

Anticoagulantes em Síndromes Coronarianas Agudas no Século XXI

Julio Cesar Vieira Braga

Universidade Federal do Recôncavo da Bahia, Hospital Espanhol, Bahia – Brasil

A ruptura de uma placa aterosclerótica é o evento inicial usual na síndrome coronária aguda (SCA). A exposição de tecidos diferentes do endotélio íntegro leva à ativação do sistema de coagulação e consequente formação de trombos. Estes trombos são a principal base fisiopatológica das SCAs e, embora se iniciem com a ativação plaquetária, tem a formação de trombina como um de seus pilares. A trombina atua através da ativação de plaquetas, realizando a conversão de fibrinogênio para fibrina e a ativando o fator XIII, que propicia a organização da rede de fibrina com estabilização do coágulo. Anticoagulantes são a denominação de medicamentos, incluindo as heparinas (não fracionada e fracionada), os inibidores diretos da trombina, e o fondaparinux interferem com a formação e atividade da trombina.

Há muitos anos temos evidências, sumarizadas em metaanálises do final dos anos 90, de que a adição de heparina a terapia antiplaquetária leva a redução de desfechos cardiovasculares em pacientes com angina instável¹. Neste mesmo período foi demonstrado que a substituição de heparina não-fracionada por enoxaparina conseguia reduzir ainda mais estes desfechos².

A partir do ano 2000 um grande número de novas informações sobre uso de anticoagulantes em SCAs foram obtidas e se tornaram objeto de revisões sistemáticas³. Na presente revisão foram selecionados tópicos em que ocorreram modificações na utilização de anticoagulantes em SCAs.

Anticoagulantes Utilizados em SCAs no Século XXI

Heparinas

Incluem desde a forma não fracionada da heparina a formas diferentes de fracionamento com a produção de heparinas de baixo peso molecular. Destas, a mais testada e com evidências comprovadas de benefício foi a enoxaparina. Outras, com resultados menos consistentes, foram a nadroparina, dalteparina, reviparina e tinzaparina, e não serão abordadas.

Heparina não fracionada

Poucos estudos acrescentaram informações à sua utilização, atualmente mais restrita a pacientes com insuficiência renal, visto que as novas alternativas necessitam de ajuste de dose ou são contra-indicadas em pacientes com depuração de creatinina abaixo de 30ml/min.

Durante a realização de intervenções coronarianas percutâneas (ICPs), em pacientes com SCAs que utilizam fondaparinux, foi detectado aumento no surgimento de trombos intracoronarianos ou em cateteres e a adição de heparina não fracionada passou a recomendada⁴.

O ensaio clínico randomizado FUTURA/OASIS-8 demonstrou que a utilização de uma dose mais baixa de heparina não fracionada, 50 U/kg, em comparação com a dose padrão de heparina não fracionada de 85 U/kg durante a realização de angioplastias coronarianas sem inibidores GPIIb/IIIa, não reduziu sangramento maior nem complicações do local de acesso vascular (em pacientes que utilizaram inibidores GPIIb/IIIa a as doses foram menores). Entretanto, o principal desfecho secundário, a combinação de sangramento maior periprocedimento, morte, infarto ou nova ICP foi numericamente maior no grupo que utilizou dose baixa: 5,8 vs. 3,9%, com OR= 1,51 (1,00 - 2,28; P= 0,05). Com base nestes dados os autores recomendam que pacientes em uso de fondaparinux e submetidos a ICP devem continuar a receber a dose padrão de heparina não fracionada de 85 U/kg⁵. Vale salientar que neste estudo a via radial de acesso, que está associada a menos sangramento, foi utilizada em 36% dos pacientes, tornando inviável a comparação das taxas de sangramento com as de pacientes que utilizaram enoxaparina no estudo OASIS 5, no qual a via radial foi utilizada em apenas 11,5%.

O estudo OASIS 6 testou em pacientes com SCA com Supra de ST e que utilizaram trombolíticos se a utilização de fondaparinux versus placebo seria benéfica em pacientes sem indicação clara de uso de heparina. A demonstração de benefício do uso de fondaparinux em pacientes submetidos a trombólise química, passou a ser considerada evidência indireta de que outras alternativas de anticoagulantes como enoxaparina

Artigo de Revisão

ou heparina (na dose inicial de 60 U/kg, máximo de 4.000 U) devem ser utilizadas em associação a antiplaquetários após estreptoquinase, alteplase ou tenecteplase⁶.

Enoxaparina

Em pacientes com SCA sem Supra de ST e indicação de coronariografia precoce a enoxaparina apresentou uma frequência de desfechos de morte ou infarto em 30 dias similar a heparina não fracionada: 14,0 versus 14,5% (OR 0,96; IC 95% 0,86 - 1,06, P=NS) porém com uma maior incidência de eventos hemorrágicos. A maior incidência de sangramento foi identificada no subgrupo de pacientes que fizeram intercâmbio de enoxaparina por heparina após a randomização⁷. A partir deste trabalho passa-se a recomendar a mudança de enoxaparina para heparina não fracionada em pacientes submetidos a ICPs.

No estudo OASIS 5, enoxaparina foi comparada com fondaparinux em pacientes com SCA sem Supra de ST. Nos pacientes submetidos a ICPs, 34% do total, havia a alternativa de se associar heparina às drogas em investigação. A dose recomendada de heparina durante ICPs, foi de 100U/kg associada a enoxaparina quando havia mais de 6h desde a última dose. Não se recomendava associar heparina ao fondaparinux. Ao detectar-se maior incidência de trombos no grupo do fondaparinux passou a se recomendar a utilização de heparina na dose de 200U para lavar os cateteres ou mais a critério dos investigadores, embora isto tenha ocorrido raramente. O desfecho primário de morte, infarto do miocárdio ou isquemia refratária em nove dias não demonstrou diferença entre enoxaparina e fondaparinux. Entretanto, houve uma maior incidência de sangramentos maiores com enoxaparina, 4,1 vs. 2,2% (HR= 0,52; P<0,001). Este desfecho pode ter sido afetado pela maior incidência de complicações no sítio de acesso vascular de pacientes submetidos a ICPs 8,1 vs. 3,3% (P<0,001), principalmente por grandes hematomas no sítio de acesso vascular 4,4 versus 1,6% (RR 0,36; IC 95%=0,26-0,49; P<0,001)⁵.

Enoxaparina foi comparada com heparina em pacientes com SCA com Supra de ST e ICP imediata e não conseguiu reduzir de forma estatisticamente significativa o desfecho primário aos 30 dias de morte, complicação de infarto miocárdico, falha no procedimento ou sangramento maior: 28 versus 34% (RR 0,83, IC 95% 0,68 - 1,01; P=0,06). Entretanto, o principal desfecho secundário composto por morte, SCA recorrente ou revascularização urgente foi menor com enoxaparina: 7 vs. 11% (RR 0,59, IC 95% 0,38 - 0,91, P=0,015)⁸.

Fondaparinux

No estudo OASIS 5 que comparou fondaparinux com enoxaparina em pacientes com SCA sem Supra de ST não houve redução do desfecho primário de morte, infarto ou isquemia refratária. Quando a análise dos desfechos principais foi feita aos 30 ou aos 180 dias, parece surgir diferença numérica no efeito, favorável ao fondaparinux, entretanto também não houve diferença significativa. Aos 180 dias foi de 12,3 versus 13,2% (HR 0,93; IC 95% 0,86 - 1,00; P=0,06)⁹. A menor incidência de sangramento encontrada em comparação com enoxaparina foi comentada previamente.

No Brasil estudo de custo-efetividade, que utilizou dados do OASIS 5 e estimativas de custos no Brasil, concluiu que fondaparinux “é superior à enoxaparina em termos de prevenção de novos eventos cardiovasculares com menor custo”. Esta conclusão foi obtida mesmo tendo sido utilizado valor de custo de enoxaparina similar ao do fondaparinux, o que não ocorre na maioria dos locais onde são utilizadas, pois o preço máximo ao consumidor de doses terapêuticas em SCAs do fondaparinux é muito inferior ao da enoxaparina¹⁰.

Em análise de subgrupos dos pacientes do OASIS 6 que utilizaram trombolíticos em SCAs com Supra de ST, fondaparinux levou a redução do desfecho morte e infarto em comparação aos pacientes em que se julva desnecessária anticoagulação e utilizaram placebo (10,8 versus 13,8%; HR 0,77; IC 95% 0,65 - 0,91; P<0,05). Nos pacientes que utilizaram outros anticoagulantes como heparina e enoxaparina não houve vantagem do fondaparinux (11,2 versus 12,3%; HR 0,91; IC 95% 0,63 - 1,30; P=NS). O fondaparinux não foi testado em pacientes submetidos a angioplastia imediata em pacientes com SCAs com Supra de ST.

Inibidores Diretos da Trombina /Bivaluridina

Em metaanálise dos estudos comparando esta classe de medicamentos, em SCAs sem Supra de ST (com alto risco cardiovascular e opção por estratégia invasiva com cineangiocoronariografia precoce), com heparina não-fracionada, houve redução de morte e infarto com hirudina e bivaluridina. Entretanto, apenas bivaluridina conseguiu reduzir sangramentos maiores¹¹. Na situação clínica de SCAs sem Supra e de alto risco, em comparação com heparina ou enoxaparina associadas a inibidores GPIIb/IIIa, a bivaluridina utilizada isoladamente apresentou a mesma incidência de eventos cardiovasculares com menos sangramentos maiores (3,0 vs. 5,7%; P<0,001; RR 0,53; IC 95% 0,43-0,65)¹².

Utilização nas Diferentes formas de SCAs

Dentre modificações na utilização de anticoagulantes em SCAs algumas merecem destaque:

Anticoagulantes em SCA sem supra e tratamento conservador

Enoxaparina reduz desfechos em relação a heparina não fracionada e tem maior comodidade na utilização. Quando comparada ao fondaparinux, este tem eficácia similar à enoxaparina com menor incidência de sangramentos maiores. A redução de sangramento descrita pode estar associada à forma como foram utilizados o fondaparinux (sem associação com heparina) e a enoxaparina (sem redução de dose em idosos, associada a dose mais alta de heparina). Houve menos complicações hemorrágicas durante as ICPs que porventura foram realizadas no braço fondaparinux. Pelo fato de ter custo menor em nosso meio, e pela comodidade de utilização em dose única diária, torna-se uma alternativa mais atraente. Bivaluridina não foi testada neste contexto.

Anticoagulantes em Scas sem Supra e Planejamento de Coronariografia e ICP

Em casos de cateterismo emergencial, imediato, heparina ou bivaluridina são recomendadas. Em pacientes com SCAs de alto risco, bivaluridina leva a menor incidência de sangramentos em comparação a heparina e enoxaparina, se estes estiverem associados a inibidores GPIIb/IIIa. Entretanto, a bivaluridina tem alto custo e não encontra-se disponível no Brasil.

Enoxaparina pode ser utilizada com eficácia similar a heparina não fracionada, mas não deve ser associada a heparina quando a ICP for realizada há menos de 8h da última dose de enoxaparina. Após 8 horas recomenda-se dose adicional de enoxaparina 0,3mg/kg via intravenosa. Enoxaparina apresentou maior taxa de sangramento que heparina, efeito que pode ser decorrente da associação com heparina neste perfil de pacientes.

Caso seja utilizado fondaparinux no tratamento inicial, heparina deve ser associada durante a ICP em dose de 85 U/kg, utilizando-se a via radial sempre que possível. Esta

forma de utilização, associada a heparina, não foi comparada diretamente com enoxaparina.

Anticoagulantes em SCAs com Supra e Tratamento com Terapia de Reperusão por ICP

Heparina ou bivaluridina podem ser utilizadas em utilizadas como pré-tratamento. A dose recomendada de heparina durante ICPs pela Diretriz da American Heart Association é de 70 a 100U/kg. Em pacientes que utilizaram fondaparinux a dose adicional de heparina é de 85 U/kg.

Enoxaparina pode ser uma alternativa, embora a força de evidências seja menor. Fondaparinux isolado deve ser evitado, devido ao risco de trombose de cateteres¹³.

Anticoagulantes em SCAs com Supra e Tratamento com Terapia de Reperusão por Trombólise Química

Podem ser utilizadas heparina, enoxaparina ou fondaparinux. Por comodidade de utilização, sem necessidade de dosagem do tempo de tromboplastina ativada, as duas últimas alternativas são preferíveis⁶. Recomenda-se redução na dose da enoxaparina em idosos (0,75mg/kg de 12/12h em pacientes a partir de 75 anos) e em pacientes com depuração da creatinina < 30ml/m (1mg/kg de 24/24h). Deve ser evitada se a creatinina for >2,5mg/dl em homens ou >2,0mg/dl em mulheres (o que corresponde usualmente a uma depuração de creatinina < 20ml/min) pois estes pacientes não foram incluídos no estudo que validou este ajuste de dose¹⁴.

Anticoagulantes em SCAs com Supra e Tratamento sem Terapia de Reperusão

Embora evidências sejam menos fortes, recomenda-se a utilização rotineira de heparina não fracionada, enoxaparina ou fondaparinux¹⁵. Este perfil de pacientes está mais associados a grandes infartos e é mais frequente a detecção de trombos no ventrículo esquerdo, situação na qual é recomendável anticoagulação por seis meses. Para terapia inicial e posterior transição para warfarin as drogas mais testadas são heparina não fracionada e enoxaparina.

Referências

1. 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. Sep 11 1996;276(10):811-5.
2. Elliott M. Antman; Marc Cohen, David Radley et al..for the TIMI 11B and ESSENCE Investigators TESMA. Assessment of the Treatment Effect of Enoxaparin for Unstable Angina/Non-Q-Wave Myocardial Infarction TIMI 11B-ESSENCE Meta-Analysis. Circulation. 1999;100:1602-1608.
3. Melloni CM, Jones WS, Washam JB, et al.. Antiplatelet and Anticoagulant Treatments for Unstable Angina/Non-ST Elevation

Artigo de Revisão

- Myocardial Infarction. Comparative Effectiveness Review No. 129. AHRQ Publication No. 13(14)-EHC125-EF. Agency for Healthcare Research and Quality; November 2013. www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm. Acessado em 01/03/2014.
- Mehta SR, Granger CB, Eikelboom JW, et al. Efficacy and safety of fondaparinux versus enoxaparin in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: results from the OASIS-5 trial. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(18):1742-1751.
 - Steg PG, Jolly SS, Mehta SR, et al. Low-Dose vs Standard-Dose Unfractionated Heparin for Percutaneous Coronary Intervention in Acute Coronary Syndromes Treated With Fondaparinux: The FUTURA/OASIS-8 Randomized Trial. *JAMA*. 2010;304(12):1339-49.
 - O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD et al.. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2013;127.
 - The 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. *JAMA*. 2004;292:45-54.
 - Gilles Montalescot, Uwe Zeymer, Johanne Silvain 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: 693–703.
 - The Fifth Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes Investigators. Comparison of Fondaparinux and Enoxaparin in Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2006;354:1464-76.
 - Camila Pepe, Márcio Machado, Alexandre Olimpio et al.. Custo-Efetividade de Fondaparinux em Pacientes com Síndrome Coronariana Aguda sem Supradesnívelamento do ST. *Arq Bras Cardiol*. 2012; 99(1):613-622.
 - Direct Thrombin Inhibitor Trialists' Collaborative Group. Direct thrombin inhibitors in acute coronary syndromes: principal results of a meta-analysis based on individual patients' data. *Lancet* 2002; 359:294.
 - Gregg W. Stone, M.D., Brent T. McLaurin, M.D., David A. Cox et al.. Bivalirudin for Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2006;355:2203-16.
 - Levine GN, Bates ER, Blankenship JC et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *Circulation*. 2011;124(23):e574.
 - Elliott M. Antman, David A. Morrow, Carolyn H. McCabe et al. for the ExTRACT-TIMI 25 Investigators..Enoxaparin versus Unfractionated Heparin with Fibrinolysis for ST-Elevation Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2006;354:1477-88.
 - Shaun G. Goodman, Venu Menon, Christopher P. Cannon et al.. Antithrombotic and Thrombolytic Therapy 8th Ed: ACCP Guidelines, Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *CHEST* 2008; 133:708S–775S.