

Anticoagulantes orais nas síndromes coronarianas agudas

FERNANDO OSWALDO DIAS RANGEL

Mestre em Cardiologia-UFRJ. Médico do CTI de Pós Operatório do Hospital de Laranjeiras. Presidente do Departamento de Emergência e Terapia Intensiva Cardiológica da SOCERJ.

A aterosclerose coronária é uma doença relativamente benigna, desde que não complicada pela trombose intraluminal, o que a tornaria ameaçadora à vida. A angina estável é uma manifestação clínica da doença coronária aterosclerótica avançada, que ocorre de maneira bastante previsível, quando a demanda miocárdica pelo oxigênio supera o fluxo sanguíneo regional. No entanto, a angina instável e o infarto agudo do miocárdio ocorrem de maneira imprevisível, em consequência de um mecanismo fisiopatológico distinto, que envolve a ruptura da placa aterosclerótica, complicada pela formação do trombo, que restringe o fluxo coronariano.^{1,2,3,4} DeWood e colaboradores observaram que a trombose coronariana oclusiva estava relacionada a mais de 80% dos casos de infarto agudo do miocárdio transmural.⁵ Estudos com angioscopia confirmaram a presença da lesão da placa e da trombose nas síndromes coronárias agudas.⁶ Em estudos de autópsia, Falk demonstrou a presença de

trombose coronária nos pacientes que sofreram morte súbita, precedida por episódios anginosos.⁷ A associação entre trombose das artérias coronárias e morte súbita também foi verificada no trabalho de Davies.⁸

A trombose coronária ocorre, na maioria das vezes, em placas que não são gravemente obstrutivas à angiografia.⁹ Do ponto de vista fisiopatológico, as placas podem ser classificadas em ativas e inativas.² Os fenômenos biológicos responsáveis pela ativação da placa estão relacionados à inflamação aguda. Na realidade, os estudos mais recentes estão salientando que a aterosclerose esteja relacionada à resposta inflamatória crônica.^{10,11,12}

A constituição da placa aterosclerótica influencia a sua susceptibilidade à ruptura. Placas fibróticas com elevado conteúdo de músculo liso vascular e de

colágeno, com capas fibrosas espessas e pequena quantidade de lipídeos, são bastante resistentes ao “stress”, podendo provocar estenoses arteriais, porém raramente a oclusão trombótica aguda.⁹ Por outro lado, as placas ateromatosas moles, particularmente as excêntricas, possuem um núcleo lipídico extracelular proeminente e capa fibrosa fina, sendo particularmente vulneráveis à ruptura.¹³

As placas ativas (instáveis) evidenciam uma exacerbação do processo inflamatório com recrutamento celular e acúmulo expressivo de monócitos, macrófagos, mastócitos, linfócitos e neutrófilos. Em pacientes que morreram em decorrência do infarto agudo do miocárdio, observou-se significativa quantidade de mononucleares com expressão de antígenos HLA-DR, indicativos da ativação celular.¹⁴ Durante o episódio de isquemia miocárdica aguda relacionada ao IAM e à angina instável, os neutrófilos liberam a enzima elastase, que pode lesar o endotélio e a membrana basal.¹⁵ Os leucotrienos, que são secretados nas síndromes coronárias agudas, podem causar uma série de efeitos deletérios, como a adesão de granulócitos ao endotélio, a liberação de enzimas lisossomiais tóxicas ao mesmo, aumento da susceptibilidade à trombose e à vasoconstrição e acentuação da permeabilidade vascular.² Os monócitos dos pacientes com síndromes isquêmicas agudas apresentam níveis elevados de fator tissular, que inicia a cascata da coagulação.¹⁶ A manifestação da atividade pró-coagulante dos monócitos ocorre somente após o contato destas células com os linfócitos ativados.¹⁷

A ativação dos monócitos e linfócitos, no interior da placa aterosclerótica, promove a liberação de produtos leucocitários (interleucina-1, fator de necrose tumoral, dentre outros), que atraem mais leucócitos para o local da lesão. As enzimas metaloproteinases liberadas levam à degradação do tecido conectivo com perda da integridade estrutural da placa, ocasionando a ruptura.^{18,19} Os granulócitos e os monócitos ativados liberam enzimas (elastase e colagenase), leucotrienos e radicais livres de oxigênio, que são altamente lesivos ao endotélio, além de induzirem o vasoespasmos e a depressão da função miocárdica. A lesão endotelial potencializa a tendência à trombose e à vasoconstrição. Os neutrófilos também possuem atividade pró-trombótica através do depósito de fibrina.²⁰ As plaquetas são estimuladas à agregação através dos leucócitos e dos produtos da ativação plaquetária, que são capazes de atrair mais leucócitos para o local.²¹ Portanto a ruptura da placa leva à exposição do sangue circulante às substâncias que promovem a trombose. As plaquetas se aderem através das glicoproteínas de membrana ao fator de

von Willebrand e ao colágeno. Os fatores tissulares dos leucócitos formam um complexo com o fator VIIa, que desencadeia as vias extrínseca e intrínseca da coagulação com a conseqüente ativação do fator X e a formação de trombina, que exerce grande estímulo sobre as plaquetas. A ativação plaquetária ocasiona a secreção de produtos dos grânulos citoplasmáticos, tais como prostanoídes e tromboxane A2, um poderoso vasoconstrictor e pró-agregante plaquetário. Durante este processo, os receptores de superfície plaquetária - glicoproteína (GP) IIb/IIIa - sofrem uma transformação estrutural, permitindo a ligação ao fibrinogênio, o que resulta em agregação plaquetária e formação do trombo “branco” plaquetário. A ligação de fibrina e de hemácias origina o trombo “vermelho” oclusivo.²² A angina instável classe III e o IAM sem supra de ST estão associados à oclusão incompleta do vaso (pode ser total dependendo do nível de circulação colateral ou da recanalização), ao passo que o IAM com onda Q, à oclusão completa.

Podemos identificar no plasma marcadores da ativação das plaquetas (P selectina da superfície plaquetária) e da coagulação (fibrinopeptídeo A, fragmentos de protrombina 1,2, complexo trombina-antitrombina III).^{23,24} A produção das proteínas hepáticas de fase aguda (proteína C reativa titulada e proteína amiloide A) é estimulada pelas interleucinas liberadas no processo e tem expressivo valor prognóstico.²⁵

ENSAIOS CLÍNICOS SOBRE O IAM

1) Embolização Sistêmica:

A embolização sistêmica após o IAM é na maioria dos casos (85%) manifestada clinicamente pelo acidente vascular encefálico (AVE), sendo a fonte dos êmbolos o ventrículo esquerdo, o átrio esquerdo ou ambos. O trombo intramural ocorre com maior freqüência no infarto de parede anterior, com expansão ou dilatação aneurismática, envolvendo o ápice, devido à combinação de inflamação endocárdica e estase. O risco de AVE é de 1 a 3% para todos pacientes com IAM e de 2 a 6% para os que apresentam IAM de parede anterior.²² São fatores de risco para embolização sistêmica nos pacientes com IAM: condições que favorecem a expansão ventricular (ausência ou fracasso da terapêutica de reperfusão, hipertensão, administração de corticosteróides e antiinflamatórios não-hormonais), fibrilação atrial (trombo atrial), redução da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE menor que 0,40 está associada a 1,5% de AVE ao ano) e insuficiência cardíaca.²⁶ O trombo intramural tende a se formar

precocemente após o IAM, mesmo nas primeiras 24 horas, podendo ocorrer até as 2 primeiras semanas. Uma análise do estudo "HEART" ("Healing and Early Afterload Reduction Treatment") relacionou as incidências de trombo ventricular em 309 pacientes com IAM (78% com IAM anterior com Q), nos dias 1, 14 e 90, de 0,6%, 3,7% e 2,5% (ecocardiografia), respectivamente.²⁷ Os trombos móveis e protusos na cavidade do VE são os mais propensos à embolização.²⁸ A maioria dos fenômenos embólicos sistêmicos ocorrem nas primeiras semanas após o IAM. Trabalhos não-randomizados documentaram que os anticoagulantes reduziram a embolização sistêmica em pacientes com IAM, que apresentavam trombos intramurais.²² Vaitkus e colaboradores²⁹ realizaram uma metanálise de 11 estudos sobre trombo intramural, em 856 pacientes com IAM. A detecção ecocardiográfica do trombo relacionou-se 5 vezes mais à embolização sistêmica (11% x 2% na ausência de trombo). Para aqueles com IAM anterior, a taxa foi de 8 vezes. A anticoagulação associou-se à redução de 68% na frequência de embolização, enquanto que a trombólise, à redução de 52%.

A presença de fibrilação atrial em pacientes com IAM é um importante fator prognóstico correlacionando-se à ocorrência de AVE (1,8% x 0,5%), de doença trivascular, de fluxo coronário menor que TIMI grau III, de idade avançada, de infartos extensos, de insuficiência cardíaca e à elevação da taxa de mortalidade (30 dias: 14% x 6,2%; 1 ano: 21,5% x 8,6%). A terapêutica trombolítica reduz a incidência de fibrilação atrial e conseqüentemente de AVE.³⁰

A terapêutica anticoagulante (heparina seguida de warfarina, até alcançar INR entre 2 e 3) pode ser empregada no IAM de parede anterior, principalmente se associado à fibrilação atrial, à insuficiência cardíaca congestiva, à dilatação do ventrículo esquerdo, ao aneurisma do VE ou à presença de trombo intramural detectado pelo ecocardiograma.³¹

Apesar de a presença de trombo estar comumente associada ao aneurisma ventricular crônico (48 a 66%), a embolização sistêmica é rara nesta condição, não justificando o uso de anticoagulantes.³¹

2) Tromboembolismo Venoso:

Nos ensaios clínicos de IAM, anteriores aos fibrinolíticos, que utilizaram heparina, verificou-se uma redução de 50% na incidência de embolia pulmonar.^{32,33,34} A terapêutica trombolítica no IAM, associada à aspirina, reduz a incidência de embolia pulmonar.

3) Mortalidade:

Numa revisão dos estudos sobre anticoagulação no IAM, Chalmers e colaboradores³² verificaram uma redução na taxa de mortalidade de 21% nos grupos de pacientes designados para o tratamento (15,4%) em relação ao controle (19,6%), sendo que a taxa de tromboembolismo pulmonar foi reduzida em 48%. A frequência de hemorragia foi maior nos pacientes que receberam anticoagulantes (2,75% x 8,4%), mas não houve mortes relacionadas à hemorragia.

O estudo "Sixty Plus Reinfarction Study"^{35,36} avaliou pacientes com idade superior a 60 anos, que receberam terapia com anticoagulante oral após um infarto do miocárdio transmural (pelo menos 6 meses antes, mas com média de 6 anos). Os pacientes foram randomizados para continuar o tratamento (INR 2,7-4,5) ou para receber placebo. No grupo tratado, observou-se redução de mortalidade de 26% (p=0,071), de reinfarto de 55% (p=0,0005) e de AVE de 40% (p=16). Não houve hemorragias fatais no grupo da anticoagulação oral, porém as frequências de hemorragias menores e maiores foram superiores às do placebo.

O "Warfarina Reinfarction Study" ("WARIS") analisou 1214 pacientes após IAM (27 dias após, em média), com idade igual ou inferior a 75 anos, para receber warfarina (INR 2,8-4,8) ou placebo. No grupo do tratamento houve reduções significativas na mortalidade (24%, p=0,03), na taxa de reinfarto (34%, p= 0,001), na frequência de AVE (55%, p=0,0015). A taxa de hemorragia grave no grupo que usou warfarina foi de 0,6% / ano, sendo a hemorragia intracraniana igual a 0,2% /ano.³⁷

"Anticoagulation in Secondary Prevention of Events in Coronary Thrombosis" ("ASPECT")³⁸ avaliou 3.404 pacientes que tiveram IAM, nas primeiras 6 semanas da alta hospitalar, que foram randomizados para receber fenprocumon ou acenocumarol para atingir um INR entre 2,8 e 4,8 ou placebo. Não houve diferença significativa de mortalidade entre o grupo que recebeu anticoagulação (10,0%) em relação ao placebo (11,1%), porém houve significativas reduções nas frequências de IAM (6,7% x 14,2% p<0,001) e de AVE (2,2% x 3,6%). As taxas de hemorragia maior foram de 1,4% ao ano para os pacientes com anticoagulantes e de 0,4%, para o grupo com placebo. Estudos de eficácia mostram diminuição expressiva do risco com o tratamento anticoagulante.³⁹

Estudos comparativos entre as terapêuticas antiplaquetárias e anticoagulante: os anticoagulantes orais foram comparados diretamente à aspirina em

vários ensaios clínicos. Breddin e colaboradores⁴⁰ estudaram 942 pacientes, 30 a 42 dias após o IAM, que receberam aspirina, placebo ou fenprocumon. Após um período de 2 anos de acompanhamento, o grupo tratado com aspirina obteve reduções nas taxas de mortalidade total (26%) e de mortalidade relacionada à doença coronária (46,3%), quando comparada àquele que recebeu fenprocumon. A aspirina mostrou-se superior ao placebo (tendência), o que não ocorreu com o fenprocumon.

O “EPSIM” (“Enquete de Prévention Sécondaire de L’Infarctus du Myocarde”)⁴¹ dividiu aleatoriamente 1.303 pacientes, 11 dias em média após o IAM, para tratamento com aspirina ou anticoagulantes. Após um período médio de acompanhamento de 29 meses, as taxas de mortalidade para os grupos com anticoagulantes e com aspirina foram de 10,3% e 11,1%, respectivamente (NS).

O “Aspirin/Anticoagulants Following Thrombolysis with Anistreplase (Eminase) and Recurrent Infarction” (“AFTER”)⁴² comparou aspirina (150 mg/dia) com anticoagulação (heparina 1000 UI/h por 24 horas, seguida de anticoagulante oral objetivando INR entre 2,0 e 2,5), em 1.036 pacientes com IAM submetidos à trombólise com anistreplase (APSAC). A terapêutica foi mantida até 3 meses. Em 30 dias, a incidência de morte de origem cardíaca e reinfarto foi semelhante (11,2% no grupo com aspirina e 11% no grupo com anticoagulação). Entretanto o grupo que recebeu anticoagulante apresentou em três meses maior frequência de hemorragia grave e AVE (3,9% versus 1,7%, p=0,04).

Um estudo angiográfico, o “APRICOT” (“Antithrombotics in the Prevention of Reocclusion in Coronary Thrombolysis”),⁴³ comparou os tratamentos com aspirina (325 mg) e warfarina (heparina até o INR alcançar 2,8-4,0) na prevenção da reoclusão e da isquemia recorrente, em 300 pacientes com IAM selecionados após a trombólise bem sucedida (coronariografia demonstrando patência da artéria relacionada ao infarto nas primeiras 48 horas). Em três meses, não houve alteração nas taxas de reoclusão nos três braços do estudo (25% para aspirina, 30% para o placebo e 32% para warfarina). Contudo o grupo do tratamento com aspirina teve melhor evolução clínica (menor incidência de reinfarto), com maior fração de ejeção do ventrículo esquerdo.

O “Coumadin, Aspirin, Reinfarction Study” (“CARS”)⁴⁴ comparou aspirina (160 mg) com warfarina (1 mg) mais aspirina (80 mg) e warfarina (3 mg) com aspirina (80 mg), em 8.803 pacientes

randomizados após o infarto do miocárdio (3 – 21 dias). Num tempo médio de acompanhamento de 14 meses, a incidência de eventos primários (morte de origem cardiovascular, reinfarto e AVE isquêmico) foi de 8,6% no grupo que recebeu aspirina e de 8,8% e 8,4%, nos dois outros grupos, respectivamente. No entanto o grupo que usou warfarina (3 mg) teve uma taxa significativamente elevada de hemorragia maior (1,4%), comparada àquele com aspirina isoladamente (0,74%). Concluiu-se que o emprego de doses pequenas de warfarina (1-3 mg) combinada à aspirina não oferece vantagens sobre o uso de aspirina apenas. Estes dados corroboram o fato já estudado de que a warfarina tem eficácia terapêutica somente quando se atinge um INR entre 2.0 e 3.5, pelo menos a curto prazo. Os resultados do “Thrombosis Prevention Trial” (“TPT”) sugerem que a warfarina em pequenas doses (INR de 1,5) possa ser benéfica na prevenção primária.⁴⁵

O estudo “CHAMP” (“Combined Hemotherapy and Mortality Prevention Study”)⁴⁶, realizado em 78 Centros Médicos dos Veteranos nos Estados Unidos, incluiu 5.059 pacientes até 14 dias após IAM, sendo a maioria do sexo masculino e com idade média de 62 anos. O estudo foi desenhado para comparar o prognóstico destes pacientes, quando tratados com a combinação de warfarina (INR 1,5 a 2,5) e aspirina (81 mg) comparados àqueles com aspirina (162 mg) apenas. O período de acompanhamento foi em média, de 2.75 anos nos dois grupos. Não se observou diferença significativa entre o grupo do tratamento com aspirina e o grupo da terapêutica combinada em relação às taxas de mortalidade total e cardiovascular, nem em relação às incidências de AVE e reinfarto, que foram, respectivamente, de 17,3% x 17,3%, 4,7% x 4,2%, 4,7% x 4,2% e 13,1% x 13,3 %. A frequência de hemorragia maior foi aproximadamente duas vezes mais comum no grupo do tratamento combinado. Porém não houve diferença entre os grupos em relação a episódios de hemorragia fatal, nem de AVE hemorrágico.

Uma metanálise⁴⁷ da terapêutica anticoagulante em pacientes com doença coronária mostrou que os esquemas de intensidade moderada (INR 2-3) e grande (INR 2,8-4,8) foram eficazes em reduzir a incidência de IAM e de AVE comparados aos casos-controle, porém com aumento expressivo do risco de hemorragia.

As recomendações (“American College of Cardiology/ American Heart Association”) para o uso prolongado de anticoagulantes orais após o IAM são:⁴⁸

Classe I

- 1- Prevenção secundária do infarto do miocárdio em pacientes que não podem usar aspirina.
- 2- Pacientes após o IAM com fibrilação atrial persistente.
- 3- Pacientes com trombo no ventrículo esquerdo.

Classe IIa

- 1- Pacientes após o IAM com extensas anormalidades da contração ventricular.
- 2- Pacientes com fibrilação atrial paroxística.

Classe IIb

- 1- Pacientes após o IAM com grave disfunção sistólica do ventrículo esquerdo com ou sem insuficiência cardíaca congestiva.

Estudos observacionais pequenos documentaram benefícios do tratamento prolongado (pelo menos 3 meses) com warfarina em pacientes após o IAM, com trombo no ventrículo esquerdo. Entretanto não existem ensaios controlados e randomizados para apoiar esta recomendação.

Anticoagulantes orais na angina instável e IAM sem supradesnível de ST

Willians e colaboradores⁴⁹ randomizaram 102 pacientes com angina instável para receber heparina (48 horas) seguida por warfarina, durante 6 meses; observaram uma redução de 65% no risco de infarto ou angina instável recorrente. O “Antithrombotic Therapy in Acute Coronary Syndromes” (“ATACS”)⁵⁰ analisou 214 pacientes com angina instável e IAM sem supra de ST, demonstrando, após 14 dias, redução de morte, infarto e isquemia recorrente no grupo que recebeu terapêutica combinada (aspirina mais heparina seguida por anticoagulante oral com INR 2,0 a 2,5), comparado ao grupo que recebeu aspirina apenas (10,5% x 27,5%, respectivamente).

Um pequeno estudo angiográfico de 57 pacientes, que comparou o tratamento com aspirina e placebo com aspirina associada a warfarina (INR 2,0-2,5), verificou menor progressão da gravidade da placa culpada no grupo com anticoagulante oral (4% x 33%, respectivamente).⁵¹

O estudo piloto “OASIS” (“Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes”) comparou uma dose fixa de 3 mg de warfarina com doses moderadas do anticoagulante (INR 2,0 – 2,5), em 197 pacientes durante os primeiros 7 meses, após a fase aguda. O primeiro esquema anticoagulante de baixa intensidade não apresentou benefícios, enquanto que o de moderada intensidade reduziu em 58% o risco de

morte, infarto e angina recorrente e também em 58%, a freqüência de reinternação hospitalar, devido à angina instável.⁵² Contudo estes resultados não foram observados no “OASIS 2”,⁵³ que estudou 3.712 pacientes que receberam warfarina (intensidade moderada) ou tratamento convencional, sendo que todos os pacientes foram tratados também com aspirina. A taxa combinada de mortalidade cardiovascular, infarto ou AVE, após 5 meses, foi de 7,65% com a warfarina e de 8,4% sem anticoagulante (p=0,37).

Portanto o uso rotineiro de anticoagulantes orais após as síndromes coronárias agudas (angina instável e IAM sem supra de ST) permanece sem definição e não é recomendado. A warfarina está bem indicada para pacientes com angina instável e infarto sem supra de ST, na presença de fibrilação atrial ou de próteses valvares.

A despeito dos benefícios do tratamento prolongado com anticoagulantes orais após o IAM, em relação à redução de eventos cardiovasculares, a aspirina continua a ser o agente de escolha devido à segurança, ao baixo custo e à simplicidade do uso. Quando a warfarina for necessária para um paciente de risco para fenômenos embólicos venosos ou sistêmicos, a aspirina não precisa ser mantida, retornando apenas após o término do tratamento com o anticoagulante oral.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Schroeder AP, Falk E. Trigger and timing of cardiac events. *Cardiology Clinics* 1996; 2: 211-24.
2. Azar RR, Waters DD. *American Heart Journal* 1996;132:1101-09.
3. Sherman CT, Litvak F, Grundfest W et al. Coronary angiography in patients with unstable angina pectoris.
4. DeWood MA, Spores J, Notske R, et al. Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction. *N Engl J Med* 1980; 303: 897-902.
5. Sherman CT, Litvak F, Grundfest W, et. Coronary angiography in patients with unstable angina pectoris. *N Engl J Med* 1986; 315: 913-19.
6. Falk E. Unstable angina with fatal outcome: dynamic coronary thrombosis leading to infarction and/or sudden death: autopsy evidence of recurrent mural thrombus with peripheral embolization culminating in total vascular occlusion. *Circulation* 1985; 71: 699-708.
7. Davies MJ, Thomas A. Thrombosis and acute coronary artery lesions in sudden cardiac ischemia death. *N Engl J Med* 1984; 310: 1137-40.

8. Fuster V. Mechanisms leading to myocardial infarction: insights from studies of vascular biology. *Circulation* 1994; 90: 2126-45.
9. Ross R, Glomset JA. The pathogenesis of atherosclerosis. *N Engl J Med* 1976; 295: 367-77.
10. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis an update. *N Engl J Med* 1986; 314: 488-500.
11. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* 1993; 362: 801-9.
12. MacIsaac AI, Thomas JD, Topol EJ. Toward the quiescent coronary plaque. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 1228-41.
13. Van der Wal AC, Becker AE, Van der Loos CM, Das PK. Site of intimal rupture or erosion of thrombosed coronary atherosclerotic plaques is characterized by an inflammatory process irrespective of the dominant plaque morphology. *Circulation* 1994; 89: 36-44.
14. Dinnerman JL, Mehta JL, Saldeen TGP et al. Increased neutrophil elastase in unstable angina pectoris and acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 1990; 15: 1559-63.
15. Jude B, Agrou B, McFadden et al. Evidence for time-dependent activation of monocytes in the systemic circulation in unstable angina but not in acute myocardial infarction or stable angina. *Circulation* 1994; 90:1662-8.
16. Seneri GGN, Abbate R, Gori NA, et al. Transient intermittent lymphocyte activation is responsible for the instability of angina. *Circulation* 1992; 86: 790-7.
17. Brown DL, Hibbs MS, Kearney M, Loushin C, Isner JM. Identification of 92-kd gelatinase in human coronary atherosclerotic lesions. *Circulation* 1995; 91: 2125-31.
18. Shah PK, Falk E, Badimon JJ, et al. Human monocyte-derived macrophages induce collagen breakdown in fibrous caps of atherosclerotic plaques. *Circulation* 1995; 92: 1565-9.
19. Palabrica T, Lobb R, Furie BC, et al. Leukocyte accumulation promoting fibrin deposition is mediated in vivo by P-selectin on adherent platelets. *Nature* 1992; 359: 848-51.
20. Bazzoni G, Dejane E, Del Maschio A. Platelet-neutrophil interactions: possible relevance in pathogenesis of thrombosis and inflammation. *Haematologica* 1991; 76: 491-9.
22. Cairns JA, Thérroux P, Lewis HD, Ezekowitz M, Meade TW, Sutton GC. Antithrombotic agents in coronary artery disease. *Chest* 1998; 114: 611S-633S.
23. Fitzgerald DJ, Roy L, Castella F., et al. Platelet activation in unstable coronary disease. *N Engl J Med* 1986; 315: 983-89.
24. Thérroux P, Latour JG, Leger-Gautier C, et al. Fibrinopeptide A and platelet factor levels in unstable angina pectoris. *Circulation* 1987; 75: 156-162.
25. Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, et al. Prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid A protein in severe unstable angina. *N Engl J Med* 1994; 331: 417-24.
26. Loh e, St. John Sutton M, Wunn CCC, et al. Ventricular dysfunction and the risk of stroke after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1997; 336: 251-257.
27. Pfeffer MA, Hennekens CH, Pfeffer MA. Early versus delayed angiotensin-converting enzyme inhibition therapy in acute myocardial infarction. The Healing and Early Afterload Reducing Therapy trial. *Circulation* 1997; 95: 2643-51.
28. Meltzer RS, Visser CA, Kan G, Roelandt J. Two -dimension echocardiographic appearance of left ventricular thrombi with systemic emboli after myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1984; 53: 1511-13.
29. Vaitkus PT, Barnauthau ES. Embolic potential, prevention and management of mural thrombus complicating anterior myocardial infarction: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 100-9.
30. Elder M, Canetti M, Rotstein MD, et al. Significance of paroxysmal atrial fibrillation complicating acute myocardial infarction in the thrombolytic era. *Circulation* 1998; 97: 1965-70.
31. Cairns JA, Thérroux P, Lewis HD, Ezekowitz M, Meade T. Antithrombotic agents in coronary artery disease. *Chest* 2001; 119.
32. Chalmers TC, Matta RJ, Smith J Jr, et al. Evidence facoring the use of anticoagulants in the hospital phase of acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1977; 297: 1091-96.
33. Collins R, MacMahon S, Flather M, et al. Clinical effects of anticoagulant therapy in suspected acute myocardial infarction: systematic overview of randomized trials. *BMJ* 1996; 313: 652-59.
34. Collins R, Peto R, Baigent C, et al. Aspirin, heparin, and fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1997; 336: 847- 60.
35. Sixty Plus Study Research Group. A double-blind trial to assess long-term anticoagulant therapy in elderly patients after myocardial infarction: report of the Sixty Plus Study Research Group. *Lancet* 1980; 2: 989-94.
36. Sixty Plus Study Research Group. Risks of long-term and anticoagulant therapy in elderly patient after myocardial infarction. *Lancet* 1982; 1: 64-8.
37. Smith P, Arnesen H, Holme I. The effect of warfarina on mortality and reinfarction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1990; 323: 147-52.

38. ASPECT Research Group. Effect of long-term oral anticoagulant treatment on mortality and cardiovascular morbidity after myocardial infarction. *Lancet* 1994; 343: 499-503.
39. Smith P. Oral anticoagulants are effective long-term after acute myocardial infarction. *J Intern Med* 1999; 245: 383-87.
40. Breddin K, Loew D, Lechner K, et al. Secondary prevention of myocardial infarction: a comparison of acetylsalicylic acid, placebo and phenprocoumon. *Haemostasis* 1980; 9: 325-44.
41. The EPSIN Research group. A controlled comparison of aspirin and oral anticoagulants in prevention of death after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1982; 307: 701-8.
42. Julian DG, Chamberlain DA, Pocock SJ, et al. A comparison of aspirin and anticoagulation following thrombolysis for myocardial infarction (the AFTER study): a multicentre unblinded randomized clinical trial. *BMJ* 1996; 313: 1429-31.
43. Meijer A., Verheugt FWA, Werter CJPJ, et al. Aspirin versus Coumadin in the prevention of reocclusion and ischemia after successful thrombolysis: a prospective placebo-controlled angiographic study. Results of the APRICOT study. *Circulation* 1993; 87: 1524-30.
44. Coumadin, Aspirin, Reinfarction Study (CARS) Investigators. Randomized, double-blind trial of fixed low dose warfarin after myocardial infarction. *Lancet* 1997; 350: 389-96.
45. Medical Research Council. Randomized trial of low intensity oral anticoagulation with warfarin and low-dose aspirin in the primary prevention of heart disease of ischemic heart disease in men at increase risk: the medical Research Council's General Practise Research Framework Thrombosis Prevention Trial. *Lancet* 1998; 233-41.
46. The Veterans Administration Cooperative Study Program Trial. Combination, chemotherapy and mortality prevention (CHAMP) rates of major hemorrhage. Poster presented at: 39th Annual Scientific Session of the American College of Cardiology; March 12-17, 2000; Anaheim, CA.
47. Anand SS, Yusuf S. Oral anticoagulant therapy in patients with coronary artery disease: a meta-analysis. *JAMA* 1999; 282: 2058-67.
48. ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With Acute Myocardial Infarction. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association. Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Acute Myocardial Infarction). *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 1328- 428.
49. Willians DO, Kirby MG, McPherson K, et al. Anticoagulant treatment in unstable angina. *Br J Clin Pract* 1986; 40: 114-16.
50. Cohen M, Adams PC, Parry G, et al. Combination antithrombotic therapy in unstable rest angina and non-Q-wave infarction in non-prior aspirin users: primary end point analysis from the ATACS trial. *Circulation* 1994; 89:81-88.
51. Willians MJA, Morison IM, Parker JH, et al. Progression of the culprit lesion in unstable coronary artery disease with warfarin and aspirin versus aspirin alone: preliminary study. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 364-69.
52. Anand SS, Yusuf S, Pogue J, et al. Long-term oral anticoagulant therapy in patients with unstable angina or suspected non-Q wave myocardial infarction: Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes (OASIS) pilot study results. *Circulation* 1998; 98: 1064-70.