of bleeding events. The objective of this review is to discuss the recommendations for the use of antiagregant platelet, anticoagulant and thrombolytic therapy in acute coronary syndromes in the light of most relevant studies and consensus on each of them, and assess the risk and benefits of its use alone or in combination.*

**Key words:** Acute Coronary Syndrome/therapy; Anticoagulants; Platelet Aggregation Inhibitors; Fibrinolytic Agents

Recebido em: 18/03/2009  
Aprovado em: 16/09/2009

Instituição:  
Hospital das Clínicas da UFMG, Belo Horizonte, MG – Brasil.

Endereço para correspondência:  
Bruno Ramos Nascimento  
Rua: Tenente Anastácio de Moura, 740/602  
Belo Horizonte, MG – Brasil.  
CEP: 30310-760  
E-mail: ramosnas@uol.com.br

## INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

As doenças cardiovasculares em geral são a principal causa atual de morte em todo o mundo e a doença isquêmica miocárdica (em especial as síndromes coronarianas agudas) é responsável por considerável percentual dessa morbimortalidade. Essa prevalência fez com que essas doenças nas últimas décadas representassem alvo principal das pesquisas clínicas e do desenvolvimento de novas drogas, com significativo avanço das opções terapêuticas farmacológicas e intervencionistas, com significativa redução dos desfechos adversos, inclusive a mortalidade. A adição de novas drogas ao arsenal terapêutico das síndromes coronarianas agudas (SCA), entretanto, suscitou questionamentos relativos à efetividade *versus* segurança da associação das diferentes classes farmacológicas, fundamentados, especialmente, nos seus potenciais efeitos adversos. Essa revisão da literatura objetiva discutir as indicações das terapias trombolíticas, antiagregantes plaquetárias e anticoagulantes nas síndromes coronarianas agudas baseadas em seus principais estudos, discutindo-se os seus benefícios clínicos em confronto com o risco potencial de efeitos adversos, sobretudo as complicações hemorrágicas. Essas complicações são potencializadas pelas associações de diferentes classes de drogas, o que gera dúvidas em relação ao benefício da sua sinergia.

## AS SÍNDROMES CORONARIANAS AGUDAS

As SCAs são responsáveis, nos Estados Unidos da América, por aproximadamente 1,7 milhão de hospitalizações anuais, sendo que em um quarto das vezes sob a forma de infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento de ST (IAMCSST) e no restante como síndromes coronárias agudas sem supradesnivelamento de ST (angina instável e infarto agudo sem supradesnivelamento de ST).<sup>1</sup> As causas cardiovasculares são responsáveis por quase 27% dos óbitos registrados no Brasil, respondendo por mais de 250 mil mortes em 2007, gerando custo hospitalar para o Sistema Único de Saúde superior a R\$ 500 milhões, sendo de 8% o montante devido às SCAs.<sup>2</sup> Essa alta morbimortalidade tem sido reduzida significativamente, ao longo dos anos, pelo emprego de terapêutica farmacológica e de técnicas de cardiologia intervencionista.<sup>3</sup>

## FISIOPATOLOGIA

O desenvolvimento de SCA relaciona-se intimamente com a formação da placa aterosclerótica nas artérias coronárias, influenciada pelos fatores de risco tradicionalmente associados à aterogênese, como: hipertensão arterial sistêmica, diabetes *mellitus*, dislipidemia, envelhecimento, tabagismo e predisposição familiar.<sup>4</sup> A inflamação e a liberação de citocinas e mediadores inflamatórios desempenham papel fundamental, tanto na gênese da placa quanto na sua instabilidade, considerando-se que a disfunção endotelial seja a primeira etapa desse processo. As placas relacionadas a eventos agudos geralmente têm capa fibrótica menos organizada, com estrutura mais complexa e irregular do que as placas estáveis. A etapa desencadeante dos eventos agudos é a erosão e ruptura da placa, em geral associada à elevada taxa de produção de substâncias que degradam a matriz intersticial, por macrófagos e mastócitos, como as metaloproteinases, colagenase e gelatinase.<sup>5</sup> Essa ruptura expõe várias substâncias trombogênicas (colágeno e fator tissular), que levam à formação do trombo, composto principalmente de plaquetas e fibrina, mas também eritrócitos e leucócitos.<sup>3</sup> A inflamação, que envolve a ativação do endotélio, associa-se à alta quimiotaxia de plaquetas e da atividade trombótica, a partir da produção do inibidor do plasminogênio tecidual, e menos produção de óxido nítrico e prostaglandina  $I_2$ , em que se observa desequilíbrio entre fatores pró-inflamatórios e anti-inflamatórios.<sup>3,6</sup> A patogênese desse trombo associa-se inicialmente à adesão plaquetária, pela interação entre o receptor GPIb plaquetário e o fator de Von-Willebrand; seguido pela ativação de complexo fenômeno que envolve mudança na forma da plaqueta, liberação de substâncias como tromboxane A2 e serotonina e a expressão do receptor IIb/IIIa na superfície plaquetária, para que ela se ligue ao fibrinogênio (fator de von-Willebrand). Essa ligação determina a etapa final, ou agregação, com formação do aglomerado plaquetário. A formação e organização do trombo observado nas SCAs associam-se intimamente à homeostase (ativação da cascata de coagulação). O fator tissular, ao ativar o fator X, desempenha papel fundamental no desencadeamento desse processo, transformando-o em Xa, que gera o fator IIa (trombina) que, por sua vez, converte o fibrinogênio em fibrina, que promove a agregação plaquetária, a ativação do fator XIII e finalmente estabiliza o trombo.<sup>7,6</sup>

Os fatores IIa (trombina) e Xa desempenham papel central na trombose coronariana.

Estão relacionados ao desenvolvimento das SCAs, além desse processo de formação de trombo sobre a placa aterosclerótica, a vasoconstrição coronariana e o desequilíbrio entre demanda e oferta de oxigênio para o miocárdio, ilustrada pela obstrução mecânica progressiva.

## A TERAPÊUTICA CLÍNICA DAS SÍNDROMES CORONARIANAS AGUDAS

As classes de drogas que demonstraram capacidade de reduzir a mortalidade ou a recorrência de eventos cardíacos adversos nos pacientes com SCA foram<sup>4</sup>: a) antiagregantes plaquetários da via da ciclo-oxigenase: ácido acetil-salicílico (AAS); b) antiagregantes plaquetários derivados tienopiridínicos (inibidores da via adenosina difosfato -ADP): clopidogrel, ticlopidina; c) inibidores do receptor da glicoproteína IIb/IIIa: abciximab, tirofiban, eptifibatide; d) heparinas: não fracionadas e de baixo peso molecular; e) fibrinolíticos (fibrina-específicos ou não): estreptoquinase, alteplase, reteplase, tenecteplase; f) inibidores diretos da trombina: bivalirudina (hirudina e argatroban).

Outras classes de drogas que interferem na agregação plaquetária e a cascata de coagulação foram amplamente testadas e demonstraram benefícios inequívocos no tratamento das SCAs. Elas agem em outros mecanismos fisiopatológicos como redução da frequência cardíaca, do consumo de oxigênio pelo miocárdio e do limiar arritmogênico; controle da pressão arterial sistêmica; prevenção de remodelamento ventricular; efeito anti-inflamatório; melhora da função endotelial; estabilização da placa aterosclerótica. Essas classes de drogas são os: beta-bloqueadores, inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) e inibidores da HMGCoA redutase (estatinas).<sup>8</sup>

As drogas de classes farmacologicamente relacionadas a efeitos hemostáticos (trombolíticos, antiagregantes plaquetários e anticoagulantes) têm sido amplamente testadas nas diversas formas de apresentação das SCAs, em diferentes formas e doses de associação, muitas vezes em associação a técnicas intervencionistas de revascularização miocárdica. Os principais estudos realizados com essas classes de drogas nas situações mencionadas são:

**AAS:** as plaquetas e as diversas etapas envolvidas na sua agregação, ativação e adesão desempenham papel central no mecanismo de aterotrombose, com evidências consistentes sobre o seu uso em todas as formas de apresentação das SCAs. O AAS promove acetilação permanente da ciclo-oxigenase-1, redução da liberação de tromboxane A<sub>2</sub>, o que inibe a agregação plaquetária.<sup>9</sup> O ISIS-II foi o maior estudo sobre o AAS no IAMCSST e que demonstrou significativa redução de mortalidade, independentemente do tempo de início dos sintomas. A redução global de mortalidade foi de 23% em seguimento de cinco semanas, chegando a 45% se avaliada a sua associação com a trombólise pela estreptoquinase (STK): NNT=19. Não houve significativo aumento do risco de acidente vascular encefálico ou de hemorragia (0,5% no grupo STK + AAS).<sup>10</sup> A metanálise de 287 estudos mostrou redução de 45% do risco relativo de eventos vasculares em pacientes com IAM<sup>11</sup>. Recomenda-se o início imediato de AAS na dose de 162 a 325 mg e manutenção de 75 a 162 mg por tempo indeterminado.<sup>12</sup> Existem várias evidências no IAM sem supradesnivelamento de ST (SSST) de redução superior a 50% no risco de morte e de novo IAM nos pacientes tratados com AAS<sup>13-15</sup>, independentemente de se adotar ou não estratégia invasiva.<sup>9,16</sup> Alguns estudos observacionais evidenciaram baixo índice de sangramento gastrointestinal em regimes de baixa dose *versus* dose intermediária do AAS (dose de ataque de 165 *vs* 325 mg). O benefício clínico do uso do AAS é sempre superior ao risco de eventos hemorrágicos. Em caso de alergia, deve-se considerar estratégias de dessensibilização ou o uso de derivados tienopiridínicos.<sup>9,17</sup>

**Antiagregantes plaquetários derivados tienopiridínicos:** estas drogas agem sobre a formação de trombo devido ao bloqueio dos receptores de ADP (adenosina difosfato) plaquetários, reduzindo em 50 a 60% a ativação da coagulação por esta via. O seu benefício foi testado em substituição ou em adição ao AAS, sendo esta a opção mais eficaz na redução de eventos clínicos nas SCAs. Estudos iniciais comprovaram benefício da ticlopidina (redução de risco relativo de 46% de morte cardiovascular ou IAM) em substituição ao AAS em pacientes com IAM sem supradesnivelamento de ST (IAMSSST)<sup>18</sup> e, posteriormente, reduzido benefício do clopidogrel em relação ao AAS em pacientes com acidente vascular encefálico (AVE) isquêmico, IAMSSST e doença arterial periférica sintomática em relação ao desfecho combinado de AVE, morte cardiovascular e IAM.<sup>19</sup> Pelo alto

custo das drogas e risco de neutropenia e trombocitopenia relacionado à ticlopidina, o uso dessa classe ganhou força a partir dos estudos que testaram a adição das mesmas ao AAS. As evidências<sup>18</sup> sugerem, em relação aos pacientes admitidos com IAMCSST, o benefício da administração de derivados tienopiridínicos em pacientes levados ao cateterismo diagnóstico, com programação de angioplastia (ATC), e naqueles com programação cirúrgica; e a sugestão de IIa para os tratados com fibrinolíticos. Após a publicação dos estudos CLARITY-TIMI e COMMIT (este para avaliar o benefício do metoprolol venoso seguido de oral no IAM), entretanto, surgiram evidências mais significativas para uso de clopidogrel em pacientes com IAMCSST submetidos à trombólise, com redução, respectivamente, dos desfechos combinados morte, infarto e oclusão de artéria relacionada e morte, reinfarto e AVE<sup>20,21</sup>, sem aumento significativo nas taxas de sangramento. Preconiza-se dose de ataque de 300 a 600 mg para pacientes com menos de 75 anos e manutenção de 75 mg/dia, pelo menos por 14 dias.<sup>22</sup> A dose recomendada de ticlopidina é de 250 mg de 12/12 horas.<sup>8</sup> No IAMSSST, existem mais indícios da utilização dos antiagregantes inibidores da via do ADP. No estudo CURE pacientes com IAMSSST em tratamento padrão foram randomizados para receber AAS + heparina não fracionada (HNF) ou heparina de baixo peso molecular (HBPM) e clopidogrel ou placebo. Verificou-se redução dos eventos combinados (morte cardiovascular, IAM ou AVE) a partir das primeiras 24 horas, em grupos de alto e baixo risco, com o benefício persistindo até o final do seguimento de um ano. Esses dados são consistentes com os estudos CREDO e CAPRIE, que revelaram persistência do efeito do clopidogrel na redução de eventos em um e três anos.<sup>19,23,24</sup> O estudo PCI-CURE, uma subanálise do CURE envolvendo os pacientes eleitos para estratégia invasiva, também mostrou importante redução relativa de eventos (31%) em 30 dias e um ano de seguimento.<sup>25</sup> Recomenda-se, por isso, a utilização dos derivados tienopiridínicos em associação ao AAS na abordagem inicial de todos os pacientes com IAMSSST, com manutenção pelo menos por um mês, idealmente por 12 meses<sup>16</sup>, independentemente da estratégia de estratificação de risco.

#### **Inibidores da glicoproteína IIb/IIIa (GPIIb/IIIa):**

os inibidores da GPIIb/IIIa são classe de potentes antiplaquetários, que bloqueia a via final comum da agregação plaquetária, a ligação cruzada de plaquetas, mediada pelo fibrinogênio, a partir do receptor des-

sa glicoproteína. Estão disponíveis três drogas dessa classe: abciximab (fragmento de anticorpo monoclonal), tirofiban (molécula não peptídica) e epitifibatide (heptapeptídeo não sintético), sendo as duas primeiras aprovadas no Brasil.<sup>9</sup> Há descrição de benefício no uso dos inibidores da GPIIb/IIIa no IAMCSST em relação a desfechos combinados, excluindo-se destes o óbito, com aumento, contudo, dos níveis de sangramento. O estudo GUSTO-V testou a meia dose do trombolítico reteplase associada ao inibidor da GPIIb/IIIa abciximab *versus* dose total de reteplase em pacientes com IAMCSST e destacou mortalidades semelhantes (5,9 x 5,6%), com diferenças em complicações não fatais do IAM, à custa de significativo aumento de sangramento moderado a grave (2,3 x 4,6%).<sup>26</sup> O estudo ASSENT-3, comparando dose total de tenecteplase + HNF com dose total de tenecteplase + HBPM e com meia dose de tenecteplase + abciximab, também não conseguiu demonstrar redução de mortalidade em 30 dias – com o benefício restringindo-se à redução de reinfarto hospitalar e isquemia refretária – e apresentou altas taxas de sangramento, aumentadas (2,2 x 4,3%) com a combinação, resultados similares aos do INTEGRITI, que utilizou tenecteplase + epitifibatide.<sup>27,28</sup> As complicações hemorrágicas nesses trabalhos foram ainda mais importantes no grupo de idosos, acima de 75 anos. Com esses dados, existe recomendação específica de utilização do abciximab (IIa) e tirofiban ou epitifibatide (IIb) em pacientes com IAMCSST elegíveis para ATC primária, com base principalmente nos resultados dos estudos CADILLAC e ADMIRAL.<sup>12</sup>

A abordagem do IAMSSST é realizada de duas formas com os inibidores da GPIIb/IIIa, pelo tratamento imediato à admissão em unidade de emergência e adjuvante à ATC, nos pacientes elegíveis para essa estratégia. Alguns estudos avaliaram a utilização dessa classe de drogas à admissão hospitalar. O PRISM-PLUS comparou o tirofiban isoladamente, HNF isoladamente e tirofiban + HNF, salientando benefício da associação em relação à HNF, relacionada ao desfecho combinado e morte, IAM e isquemia refratária: 12,9 x 17,9% em sete dias, que persistiu até o 30º dia: 11,9 x 8,7%. As taxas de sangramento foram semelhantes (4,0 x 3,0%).<sup>29</sup> Outro estudo, o PERSUIT *Trial*, apresentou achados semelhantes, com a randomização de 10.498 pacientes para epitifibatide *versus* placebo como estratégia inicial, reiterando a redução de morte + IAM em 30 dias: 15,7 x 14,2%.<sup>30</sup> O papel do abciximab nessa situação, entretanto, foi contestada pelo GUSTO-IV-ACS, que randomizou 7.800 pacientes, ini-

cialmente não elegíveis para estratégia invasiva, não detectando diferenças de mortalidade ou desfechos combinados em 48 horas, 30 dias e um ano no grupo que recebeu abciximab *versus* placebo.<sup>31</sup> A partir de então, não se recomenda o abciximab em pacientes eleitos para estratégias não invasivas.

Já em relação ao uso do abciximab como terapia adjunta à ATC ou à cirurgia de revascularização do miocárdio (CRVM), comprovou-se seu benefício em vários estudos, com nível robusto de evidência. O CAPTURE demonstrou redução de 48% do desfecho combinado de morte + IAM em seis meses apenas no grupo com troponina positiva, dado semelhante ao do estudo PRISM.<sup>32:33</sup> Contudo, houve discreto aumento nas taxas de mais sangramento (3,8 x 1,9%). O ISAR-REACT-2, de forma semelhante, realçou redução de cerca de 25% de morte + IAM, que persistiu aos seis meses, restrita ao grupo com alteração de marcadores de necrose miocárdica.<sup>34</sup>

A utilização dos inibidores da GPIIb/IIIa na AI/IA-MSSST ainda é alvo de controvérsia na literatura, principalmente à forma de estratificação dos grupos que se beneficiarão dessa terapia. Metanálise envolvendo os estudos PRISM-PLUS, PERSUIT e CAPTURE acentuou benefício, embora mais discreto, nas primeiras 24 a 72 horas de tratamento clínico, com aumento desse benefício após a ATC.<sup>35</sup> Considerando-se os dados dos estudos, o consenso ACC / AHA recomenda a utilização de inibidores da GPIIb/IIIa para pacientes de alto risco, elegíveis para estratificação invasiva (indicação classe I, nível de evidência b), com indicação IIb para pacientes inicialmente eleitos para estratégia conservadora.<sup>16</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 anti-trombina. 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.

O estudo GUSTO IIb envolvendo mais de 12.000 pacientes com SCA com e sem supra-ST comparou a administração de HNF *versus* hirudina. Revelou que apesar do achado de redução de morte + IAM nas primeiras 24 e 48 horas, houve 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 ausência de benefício na mortalidade - da mesma for-

ma, no grupo de 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 encontrada pelo REPLACE II, ao ser comparada à HNF + inibidor da GPIIb/IIIa. Constatou-se apenas que a bivalirudina não foi inferior à comparada com a combinação anteriormente referida em relação a *end-points* quádruplos, triplos, duplos e isolados relativos à complicações cardiovasculares maiores. Houve, entretanto, redução relativa de 41% na taxa de sangramentos maiores com o uso de bivalirudina.<sup>37</sup> O estudo ACUITY, avaliando mais de 13.000 pacientes com IAMSSST eleitos para estratégia invasiva precoce, apurou a mesma tendência, proposta anteriormente, de 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), à custa de não inferioridade em relação aos *end-points* cardiovasculares combinados e de redução dos eventos hemorrágicos maiores (3,0 x 5,7%, p < 0,001). A associação bivalirudina + inibidores da GPIIb/IIIa, entretanto, acusou apenas não inferioridade em relação a eswa complicação.<sup>38</sup> Não estão, portanto, recomendados os inibidores de GPIIb/IIIa nos pacientes elegíveis para estratégia invasiva que receberão a bivalirudina.

O estudo HERO-2, em relação ao IAMCSST, comparou a bivalirudina com a HNF em pacientes submetidos à trombólise com estreptoquinase e encontrou tendência à redução do desfecho morte + reinfarto em 30 dias (12,6 x 13,6%, p=0,07) no grupo bivalirudina, sem redução relativa da mortalidade nesse período. As taxas de sangramentos maiores foram semelhantes entre os grupos, mas o grupo que recebeu HNF teve menos incidência de sangramentos menores.<sup>39</sup> O estudo HORIZONS *Trial* randomizou 3.602 pacientes com IAMCSST submetidos à ATC primária para bivalirudina isoladamente *versus* heparina + inibidores da GPIIb/IIIa e demonstrou a 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 *stent* em 24 horas, que não se manteve em 30 dias.<sup>40</sup> O estudo de metanálise envolvendo mais de 11.000 pacientes com IAMCSST tratados com inibidores diretos da trombina descreveu poucos benefícios desse grupo de drogas em relação ao reinfarto, sem redução de mortalidade.<sup>41</sup> Essa análise, entretanto, não envolveu o HORIZONS.

### **Heparina não fracionada e de baixo peso molecular:**

o papel das heparinas como instrumento fundamental no tratamento das síndromes coronarianas agudas com e sem supradesnivelamento do segmento ST (em associação ao AAS) já está bem estabelecido, 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>). As HBPMs são inibidores mais potentes e seletivos do fator Xa, e não tanto da trombina, com menor ligação não específica, maior meia-vida e patamar de anticoagulação mais previsível, dispensando monitorização por coagulograma.<sup>42</sup>

Várias pesquisas registraram o benefício do uso da heparina na abordagem do IAMSSST quanto à redução de eventos hospitalares e tardios. A metanálise de seis estudos de HNF + AAS *versus* AAS informou redução de 33% dos eventos combinados: morte + IAM, apesar do valor P limítrofe:  $p=0,06$ .<sup>43</sup> Existem vários trabalhos que comparam a HNF com HBPM nas síndromes coronarianas sem supra-ST, com resultados que diferem em alguns aspectos. Os estudos FRIC e FRAXIS, que randomizaram pacientes para, respectivamente, dalteparina e nadroparina + AAS *versus* HNF, não referiram benefício das HBPMs nos desfechos morte, IAM e necessidade de revascularização nos primeiros seis dias, panorama que permaneceu inalterado até o 45º ao 90º dias, respectivamente.<sup>44</sup> Não houve incremento nas taxas de sangramento. Os estudos TIMI 11B e ESSENCE reportaram redução de eventos com a HBPM: no TIMI 11b houve 24% de redução de risco relativo de IAM + morte no período de uma às oito horas, 15% nos dias oito e 14, sem benefício adicional da terapia crônica (30 dias) com enoxaparina. No ESSENCE também houve benefício significativo da droga até o 30º dia; entretanto, existiu aumento das taxas de sangramento geral, sem sangramentos maiores (6,5 x 7,0%).<sup>45,46</sup> A análise conjunta dos dois estudos manteve esses resultados. Essas pesquisas, entretanto, não contemplaram a utilização das terapias atuais: inibidores da GPIIb/IIIa e tienopiridínicos. O estudo INTERACT comparou enoxaparina com HNF em pacientes que receberam

AAS e epitifibatide nas síndromes coronarianas sem supra de ST. Verificou-se baixa taxa de sangramentos maiores no grupo HBPM desde a primeira até a 96ª horas, apesar do aumento das taxas de sangramentos menores. Em 30 dias, houve tendência à redução de eventos hemorrágicos em relação ao uso de enoxaparina (5,3 x 8,7%,  $p=0,062$ ); redução de alterações do segmento ST no grupo enoxaparina após 48 e 96 horas de seu uso. Não se constatou benefício, entretanto, no desfecho combinado morte + IAM não fatal (12,6 x 9,0%,  $p=0,11$ ).<sup>47</sup> No estudo SYNERGY, que randomizou mais de 10.000 pacientes eleitos para estratégia invasiva, de forma não cega, para enoxaparina *versus* HNF (com utilização de inibidores de GPIIb/IIIa em mais de 50% dos pacientes e tienopiridínicos em mais de 60%), não houve diferença entre os grupos em relação 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 TIMI, mas não quando se utilizou o critério GUSTO (9,1 x 7,6%,  $p=0,008$  e 2,9 x 2,4%,  $p=0,155$ , respectivamente).<sup>48</sup> De forma similar, na fase do *A to Z Trial* na qual se utilizou o tirofiban + AAS, a comparação entre enoxaparina e HNF não manifestou benefício de uma droga sobre outra (em relação a morte, IAM não fatal e isquemia recorrente), com discreta tendência a aumento de sangramentos nos pacientes que utilizaram HBPM.<sup>49</sup> A metanálise de oito estudos que utilizaram HNF ou HBPM no IAMSSST não documentou redução de mortalidade global com essas drogas, havendo, entretanto, redução de ocorrência de IAM, à custa de aumento nas taxas de sangramentos menores (RR = 6,8); assim: NNT = 33 e NNH = 17 neste contexto.<sup>50</sup>

Recomenda-se, até o momento, o emprego, em IAMSSST, de HNF (*bolus* de 60 U/kg, manutenção de 15 U/kg/h, PTT<sub>a</sub> 1,5-2,5) por 48 horas ou enoxaparina 1 mg/kg de 12/12 horas até o oitavo dia.<sup>16</sup>

Algumas investigações revelaram no IAMCSST a redução de eventos com o uso de HNF nos pacientes tratados com agentes trombolíticos, fibrino-específicos ou não. A comparação das HBPM e HNF no IAMCSST foi realizada recentemente. O ASSENT-3 comparou três perspectivas terapêuticas: 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, demonstrando 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 um ano de seguimento.<sup>27</sup> O estudo EXTRACT TIMI-25 comparou HBPM durante a internação hospitalar versus HNF por 48 horas em mais de 20.000 pacientes com IAMCSST submetidos à trombólise (80% com fibrino-específicos e 20% com estreptoquinase) e encontrou menos ocorrência do desfecho morte ou IAM em 30 dias (9,9 x 12,0%,  $p=0,001$ ) e também 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>51</sup>

Recomenda-se no IAMCSST, atualmente, a utilização de HNF na dose de 60 U/kg de ataque, seguida de 12 U/kg/h, PTTa 1,5-2,5 por 24-48 horas se empregados trombolíticos fibrino-específicos. No caso de não fibrino-específicos, aguardar seis a 12 horas. A HBPM deve ser administrada em *bolus* de 30 mg EV, seguido de 1 mg/kg de 12/12 horas por sete dias ou pelo tempo de permanência hospitalar. Deve-se evitar o *bolus* em pacientes com mais de 75 anos e preferir HNF quando a creatinemia  $\geq 2,5$  mg/dl.<sup>8</sup>

**Trombolíticos:** desde o reconhecimento da oclusão trombótica coronariana como processo fisiopatológico inicial do IAMCSST, na década de 80, estuda-se amplamente o papel das drogas fibrinolíticas no tratamento de sua reperfusão. Essa classe tem seu benefício máximo nas primeiras 12 horas de evento e principalmente quando ocorre reperfusão da artéria acometida.<sup>12</sup> Os trombolíticos agem ativando o plasminogênio para formar a plasmina, que dissolve o trombo digerindo a fibrina. Podem ser coágulo-específicos (ou fibrino-específicos), quando agem apenas no plasminogênio ligado à superfície (ex: estreptoquinase, uroquinase), ou coágulo-não específicos, quando estimulam também a ativação do plasminogênio circulante, gerando resposta lítica sistêmica (ex: alteplase, reteplase, tenecteplase).<sup>6</sup>

Os trombolíticos têm indubitável benefício nos desfechos clínicos dos pacientes com IAMCSST, de forma independente de sexo, idade, existência de diabetes *mellitus*, pressão arterial sistêmica (se PA sistólica inferior a 180 mmHg) ou história de IAM anterior. Esse benefício torna-se ainda mais evidente em pacientes com IAMCSST anterior, com hipotensão e taquicardia à admissão hospitalar.<sup>12</sup> Em 1994 foi publicada revisão englobando os maiores estudos

randomizados até a época e que revelou significativo número de vidas salvas por 1.000 pacientes tratados; especialmente em portadores de bloqueio de ramo esquerdo (49/1000) e com IAM anterior (37/1000).<sup>52</sup> Os estudos iniciais usaram associações com antiagregantes plaquetários (ex: ISIS-2, com AAS), que revelaram taxas seguras de eventos hemorrágicos.<sup>10</sup> Outras associações foram também estudadas, como os tienopiridínicos, heparinas e inibidores da GPIIb/IIIa, em diferentes combinações, gerando-se dúvida quanto ao perfil de sua segurança.

## ATUALIZAÇÃO 2007 DA DIRETRIZ AMERICANA (ACC/AHA) PARA ABORDAGEM DE PACIENTES COM IAM COM SUPRADESNIVELAMENTO DO SEGUIMENTO ST

Várias recomendações foram anunciadas em relação às medicações adjuntas à terapia de reperfusão, como uso de:<sup>22</sup> a) clopidogrel em paciente com IAMCSST que recebeu ou não terapia de reperfusão, na dose de ataque de 300 mg (em paciente com menos de 75 anos) e manutenção de 75 mg por pelo menos 14 dias (indicação classe I). A manutenção em longo prazo é indicação classe IIa. Essas modificações baseiam-se nos estudos COMMIT e CLARITY-TIMI 28<sup>20-22</sup>; b) anticoagulação por pelo menos 48 horas, preferencialmente por oito dias ou durante a hospitalização, com HNF, HBPM ou fondaparinux a todo paciente com IAMCSST. Usar *bolus* adicionais, em caso de ATC, em paciente tratado com HNF, podendo-se empregar bivalirudina em substituição. A HBPM (enoxaparina) deve ser usada apenas se a última dose tem mais de oito horas – nestes casos utiliza-se dose adicional de 0,3 mg/kg. Deve-se evitar o fondaparinux, pelo risco aumentado de trombose de cateter. Essas recomendações baseiam-se nos estudos CREATE, OASIS-6, EXTRACT – TIMI 25 e HORIZONS.<sup>22,40,51,53,54</sup>

Devem ser consideradas, entretanto, algumas questões metodológicas envolvidas nos estudos que embasam essas atualizações. O projeto COMMIT caracterizou-se pelo uso de trombolíticos em 54% dos casos (a maioria não fibrino específico), com benefício do uso de clopidogrel, sem dose de ataque, com manutenção média de 14,9 dias. Não houve aumento significativo das taxas de sangramento, entretanto, não se utilizou HBPM. No estudo CLARITY, com 3.491 pacientes recebendo trombolíticos, foi benéfica

a adição de clopidogrel com dose de ataque de 300 mg, sobretudo em prevenir a reoclusão da artéria acometida, sem risco aumentado de sangramento. Deve-se atentar, contudo, ao fato de que foram excluídos pacientes que haviam recebido mais de 4.000 U de HNF e não se usou HBPM. A recomendação de manutenção de longo prazo do clopidogrel deriva apenas de extrapolação dos estudos em IAMSSST.<sup>20-22</sup>

Nesse aspecto, não foram avaliadas as evidências que dão suporte à utilização segura das HBPMs em associação com os tienopiridínicos. O OASIS-6, que comparou o fondaparinux com HNF ou placebo, demonstrou benefício global da droga em pacientes submetidos à trombólise (a maioria não fibrino-específicos), que não se reproduz se estratificado para HNF ou placebo separadamente. Não se detectou esse benefício nos pacientes reperfundidos com ATC primária, sendo verificada alta incidência de trombose de cateter, sem, entretanto, aumento das taxas de sangramento. O CREATE apurou benefício da reviparina (não disponível no mercado nacional) em pacientes submetidos à fibrinólise (maioria não fibrino-específicos) em relação ao placebo, sem, contudo, comparar a droga à HNF e à custa de aumento de sangramentos importantes (0,9 x 0,4%). O EXTRACT-TIMI 25 informou o benefício da associação enoxaparina + trombolíticos (neste caso, a maioria fibrino-específicos), inclusive em pacientes posteriormente levados à ATC. O benefício terapêutico, como no OASIS-6, ocorreu à custa de elevação das taxas de sangramento. Os derivados tienopiridínicos não foram usados de forma sistemática em qualquer dos três estudos.<sup>22,51,53,54</sup>

## CONCLUSÃO E PERSPECTIVAS

A terapêutica combinada entre as principais classes de drogas que interferem na hemostasia têm benefícios clínicos bem definidos e, apesar da redução significativa do risco relativo de eventos cardiovasculares adversos com a superposição dessas drogas, há cada vez menos risco absoluto desses eventos. Ao mesmo tempo em que o benefício do acréscimo de novos medicamentos se reduz – e considerando-se a importante redução da mortalidade global das síndromes coronarianas agudas nas últimas décadas – o risco de eventos hemorrágicos torna-se progressivamente mais relevante.

Os vários estudos que norteiam as normas técnicas que fundamentam o tratamento do IAMCSST não determinam com precisão o papel de drogas capazes de provocar hemorragia, o que impele à investigação dos potenciais riscos envolvidos na administração de associações ainda não testadas ou pouco estudadas.

## REFERÊNCIAS

1. American Heart Association. Heart and Stroke Statistical Update. [Cited 2007 July 21]. Available from: <http://www.americanheart.org>
2. Departamento de Informação e Informática do SUS - DATASUS. Informações de Saúde. Cadernos de Informação de Saúde do Brasil. [Citado em 2007 Jun. 21]. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/tabdata/cadernos/cadernosmap.htm>
3. Antman EM, Braunwald E. STElevation myocardial infarction: pathology, pathophysiology, and clinical features. In: Libby P, Bonow RO, Mann DL, Zipes DP (eds). Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. 7<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2005. p. 1160-3.
4. Fuster V, O'Rourke RA, Walsh RA, Poole-Wilson P, editors. Hurst's The Heart. 12<sup>th</sup> ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2001.
5. Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation*. 2001; 104(3):365-72.
6. Konkle BA, Simon D, Schafer A. Hemostasis, thrombosis, fibrinolysis, and cardiovascular disease. In: Libby P, Bonow RO, Mann DL, Zipes DP (eds). Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. 8<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008. p. 2049-78.
7. 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(2):576-82.
8. Yang EH, Brilakis ES, Reeder GS, Gersh BJ. Modern management of acute myocardial infarction. *Curr Probl Cardiol*. 2006; 31(12):769-817.
9. Cannon CP, Braunwald E. Unstable angina and non-ST elevation myocardial infarction. In: Libby P, Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, eds. Libby: Braunwald's Heart Disease: a textbook of Cardiovascular Medicine. 8<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Saunders; 2007. chap 53.
10. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet*. 1988; 2(8607):349-60.
11. Patrono C, Garcia Rodriguez LA, Landolfi R, Baigent C. Low-dose aspirin for the prevention of atherothrombosis. *N Engl J Med*. 2005; 353(22):2373-83.
12. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Hand M, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with STElevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1999



- Guidelines for the Management of Patients with Acute Myocardial Infarction). *Circulation*. 2004; 110(9):e82-292.
13. Cairns JA, Gent M, Singer J, Finnie KJ, Froggatt GM, Holder DA, *et al*. Aspirin, sulfipyrazone, or both in unstable angina. Results of a Canadian multicenter trial. *N Engl J Med*. 1985; 313(22):1369-75.
  14. Lewis Jr HD, Davis JW, Archibald DG, Steinke WE, Smitherman TC, Doherty JE, *et al*. Protective effects of aspirin against acute myocardial infarction and death in men with unstable angina. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med*. 1983; 309(7):396-403.
  15. Theroux P, Ouimet H, McCans J, Latour JG, Joly P, Levy G, *et al*. Aspirin, heparin, or both to treat acute unstable angina. *N Engl J Med*. 1988; 319(17):1105-11.
  16. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, Bridges CR, Califf RM, Casey DE, Jr. *et al*. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non ST-Elevation Myocardial Infarction): developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons: endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Society for Academic Emergency Medicine. *Circulation*. 2007; 116(7):e148-e304.
  17. Fuster V, O'Rourke RA, Walsh RA, Poole-Wilson P. Pharmacologic Therapy for Acute Coronary Syndromes. In: McGraw Hill, editor. *Hurst's The Heart*. 12<sup>th</sup> ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2001.
  18. Balsano F, Rizzon P, Violi F, Scutrinio D, Cimminiello C, Aguglia F, *et al*. Antiplatelet treatment with ticlopidine in unstable angina. A controlled multicenter clinical trial. The Studio della Ticlopidina nell'Angina Instabile Group. *Circulation*. 1990; 82(1):17-26.
  19. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet*. 1996; 348(9038):1329-39.
  20. Chen ZM, Pan HC, Chen YP, Peto R, Collins R, Jiang LX, *et al*. Early intravenous then oral metoprolol in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2005; 366(9497):1622-32.
  21. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, Lopez-Sendon JL, Montalescot G, Theroux P, *et al*. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med*. 2005; 352(12):1179-89.
  22. Antman EM, Hand M, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Halasyamani LK, *et al*. 2007 Focused Update of the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration With the Canadian Cardiovascular Society endorsed by the American Academy of Family Physicians: 2007 Writing Group to Review New Evidence and Update the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction, Writing on Behalf of the 2004 Writing Committee. *Circulation*. 2008; 117(2):296-329.
  23. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT, III, Fry ET, DeLago A, Wilmer C, *et al*. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2002; 288(19):2411-20.
  24. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med*. 2001; 345(7):494-502.
  25. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, Bertrand ME, Lewis BS, Natarajan MK, *et al*. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet*. 2001; 358(9281):527-33.
  26. Topol EJ. Reperfusion therapy for acute myocardial infarction with fibrinolytic therapy or combination reduced fibrinolytic therapy and platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition: the GUSTO V randomised trial. *Lancet*. 2001; 357(9272):1905-14.
  27. 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(9282):605-13.
  28. Giugliano RP, Roe MT, Harrington RA, Gibson CM, Zeymer U, Van de Werf F, *et al*. Combination reperfusion therapy with eptifibatide and reduced-dose tenecteplase for ST-elevation myocardial infarction: results of the integrilin and tenecteplase in acute myocardial infarction (INTEGRITI) Phase II Angiographic Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2003; 41(8):1251-60.
  29. Inhibition of the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor with tirofiban in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management in Patients Limited by Unstable Signs and Symptoms (PRISM-PLUS) Study Investigators. *N Engl J Med*. 1998; 338(21):1488-97.
  30. Inhibition of platelet glycoprotein IIb/IIIa with eptifibatide in patients with acute coronary syndromes. The PURSUIT Trial Investigators. Platelet Glycoprotein IIb/IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy. *N Engl J Med*. 1998; 339(7):436-43.
  31. Simoons ML. Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor blocker abciximab on outcome in patients with acute coronary syndromes without early coronary revascularisation: the GUSTO IV-ACS randomised trial. *Lancet*. 2001; 357(9272):1915-24.
  32. A comparison of aspirin plus tirofiban with aspirin plus heparin for unstable angina. Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management (PRISM) Study Investigators. *N Engl J Med*. 1998; 338(21):1498-505.
  33. Hamm CW, Heeschen C, Goldmann B, Vahanian A, Adgey J, Miguel CM, *et al*. Benefit of abciximab in patients with refractory unstable angina in relation to serum troponin T levels. c7E3 Fab Antiplatelet Therapy in Unstable Refractory Angina (CAPTURE) Study Investigators. *N Engl J Med*. 1999; 340(21):1623-9.
  34. Kastrati A, Mehilli J, Neumann FJ, Dotzer F, Tenen B, Bollwein H, *et al*. Abciximab in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention after clopidogrel pretreatment: the ISAR-REACT 2 randomized trial. *JAMA*. 2006; 295(13):1531-8.

35. Boersma E, Akkerhuis KM, Theroux P, Califf RM, Topol EJ, Simoons ML. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibition in non-ST-elevation acute coronary syndromes: early benefit during medical treatment only, with additional protection during percutaneous coronary intervention. *Circulation*. 1999; 100(20):2045-8.
36. A comparison of recombinant hirudin with heparin for the treatment of acute coronary syndromes. The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries (GUSTO) IIb investigators. *N Engl J Med*. 1996; 335(11):775-82.
37. Lincoff AM, Bittl JA, Harrington RA, Feit F, Kleiman NS, Jackman JD, *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(7):853-63.
38. White HD, Chew DP, Hoekstra JW, Miller CD, Pollack CV, Feit Jr F, *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(18):1734-1.
39. 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(9296):1855-63.
40. Stone GW, Witzenbichler B, Guagliumi G, Peruga JZ, Brodie BR, Dudek D, *et al*. Bivalirudin during primary PCI in acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2008; 358(21):2218-30.
41. Direct thrombin inhibitors in acute coronary syndromes: principal results of a meta-analysis based on individual patients' data. *Lancet*. 2002; 359(9303):294-302.
42. Fuster V, O'Rourke RA, Walsh RA, Poole-Wilson P. Unstable Angina and Non-ST Elevation Myocardial Infarction. In: McGraw Hill, editor. *Hurst's The Heart*. 12<sup>th</sup> ed. Philadelphia, PA: McGraw-Hill, 2007.
43. 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(10):811-15.
44. Klein W, Buchwald A, Hillis SE, Monrad S, Sanz G, Turpie AG, *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(1):61-8.
45. Antman EM, McCabe CH, Gurfinkel EP, Turpie AG, Bernink PJ, Salein D, *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(15):1593-601.
46. Cohen M, Demers C, Gurfinkel EP, Turpie AG, Fromell GJ, Goodman S, *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(7):447-52.
47. 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(2):238-44.
48. Ferguson JJ, Califf RM, Antman EM, Cohen M, Grines CL, Goodman S, *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(1):45-54.
49. de Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, Brady WE, White HD, Fox KA, *et al*. Enoxaparin versus unfractionated heparin in patients treated with tirofiban, aspirin and an early conservative initial management strategy: results from the A phase of the A-to-Z trial. *Eur Heart J*. 2004; 25(19):1688-94.
50. Magee KD, Campbell SG, Moher D, Rowe BH. Heparin versus placebo for acute coronary syndromes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008; (2):CD003462.
51. Antman EM, Morrow DA, McCabe CH, Murphy SA, Ruda M, Sadowski Z, *et al*. Enoxaparin versus unfractionated heparin with fibrinolysis for ST-elevation myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2006; 354(14):1477-88.
52. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients. Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group. *Lancet*. 1994; 343(8893):311-22.
53. Yusuf S, Mehta SR, Xie C, Ahmed RJ, Xavier D, Pais P, *et al*. Effects of reviparin, a low-molecular-weight heparin, on mortality, reinfarction, and strokes in patients with acute myocardial infarction presenting with ST-segment elevation. *JAMA*. 2005; 293(4):427-35.
54. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, Afzal R, Pogue J, Granger CB, *et al*. Effects of fondaparinux on mortality and reinfarction in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the OASIS-6 randomized trial. *JAMA*. 2006; 295(13):1519-30.