

# TERAPIA ANTITROMBÓTICA NA FASE AGUDA DAS SÍNDROMES CORONARIANAS AGUDAS

## ANTITHROMBOTIC THERAPY IN ACUTE PHASE OF ACUTE CORONARY SYNDROMES

### RESUMO

A morbidade e a mortalidade nas síndromes coronarianas agudas – causadas principalmente pela instabilidade da placa aterosclerótica, levando à formação de trombos – foi bastante reduzida com o advento de antiplaquetários, antitrombóticos e revascularização precoce. Hoje, dispomos de quatro antitrombóticos para uso nestas condições: a heparina não fracionada, a de baixo peso molecular, o fondaparinux e a bivalirudina – sendo apenas as três primeiras disponíveis no Brasil. Como são agentes antiocoagulantes, o risco de sangramento não é desprezível e deve ser apropriadamente dosado com o fim de trazer o máximo benefício antitrombótico, sem grande risco hemorrágico. Nesta revisão resumamos o atual estado da arte no uso de antitrombóticos no Brasil.

**Descritores:** Síndrome coronariana aguda; Antitrombóticos; Antitrombóticos.

### ABSTRACT

*Morbidity and mortality in the acute coronary syndromes – caused in the majority by atherosclerotic plaque instability, with consequent thrombus formation – was drastically reduced by the advent of antiplatelet and antithrombotic agents, and by early revascularization. Nowadays, we have 4 antithrombotic agents: unfractionated heparin, low molecular weight heparin, fondaparinux and bivalirudin – with only the first 3 available in Brazil. As they comprise anticoagulant effects, the risk of bleeding is high and must be taken into account when prescribed, in order to bring the greater benefits without higher bleeding risk. In this review we summarized the current state of the art about the use of these agents in our country.*

**Descriptors:** Acute coronary syndrome; Antithrombotics; Anticoagulants.

Rodrigo Modolo<sup>1</sup>  
Otávio Rizzi Coelho<sup>2</sup>

1. Laboratório de Cateterismo Cardíaco, Disciplina de Cardiologia, Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Ciências Médicas – UNICAMP, Campinas, SP, Brasil  
2. Disciplina de Cardiologia, Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Ciências Médicas – UNICAMP, Campinas, SP, Brasil

Correspondência:  
Rua Francisco Glicério, 1867,  
Campinas, SP, Brasil. CEP: 13012-000  
otaviocoelho@uol.com.br

### INTRODUÇÃO

As síndromes coronarianas agudas (SCAs) – sejam elas com supra ou sem supradesnivelamento do segmento ST – ocorrem primariamente por instabilidade de placa aterosclerótica, com sua ruptura e consequente formação de trombo luminal.<sup>1-3</sup> O desenvolvimento de terapia adjunta no tratamento destes quadros coronarianos agudos vem crescendo e novas drogas antiplaquetárias e antitrombóticas vêm surgindo sempre com o intuito de reduzir morbidade e mortalidade, mantendo um bom perfil de segurança – sem alto risco de sangramento.

É conhecido que uma terapia antitrombótica adequada é capaz de reduzir o potencial isquêmico da coronária, sob o ônus do aumento do sangramento, inerente a estas drogas. Já é demonstrado que o sangramento maior está intimamente associado à pior evolução do paciente com SCA – incluindo aumento da mortalidade em grandes estudos observacionais e também em ensaios clínicos randomizados.<sup>4,5</sup> Desta maneira, o uso parcimonioso destas drogas é imperativo para

um controle adequado da isquemia miocárdica, diminuindo os riscos de evolução desfavorável pelos efeitos adversos.

Hoje, no Brasil, estão disponíveis 3 agentes antitrombóticos para uso nas SCAs: (1) heparina não fracionada, (2) enoxaparina e (3) fondaparinux. Nesta revisão focaremos nas suas indicações, doses e efeitos clínicos nos pacientes com SCA.

### ANTITROMBÓTICOS

#### Heparina não fracionada

A heparina não fracionada (HNF) comercialmente disponível é uma mistura de diferentes glicosaminoglicanos. A HNF age através de uma sequência pentassacarídea específica em seu composto que se liga com alta afinidade à trombina, e serve como catalisador, acelerando a neutralização da trombina e de outros fatores de coagulação.<sup>6</sup> A primeira heparina a ser sugerida e testada no contexto das SCAs foi a HNF. Os estudos que inicialmente a testaram são da era pré-dupla antiagregação plaquetária, bem como pré-revascularização

precoce.<sup>7</sup> O tratamento era proposto para pacientes com diagnóstico de “angina instável” e a HNF era usada apenas com ácido acetilsalicílico (AAS).<sup>8-11</sup> Os resultados destes estudos demonstraram uma grande tendência à diminuição de eventos cardiovasculares (CV) com a adição de HNF ao AAS. No entanto, esta não era usada de forma endovenosa como hoje é recomendado.

Na sequência os grandes *trials* GISSI-2 e ISIS-3 testaram esta mesma associação do AAS com a HNF no contexto da trombólise química para o infarto agudo do miocárdio (IAM), mostrando resultados não satisfatórios – fato explicado pelo atraso na introdução da droga, usada apenas de forma subcutânea.<sup>12,13</sup> O grande estudo subsequente viria para consolidar o uso da HNF nestes pacientes; o *trial* GUSTO-1, testou em mais de 40 mil indivíduos a fibrinólise com rTPA e/ou estreptoquinase, com diferentes administrações de HNF (subcutânea ou endovenosa), e demonstrou que o grupo que recebeu o anticoagulante por via endovenosa associado ao rTPA teve a menor mortalidade ao final de um mês, dentre os grupos avaliados.<sup>14</sup> A diferença deste para os demais foi a dose de heparina inicial e uma padronização do controle rigoroso da dose individualizada (por peso), sendo a infusão, endovenosa. Desta maneira, concluiu-se que uma anticoagulação mais previsível com doses individualizadas era capaz de proporcionar maior benefício clínico.<sup>15</sup> A HNF tem um perfil farmacocinético com enorme variabilidade individual – principalmente devido a sua ligação inespecífica a muitas proteínas plasmáticas – e uma estreita janela terapêutica, o que dificulta seu uso no cenário clínico.

A HNF, em virtude da meia-vida relativamente curta, pode ter seus efeitos hemorrágicos extintos após sua suspensão. Apresenta atividade anticoagulante reversível com o uso da protamina – uma proteína básica que neutraliza imediatamente os seus efeitos antitrombóticos.

## Heparina de baixo peso molecular

A heparina de baixo peso molecular (HBPM) é hoje o agente antitrombótico mais usado no mundo. Ela é desenvolvida a partir da HNF, sendo realizada a despolimerização de suas moléculas produzindo partículas com cerca de um terço do tamanho original. Esta heparina possui menor ativação plaquetária comparada à HNF e é absorvida rapidamente por via subcutânea.<sup>16</sup>

Em comparação com a HNF, esta heparina apresenta ação na cascata de coagulação preferencialmente seletiva a seus efeitos na inibição do fator Xa, com pouca ação sobre o fator II (Figura 1). Pela maior seletividade para o fator Xa, as HBPMs não alteram os exames clínicos de coagulação dos pacientes (ao contrário da HNF).<sup>17,18</sup> Também de forma diferente de sua predecessora HNF, as HBPMs ligam-se menos avidamente às proteínas plasmáticas (mesmo as de fase aguda – as quais estão aumentadas nas SCAs), tornando-se assim farmacologicamente mais estável – com farmacocinética mais favorável, maior biodisponibilidade e maior tempo de meia-vida. Dessa maneira, seu uso pode ocorrer com doses fixas e com aplicações por via subcutânea em tempos mais espaçados – contribuindo, portanto, para uma melhor posologia.

No Brasil, as apresentações clinicamente disponíveis são a: dalteparina, nadroparina e enoxaparina. A primeira avaliada nos estudos FRISC<sup>19,20</sup> e FRISC II,<sup>21</sup> e a segunda no *trial* FRAX.I.S.,<sup>22</sup> ambas demonstrando ser equiparáveis à HNF e superiores ao placebo nas SCAs. A enoxaparina é a mais usada no Brasil, e a mais estudada em ensaios clínicos. Na mesma época das publicações dos estudos da nadroparina e da dalteparina, grandes *trials* demonstravam que, ao contrário das duas primeiras, a enoxaparina apresentava superioridade à HNF, no contexto das SCAs.<sup>23-26</sup> O estudo ESSENCE já demonstrou que estes benefícios da enoxaparina eram mantidos no seguimento mais longo (1 ano).<sup>27</sup>

As HBPMs podem ser parcialmente revertidas com o uso da

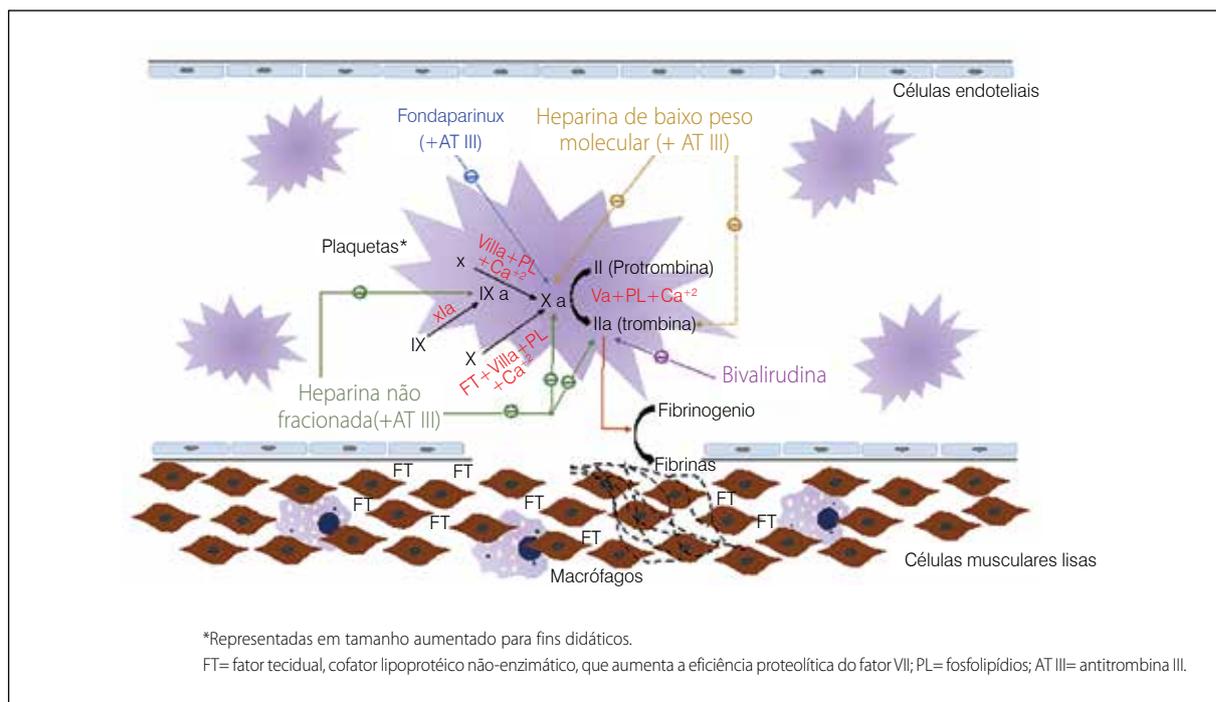


Figura 1: Representação gráfica dos principais sítios de ação dos agentes antitrombóticos.

protamina (que é capaz de neutralizar os efeitos antitrombóticos das HBPMs); no entanto, a protamina não reverte a atividade anti-Xa – predominante nestes fármacos. Por isso, a HNF é tida como único antitrombótico capaz de ser neutralizado prontamente. Tanto a HNF quanto as HBPMs (estas em menor grau) podem levar, em até 15% dos pacientes, a um quadro de trombocitopenia. Esta trombocitopenia pode ser: (i) dose-dependente, não imune e autolimitada – geralmente benigna, sem necessidade de interrupção da terapêutica; e (ii) a forma autoimune, conhecida como plaquetopenia induzida por heparina (HIT), com grande potencial trombotico e evolução desfavorável, devendo neste caso, portanto, descontinuar a terapia.<sup>28,29</sup>

### Fondaparinux

O fondaparinux é um composto sintético, pentassacarídeo, sendo o único inibidor seletivo do fator X ativado em uso clínico no Brasil. Age ligando-se de forma reversível e não covalente à antitrombina com alta afinidade, assim impedindo a formação da trombina.<sup>30</sup> Assim como as HBPM, o fondaparinux tem pouca interação com as proteínas do plasma, sem grande diferença de resposta interindividual. Administrada por via subcutânea, o composto apresenta pico plasmático já com 2 horas de administração e possui tempo de meia-vida maior que HNF e HBPM – de 17 horas – podendo, dessa forma, ser aplicada em dose única diária.

A monitorização da atividade anti-Xa não é necessária, e o fondaparinux não altera parâmetros laboratoriais de anticoagulação como TTPa ou TCA (tempo de coagulação ativado). Por suas características farmacológicas, este antitrombótico não induz a HIT. Como apresenta excreção renal, seu uso é contraindicado para pacientes com insuficiência renal com *Clearance de creatinina* inferior à 20mL/min.<sup>31</sup>

No contexto das SCAs, este pentassacarídeo foi avaliado no estudo PENTUA – de fase clínica 2 – que mostrou boa segurança e eficácia da droga, chegando à dose usada hoje.<sup>32</sup> No estudo subsequente de fase 3 – OASIS 5 – o fondaparinux, que foi comparado à enoxaparina em estudo de não-inferioridade, mostrou-se equivalente à HBPM e com menor incidência de sangramentos, consolidando sua entrada no arsenal terapêutica dos antitrombóticos para SCA.<sup>33</sup>

### Bivalirudina

A bivalirudina – um inibidor direto da trombina – é um polipeptídeo sintético de 20 aminoácidos, análogo da hirudina, que produz forte ligação bivalente com o sítio ativo e exossítio da trombina. Assim, age ligando-se diretamente à trombina – tanto em sua parte livre (fase fluida) como na ligada à fibrina – inibindo a conversão de fibrinogênio em fibrina.<sup>34-37</sup>

Como a droga não se liga a proteínas plasmáticas – característica da HNF – seu efeito anticoagulante é mais estável e previsível. Após sua ligação com a trombina, a droga é clivada, restando apenas um inibidor de baixa afinidade. Assim, o potente efeito anticoagulante da bivalirudina é curto, e a droga tem meia-vida de apenas 25 horas. Sua administração é realizada por via endovenosa, em infusão contínua. Apesar de não possuir um antídoto, a curtíssima meia-vida torna-a uma droga segura, sendo que sua interrupção leva à cessação de seu efeito hemorrágico em minutos.<sup>34</sup> Como sua depuração é renal, em caso de insuficiência renal crônica, a dose administrada deve ser ajustada, e o efeito anticoagulante pode ser arrastado.<sup>38</sup>

O seu uso no contexto das SCAs foi avaliado nos estudos HORIZONS-AMI, nos quais foi demonstrada a superioridade da droga em relação à HNF para pacientes submetidos à angioplastia primária;<sup>39,40</sup> além disso, no estudo ACUITY, um trial open-label em SCA sem supra, foi evidenciada equivalência da bivalirudina com HNF e enoxaparina para desfechos isquêmicos, porém com grande redução de sangramento com a bivalirudina.<sup>41,42</sup> Apesar do benefício desse antitrombótico, o mesmo ainda não se encontra comercialmente disponível no Brasil.

## SÍNDROMES CORONARIANAS SEM SUPRADESNIVELAMENTO DO SEGMENTO ST

Sabe-se hoje que a ruptura de placa aterosclerótica (geralmente as de capa fibrosa fina) coronariana é o evento inicial para a gênese dos processos de SCA sem (SCASSST) e com supradesnívelamento do segmento ST (SCASSST).<sup>43</sup> Nas SCASSST, a fissura ou erosão da placa expõe material subendotelial, desencadeando, entre outros, o processo de coagulação com agregação plaquetária e ativação da trombina com consequente formação de trombo (na placa ou na luz do vaso). Isso associado a um estado protrombótico típico das SCAs, leva ao quadro isquêmico coronariano,<sup>44</sup> e associa-se a mau prognóstico (Figura 1).<sup>45</sup>

Dessa maneira, o uso de agentes que atuem nesta cascata é imperioso para a melhor evolução do paciente com SCA. Estes agentes antitrombóticos agem inibindo a geração ou atividade da trombina, levando à diminuição de eventos relacionados à formação dos trombos. O seu uso reduz eventos isquêmicos e essa redução é potencializada quando associado a um antiagregante plaquetário.<sup>46</sup>

A dose de HNF a ser usada nas SCASSST é ataque de 60-70 UI/kg (máximo de 5000 UI) seguidos de infusão contínua de 12-15 UI/kg/h (máximo de 1000 UI/h), ajustando-se a infusão para manter TTPa entre 1,5 e 2,5x o controle. Esta dose é recomendada pelas sociedades internacionais de cardiologia – Europeia e Americana.<sup>2,47</sup> A SBC preconiza que a dose seja fixa de 5000 UI de bolus seguida de infusão de 1000 UI/h, ajustando-se a infusão para um TTPa de 1,5 a 2,5x o controle.<sup>31</sup> Esta proposta reside no fato de não se mostrar benefício da dose ajustada por peso sobre a última.<sup>48</sup> Seu uso nas SCASSST foi inicialmente testado por um grupo de pesquisadores em 1988, que demonstraram que o uso da HNF diminuiu angina e apresentou tendência à diminuição de infarto agudo do miocárdio (IAM), às custas de maior sangramento, quando comparada à AAS e placebo.<sup>9</sup> Anos depois com estudos maiores como ATACS a associação AAS e HNF se tornaria mais consagrada em reduzir eventos isquêmicos,<sup>49</sup> dados corroborados por metanálise publicada em 1996, com redução de mortalidade.<sup>8</sup>

Com o advento das heparinas de baixo peso molecular – enoxaparina especialmente – muitos estudos foram desenvolvidos com o intuito de se testá-la em comparação com a HNF. Estudos iniciais, como o ESSENCE,<sup>27</sup> ACUTE II<sup>50</sup> e TIMI 11B<sup>24</sup> demonstravam superioridade da enoxaparina em relação à HNF.<sup>26</sup> Então, com o intuito de se delinear um estudo clínico com a conduta antiagregante completa e de estratificação invasiva contemporânea surgiu o *trial* SINERGY.<sup>51</sup> Este estudo contou com mais de 10.000 pacientes com SCA de alto risco que seriam submetidos à estratificação invasi-

va. Ao final de 48 horas ou 14 dias não houve diferença em mortalidade ou IAM entre os grupos enoxaparina e HNF. Mas talvez o mais notável do estudo tenha sido uma análise *post hoc* comparando quem se manteve apenas com uma das heparinas durante a internação com quem fez o *crossover*, que demonstrou que o grupo que usou as duas heparinas durante a internação apresentou maior sangramento, sem nenhum impacto na diminuição de desfechos clínicos “duros”. Ainda, analisando-se apenas os pacientes que fizeram uso de apenas um dos antitrombóticos durante a internação, houve superioridade no grupo enoxaparina comparando-se com HNF, para os desfechos óbito e IAM aos 30 dias. Dessa forma, hoje é desencorajada a troca de HNF por enoxaparina ou vice-versa em pacientes com SCA.<sup>2,47,52</sup>

As doses recomendadas de enoxaparina são de 1mg/kg de 12 em 12 horas. Nos casos de insuficiência renal (taxa de filtração glomerular calculada < 30 mL/min) a posologia é de apenas 1x ao dia; e para paciente acima de 75 anos, 0,75mg/kg 12/12h.

Pouco mais recente em desenvolvimento temos o antitrombótico sintético fondaparinux. Por surgir em uma época mais contemporânea na cardiologia, seus estudos já são realizados com um arsenal terapêutico mais robusto. O maior estudo clínico randomizado a avaliá-lo no contexto das SCASSST foi o OASIS-5.<sup>33</sup> Este estudo randomizou mais de 20 mil pacientes com SCASSST para se submeterem ao tratamento com fondaparinux ou enoxaparina. Em análise realizada de não-inferioridade o fondaparinux foi equivalente (não inferior) à enoxaparina em nove dias. Na avaliação do desfecho de segurança, o fondaparinux apresentou significativamente menos sangramento grave que a enoxaparina. No seguimento maior (30 e 90 dias) houve diminuição de mortalidade no grupo fondaparinux.

No subgrupo de pacientes submetidos à intervenção coronariana percutânea (ICP) houve menor taxa de sangramento com fondaparinux, não influenciado pelo tempo de atraso da angioplastia. No entanto, notou-se aumento de trombos nos cateteres de ICP no grupo fondaparinux versus enoxaparina (0,9 vs. 0,4%), fato este que foi diminuído por injeção de dose empírica de HNF para lavar o cateter após uma emenda ao protocolo do estudo ainda em andamento.<sup>53</sup> Estudos subsequentes mostraram que uma dose de HNF deve ser administrada na sala de hemodinâmica aos pacientes em uso de fondaparinux que serão submetidos à ICP.<sup>54</sup>

Um grande registro recentemente publicado – com 40.616 pacientes – mostrou redução de mortalidade hospitalar com fondaparinux comparando-se à enoxaparina; vantagem que não se manteve com 6 meses.<sup>55</sup> Estudo de custo efetividade canadense mostrou que o fondaparinux é custo efetivo comparando-se com a enoxaparina. Este benefício é notado tanto imediatamente após o evento quanto a longo prazo.<sup>56</sup> O fondaparinux é o antitrombótico de uso parenteral com o melhor perfil de eficácia e segurança hoje, e seu uso deve ser preferido sobre os demais, a menos que o paciente seja referenciado para abordagem percutânea imediata.<sup>2</sup>

A dose do fondaparinux é de 2,5mg por via subcutânea em 1 aplicação diária. Devido à sua eliminação renal, se a taxa de filtração glomerular calculada for menor que 20mL/min, seu uso não é recomendado (Tabela 1).

Para intervenção percutânea nas SCASSST, pode-se fazer uso desses três antitrombóticos: enoxaparina, HNF e fondaparinux. Neste contexto, uma metanálise incluindo 23 *trials* e

mais de 30 mil pacientes mostrou a segurança e eficácia da enoxaparina comparando-a com HNF - denotando redução em: mortalidade, composto de mortalidade e infarto, complicações do infarto, e sangramentos maiores.<sup>57</sup> Importante ressaltar que o estudo SINERGY mostrou o malefício de se trocar o antitrombótico nas SCASSST – de enoxaparina para HNF ou vice-versa.<sup>51</sup> O fondaparinux teve seu benefício demonstrado no estudo OASIS-5. Subgrupo de pacientes com SCASSST que realizaram intervenção tiveram significativa diminuição de sangramento com o fondaparinux comparado à enoxaparina. No entanto, foi observado aumento de trombos no cateter. Esse aumento de trombos foi abolido com uso de HNF associado ao fondaparinux, de maneira que estudos subsequentes trouxeram que a dose padrão de HNF deveria ser usada nas ICP de pacientes sob uso do fondaparinux.<sup>54</sup>

Na hemodinâmica, a heparina não fracionada é usada em bolus endovenoso, e ajustada pelo TCA. Essa dose é de 70 a 100 UI/kg, ou 50 a 70 UI/kg se usado em pacientes com inibidores da glicoproteína IIb/IIIa.<sup>58,59</sup> A enoxaparina não precisa ser administrada nas ICP se a última dose aconteceu a menos de 8 horas; caso contrário, a dose de 0,3 mg/kg por via endovenosa deve ser administrada.<sup>60,61</sup> Para pacientes com fondaparinux, a dose diária é mantida, e a complementação na sala de hemodinâmica com 85 UI/kg de HNF deve ser realizada, ou 60 UI/kg no caso do uso de inibidores da glicoproteína IIb/IIIa.

## SÍNDROMES CORONARIANAS COM SUPRADESNIVELAMENTO DO SEGMENTO ST

A demonstração do benefício dos antitrombóticos nas SCASSST precede o uso consagrado do AAS e da terapia trombolítica.<sup>7</sup> Nas SCA com supradesnivelamento do ST, a terapia antitrombótica difere nos seguintes cenários: (i) pacientes submetidos à terapia trombolítica, (ii) pacientes submetidos à angioplastia primária, e (iii) pacientes que não se submeteram à qualquer terapia de reperfusão (infarto agudo do miocárdio evoluído). A terapia antitrombótica já foi amplamente estudada

Tabela 1. Resumo das recomendações para terapia antitrombótica nas SCASSST.

	Droga antitrombótica	Dose	Ajuste para função renal
SCA	Heparina não fracionada	60-70 UI/kg (máx 5.000 UI) seguidos de infusão de 12-15 UI/kg/h (máx 1.000 UI), ajustando TTPa entre 1,5-2,5x o controle	-
	Enoxaparina	1mg/kg 12/12h ou 0,75mg/kg 12/12h se acima de 75 anos	1mg/kg 1x/dia se TFG < 30mL/min
	Fondaparinux	2,5mg 1x/dia SC	Não recomendado se TFG < 20 mL/min
ICP	Heparina não fracionada	70-100 UI/kg ou 50-70 UI/kg se em uso de IGP IIb/IIIa	-
	Enoxaparina	0,3mg/kg se última dose SC acima de 8 horas	-
	Fondaparinux	Associar 85 UI/kg de HNF ou 60UI/kg se com IGP IIb/IIIa	-

Doses recomendadas para uso em casos de SCASSST. SCA: Síndrome coronariana aguda; ICP: Intervenção coronária percutânea; TTPa: Tempo de tromboloplastina parcial ativado; SC: subcutâneo; IGP: Inibidores da Glicoproteína; TFG: Taxa de Filtração Glomerular.

nestes contextos e deve ser administrada até que a terapia de reperfusão seja realizada. Caso não seja, deve ser dada por 48h ou durante o período de internação do paciente, até oito dias.

No início da década de 90, para os pacientes submetidos à terapia trombolítica, dois grandes estudos – ISIS-3 e GISSI-2 – fatoriais, colocaram em xeque o benefício do uso da heparina nos casos de SCA com supradesnívelamento de ST. Ambos falharam em demonstrar redução de desfechos cardiovasculares na adição da HNF à terapia de reperfusão química e ao AAS.<sup>12,13</sup> A explicação hoje para esta ausência de benefício se dá pois a terapia realizada com HNF foi por via subcutânea. O estudo subsequente GUSTO-1 – com mais de 41 mil pacientes – viria demonstrar redução da mortalidade com o uso desta mesma HNF, no entanto agora administrada por via endovenosa contínua, conjuntamente com fibrinolítico e AAS.<sup>14</sup> A HNF aumentou patência da artéria coronária com alteplase como fibrinolítico, mas não com estreptoquinase.<sup>62,63</sup>

Estudos posteriores viriam comparar enoxaparina com HNF no cenário de trombólise para SCACSST. O estudo ASSENT-3 demonstrou benefício da enoxaparina sobre HNF em reinfarto e isquemia refratária hospitalares – com uso por 7 dias.<sup>64</sup> Foi seguido pela grande estudo ExTRACT TIMI-25,<sup>65</sup> que concluiu que o uso de enoxaparina em pacientes submetidos à trombolise foi capaz de reduzir mortalidade e reinfarto em 30 dias quando comparado ao uso da HNF. Mesmo com aumento de sangramento nos pacientes do grupo enoxaparina, o benefício líquido favoreceu enoxaparina.<sup>65</sup>

Mais recentemente, o fondaparinux foi testado no estudo OASIS-6 e, em uma análise de subgrupo posteriormente publicada, mostrou-se superior ao placebo e HNF em reduzir reinfarto e morte – particularmente nos pacientes que receberam estreptoquinase.<sup>66</sup> A dose de HNF a ser usada nos casos com trombólise é: dose de ataque de 60 UI/kg (máximo de 4.000 UI) seguida de infusão contínua de 12UI/kg, ajustando-se a infusão para manter TTPa entre 1,5 e 2x o controle.<sup>31</sup> A enoxaparina deve ser usada em 30mg por via endovenosa como dose de ataque seguida de 1mg/kg a cada 12 horas por via subcutânea.<sup>31</sup> Os ajustes para função renal e idade seguem o mesmo padrão da dose para SCACSST.

No segundo cenário citado – o de pacientes submetidos à angioplastia primária – as opções disponíveis no Brasil são apenas a HNF e a enoxaparina. O uso do fondaparinux não é indicado na sala de hemodinâmica como único antitrombínico pelos resultados não satisfatórios do estudo OASIS-6.<sup>67</sup> Apesar de não haver estudo robusto, controlado e randomizado para o uso de HNF na angioplastia primária, o uso deste antitrombótico é consagrado, na dose de 70 a 100 UI/kg; ou 50 a 60 UI/kg se administrado com inibidores da glicoproteína IIb/IIIa.<sup>68</sup> Diversos estudos não randomizados sugeriram o uso da enoxaparina na angioplastia primária,<sup>57,69</sup> Mas o estudo clínico randomizado que a testou (ATOLL<sup>70</sup>), mostrou ausência de benefício para o desfecho primário (p=0,06), mas demonstrou superioridade à HNF no desfecho secundário composto (morte, IAM ou SCA recorrente, ou revascularização de urgência). A diretriz Europeia de tratamento de SCACSST<sup>68</sup> coloca preferência da enoxa-

parina sobre a HNF em angioplastia primária, diferente da diretriz brasileira, que inverte o nível de escolha. Nas salas de hemodinâmica do Brasil há preferência pelo uso da HNF sobre a enoxaparina.<sup>31</sup> A dose para uso da enoxaparina na angioplastia primária é de 0,5mg/kg endovenoso.<sup>71</sup>

Com relação ao cenário do IAM evoluído (sem reperfusão) há escassez de dados na literatura; no entanto, a diretriz europeia sugere que o mesmo tratamento medicamentoso utilizado para a SCACSST com trombólise seja usado neste caso (com enoxaparina, fondaparinux ou HNF) (Tabela 2).<sup>68</sup>

Tabela 2. Resumo das recomendações para terapia antitrombótica nas SCACSST.

	Druga anti-trombótica	Dose	Ajuste para função renal
Fibrinólise	Heparina não fracionada	60 UI/kg (máx 4.000 UI) seguidos de infusão de 12 UI/kg/h (máx 1.000 UI), ajustando TTPa entre 1,5-2,0x o controle	-
	ou Enoxaparina	30mg EV em bolus seguido de 1mg/kg 12/12h ou sem bolus inicial seguido de 0,75mg/kg 12/12h se acima de 75 anos	1mg/kg 1x/dia se TFG < 30mL/min
evoluído	Fondaparinux	2,5mg EV em bolus seguido de 2,5mg 1x/dia SC	Não recomendado se TFG < 20 mL/min
	Heparina não fracionada	70-100 UI/kg sem IGP IIb/IIIa ou 50-60 UI/kg se em uso de IGP IIb/IIIa	-
ICP primária	Enoxaparina	0,5mg/kg EV em bolus	-
	Fondaparinux	NÃO RECOMENDADO	-

Doses recomendadas para uso em casos de SCACSST. ICP: Intervenção coronária percutânea; TTPa: Tempo de tromboplastina parcial ativado; SC: subcutâneo; IGP: Inibidores da Glicoproteína; TFG: Taxa de Filtração Glomerular.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os antitrombóticos devem sempre ser usados nos pacientes com SCAs, no momento do diagnóstico, respeitando-se os limites dos riscos de sangramento. A escolha deve sempre se basear no tipo de SCA (se com ou sem supradesnívelamento do segmento ST) e em seu perfil de depuração renal, além da disponibilidade do fármaco. O manejo adequado dos antitrombóticos e sua adequada e rápida instituição são essenciais para se reduzir os riscos de isquemia sem aumentar de forma imprudente os riscos de sangramento.

## CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse na realização deste trabalho.

## REFERÊNCIAS

1. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, Casey DE Jr, Ganiats TG, Holmes DR Jr, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the manage-

ment of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: a report of the American College of Cardiology/American He-

art Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;130(25):e344-426.

2. Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016;37(3): 267-315.
3. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(16):1581-98.
4. De Caterina R, Husted S, Wallentin L, Agnelli G, Bachmann F, Baigent C, et al. Anticoagulants in heart disease: current status and perspectives. *Eur Heart J*. 2007;28(7):880-913.
5. Steg PG, Huber K, Andreotti F, Arnesen H, Atar D, Badimon L, et al. Bleeding in acute coronary syndromes and percutaneous coronary interventions: position paper by the Working Group on Thrombosis of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2011;32(15):1854-64.
6. Hirsh J, Raschke R. Heparin and low-molecular-weight heparin: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*. 2004;126(3 Suppl):188S-203S.
7. Collins R, MacMahon S, Flather M, Baigent C, Remvig L, Mortensen S, et al. Clinical effects of anticoagulant therapy in suspected acute myocardial infarction: systematic overview of randomised trials. *BMJ*. 1996;313(7058): 652-9.
8. 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): 811-5.
9. Théroux P, Ouimet H, McCans J, Latour JG, Joly P, Lévy G, et al. Aspirin, heparin, or both to treat acute unstable angina. *N Engl J Med*. 1988;319(17):1105-11.
10. Risk of myocardial infarction and death during treatment with low dose aspirin and intravenous heparin in men with unstable coronary artery disease. The RISC Group. *Lancet*. 1990;336(8719):827-30.
11. Holdright D, Patel D, Cunningham D, Thomas R, Hubbard W, Hendry G, et al. Comparison of the effect of heparin and aspirin versus aspirin alone on transient myocardial ischemia and in-hospital prognosis in patients with unstable angina. *J Am Coll Cardiol*. 1994;24(1):39-45.
12. GISSI-2: a factorial randomised trial of alteplase versus streptokinase and heparin versus no heparin among 12,490 patients with acute myocardial infarction. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico. *Lancet*. 1990;336(8707):65-71.
13. ISIS-3: a randomised comparison of streptokinase vs tissue plasminogen activator vs anistreplase and of aspirin plus heparin vs aspirin alone among 41,299 cases of suspected acute myocardial infarction. ISIS-3 (Third International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet*. 1992;339(8796):753-70.
14. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. The GUSTO investigators. *N Engl J Med*. 1993;329(10):673-82.
15. Hochman JS, Wali AU, Gavrilu D, Sim MJ, Malhotra S, Palazzo AM, et al. A new regimen for heparin use in acute coronary syndromes. *Am Heart J*. 1999;138(2 Pt 1):313-8.
16. Garcia DA, Baglin TP, Weitz JI, Samama MM; American College of Chest Physicians. Parenteral anticoagulants: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e24S-43S.
17. Hirsh J, Levine MN. Low molecular weight heparin. *Blood*. 1992; 79(1):1-17.
18. Fareed J, Jeske W, Hoppensteadt D, Clarizio R, Walenga JM. . Low-molecular-weight heparins: pharmacologic profile and product differentiation. *Am J Cardiol*. 1998;82(5B):3L-10L.
19. 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.
20. Klein W, Buchwald A, Hillis WS, Monrad S, Sanz G, Turpie AG, et al. Fragmin in unstable angina pectoris or in non-Q-wave acute myocardial infarction (the FRIC study). Fragmin in Unstable Coronary Artery Disease. *Am J Cardiol*. 1997;. 80(5A):30E-34E.
21. Invasive compared with non-invasive treatment in unstable coronary-artery disease: FRISC II prospective randomised multicentre study. FRagmin and Fast Revascularisation during InStability in Coronary artery disease Investigators. *Lancet*. 1999. 354(9180): p. 708-15.
22. Comparison of two treatment durations (6 days and 14 days) of a low molecular weight heparin with a 6-day treatment of unfractionated heparin in the initial management of unstable angina or non-Q wave myocardial infarction: FRAX.I.S. (FRAXiparine in Ischaemic Syndrome). *Eur Heart J*. 1999;20(21):1553-62.
23. 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.
24. 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.
25. Bozovich GE, Gurfinkel EP, Antman EM, McCabe CH, Mautner B. . Superiority of enoxaparin versus unfractionated heparin for unstable angina/non-Q-wave myocardial infarction regardless of activated partial thromboplastin time. *Am Heart J*. 2000;40(4):637-42.
26. Antman EM, Cohen M, Radley D, McCabe C, Rush J, Premmureur J, et al. Assessment of the treatment effect of enoxaparin for unstable angina/non-Q-wave myocardial infarction. TIMI 11B-ESSENCE meta-analysis. *Circulation*. 1999;100(15):1602-8.
27. Goodman SG, Cohen M, Bigonzi F, Gurfinkel EP, Radley DR, Le louer V, et al. Randomized trial of low molecular weight heparin (enoxaparin) versus unfractionated heparin for unstable coronary artery disease: one-year results of the ESSENCE Study. Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Non-Q Wave Coronary Events. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36(3):693-8.
28. Arepally GM., Ortel TL. Clinical practice. Heparin-induced thrombocytopenia. *N Engl J Med*. 2006;355(8): 809-17.
29. Poncz M. Mechanistic basis of heparin-induced thrombocytopenia. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2005;17(1):73-9.
30. Bauer, K.A., Fondaparinux sodium: a selective inhibitor of factor Xa. *Am J Health Syst Pharm*. 2001;58(Suppl 2): S14-7.
31. Sociedade Brasileira de Cardiologia; Lorga Filho AM, Azmus AD, Soeiro AM, Quadros AS, Avezum A Jr, et al. [Brazilian guidelines on platelet antiaggregants and anticoagulants in cardiology]. *Arq Bras Cardiol*. 2013;101(3 Suppl 3):1-95.
32. Simoons ML, Bobbink IW, Boland J, Gardien M, Klootwijk P, Lensing AW, et al. 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.
33. Fifth Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes Investigators; Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, Afzal R, Pogue J, et al. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2006;354(14):1464-76.
34. Capodanno D, De Caterina R. Bivalirudin for acute coronary syndromes: premises, promises and doubts. *Thromb Haemost*. 2015; 113(4):698-707.
35. De Caterina R, Husted S, Wallentin L, Andreotti F, Arnesen H, Bachmann F, et al. Oral anticoagulants in coronary heart disease (Section IV). Position paper of the ESC Working Group on Thrombosis - Task Force on Anticoagulants in Heart Disease. *Thromb Haemost*. 2016. 115(4):685-711.
36. De Caterina R, Husted S, Wallentin L, Andreotti F, Arnesen H, Bachmann F, et al. Parenteral anticoagulants in heart disease: current status and perspectives (Section II). Position paper of the ESC Working Group on Thrombosis-Task Force on Anticoagulants in Heart Disease. *Thromb Haemost*. 2013;109(5):769-86.
37. De Caterina R, Husted S, Wallentin L, Andreotti F, Arnesen H, Bachmann F, et al. General mechanisms of coagulation and targets of anticoagulants (Section I). Position Paper of the ESC Working Group on Thrombosis-Task Force on Anticoagulants in Heart Disease. *Thromb Haemost*. 2013;109(4):569-79.
38. Capodanno D, Angiolillo DJ. Antithrombotic therapy in patients with chronic kidney disease. *Circulation*. 2012; 125(21):2649-61.
39. Stone GW, Witzensichler 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.
40. Mehran R, Lansky AJ, Witzembichler B, Guagliumi G, Peruga JZ, Brodie BR, et al. Bivalirudin in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction (HORIZONS-AMI): 1-year results of a randomised controlled trial. *Lancet*. 2009;374(9696):1149-59.
  41. Stone GW, White HD, Ohman EM, Bertrand ME, Lincoff AM, McLaurin BT, et al. Bivalirudin in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: a subgroup analysis from the Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy (ACUITY) trial. *Lancet*. 2007;369(9565):907-19.
  42. Stone GW, McLaurin BT, Cox DA, Bertrand ME, Lincoff AM, Moses JW, et al. Bivalirudin for patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2006;355(21):2203-16.
  43. Libby P. Molecular bases of the acute coronary syndromes. *Circulation*. 1995;91(11):2844-50.
  44. Prins MH, Hirsh J. A critical review of the relationship between impaired fibrinolysis and myocardial infarction. *Am Heart J*. 1991;122(2):545-51.
  45. Thompson SG, Kienast J, Pyke SD, Haverkate F, van de Loo JC. Hemostatic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. *N Engl J Med*. 1995;332(10): 635-41.
  46. 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.
  47. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, Casey DE Jr, Ganiats TG, Holmes DR Jr, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients with Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(24):e139-228.
  48. Raschke RA, Reilly BM, Guidry JR, Fontana JR, Srinivas S. The weight-based heparin dosing nomogram compared with a "standard care" nomogram. A randomized controlled trial. *Ann Intern Med*. 1993;119(9):874-81
  49. Cohen M, Adams PC, Parry G, Xiong J, Chamberlain D, Wieczorek I, Fox KA et al. Combination antithrombotic therapy in unstable rest angina and non-Q-wave infarction in nonprior aspirin users. Primary end points analysis from the ATACS trial. *Antithrombotic Therapy in Acute Coronary Syndromes Research Group*. *Circulation*. 1994;89(1): 81-8.
  50. Cohen M, Théroux P, Borzak S, Frey MJ, White HD, Van Mieghem W, et al. Randomized double-blind safety study of enoxaparin versus unfractionated heparin in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes treated with tirofiban and aspirin: the ACUTE II study. *The Antithrombotic Combination Using Tirofiban and Enoxaparin*. *Am Heart J*. 2002;144(3):470-7.
  51. 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.
  52. Nicolau JC, Timerman A, Marin-Neto JA, Piegas LS, Barbosa CJ, Franci A, et al. [Guidelines of Sociedade Brasileira de Cardiologia for Unstable Angina and Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction (II Edition, 2007) 2013-2014 Update]. *Arq Bras Cardiol*. 2014;102(3 Suppl 1):1-61.
  53. Jolly SS, Faxon DP, Fox KA, Afzal R, Boden WE, Widimsky P, et al. Efficacy and safety of fondaparinux versus enoxaparin in patients with acute coronary syndromes treated with glycoprotein IIb/IIIa inhibitors or thienopyridines: results from the OASIS 5 (Fifth Organization to Assess Strategies in Ischemic Syndromes) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(5): 468-76.
  54. FUTURA/OASIS-8 Trial Group; Steg PG, Jolly SS, Mehta SR, Afzal R, Xavier D, 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.
  55. Szummer K, Oldgren J, Lindhagen L, Carrero JJ, Evans M, Spaak J, et al. Association between the use of fondaparinux vs low-molecular-weight heparin and clinical outcomes in patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction. *JAMA*. 2015;313(7):707-16.
  56. Ross Terres JA, Lozano-Ortega G, Kendall R, Sculpher MJ. Cost-effectiveness of fondaparinux versus enoxaparin in non-ST-elevation acute coronary syndrome in Canada (OASIS-5). *BMC Cardiovasc Disord*. 2015;15(1):180.
  57. 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.
  58. Lee MS, Wali AU, Menon V, Berkowitz SD, Thompson TD, Califf RM, Topol EJ, et al. The determinants of activated partial thromboplastin time, relation of activated partial thromboplastin time to clinical outcomes, and optimal dosing regimens for heparin treated patients with acute coronary syndromes: a review of GUSTO-IIb. *J Thromb Thrombolysis*. 2002;14(2):91-101.
  59. Hassan WM, Flaker GC, Feutz C, Petroski GF, Smith D. Improved Anticoagulation with a Weight-Adjusted Heparin Nomogram in Patients with Acute Coronary Syndromes: A Randomized Trial. *J Thromb Thrombolysis*. 1995;2(3):245-249.
  60. Collet JP, Montalescot G, Lison L, Choussat R, Ancri A, Drobinski G, et al. Percutaneous coronary intervention after subcutaneous enoxaparin pretreatment in patients with unstable angina pectoris. *Circulation*. 2001;103(5): 658-63.
  61. Martin JL, Fry ET, Sanderink GJ, Atherley TH, Guimart CM, Chevalier PJ, et al. Reliable anticoagulation with enoxaparin in patients undergoing percutaneous coronary intervention: The pharmacokinetics of enoxaparin in PCI (PEPCI) study. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2004;61(2): 163-70.
  62. de Bono DP, Simoons ML, Tijssen J, Arnold AE, Betriu A, Burgersdijk C, et al. Effect of early intravenous heparin on coronary patency, infarct size, and bleeding complications after alteplase thrombolysis: results of a randomised double blind European Cooperative Study Group trial. *Br Heart J*. 1992;67(2):122-8.
  63. The effects of tissue plasminogen activator, streptokinase, or both on coronary-artery patency, ventricular function, and survival after acute myocardial infarction. The GUSTO Angiographic Investigators. *N Engl J Med*. 1993;329(22):1615-22.
  64. Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Regimen (ASSENT)-3 Investigators. 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.
  65. Giraldez RR, Nicolau JC, Corbalan R, Gurfinkel EP, Juarez U, Lopez-Sendon J, et al. Enoxaparin is superior to unfractionated heparin in patients with ST elevation myocardial infarction undergoing fibrinolysis regardless of the choice of lytic: an ExTRACT-TIMI 25 analysis. *Eur Heart J*. 2007;28(13):1566-73.
  66. Peters RJ, Joyner C, Bassand JP, Afzal R, Chrolavicius S, Mehta SR, et al. The role of fondaparinux as an adjunct to thrombolytic therapy in acute myocardial infarction: a subgroup analysis of the OASIS-6 trial. *Eur Heart J*. 2008; 29(3):324-31.
  67. 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.
  68. Task Force on the management of S.T-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC), Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blömstrom-Lundqvist C, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2012;33(20):2569-619.
  69. Navarese EP, De Luca G, Castriota F, Kozinski M, Gurbel PA, Gibson CM, et al. Low-molecular-weight heparins vs. unfractionated heparin in the setting of percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction: a meta-analysis. *J Thromb Haemost*. 2011; 9(10):1902-15.
  70. Montalescot G, et al., Intravenous enoxaparin or unfractionated heparin in primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction: the international randomised open-label ATOLL trial. *Lancet*. 2011. 378(9792): p. 693-703.
  71. Avezum Junior A, Feldman A, Carvalho AC, Sousa AC, Mansur Ade P, Bozza AE, et al. [V Guideline of the Brazilian Society of Cardiology on Acute Myocardial Infarction Treatment with ST Segment Elevation]. *Arq Bras Cardiol*. 2015;105(2 Suppl 1):1-105.