

Intervenções percutâneas

ADRIANO CAIXETA*
CONSTANTINO GONZALEZ SALGADO**

* Cardiologista Intervencionista da Rede D'Or

** Mestre em Cardiologia- UERJ. Médico da Unidade Coronariana e da Hemodinâmica (LICV) do Hospital Pró-Cardíaco e hemodinamicista da Cinecaris- São Gonçalo.

A angioplastia transluminal coronária (ATC), desde a sua primeira realização em 1977, por Gruntzig¹, tem demonstrado ser um método seguro e eficaz de revascularização do miocárdio, proporcionando resultados cada vez melhores, a despeito de sua aplicação em situações clínicas e lesões coronarianas mais complexas.

Este desenvolvimento é fruto do maior conhecimento sobre a fisiopatologia da doença arterial coronaria e da evolução técnica, bem como do material utilizado. A introdução de dispositivos diagnósticos (ultra-som intracoronariano, doppler flow wire), terapêuticos (Stents, aterótomos, laser, irradiação, extratores de trombos) e de novas drogas (inibidores da glicoproteína IIb/IIIa e derivados tienopiridínicos) foram fundamentais para este progresso.

A ATC tem como mecanismo a compressão da placa

aterosclerótica pelo cateter balão, determinando a fratura da íntima, com ruptura parcial da média e adventícia, redistribuição da placa e remodelamento vascular.²⁻⁴ Este efeito, por um lado, proporciona o aumento da área luminal com conseqüente melhora do fluxo,⁵ mas por outro induz uma resposta trombogênica local. A intensidade desta resposta está relacionada com a extensão e profundidade do dano vascular provocado.²⁻⁴

A exposição da matriz subendotelial e dos componentes lipídicos da placa desencadeia uma resposta quimiotáxica com adesão, ativação e agregação plaquetária e ativação concomitante do sistema de coagulação. Fatores pró-coagulantes são produzidos e liberados, entre os quais a trombina, que exerce papel de destaque ao converter o fibrinogênio em fibrina, contribuindo para a formação do trombo. As plaquetas e a trombina são responsáveis também

pela indução do crescimento e proliferação de células musculares lisas^{6,7} que, no decorrer do processo cicatricial, podem levar à redução da área luminal e à ocorrência de reestenose.

Neste contexto, as terapias antiagregante plaquetária e anticoagulante exercem papel crucial tanto para a obtenção do sucesso inicial, quanto para a sua manutenção a médio e longo prazos.

TERAPIA ANTITROMBÍNICA

1- Heparina não-fracionada (HNF)

A HNF altera a conformação da antitrombina III, favorecendo a formação de complexos trombina-antitrombina, inibindo indiretamente a ação da trombina. A sua utilização endovenosa é descrita desde a introdução da ATC e, apesar do surgimento de novos anti-trombínicos, permaneceu como terapia antitrombótica primária no procedimento.⁸ Outras características importantes são o seu menor custo e a possibilidade de antagonização de seu efeito pela protamina.

Na ATC, a HNF atua suprimindo a ação da trombina gerada pelo trauma vascular induzido pelo cateter balão,⁹ prevenindo também a formação de trombos no material utilizado no procedimento.¹⁰ Para tanto, doses elevadas são administradas visando a anticoagulação plena imediata, gerando três questões fundamentais: 1- Qual a melhor forma de mensurar a sua atividade? 2- Qual a dose ideal na ATC? 3- Quando utilizá-la após a ATC?

O tempo parcial de tromboplastina (TTPa) e o tempo de coagulação ativada (TCA) são os métodos utilizados para mensurar o nível de anticoagulação induzida pela heparina. O TTPa tem sua aplicação limitada no transcorrer da ATC, uma vez que, com as doses administradas, ultrapassamos a sua faixa de leitura (> 150 s)¹¹, sendo mais útil na monitorização da anticoagulação quando indicada após a ATC. Já o TCA tem uma faixa de leitura mais ampla, além de ser de fácil realização e fornecer resultados imediatos. Os sistemas de TCA disponíveis são o HemoTec e o Hemochron, sendo que o último apresenta valores superiores nos resultados de 30 a 50 s.^{11,12}

A dose ideal de HNF na ATC ainda é muito discutida. O conceito de que existe uma relação inversa entre os níveis de TCA obtidos durante o procedimento e a ocorrência de eventos isquêmicos após foi demonstrado em alguns estudos,¹³⁻¹⁶ mas o mesmo

não ocorreu em estudos que utilizaram baixas doses de HNF na ATC.^{17,18}

A recomendação de doses de HNF suficientes para promover TCA de 300 a 400s provém de estudos com circulação extracorpórea, em que estes níveis foram capazes de inibir o depósito de fibrina no sistema.^{19,20} Mas níveis elevados de anticoagulação implicam num risco maior de complicações hemorrágicas. A faixa de TCA habitualmente recomendada na ATC é de 300 a 350s (pelo Hemochron). O estudo com a maior casuística (metanálise com 6 estudos randomizados e controlados) identificou a faixa de 350 a 375s como a responsável pelos melhores resultados evolutivos¹⁶ (sem uso associado de inibidores de glicoproteína IIb/IIIa). Ao associarmos os inibidores da glicoproteína IIb/IIIa (iGPIIb/IIIa), é recomendável a obtenção de níveis inferiores de TCA na faixa de 200 a 250s.²¹

Quanto à forma de administração da HNF durante a ATC, as estratégias mais freqüentes são a infusão de doses fixas (IV) de 5000 a 15000 UI ou de doses ajustadas ao peso do paciente com 60 a 100 UI/Kg^{17,22,23}, no início do procedimento. O ajuste do TCA no decorrer da ATC é feito com doses menores (2000 a 5000 UI). A retirada do introdutor deve ser realizada precocemente, quando o TCA estiver na faixa de 150 a 180s. Nos pacientes com administração simultânea de iGPIIb/IIIa, as doses de HNF serão menores, com ataque de até 7500 UI ou de 50 a 70 UI/Kg e retirada do introdutor com TCA inferior a 160s. Não foram evidenciadas diferenças entre ambas as formas de administração de HNF, desde que os níveis de TCA sejam adequados.²² Condições como a infusão concomitante de nitroglicerina,²⁴ a superfície corpórea^{25,26} e a resistência à heparina (anticorpos anti-heparina, uso de anticoncepcionais, contrapulsção aórtica, coagulação intravascular disseminada)²⁷ podem alterar os valores de TCA.

A administração de heparina (HNF ou heparina de baixo peso molecular), após a ATC, está relacionada a uma incidência maior de complicações vasculares e hemorrágicas, não tendo sido identificados benefícios quando administradas após ATC não complicadas.²⁸⁻³⁰ Nos casos em que o resultado for considerado insatisfatório, ou houver presença de trombos, disseções locais com comprometimento do fluxo, implante de Stents sem pré-medicação com antiplaquetários ou quadro de infarto agudo do miocárdio, podemos instituir anticoagulação plena por 12 a 48h (HNF ou enoxiparina 1mg/Kg

subcutâneo 2x/dia). A retirada do introdutor também deverá ser precoce, com início da anticoagulação após 2 h, nos casos de HNF, sem dose de ataque; e após 8 h, quando da utilização de enoxiparina. A vigilância rigorosa e imobilização do membro no qual o acesso foi obtido durante todo o período de anticoagulação plena constituem, na prática, formas de reduzir a possibilidade de complicações.

2- Heparinas de baixo peso molecular (HBPM)

As HBPM têm capacidade menor de inativação da trombina, sendo inibidores mais seletivos do fator Xa. A sua administração tem demonstrado ser superior a HNF em pacientes com angina instável e IAM sem Q.³¹⁻³³ A infusão endovenosa durante a ATC foi avaliada em um estudo piloto com pequena casuística, apresentando resultados similares aos da HNF.³⁴ Já a pré-medicação subcutânea por 48h e realização da ATC em até 8 h, após a última dose, foi avaliada em estudo com uma casuística maior, demonstrando também segurança e eficácia.³⁴ Contudo, apesar de conferir uma boa perspectiva, devemos aguardar mais estudos para a sua utilização na prática. Outros fatores limitantes são a dificuldade na monitorização da atividade anti Xa e a incapacidade de sua mensuração tanto pelo TTPa quanto pelo TCA, que têm contribuído para a não utilização rotineira durante a ATC.

Nos pacientes em anticoagulação subcutânea plena, encaminhados a coronariografia ou ATC eletivas, recomendamos a suspensão da droga 8 h antes do procedimento, com retorno somente 8 h após a retirada do introdutor.

3- Inibidores diretos da trombina (hirudina e bivalirudina)

Os inibidores diretos da trombina diferem das heparinas por não necessitarem de um co-fator para antagonizar a trombina. Ao contrário da heparina, não induzem trombocitopenia, podendo ser utilizadas como alternativa neste subgrupo de pacientes. Quando utilizada na ATC, a hirudina (inibidor irreversível da trombina) demonstrou ser semelhante a HNF quanto à ocorrência de complicações hemorrágicas, conferindo uma pequena redução de eventos isquêmicos.³⁶ Já a bivalirudina (Hirulog), quando utilizada nos casos de ATC em pacientes com angina instável e angina pós-IAM, proporcionou menos complicações hemorrágicas, com redução de eventos isquêmicos somente no subgrupo pós-IAM.³⁷ Estas drogas ainda não estão disponíveis em nosso meio.

II- TERAPIA ANTI-PLAQUETÁRIA ORAL (ácido-acetil-salicílico e derivados tienopiridínicos)

1 - Ácido acetil salicílico

A eficácia e os benefícios da utilização do ácido-acetil-salicílico (AAS) são há muito conhecidos no âmbito das síndromes coronarianas, exercendo papel relevante também na ATC. A sua administração 24h antes da ATC proporcionou a redução de 64 a 77% nas complicações isquêmicas,^{38,39} já a não utilização foi descrita como o preditor mais significativo para o desenvolvimento de trombo durante o procedimento.⁴⁰ Os benefícios obtidos com o AAS independem da dose administrada,^{41,42} ainda não tendo sido estabelecida a dose ideal. As doses maiores estão relacionadas ao desenvolvimento de efeitos colaterais gastrointestinais.³⁸ A dose usual varia de 85 a 325 mg/dia⁴³ (200 mg na prática), administrados de preferência pelo menos 2h antes da ATC.

2- DERIVADOS TIENOPIRIDÍNICOS (ticlopidina e clopidogrel)

Nos pacientes com intolerância ao AAS, podemos utilizar a ticlopidina, com resultados semelhantes ao AAS na ATC convencional.³⁹ A dose recomendada é de 250mg 2x/dia.³⁹ O clopidogrel também pode ser utilizado na dose de 75 mg/dia, após dose única de ataque de 300mg. Estas drogas em situações eletivas devem ser iniciadas pelo menos 24h antes do procedimento.^{39,44}

Os derivados tienopiridínicos obtiveram papel de destaque quando administrados em pacientes submetidos a ATC com implante de "Stents". Inicialmente utilizava-se um protocolo de anticoagulação excessiva, visando evitar a ocorrência de trombose aguda e subaguda,⁴⁵ o que determinava altos índices de complicações hemorrágicas e vasculares. A implementação de pressões maiores com expansão e aposição adequada dos "Stents", baseada em dados de ultrassonografia intracoronária,⁴⁶ bem como a utilização apenas de AAS + ticlopidina,⁴⁶⁻⁴⁸ modificaram este quadro.

A ticlopidina necessita de um período superior a 24 h para inibir a atividade plaquetária,⁴⁴ de preferência 48 h antes da ATC. Nos casos em que a administração prévia não tenha sido realizada, é recomendada dose inicial de 500mg 2x/dia por 48 h, seguida das doses habituais. A associação de AAS + ticlopidina deverá ser mantida por 2 a 4 semanas,⁴⁷ com manutenção do AAS após a suspensão da ticlopidina.

Os efeitos adversos relacionados ao uso da ticlopidina

são os distúrbios gastrointestinais (20%), rash cutâneo (4,8-15%), alterações nas provas de função hepática e neutropenia.⁵¹ Esta última geralmente é reversível com a suspensão da droga.⁵⁰ Casos de púrpura trombocitopênica trombótica também foram descritos.⁵² Nos casos em que a terapia for iniciada antes da ATC e o resultado angiográfico for satisfatório, a ticlopidina pode ser utilizada por 14 dias, visando a redução da possibilidade de efeitos colaterais.⁵³

A monitorização com hemograma seriados a cada 15 dias desde o início do tratamento possibilita a identificação de possíveis alterações hematológicas. O clopidogrel é um derivado tienopiridínico que inibe a agregação plaquetária induzida por ADP,⁵⁴ sendo que a sua administração pode ser utilizada como alternativa à ticlopidina. A associação clopidogrel-AAS apresentou resultados semelhantes, quanto à eficácia, aos da ticlopidina-AAS na ATC com implante de "Stent",⁵⁵⁻⁵⁷ com menos efeitos colaterais.

A dose de 75 mg/dia deverá ser mantida por 14 a 30 dias, sendo que a utilização por períodos maiores encontra-se em investigação em pacientes com angina instável e IAM sem Q. Casos raros de síndrome hemolítico-urêmica⁶⁰ e de púrpura trombocitopênica⁶¹ também foram relatados.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gruntzig AR. Transluminal dilatation of coronary artery stenosis. *Lancet* 1978; 1: 263.
2. Faxon DP, Weber VJ, Haudenschild C, et al. Acute effects of transluminal angioplasty in three experimental models of atherosclerosis. *Arteriosclerosis* 1982; 2: 125-133.
3. Block PC, Myler RK, Stertz S, et al. Morphology after transluminal angioplasty in human beings. *N Engl J Med* 1981; 305: 382-389.
4. Botas J, Clark DA, Pinto F, et al: Balloon angioplasty results in increased segmental coronary distensibility: A likely mechanism of percutaneous transluminal angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 1043-1052.
5. Sanborn TA, Faxon DP, Haudenschild C, et al. The mechanism of transluminal angioplasty: Evidence for formation of aneurysms in experimental atherosclerosis. *Circulation* 68:1136, 1983.
6. Chesebro JH, Badimon L, Fuster V, et al. Importance of antithrombin therapy during coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 96B-100B.
7. Ip JH, Fuster V, Badimon L, et al. Syndromes of accelerated atherosclerosis: Role of vascular injury and smooth muscle cell proliferation. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15: 1667-1687.
8. Gruntzig AR, Senning A, Siegenthaler WE. Nonoperative dilatation of coronary-artery stenosis: percutaneous transluminal coronary angioplasty. *N Engl J Med* 1979; 301: 61-68.
9. Popma JJ, Weitz J, Bitt JÁ, et al. Antithrombotic therapy in patients undergoing coronary interventions. *Am Heart J* 1999; 137: 250-257.
10. Grayburn P, Willard J, Buckner M, et al. In vivo thrombin formation on a guidewire during intravascular ultrasound imaging: evidence for inadequate heparinization. *Cath Cardiovasc Diagn* 1991; 23: 141-143.
11. Douherty K, Gaos C, Bush, et al. Activated clotting times and activated partial thromboplastin times in patients undergoing coronary angioplasty who receive bolus doses of heparin. *Cath Cardiovasc Diagn* 1992; 26: 269-263.
12. Bowers J, Ferguson J. The use of activated clotting times to monitor heparin therapy during and after interventional procedures. *Clin Cardiol* 1994; 17: 357-361.
13. Narins C, Hillegass W, Nelson C, et al. Relation between activated clotting time during angioplasty and abrupt closure. *Circulation* 1996; 93: 667-671
14. Ferguson J, Dougherty K, Gaos C, et al. Relation between procedural activated coagulation time and outcome after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 1061-1065.
15. Agurre F, Ferguson J, Blankenship J, et al. Association of pre intervention activated clotting times (ACT) and clinical outcomes following percutaneous coronary revascularizations: results from the IMPACT-II Trial (abstract). *J Am Coll Cardiol* 1996; 23: 184-A.
16. Chew DP, Bhatt DL, Lincoff M, et al. Defining the optimal activated clotting time during percutaneous coronary interventions: Aggregate Results from 6 randomized, controlled trials. *Circulation* 2001; 103: 961-966.
17. Koch K, Piek J, de Winter R, et al. Safety of low dose heparin in elective coronary angioplasty. *Heart* 1997; 77: 517-522.
18. Kaluski E, Krakover R, Cotter G, et al. Minimal heparinization in coronary angioplasty: how much heparin is really wanted? *Am J Cardiol* 2000; 85: 953-956.
19. Bull B, Korpman R, Huse W, et al. Heparin therapy during extracorporeal circulation. I- Problems interest in existing heparin protocols. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1975; 69: 674-684.
20. Young J, Kisker C, Doty D, et al. Adequate anticoagulation during cardiopulmonary bypass determined by activated clotting time and appearance of fibrin monomer. *Ann Thorac Surg* 1978; 26: 231-240.

21. Popma JJ, Ohman M, Weitz J, et al. Antithrombotic therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Chest* 2001; 119: 321 S-336 S.
22. Bocara A, Benamer H, Juliard JM, et al. A randomized trial of a fixed high dose vs a weight adjusted low dose of intravenous heparin during coronary angioplasty. *Eur Heart J* 1997; 18: 631-635.
23. Pesda Gr, Pesda DA. Heparin dosing for percutaneous coronary angioplasty: use of body surface area to improve initial activated clotting times values. *Clin Cardiol* 1997; 20: 1006-1009.
24. Brack M, More R, Hubner P, et al. The effect of low dose nitroglycerin on plasma heparin concentration and activated thromboplastin times. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1993; 4: 183-186.
25. Topol E, Bonan R, Jannett D, et al. Use of a direct antithrombin, hirulog, in place of heparin during coronary angioplasty. *Circulation* 1993; 87: 1622-1629.
26. Hillegass W, Brott B, Haura E, et al. Patient-specific heparin dosing during angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 391^A (abstract).
27. Miller R. Heparin resistance prior to cardiopulmonary by-pass. *Anesthesiology* 1986; 64: 504-597.
28. Friedman H, Cragg D, Glazier S, et al. Randomized prospective evaluation of prolonged versus abbreviated intravenous heparin therapy after coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 1214-1219.
29. Ellis S, Roubin G, Wilentz J, et al. Effect of 18-to 24-hours heparin administration for prevention on restenosis after uncomplicated coronary angioplasty. *Am Heart J* 1989; 117: 777-782.
30. Rabah M, Mason D, Muller DWM, et al. Heparin After Percutaneous Intervention (HAPI): A prospective multicenter randomized trial of three heparin regimens after successful coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 461-467.
31. Cohen M, Demers C, Gurfinkel E, et al. Comparison between low molecular weight heparin with unfractionated heparin for unstable coronary artery disease. *N Engl J Med* 1997; 337: 447-452.
32. Antman EM, McCabe C, Gurfinkel E, et al. Enoxiparin prevents death and cardiac ischemia events in unstable angina/ non Q-wave myocardial infarction: results of Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) 11B trial. *Circulation* 1999; 100: 1593-1601.
33. Antman EM, Cohen M, Radley D, et al. Assessment of the treatment of enoxiparin for unstable angina/ nonQ wave myocardial infarction: TIMI 11B- Essence meta-analysis. *Circulation* 1999; 100: 1602-1608.
34. Grines C. Anticoagulation requirements for coronary interventions and the role of low molecular weight heparin. *J Invas Cardiol* 1995; 11: 7 A- 12 A.
35. Collet JPh, Montalescot G, Lison L, et al. Percutaneous coronary intervention after subcutaneous enoxiparin pretreatment in patients with unstable angina pectoris. *Circulation* 2001; 103: 658-663.
36. Serruys PW, Herrman JP, Simon R, et al. A comparison of hirundin with heparin in the prevention of restenosis after coronary angioplasty. *N Engl J Med* 1995; 333: 757-763.
37. Bittl J, Strony J, Brinker JÁ, et al. Treatment with bivalirundin (hirulog) as compared with heparin during coronary angioplasty for unstable angina or pos infarction angina. *N Engl J Med* 1995; 333: 764-769.
38. Schwartz L, Bourassa M, Lesperance J, et al. Aspirin and dipyridamole in the prevention of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *N Engl J Med* 1998; 318: 1714-1719.
39. White C, Chaitman B, Lassar T, et al. Antiplatelets agents are effective in reducing the immediate complications of PTCA: results of the ticlopidine multicenter trial. *Circulation* 1987; 76 (Suppl 4) 400 (abstract).
40. Barnathan E, Schwartz J, Taylor L, et al. Aspirin and dipyridamole in the prevention of acute coronary angioplasty. *Circulation* 1987; 76:125-134.
41. Lembo NJ, Black AJ, Roubin GS, et al Effect of pretreatment with aspirin versus aspirin plus dipyridamole on frequency and type of acute complications of percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 1990; 65: 422-426
42. Mufson L, Black AJ, Roubin Gs, et al. A randomized trial of aspirin in PTCA: effect of high versus low dose aspirin on major complications and restenosis. *J Am Coll Cardiol* 1988; 11: 236 A (abstract).
43. The EPIC Investigators. Use of a monoclonal antibody direct against the platelet glycoprotein II b/IIIa receptor in high-risk coronary angioplasty. *N Engl J Med* 1994; 330: 956-961.
44. Gregorini L, Marco J, Fajadet J, et al. Ticlopidine and aspirin pretreatment reduces coagulation and platelets activation during coronary dilatation procedures. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 13-20.
45. Barragan P, Sainsons J, Silvestri M, et al. Ticlopidine and subcutaneous heparin as an alternative regime following coronary stenting. *Cath Cardiovasc Diagn* 1994; 32: 133-138.

46. Colombo A, Wall P, Nakamura S, et al. Intracoronary stenting without anticoagulation accomplished with intravascular ultrasound guidance. *Circulation* 1995; 91:1676-1678.
47. Chaves A, Cetemro M, Sousa A, et al. Manuseio clínico pós-implante de Stent. *Revista Brasileira de Cardiologia Invasiva* 1996; 4: 65-70.
48. Max KH, Belli G, Ellis SG, et al. Subacute stent thrombosis evolving issues and current concepts. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 494-503.
49. Schoming A, Neumann FJ, Kastr A, et al. A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary artery stents. *N Engl J Med* 1996; 334: 1084-1089.
50. Leon M, Baim D, Popma J, et al. A randomized trial comparing three drug regimens to prevent thrombosis following elective coronary stenting. *N Engl J Med* 1998; 339: 1665-1677.
51. Hass W, Easton J, Adams H, et al. A randomized trial comparing ticlopidine hydrochloride with aspirin for the prevention of stroke in high risk patients: Ticlopidine Aspirin Stroke Study Group. *N Engl J Med* 1989; 321: 501-507.
52. Bennett C, Weinberg P, Rozenberg-Bem-Drur K, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with ticlopidine: a review of 60 cases. *Ann Intern Med* 1996; 128: 541-544.
53. Berger P, Bell M, Hasdai D, et al. Safety and efficacy of ticlopidine for only 2 weeks after successful intracoronary stent placement. *Circulation* 1999; 99: 248-253.
54. CAPRIE Steering Committee. A randomized, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischemic events. *Lancet* 1996; 348: 1329-1339.
55. Moussa I, Oetgen M, Roubin G, et al. Effectiveness of clopidogrel and aspirin versus ticlopidine and aspirin in preventing stent thrombosis after coronary stent implantation. *Circulation* 1999; 99: 2364-2366.
56. Berger P, Bell M, Rihal C, et al. Clopidogrel versus ticlopidine after intracoronary stent placement. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 1891-1894.
57. Mishkel G, Aguirre F, Ligon R, et al. Clopidogrel as adjunctive therapy during coronary stenting. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 1884-1890.
58. Muller C, Buttner H, Petersen J, et al. A randomized comparison of clopidogrel and aspirin and versus ticlopidine and aspirin after the placement of coronary artery stents. *Circulation* 2000; 101: 590-593.
59. Klein LW, Calvin JE. Use of clopidogrel in coronary stenting: what was the question? *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 1895-1898.
60. Moy B, Wang J, Raffel G, et al. Hemolytic uremic syndrome associated with clopidogrel. *Arch Intern Med* 2000; 160: 1370-1372.
61. Bennett C, Connors J, Carwile J, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with clopidogrel. *N Engl J Med* 2000; 342: 1773-1777.