
ANTICOAGULAÇÃO NA SÍNDROME CORONÁRIA AGUDA

ANTONIO EDUARDO PEREIRA PESARO¹, FERNANDO MORITA FERNANDES SILVA¹, MARCELO FRANKEN¹

Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo. 2014;24(3):31-39
RSCESP (72594)-2134

As síndromes coronárias agudas geralmente resultam da instabilização de uma placa aterosclerótica, com subsequente ativação plaquetária e de diversos fatores de coagulação. O tratamento visa aliviar a dor isquêmica, limitar o dano miocárdico e diminuir a mortalidade. Diversos agentes anticoagulantes provaram sua utilidade e novas drogas passaram a compor o arsenal terapêutico atual, buscando maior eficácia anti-isquêmica e menores índices de sangramento. Apesar dos avanços, as taxas de mortalidade, reinfarto e reinternação ainda permanecem elevadas. Nessa revisão, sintetizamos as características e aplicabilidade dos anticoagulantes aprovados para o tratamento das síndromes coronárias agudas.

Descritores: angina instável, anticoagulantes, infarto do miocárdio, isquemia miocárdica.

ANTICOAGULATION IN ACUTE CORONARY SYNDROME

Acute coronary syndromes usually are the result of the destabilization of atherosclerotic plaque with subsequent platelet and various coagulation factors activation. Treatment aims to relieve ischemic pain, limit myocardial damage and decrease mortality. Several anticoagulants have proven their usefulness and new drugs compose the therapeutic arsenal, seeking greater anti-ischemic efficacy and lower rates of bleeding. Despite advances, mortality rates, infarction and hospital readmission still remains high. In this review we summarized the characteristics and applicability of the anticoagulants that are approved for the treatment of acute coronary syndromes.

Descriptors: angina, unstable, anticoagulants, myocardial infarction, myocardial ischemia.

¹ Centro de Terapia Intensiva e Programa de Cardiologia do Hospital.

Endereço para correspondência:

Antonio Eduardo Pereira Pesaro. Israelita Albert Einstein - HIAE. Av Albert Einstein, nº 627, sala 408. Morumbi. São Paulo - SP. Brasil.
CEP: 05652-000.

E-mail: eduardopesaro@hotmail.com

Síndromes coronárias agudas (SCA) geralmente resultam da instabilização de uma placa aterosclerótica, com subsequente ativação plaquetária e de diversos fatores de coagulação. A atividade da trombina no local de ruptura da placa age pela conversão do fibrinogênio em fibrina, ativando as plaquetas e o fator XIII, levando à estabilização do coágulo. Anticoagulantes são drogas que inibem a geração de trombina e/ou sua atividade.

Existem evidências desde a década de 90 de que a anticoagulação associada à inibição plaquetária é efetiva na redução de morte e reinfarto em pacientes com síndrome coronária aguda^{1,2}. Atualmente, utilizamos dois ou três antiagregantes plaquetários associados à anticoagulação no tratamento de SCA e, apesar dos avanços, as taxas de morte e infarto do miocárdio permanecem consideráveis. Além disso, esse regime farmacológico pode resultar em complicações hemorrágicas que se associam de forma independente com alta mortalidade, precoce e tardia³⁻⁵. Esta mortalidade relacionada ao sangramento ocorre por consequências diretas, como choque e hipovolemia, ou indiretas, associadas à descontinuação e/ou reversão das terapias antitrombóticas.

A utilização de anticoagulantes em SCA é área de ativa investigação. É difícil obter conclusões definitivas a respeito da melhor estratégia anticoagulante, uma vez que existem diferentes tempos de tratamento, incerteza sobre doses anticoagulantes equipotentes e as diferentes drogas antiagregantes utilizadas nos estudos. Diversos anticoagulantes foram testados, mas atualmente quatro drogas estão disponíveis para uso em SCA: heparina não fracionada, enoxaparina, fondaparinux e bivalirudina (Tabela 1 e 2).

Em nosso meio, HNF e enoxaparina são os anticoagulantes mais utilizados nas SCA. Duas meta-análises recentes demonstraram que o risco-benefício de ambos os fármacos é razoavelmente semelhante, com eventual vantagem de enoxaparina em alguns estudos^{6,7}.

Portanto, a escolha de HNF ou enoxaparina é feita com base na praticidade da aplicação de cada fármaco em cada cenário clínico, com será descrito abaixo, destacando que no Brasil a HNF ainda é o fármaco de escolha no suporte à angioplastia e a enoxaparina no tratamento adjuvante da fibrinólise (Tabela 3).

HEPARINA NÃO FRACIONADA

Heparina não fracionada (HNF) é uma mistura heterogênea de polissacarídeos com peso molecular variando entre 2.000 e 30.000 daltons. Age ligando-se à antitrombina e potencializa sua ação. Apresenta estreita faixa terapêutica e necessita de frequente monitorização pelo tempo parcial de tromboplastina ativada.

A anticoagulação com HNF tem sido amplamente utilizada para os pacientes com SCA sem supradesnível de ST (SCASSST), baseando-se em vários estudos randomizados que constataram taxas menores de morte ou reinfarto com a associação HNF e AAS, em relação ao AAS isoladamente¹.

A administração de HNF deve ser iniciada com *bolus* endovenoso inicial de 60 unidades por quilo até o máximo de 4000-5000 UI (4000 para SCACSST e 5000 para SCASSST), seguido por infusão contínua de 12 UI/kg/h até o máximo de 1000 UI/h e ajustes pelo tempo parcial de tromboplastina ativada, com alvo entre 50 e 70 segundos (deve ser mensurado de 6/6 horas). Recomenda-se aferir diariamente hemoglobina, hematócrito e plaquetas (risco de plaquetopenia).

Na prática, recomendamos o uso de HNF para pacientes com SCASSST que serão tratados com cateterismo ultraprecoce (< 6 horas) (Figura 1) ou naqueles com SCACSST que serão submetidos à angioplastia primária, já que esse é o anticoagulante de primeira escolha para suporte à angioplastia no Brasil. Após a angioplastia, não é necessário manter HNF em dose plena, mas apenas profilaxia para trombose venosa quando indicada.

ENOXAPARINA

As heparinas de baixo peso molecular (HBPM) são obtidas pela despolimerização das HNFs e a seleção daquelas com menores pesos moleculares (entre 2.000 e 10.000 daltons). Apresentam melhor absorção subcutânea, menor ligação a proteínas, menor ativação plaquetária, risco menor de trombocitopenia e efeito mais previsível e reprodutível. Geralmente, não é necessário o controle da anticoagulação nem ajuste da dose. Apenas em pacientes com insuficiência renal ou eventualmente em obesos e idosos, recomenda-se ajuste de dose (ver tabela terapêutica) e controle da ação da HBPM com mensuração do anti-fator Xa.

Os estudos ESSENCE⁸ e TIMI 11B⁹ que compararam enoxaparina com HNF associadas a dois antiplaquetários em pacientes com SCASSST em estratégia conservadora inicial sugeriram benefício anti-isquêmico com enoxaparina.

No estudo SYNERGY¹⁰, que envolveu 10.027 pacientes com SCASSST que receberam estratégia de tratamento contemporânea com a realização de angiografia precoce e uso de inibidor de glicoproteína IIb/IIIa, enoxaparina e HNF, obtiveram resultados anti-isquêmicos semelhantes. De acordo com os critérios TIMI, foi observada maior taxa de sangramento no grupo enoxaparina (9,1% vs. 7,6%, $p = 0,008$), mas sem diferença estatisticamente significativa segundo os critérios GUSTO ou maior necessidade de transfusão. Aqueles que utilizaram uma formulação de heparina e, posteriormente, a outra anteriormente à cineangiocoronariografia apresentaram taxas mais altas de sangramento e no desfecho composto de morte ou infarto.

Recomendamos o uso de enoxaparina em pacientes com SCASSST que irão ser submetidos à estratégia invasiva em > 6 horas (idealmente em < 24 horas) ou naqueles submetidos à estratégia conservadora inicial (Figura 1).

Em relação às SCACSST, o estudo ExTRACT TIMI-25 testou a enoxaparina vs. a HNF em associação a fibrinólise, aspirina e clopidogrel, sendo que a enoxaparina foi mais vantajosa, reduzindo o risco de reinfarto e morte¹¹. Portanto, recomendamos associar enoxaparina a fibrinolíticos fibrinoespecíficos (alteplase,

Tabela 1. Fármacos anticoagulantes nas SCA.

Fármaco	Dose	Tempo de uso	Contraindicações	Efeitos colaterais	Ajuste para função renal	Observações
Heparina não fracionada	SCASS-ST: - <i>Bolus</i> endovenoso inicial de 60 unidades por quilo até o máximo de 5000 UI, seguido por infusão de 12 UI/kg/h até o máximo de 1000 UI/h, manter TTPA entre 50 e 70 segundos ou relação 1,5 a 2,0. SCACS-ST: Dose semelhante (permitido <i>bolus</i> inicial de até 4000 UI).	Utilizar por 48 horas ou até a alta hospitalar se não realizar angioplastia. Interromper o uso após angioplastia sem complicações isquêmicas (isquemia recorrente, no <i>reflow</i>).	Sangramento ativo, trombocitopenia autoimune induzida por heparina, alergia prévia, condições nas quais a monitoração não pode ser realizada adequadamente.	Trombocitopenia induzida por heparina, sangramento, aumento de transaminases, osteoporose.	Ajustar de acordo com TTPA.	Efeito revertido com protamina (1-1,5 mg para cada 100 unidades de heparina-não exceder 50 mg).
Enoxaparina	SCASS-ST: 1 mg/kg subcutâneo de 12/12 h SCACS-ST e fibrinolítico: -< 75 anos-30 mg endovenoso em <i>bolus</i> e após 15 minutos, 1 mg/kg subcutâneo de 12/12 h. -> 75 anos-não fazer <i>bolus</i> e iniciar 0,75 mg/kg 12/12 h. -Cl cr < 30- 1 mg/kg 1x dia. SCACS-ST e angioplastia primária: 0,5 mg kg endovenoso em <i>bolus</i> .	Utilizar por 8 dias ou até a alta hospitalar se não realizar angioplastia. Interromper o uso após angioplastia sem complicações isquêmicas (isquemia recorrente, no <i>reflow</i>).	Sangramento ativo, trombocitopenia autoimune induzida por heparina, alergia prévia.	Trombocitopenia induzida por heparina, sangramento, aumento de transaminases, febre.	Diminuição de dose e monitorização de anti-Xa.	Monitorar a atividade anti-Xa nos obesos, muito magros, com disfunção renal e gestantes. Efeito parcialmente revertido com protamina (1 mg para cada mg de enoxaparina).
Fondaparinux	-SCASS-ST: 2,5 mg subcutâneo 1x d. -SCACS-ST: 2,5 mg endovenoso (primeira dose) e após 24 horas 2,5 mg subcutâneo 1x d.	Utilizar por 8 dias ou até a alta hospitalar se não realizar angioplastia. Interromper o uso após angioplastia sem complicações isquêmicas (isquemia recorrente, no <i>reflow</i>).	Sangramento ativo. <i>Clearence</i> de creatinina menor que 20 ml/min, alergia prévia.	Sangramento, anemia, febre, náuseas.	Sem ajustes se <i>clearence</i> de creatinina maior que 20 ml/min.	Necessita de associação de heparina não fracionada durante a angioplastia.

Continuação Tabela 1.

Bivalirudina	-SCASS-ST: 0,1 mg/kg em <i>bolus</i> seguido de manu- tenção de 0,25 mg/ kg/h até angioplas- tia quando deve-se administrar 0,5 mg/ kg em <i>bolus</i> e au- mentar infusão para 1,75 mg/kg/h. -SCACS-ST: 0,75 mg/kg em <i>bolus</i> seguido de infusão de 1,75 mg/ kg/h.	Interromper após a angiografia ou angioplastia. Opcionalmente, manter em dose menor.	Sangramento ativo. Hipersensibili- dade.	Sangramento, dor lombar, náu- seas, cefaleia, hipotensão.	Sem ajustes se <i>clearance</i> de creatinina maior que 30 ml/min. <i>Clearance</i> de creatinina entre 10 e 29 ml/min: infusão deve ser reduzida para 1 mg/kg/h.	Opção em trom- bocitopenia induzida por heparina.
--------------	---	---	---	--	--	--

tenecteplase) rotineiramente e associar a estreptoquinase sob decisão de risco/benefício (por exemplo, para pacientes com < 75 anos). Utilizar a enoxaparina associada a fibrinolítico com ataque de 30 mg IV + 1 mg/kg a cada 12 horas subcutâneo. Em pacientes > 75 anos, deve se evitar o ataque e aplicar 75% da dose de manutenção. Em pacientes com *clearance* de creatinina < 30 ml/min, aplicar 50% da dose. Manter até a angioplastia ou 7 dias/momento da alta. Após a angioplastia, não é necessário manter enoxaparina em dose plena, mas apenas profilaxia para trombose venosa quando indicada.

FONDAPARINUX

Fondaparinux é um pentassacarídeo sintético análogo ao sítio de ligação da antitrombina presente nas moléculas de heparina. Age neutralizando o fator Xa e, assim, previne a geração de trombina. Apresenta excelente biodisponibilidade após injeção subcutânea e meia-vida plasmática de 17 horas, o que possibilita sua administração uma vez ao dia. Droga de eliminação exclusivamente renal, não deve ser utilizada em pacientes com *clearance* menor que 20 ml/min¹². Na dose de 2,5 mg/dia (dose recomendada para SCA)¹³, não altera o tempo parcial de tromboplastina ativada (TTPa), tempo de coagulação ativado (TCa) e tempo de protrombina (TP). Nenhum caso definitivo de trombocitopenia autoimune induzido por fondaparinux foi relatado. Sua atividade não é revertida por protamina. O fator recombinante VIIa reverteu seu efeito anticoagulante em voluntários saudáveis¹⁴, mas pode causar aumento de eventos trombóticos^{15,16}. Seu uso deve ser interrompido 24 horas antes de procedimentos cirúrgicos.

No estudo OASIS-5¹⁷, 20.078 pacientes com SCA sem supradesnível de ST (SCASS-ST) foram randomizados para receber 2,5 mg de fondaparinux subcutâneo uma vez ao dia ou enoxaparina 1 mg/kg duas vezes ao dia por 8 dias ou até a alta hospitalar. O grupo que utilizou fondaparinux apresentou redução do risco de eventos isquêmicos semelhante ao grupo que fez uso de enoxaparina e

ocorreu diminuição substancial das taxas sangramento maior (2,2 vs. 4,1%; $p < 0,001$) e fatal (7 vs. 22%; $p = 0,005$), respectivamente. Fondaparinux esteve associado à menor mortalidade em 30 dias (2,9 vs. 3,5%; $p = 0,02$) e 180 dias (5,8 vs. 6,5%; $p = 0,05$). Nos pacientes que realizaram revascularização percutânea, ocorreu maior trombose relacionada ao cateter no grupo fondaparinux (0,9 vs. 0,4%; $p = 0,001$), o que resultou na recomendação do uso de heparina não fracionada ou bivalirudina nos pacientes em uso de fondaparinux que são submetidos à angioplastia.

Fondaparinux foi testado em SCACSST, no estudo OASIS 6¹⁸, em que 12.092 pacientes foram randomizados para receber fondaparinux por 8 dias ou até a alta hospitalar vs. heparina não fracionada ou placebo (de acordo com julgamento do investigador sobre a indicação do uso heparina). Fondaparinux reduziu as taxas de morte e reinfarto em 21% (13,6% vs. 10,9%; $p = 0,003$) naqueles que receberam trombolítico e em 20% nos pacientes que não receberam terapia de reperfusão (15,1 vs. 12,2%; $p = 0,003$). Nos pacientes que foram submetidos à angioplastia primária, não houve benefício e houve maior taxa de trombose relacionada a cateter nos pacientes que utilizaram somente fondaparinux (22 vs. 0; $p < 0,001$).

Após verificar maior número de trombose de cateter durante procedimentos de angioplastia em pacientes que utilizaram somente fondaparinux e as baixas taxas desse evento nos 306 pacientes dos estudos OASIS 5 e OASIS 6, que receberam heparina não fracionada enquanto utilizavam fondaparinux, os investigadores do grupo OASIS conduziram o estudo FUTURA/OASIS 8¹⁹, em que 2.026 pacientes com SCACSST submetidos à angioplastia em uso de fondaparinux foram randomizados para receber dose padrão de heparina não fracionada (*bolus* de 85 UI/kg ou 60 UI/kg com inibidores da glicoproteína IIb/IIIa) e ajustes por TCa ou dose baixa de heparina não fracionada (50 UI/kg em dose única) sem ajustes.

Não houve diferença significativa de sangramento maior e tendência para maior número de eventos isquêmicos no grupo que recebeu a dose menor de heparina. Trombose de cateter foi

Tabela 2. Mecanismos de ação e estudos relacionados aos anticoagulantes nas SCA.

Droga	Mecanismo de ação	Meia-vida	Eliminação	Indicações em SCA	Principais estudos
Heparina não fracionada	Amplifica a atividade da antitrombina	60-90 minutos (aumenta com doses elevadas)	Renal	SCASS-ST e SCACS-ST (principalmente em estratégia invasiva e angioplastia primária)	GUSTO, HART, GISSI-2, ISSIS-3
Enoxaparina	Inibidor direto do fator Xa	4,5 h após uma dose, 7 h após doses repetidas	Metabolização hepática e excreção renal	SCASS-ST e SCACS-ST	ESSENCE, Phase A to Z trial, SYNERGY, ATOLL, ASSENT 3, EXTRACT-TIMI 25, TIMI 11b HART 2
Fondaparinux	Inibidor indireto do fator Xa	17 a 21 h	Renal	SCASS-ST SCACS-ST (exceto pacientes submetidos à angioplastia primária)	OASIS 5, OASIS 6 E OASIS 8
Bivalirudina	Inibidor direto da trombina endovenoso	<i>Clearance</i> de Cr normal-25 min <i>Clearance</i> de Cr < 30-57 min	Clivagem proteolítica e eliminação renal	Pacientes com SCASS-ST e SCACS-ST submetidos à estratégia invasiva. Trombocitopenia induzida por heparina tipo II	CACHET, BAT, REPLACE 1, REPLACE 2, HERO-2, ACUITY, HORIZONS AMI e ISAR-REACT 4, HEAT-PPCI
Rivaroxaban	Inibidor direto do fator Xa oral	7 a 11 h	2/3 hepático e 1/3 renal	Após estabilização de SCA (ainda não aprovado pelo FDA)	ATLAS ACS TIMI-46 e ATLAS 2 ACS TIMI-51
Dabigatran	Inibidor direto da trombina oral	12 a 17 h	Principalmente renal	Sem indicações estabelecidas	RE-DEEM
Darexaban	Inibidor direto do fator Xa oral	18 a 20 h	Renal e hepático (50/50%)	Sem indicações estabelecidas	RUBY
Apixaban	Inibidor direto do fator Xa oral	8 a 15 h	Renal e hepático	Sem indicações estabelecidas	APPRAISE e APPRAISE-2
Otamixaban	Inibidor direto do fator Xa endovenoso	30 minutos	Renal (< 25%) e Hepático	Sem indicações estabelecidas	SEPIA-PCI e SEPIA ACS1 TIMI-42
Vorapaxar	antagonista competitivo oral do receptor de protease ativada (PAR-1)	126 a 296 h	Hepático	Sem indicações estabelecidas	TRACER

rara no grupo que recebeu a menor dose de heparina (0,5%) e muito rara no grupo que recebeu a dose padrão (0,1%). Com base na comparação histórica com o grupo fondaparinux do estudo OASIS 5, o acréscimo de heparina não resultou em sangramento maior. As diretrizes recomendam a dose padrão de heparina não fracionada durante procedimentos de angioplastia para pacientes em uso de fondaparinux.

Em relação aos pacientes com disfunção renal, nos estudos OASIS 5 e OASIS 6 foram incluídos pacientes com creatinina < 3 mg/dL e o estudo OASIS 8 incluiu pacientes com *clearance* > que 20 ml/min. No pequeno subgrupo de pacientes do estudo OASIS 5 com *clearance* ≤ 30 ml/min, persistiu o

benefício de menores índices de sangramento associado ao fondaparinux em relação à enoxaparina (2,4 vs. 9,9%; $p = 0,001$).

Em suma, fondaparinux se mostrou uma opção segura para pacientes com SCA. Os pacientes com SCASSST em tratamento conservador se beneficiam com menor risco de sangramento e, se indicada angioplastia, o acréscimo de heparina não fracionada durante o procedimento previne a trombose associada ao cateter, sem aparentemente incrementar o risco hemorrágico. Representa uma alternativa em estratégia invasiva (< 72 horas após a admissão). Naqueles que necessitam de procedimento invasivo de urgência/emergência (< 2 horas após a admissão), fondaparinux não é recomendado e, provavelmente,

Tabela 3. Anticoagulantes durante a angioplastia nas SCA.

Heparina não fracionada	70 a 100 UI/kg em <i>bolus</i> para atingir TCa entre 250s e 300s se não utilizar inibidor da GIIb/IIIa 50 a 70 UI/kg em <i>bolus</i> para atingir TCa entre 200s e 250s se utilizar inibidor da GIIb/IIIa Se paciente já em uso de heparina não fracionada: dose adicional (2000 a 5000 UI).	É fortemente recomendado não realizar a troca de anticoagulantes entre heparina não fracionada e enoxaparina durante a angioplastia, devido à anticoagulação excessiva e aumento de sangramento e mortalidade.
Enoxaparina	Se a última dose foi administrada entre 8 e 12 horas ou recebeu somente uma dose de enoxaparina: administrar 0,3 mg/kg endovenoso. Se última dose foi recebida em até 8 horas e administrado duas ou mais dose de enoxaparina: não administrar anticoagulante adicional.	
Fondaparinux	Se o anticoagulante inicial é fondaparinux, administrar <i>bolus</i> de heparina não fracionada na dose de 85 UI/kg ou 60 UI/kg se uso concomitante de inibidor da glicoproteína IIb/IIIa e ajustes utilizando TCA (entre 250 e 300s se não utilizar inibidores da glicoproteína IIb/IIIa e entre 200 e 250s se utilizar inibidores da glicoproteína IIb/IIIa).	Fondaparinux não deve ser utilizado isoladamente em angioplastia. O acréscimo de heparina não fracionada durante o procedimento previne a trombose associada ao cateter, sem aparentemente incrementar o risco hemorrágico.
Bivalirudina	0,75 mg/kg em <i>bolus</i> , seguido de 1,75 mg/kg/h. Realizar TCA 5 minutos após o <i>bolus</i> . Administrar 0,3 mg/kg se necessário.	Se paciente recebeu previamente heparina não fracionada, aguardar 30 minutos antes da administração.

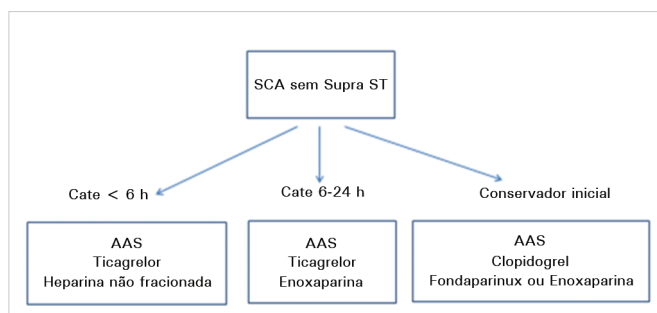


Figura 1. Protocolo de tratamento antitrombótico conforme estratificação, nas SCA sem elevação de ST realizado no Hospital Israelita Albert Einstein (<http://medicallsuite.einstein.br/pratica-medica/Paginas/diretrizes-assistenciais.aspx>).

heparina não fracionada ou bivalirudina são as melhores drogas nesta situação. Em SCACSST, mostrou benefício em pacientes que receberam trombolítico ou que não receberam terapia de reperusão. Não apresenta indicação em angioplastia primária.

BIVALIRUDINA

Bivalirudina pertence ao grupo dos inibidores diretos da trombina que se ligam e inativam um ou mais locais da molécula de trombina. O protótipo desse grupo é a hirudina, peptídeo de ocorrência natural que foi inicialmente extraída da saliva de uma sanguessuga (*Hirudo medicinalis*)²⁰. Dois grandes estudos em SCA, GUSTO IIb²¹ e OASIS-2²² encontraram modesto benefício com hirudina recombinante às custas de maior risco de sangramento.

Bivalirudina é um polipeptídeo sintético análogo à hirudina. Como não se liga às proteínas plasmáticas, seu efeito anticoagulante é mais previsível. Ao contrário das heparinas, não necessita de cofator para agir e pode inibir a trombina ligada ao coágulo. Apresenta eliminação renal e também por clivagem por meio de peptidases endógenas²³. Ocorre elevação do TTPa, TCa, TP e tempo de trombina (TT) de acordo com o aumento da dose. Durante a angioplastia, pode ser monitorizado por meio do TCa e, posteriormente, do TTPa, mas seus níveis têm melhor correlação com o tempo de coagulação com adição de ecarina (ativador específico da protrombina derivado do veneno da víbora *Echis carinatus*) e esse parece ser o melhor método de monitorização nos pacientes em uso de inibidores diretos da trombina. A meia-vida é de aproximadamente 25 minutos em pacientes com função renal normal e os parâmetros da coagulação retornam ao normal aproximadamente 1 hora após sua interrupção. Em pacientes com insuficiência renal moderada a grave (*clearance* entre 10 e 59 ml/min), a meia-vida de eliminação aumenta para 34 a 57 minutos, podendo se estender até 3,5 horas em pacientes dependentes de diálise²⁴. Os efeitos colaterais não hemorrágicos mais comuns são: dores nas costas (42%), dores em geral (15%), cefaleia (12%) e hipotensão (12%). Deve ser interrompido 3 horas antes de cirurgia de revascularização do miocárdio.

No estudo *Bivalirudin Angioplasty Trial* (BAT)²⁵, publicado em 1995, bivalirudina foi comparada com heparina não fracionada em 4.098 pacientes submetidos à angioplastia após angina instável ou angina pós-infarto. Bivalirudina foi tão eficaz quanto heparina na prevenção de complicações

isquêmicas e ocorreu menor taxa de sangramento (3,8 vs. 9,8%; $p < 0,001$). Esse estudo tem algumas limitações: foi realizado numa época em que não se utilizava tienopiridínicos ou inibidores da glicoproteína IIb/IIIa e a dose de heparina utilizada foi bem maior que as doses recomendadas atualmente.

Pacientes submetidos à angioplastia com SCA (aproximadamente 45%) ou doença arterial coronariana estável foram randomizados no estudo *Randomized Evaluation of PCI Linking Angiomax to reduced Clinical Events* (REPLACE-2)²⁶ para heparina não fracionada associada com inibidor da glicoproteína IIb/IIIa ou bivalirudina (7,2% desses pacientes receberam também inibidor da glicoproteína IIb/IIIa). Bivalirudina foi não inferior em relação aos eventos isquêmicos e esteve associada a menores índices de sangramento maior (2,4 vs. 4,1%; $p < 0,001$).

Bivalirudina foi testada em pacientes com SCASSST no estudo *The Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy* (ACUITY)²⁷. Foram randomizados 13.819 pacientes em três grupos: heparina não fracionada ou enoxaparina associada com inibidor da glicoproteína IIb/IIIa; bivalirudina associada a inibidor glicoproteína IIb/IIIa; ou somente bivalirudina (9,1% dos pacientes desse último grupo receberam inibidor da glicoproteína IIb/IIIa). O uso de glicoproteína IIb/IIIa no grupo bivalirudina “isolada” era permitido em pacientes com isquemia grave progressiva antes da angiografia ou durante a angioplastia, se ocorressem complicações. Os desfechos compostos de isquemia em 30 dias (morte de qualquer etiologia, infarto do miocárdio ou revascularização não planejada) foram semelhantes nos três grupos, mas observou-se menor nível de sangramento maior no grupo que utilizou bivalirudina “isolada” em comparação com heparinas + inibidor da glicoproteína IIb/IIIa (3,0 vs. 5,7%; $p < 0,001$). Bivalirudina, nesse estudo, foi iniciada antes da angiografia com um *bolus* de 0,1 mg/kg e infusão de 0,25 mg/kg/h. Se indicada angioplastia, era administrado *bolus* adicional de 0,5 mg/kg e aumentada a infusão para 1,75 mg/kg/h até o término do procedimento. O efeito antitrombótico não foi monitorizado.

O ACUITY também enfatiza a importância do pré-tratamento com clopidogrel nos pacientes que utilizam bivalirudina sem o uso concomitante de inibidores da glicoproteína IIb/IIIa. Nesses pacientes, ocorreu número maior de eventos isquêmicos quando tienopiridínicos não foram administrados antes da angiografia ou angioplastia.

No estudo *The Hirulog and Early Reperfusion or Occlusion* (HERO-2)²⁸, bivalirudina foi comparada com heparina não fracionada em 17.073 pacientes com SCA com supradesnível do segmento ST que receberam estreptoquinase. Apesar da diminuição das taxas de reinfarto em 96 horas, não houve diferença de mortalidade e houve aumento de sangramento leve e moderado no grupo bivalirudina.

Em SCASSST e angioplastia primária, bivalirudina foi testada no estudo *The Harmonizing Outcomes with Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction* (HORIZONS-AMI)²⁹. Foram randomizados 3.602 pacientes

que se apresentaram com até 12 horas do início dos sintomas e foram submetidos à angioplastia primária para receber heparina associada com glicoproteína IIb/IIIa ou bivalirudina. Os pacientes randomizados para bivalirudina poderiam receber inibidor da glicoproteína IIb/IIIa somente se ocorresse *no-reflow* ou alta carga trombótica (o que aconteceu em 7,5% dos pacientes). O número de eventos cardiovasculares adversos (morte, reinfarto, revascularização e acidente vascular cerebral) foi semelhante nos dois grupos, mas, no grupo que recebeu bivalirudina, as taxas de sangramento maior foram significativamente menores (4,9 vs. 8,3%; $p < 0,001$) e ocorreu menor mortalidade em 30 dias (2,1 vs. 3,1%; $p = 0,047$), atribuída aos menores índices de sangramento. No grupo bivalirudina ocorreu aumento de trombose de *stent* nas primeiras 24 horas, mas, em 30 dias, as taxas foram semelhantes.

Em 2011, foi publicado o estudo ISAR-REACT⁴³⁰, em que 1.721 pacientes com infarto do miocárdio sem supradesnível do segmento ST foram randomizados imediatamente antes da angioplastia para receber bivalirudina vs. heparina não fracionada associada com inibidor da glicoproteína IIb/IIIa. Nenhum paciente do grupo bivalirudina recebeu inibidor da glicoproteína IIb/IIIa e todos receberam 600 mg de clopidogrel antes da angioplastia. Não houve diferença no desfecho primário de morte, reinfarto extenso, necessidade de revascularização urgente ou sangramento maior. Por outro lado, ocorreu menos sangramento maior com bivalirudina (2,6 vs. 4,6%; $p = 0,02$).

É preciso ressaltar que o uso de inibidores de glicoproteína IIb/IIIa foi feito de forma diferente nos grupos heparina e bivalirudina nos principais ensaios clínicos, o que pode ter contribuído com os melhores índices de sangramento desse último. Nos estudos ACUITY e HORIZONS-AMI, o grupo heparina utilizou rotineiramente inibidores da glicoproteína IIb/IIIa, e o grupo bivalirudina recebeu inibidores da glicoproteína IIb/IIIa de forma seletiva e retardada.

Em 2014, foi publicado o polêmico estudo HEAT-PPCI³¹, que comparou bivalirudina vs. heparina não fracionada em 1.829 pacientes com SCASSST submetidos à angioplastia primária. O inibidor da glicoproteína IIb/IIIa (abciximab) foi utilizado de forma seletiva nos dois grupos (13,5% no grupo bivalirudina e 15,5% no grupo heparina) e ticagrelor foi o antiagregante mais utilizado em associação com ácido acetilsalicílico, seguido de prasugrel e clopidogrel. O desfecho composto primário de eficácia incluiu mortalidade, acidente cerebrovascular, reinfarto e necessidade de revascularização foi menor no grupo heparina (5,7% vs. 8,7%). Houve maior trombose de *stent* provável ou definitiva no grupo bivalirudina (3,4% vs. 0,9%) e não houve diferença de sangramento entre os grupos.

Este resultado negativo nos leva a questionar o possível benefício de menor sangramento e comparável eficácia da bivalirudina em relação à heparina verificada em estudos anteriores (principalmente se a utilização de inibidores da glicoproteína IIb/IIIa for seletiva), e se seu elevado custo justifica sua utilização rotineira atualmente.

NOVOS ANTICOAGULANTES EM INVESTIGAÇÃO

Diversos outros anticoagulantes foram testados em estudos clínicos em pacientes com SCA recente em associação com aspirina ou aspirina + inibidor do ADP por um período de 6 meses, iniciando geralmente após a estabilização do quadro, objetivando redução adicional de eventos isquêmicos. Apixabana^{32,33}, darexabana³⁴, dabigatrana³⁵ e vorapaxar³⁶ foram testados desta forma sem resultados positivos.

Otamixabana, um inibidor do fator Xa para uso endovenoso, foi comparado com heparina não fracionada na fase aguda de SCASSST em grande estudo que incluiu 13.229 pacientes em estratégia invasiva. Não se verificou maior eficácia anti-isquêmica e ocorreu mais sangramento no grupo que recebeu otamixabana.

Somente rivaroxabana demonstrou potencial para o uso nos primeiros meses após um quadro de SCA, passada a fase aguda. No estudo ATLAS 2³⁷, a eficácia e segurança da rivaroxabana foi avaliada em 15.526 pacientes após SCA (média de 4,7 dias após o início do evento) que receberam rivaroxabana (2,5 mg ou 5 mg duas vezes/dia por um período médio de 13 meses) ou placebo. As duas doses de rivaroxabana reduziram o desfecho primário de morte cardiovascular/infarto e AVC às custas de maiores taxas de sangramento maior e sangramento intracraniano, mas não de sangramento fatal. A dose de 2,5 mg duas vezes ao dia apresentou o melhor perfil de risco/benefício, com diminuição de mortalidade total de 32%. Apesar destes resultados, rivaroxabana não foi aprovada pelo FDA nesta situação até o presente momento.

CONCLUSÃO

A combinação de anticoagulantes e antiagregantes em SCA é altamente eficaz na redução de risco cardiovascular e morte. Entretanto, o risco hemorrágico inerente a esses tratamentos é uma preocupação constante.

O tratamento das SCA está em contínua evolução, com a inclusão de novas drogas que objetivam maior eficácia anti-isquêmica e menores índices de sangramento. A utilização de adequada estratégia terapêutica anticoagulante e individualização do tratamento, considerando as diversas apresentações de SCA e perfis de risco dos pacientes, é essencial para oferecer o melhor tratamento disponível.

REFERÊNCIAS

1. Eikelboom JW, Anand SS, Malmberg K, Weitz JI, Ginsberg JS, Yusuf S. Unfractionated heparin and low-molecular-weight heparin in acute coronary syndrome without ST elevation: a meta-analysis. *Lancet*. 2000;355(9219):1936-42. PMID: 10859038 DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)02324-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(00)02324-2)
2. Low-molecular-weight heparin during instability in coronary artery disease, Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease (FRISC) study group. *Lancet*. 1996;347(9001):561-8. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(96\)91270-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(96)91270-2)
3. Moscucci M, Fox KA, Cannon CP, Klein W, López-Sendón J, Montalescot G, et al. Predictors of major bleeding in acute coronary syndromes: the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Eur Heart J*. 2003;24(20):1815-23. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0195-668X\(03\)00485-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0195-668X(03)00485-8)
4. Segev A, Strauss BH, Tan M, Constance C, Langer A, Goodman SG; Canadian Acute Coronary Syndromes Registries Investigators. Predictors and 1-year outcome of major bleeding in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: insights from the Canadian Acute Coronary Syndrome Registries. *Am Heart J*. 2005;150(4):690-4. PMID: 16209967 DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2004.11.012>
5. Rao SV, Jollis JG, Harrington RA, Granger CB, Newby LK, Armstrong PW, et al. Relationship of blood transfusion and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes. *JAMA*. 2004;292(13):1555-62. PMID: 15467057 DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.292.13.1555>
6. Silvain J, Beygui F, Barthélémy O, Pollack C Jr, Cohen M, Zeymer U, et al. Efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin during percutaneous coronary intervention: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2012;344:e553. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.e553>
7. Murphy SA, Gibson CM, Morrow DA, Van de Werf F, Menown IB, Goodman SG, et al. Efficacy and safety of the low-molecular weight heparin enoxaparin compared with unfractionated heparin across the acute coronary syndrome spectrum: a meta-analysis. *Eur Heart J*. 2007;28(17):2077-86. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehm224>
8. 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. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199708143370702>
9. 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. PMID: 10517729 DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.100.15.1593>
10. Fergusson JJ, Califf RM, Antman EM, Cohen M, Grines CL, Goodman S, et al.; SYNERGY Trial Investigators. 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. PMID: 15238590 DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.292.1.45>
11. Antman EM, Morrow DA, McCabe CH, Murphy SA, Ruda M, Sadowski Z, et al.; ExTRACT-TIMI 25 Investigators. Enoxaparin versus unfractionated heparin with fibrinolysis for ST-elevation myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2006;354(14):1477-88. PMID: 16537665 DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa060898>
12. Weitz JI, Hirsh J, Samama MM. New anticoagulant drugs: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*. 2004;126(3 Suppl):265S-86S. DOI: http://dx.doi.org/10.1378/chest.126.3_suppl.265S
13. Simoons ML, Bobbink IW, Boland J, Gardien M, Klootwijk P, Lensing AW, et al.; PENTUA Investigators. A dose-finding study of fondaparinux in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: the Pentasaccharide in Unstable Angina (PENTUA) Study. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(12):2183-90. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2004.02.051>
14. Bijsterveld NR, Moons AH, Boekholdt SM, van Aken BE, Fennema H, Peters RJ, et al. Ability of recombinant factor VIIa to reverse the anticoagulant effect of the pentasaccharide fondaparinux in healthy volunteers. *Circulation*. 2002;106(20):2550-4. PMID: 12427650 DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.0000038501.87442.02>
15. Yank V, Tuohy CV, Logan AC, Bravata DM, Staudenmayer K, Eisenhut R, et al. Systematic review: benefits and harms of in-hospital use of recombinant factor VIIa for off-label indications. *Ann Intern Med*. 2011;154(8):529-40. DOI: <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-154-8-201104190-00004>
16. Silva FMF, Pesaro AEP, Makdisse MRP, Katz M, Serrano Júnior CV. Novos anticoagulantes em síndrome coronária aguda. *Educ Contin Saúde Einstein*. 2012;10(1):30-5.

17. Fifth Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes Investigators; Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, Afzal R, Pogue J, Granger CB, et al. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2006;354(14):1464-76. PMID: 16537663
18. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, Afzal R, Pogue J, Granger CB, Budaj A, et al.; OASIS-6 Trial Group. 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. PMID: 16537725 DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.295.13.joc60038>
19. FUTURA/OASIS-8 Trial Group; Jolly SS, Mehta SR, Afzal R, Xavier D, Rupprecht HJ, 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(12):1339-49. PMID: 20805623 DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2010.1320>
20. Lefkowitz J, Topol EJ. Direct thrombin inhibitors in cardiovascular medicine. *Circulation*. 1994;90(3):1522-36. PMID: 8087958 DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.90.3.1522>
21. A clinical trial comparing primary coronary angioplasty with tissue plasminogen activator for acute myocardial infarction. The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries in Acute Coronary Syndromes (GUSTO IIb) Angioplasty Substudy Investigators. *N Engl J Med*. 1997;336(23):1621-8. PMID: 9173270
22. Effects of recombinant hirudin (lepirudin) compared with heparin on death, myocardial infarction, refractory angina, and revascularisation procedures in patients with acute myocardial ischaemia without ST elevation: a randomised trial. Organisation to Assess Strategies for Ischemic Syndromes (OASIS-2) Investigators. *Lancet*. 1999;353(9151):429-38. PMID: 9989712
23. Robson R, White H, Aylward P, Frampton C. Bivalirudin pharmacokinetics and pharmacodynamics: effect of renal function, dose, and gender. *Clin Pharmacol Ther*. 2002;71(6):433-9. PMID: 12087346 DOI: <http://dx.doi.org/10.1067/mcp.2002.124522>
24. Lui HK. Dosage, pharmacological effects and clinical outcomes for bivalirudin in percutaneous coronary intervention. *J Invasive Cardiol*. 2000;12 Suppl F:41F-52.
25. Bittl JA, Strony J, Brinker JA, Ahmed WH, Meckel CR, Chaitman BR, et al. Treatment with bivalirudin (Hirulog) as compared with heparin during coronary angioplasty for unstable or postinfarction angina. Hirulog Angioplasty Study Investigators. *N Engl J Med*. 1995;333(12):764-9. PMID: 7643883 DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199509213331204>
26. Lincoff AM, Bittl JA, Harrington RA, Feit F, Kleiman NS, Jackman JD, et al.; REPLACE-2 Investigators. 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. PMID: 12588269 DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.289.7.853>
27. Stone GW, McLaurin BT, Cox DA, Bertrand ME, Lincoff AM, Moses JW, et al.; ACUTY Investigators. Bivalirudin for patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2006;355(21):2203-16. PMID: 17124018 DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa062437>
28. White H. Hirulog and Early Reperfusion or Occlusion (HERO)-2 Trial Investigators. 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. PMID: 11741625 DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(01\)06887-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(01)06887-8)
29. Stone GW, Witzensbichler B, Guagliumi G, Peruga JZ, Brodie BR, Dudek D, et al.; HORIZONS-AMI Trial Investigators. Bivalirudin during primary PCI in acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2008;358(21):2218-30. PMID: 18499566 DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0708191>
30. Kastrati A, Neumann FJ, Schulz S, Massberg S, Byrne RA, Ferenc M, et al.; ISAR-REACT 4 Trial Investigators. Abciximab and heparin versus bivalirudin for non-ST-elevation myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2011;365(21):1980-9. PMID: 22077909 DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1109596>
31. Shahzad A, Kemp I, Mars C, Wilson K, Roome C, Cooper R, et al.; for the HEAT-PPCI trial investigators. Unfractionated heparin versus bivalirudin in primary percutaneous coronary intervention (HEAT-PPCI): an open-label, single centre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2014; pii: S0140-6736(14)60924-7. [Epub ahead of print]. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60924-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60924-7)
32. APPRAISE Steering Committee and Investigators; Alexander JH, Becker RC, Bhatt DL, Cools F, Crea F, Dellborg M, 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 (APPRAISE) trial. *Circulation*. 2009;119(22):2877-85. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.832139>
33. Alexander JH, Lopes RD, James S, Kilaru R, He Y, Mohan P, et al.; AP-PRAISE-2 Investigators. Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2011;365(8):699-708. PMID: 21780946 DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1105819>
34. Steg PG, Mehta SR, Jukema JW, Lip GY, Gibson CM, Kovar F, et al.; RUBY-1 Investigators. RUBY-1: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the safety and tolerability of the novel oral factor Xa inhibitor dorexaban (YM150) following acute coronary syndrome. *Eur Heart J*. 2011;32(20):2541-54. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehr334>
35. Oldgren J, Budaj A, Granger CB, Khder Y, Roberts J, Siegbahn A, et al.; RE-DEEM Investigators. 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(22):2781-9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehr113>
36. Tricoci P, Huang Z, Held C, Moliterno DJ, Armstrong PW, Van de Werf F, et al.; TRACER Investigators. Thrombin-receptor antagonist vorapaxar in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2012;366(1):20-33. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1109719>
37. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, Bassand JP, Bhatt DL, Bode C, et al.; ATLAS ACS 2-TIMI 51 Investigators. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2012;366(1):9-19. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1112277>