

Inibidores da Glicoproteína IIb/IIIa na Prática Clínica

Glycoprotein IIb/IIIa Inhibitors in Clinical Practice

Felipe Maia, Francisco Carleal Feijó de Sá, Fausto Feres
Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, São Paulo, SP - Brasil

Introdução

Os inibidores da glicoproteína IIb/IIIa (IG IIb/IIIa) foram desenvolvidos no início dos anos 1990 com o objetivo de proporcionar bloqueio máximo da agregação plaquetária. Sua utilização, inicialmente, ocorreu adjunta à angioplastia coronária com balão para reduzir a oclusão aguda do vaso tratado e suas complicações, como o infarto agudo do miocárdio (IAM) periprocedimento. A dissecação do vaso após a dilatação pelo balão nas intervenções coronarianas percutâneas (ICP) ocorria em 20% a 25% dos casos, e como consequência dessa, a oclusão aguda estabelecia-se em cerca de 5% desses pacientes¹.

A redução na agregação plaquetária com os IG IIb/IIIa proporcionou redução dos eventos cardiovasculares maiores (morte, infarto agudo do miocárdio (IAM) e revascularização de urgência do vaso-alvo) após ICP², mas foi o advento dos *stents* coronarianos, por restabelecerem a geometria do vaso e “selarem” as dissecações, que trouxeram maior contribuição na eliminação de tais complicações. Os IG IIb/IIIa, adjunto aos *stents* coronarianos, basicamente reduziram o IAM periprocedimento que ocorre em razão de fenômenos de fluxo lento consequente à embolização plaquetária (“*slow reflow*”, “*no reflow*”) ou oclusão de ramos secundários.

Os bons resultados dos estudos iniciais como EPIC², EPILOG³ e EPISTENT⁴ com a redução combinada de eventos cardiovasculares maiores (ECM) impulsionaram o uso crescente dos IG IIb/IIIa. Desde então, os diversos fármacos da classe (abciximab, tirofiban e eptifibatide) foram testados em diferentes situações como os procedimentos eletivos, as síndromes coronarianas agudas (SCA) com e sem supradesnivelamento do segmento ST, na redução da reestenose coronariana e, mais recentemente, como fármaco auxiliar na facilitação de angioplastias primárias.

Com a evolução da terapia antiagregante plaquetária, surgiram novas classes de fármacos, dentre esses, os

tienopiridínicos. Hoje, o pré-tratamento com esses medicamentos antes da ICP tornou-se obrigatório⁵. Porém, a terapia antitrombótica também progrediu e recentes estudos com a bivalirudina⁶ e o fondaparinux⁷ permitem que sejam várias as opções de terapêutica adjuvante nas ICP atuais.

Nesta breve revisão estabeleceremos, de acordo com as publicações recentes e as atuais diretrizes, o papel dos IG IIb/IIIa como terapia adjuvante nas ICP nos mais diferentes cenários.

Intervenção coronariana percutânea eletiva

Os primeiros estudos a testarem o uso desses fármacos em angioplastias eletivas foram EPISTENT⁴ (abciximab), ESPRIT⁸ (eptifibatide) e RESTORE⁹ (tirofiban), mostrando de maneira não-uniforme uma forte tendência à redução de eventos combinados, especialmente à custa de IAM sem Q (elevação de ck-mb superior a três vezes o limite superior da normalidade). É importante ressaltar que o uso de tirofiban no estudo RESTORE não alcançou significância estatística para redução de ECM, provavelmente por ter utilizado subdose do fármaco (fig. 1).

Com a evolução da terapia antiagregante plaquetária apareceram os tienopiridínicos. Surgia, então, a questão se o pré-tratamento com esses fármacos poderia substituir os IG IIb/IIIa, sendo equivalente na redução do IAM periprocedimento. Nesse sentido, foi publicado o estudo ISAR REACT I, onde mais de dois mil pacientes de baixo risco cardiovascular foram submetidos à ICP, sendo todos previamente tratados com 600 mg de clopidogrel, pelo menos seis horas antes do procedimento, não demonstrando benefício da adição de abciximab à associação de AAS e clopidogrel, terapia padrão da prática clínica atual. O resultado final dessa análise sugere fortemente não haver mais papel para os IG IIb/IIIa em angioplastias eletivas de baixo risco¹⁰.

Atualmente, no Brasil, 5,5% das ICP (eletivas ou não) são realizadas sob efeito dos IG IIb/IIIa, segundo dados do CENIC (Centro Nacional de Intervenções Cardiovasculares)¹¹. Apesar do alto custo do fármaco e das referências apresentadas, os últimos consensos norte-americano¹² e europeu¹³ ainda preconizam o uso dos IG IIb/IIIa em ICP eletivas como indicação IIa, nível de evidência B.

Síndrome coronariana aguda sem supradesnivelamento de ST

Pode-se dizer que o uso desses fármacos tenha realmente se difundido no âmbito de pacientes de moderado a alto risco cardiovascular, nas síndromes coronarianas agudas com e sem supradesnivelamento de ST, em que sabidamente a

Palavras-chave

Agregação plaquetária, inibidores dos receptores da glicoproteína IIb/IIIa da membrana de plaquetas, intervenção coronária percutânea.

Correspondência: Fausto Feres •

Av. Dante Pazzanese, 500 - 04012-909, São Paulo, SP - Brasil
E-mail: faustoferes@hotmail.com

Artigo recebido em 06/12/07; revisado recebido em 07/01/08; aceito em 25/01/08.

| Morte/ IAM / RLA 30d | IG IIb/IIIa | Placebo | <i>p</i> |
|----------------------|-------------|---------|----------|
| EPISTENT * | 6,4% | 12,1% | S |
| ESPRIT | 7,5% | 11% | S |
| RESTORE | 10,3% | 12,2% | nS |
| IAM | | | |
| EPISTENT * | 5,2% | 10,3% | S |
| ESPRIT | 6,2% | 9,7% | S |
| RESTORE | 4,2% | 5,7% | nS |
| MORTE | | | |
| EPISTENT * | 0,5% | 1,2% | nS |
| ESPRIT | 0,4% | 0,6% | nS |
| RESTORE | 0,7% | 0,8% | nS |

Fig. 1 - Incidência de eventos cardiovasculares combinados e isolados nos respectivos estudos; * Dados do estudo EPISTENT para eventos cardiovasculares aos 6 meses de acompanhamento. Os dados deste estudo referem-se aos grupos stent + abciximab e stent + placebo; S = $p < 0,05$; nS = $p > 0,05$; IAM - infarto agudo do miocárdio; RLA - revascularização da lesão alvo.

intervenção precoce com farmacoterapia adjunta diminui a chance de eventos cardiovasculares maiores (ECM).

O benefício da utilização de IG IIb/IIIa nas SCA sem supradesnivelamento de ST foi comprovado há mais de uma década com a publicação do estudo CAPTURE¹⁴. Os pacientes com SCA sem supradesnivelamento de ST de alto risco cardiovascular que receberam o fármaco apresentaram uma redução de risco relativo de eventos maiores (morte, IAM, RLA) de 28,9% em relação ao grupo placebo no final de 30 dias. Tal benefício se deveu, especialmente, à redução de IAM periprocedimento e só foi observado nos pacientes com lesões complexas (tipo \geq B2). Os estudos seguintes PRISM-PLUS¹⁵, PARAGON-B¹⁶ e PURSUIT¹⁷ também incluíram pacientes com essa mesma apresentação. Quando a ICP foi realizada sob efeito do IG IIb/IIIa, observou-se redução do risco relativo de morte ou IAM em 30 dias, em 42%, 35% e 31%, respectivamente, em relação ao tratamento conservador. Com a confirmação dessas evidências científicas, os IG IIb/IIIa conquistaram lugar de destaque na prescrição dos pacientes com SCA sem supradesnivelamento de ST e de alto risco.

Da mesma forma que nas intervenções eletivas, o uso mandatório pré-tratamento do clopidogrel mais uma vez questionou o real benefício dos IG IIb/IIIa, agora nos pacientes com SCA sem supradesnivelamento de ST. A resposta para essa questão tornou-se clara com a publicação dos resultados do ISAR REACT II¹⁸. Numa população de alto risco cardiovascular (elevação de troponina em 51,9% e doença multiarterial em 74% da amostra), o único grupo de pacientes a alcançar diminuição significativa do desfecho primário (morte, IAM ou RLA) ao final de seis meses e um ano foi o de pacientes com troponina positiva (fig. 2).

Numa era em que a redução de custos hospitalares tornou-se elemento-chave para as novas pesquisas em andamento, o uso de único *bolus* de IG IIb/IIIa foi avaliado em publicação recente¹⁹. A idéia de tal estratégia baseia-se no fato de haver na literatura comprovação da potente antiagregação

plaquetária com *bolus* único de eptifibatide, sem aumentar os riscos de sangramento²⁰. Na era de liberação dos *stents* sob altas pressões, com uso padrão de clopidogrel, existem poucas complicações trombóticas agudas como fechamento abrupto do vaso. O tempo médio de uma ICP atual é menor que uma hora na maioria dos grandes centros e conhecendo a farmacocinética do eptifibatide poderia esperar-se manutenção da antiagregação plaquetária por pelo menos duas a três horas²¹. No caso do abciximab esse tempo chegaria a seis horas. Além disso, a descontinuação precoce do IG IIb/IIIa poderia reduzir complicações hemorrágicas como a presença de hematomas em sítio de punção. Mas, sem dúvida, o maior benefício seria na redução do custo hospitalar. No estudo PURSUIT¹⁷ o custo médio de eptifibatide foi de 1.014 dólares, no ESPRIT⁸ 502 dólares e nessa análise 59 dólares¹⁹. Essa pode se tornar uma alternativa muito atraente, caso seja comprovada em grandes estudos randomizados.

Alguns fatores como os diferentes desenhos de estudos e a diversidade de fármacos utilizados trazem dúvidas que levam à seguinte pergunta: qual dos IG IIb/IIIa utilizar? O número expressivamente maior de estudos em SCA com abciximab, a menor afinidade *in vitro* do eptifibatide pelo receptor de glicoproteína IIb/IIIa, aliada à ausência de grandes estudos randomizados que o comparem diretamente com os outros dois integrantes do grupo (abciximab e tirofiban) e os resultados de 30 dias do estudo TARGET²² demonstrando maior incidência de ECM na população que usou *bolus* de 10 μ g/kg de tirofiban em comparação ao abciximab, criam uma imagem viciada de que esse deva ser sempre o IG IIb/IIIa de escolha em tais situações, curiosamente, com maior custo. Entretanto, as publicações do estudo ADVANCE²³ e da metanálise TENACITY²⁴, essa interrompida precocemente por razões financeiras, ao utilizar um *bolus* maior de 25 μ g/kg de tirofiban, demonstrou a não-inferioridade do fármaco em relação ao abciximab nos desfechos maiores (morte, IAM e RLA) e perfil de segurança similar em 30 dias. Importante ressaltar que quando uma SCA sem supradesnivelamento

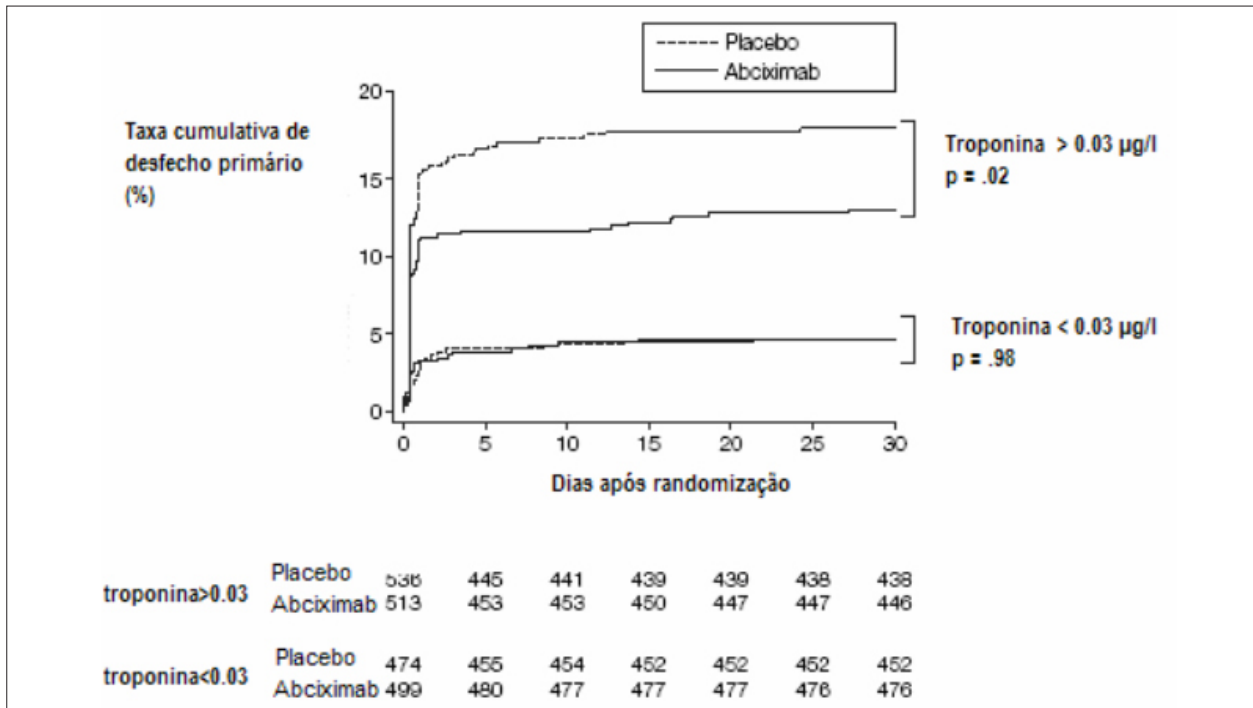


Fig. 2 - Curva de Kaplan-Meier para incidência cumulativa de morte, IAM e revascularização da lesão alvo em ambos os grupos de tratamento subdividindo os pacientes com e sem elevação de troponina. Modificado de Kastrati A, e cols.¹⁸ JAMA. 2006.

de ST não é seguida de estratificação invasiva, o uso do abciximab não demonstra benefícios, conforme claramente demonstrado pelo estudo GUSTO IV²⁵. Quanto ao momento exato da administração do fármaco (sala de emergência versus laboratório de hemodinâmica), o estudo ACUITY Timing²⁶ mostrou discreta elevação de eventos isquêmicos, sem significância estatística, para o uso do IG IIb/IIIa na sala de hemodinâmica quando comparado ao uso precoce. Porém, tal atraso na utilização do fármaco resultou em diminuição marcante de eventos hemorrágicos (4,9 x 6,1%; $p < 0,001$).

Com tantas comprovações na literatura, o uso dos IG IIb/IIIa nas SCA sem supradesnivelamento de ST é uma indicação inequívoca classe I, nível de evidência A, na ausência do clopidogrel, pelo consenso norte-americano¹². Quando esse é utilizado, a indicação do IG IIb/IIIa passa a ser IIa, nível de evidência B. Em situações complexas, como fechamento abrupto do vaso, presença de trombo visível e fenômeno de “no/slow reflow” é uma indicação IIa, nível de evidência C, pela diretriz européia vigente^{13,27}. Os resultados dos estudos citados trazem uma mensagem clara: quanto maiores os riscos, maiores os benefícios do fármaco. Em geral, qualquer um dos IG IIb/IIIa poderá ser utilizado em pacientes de alto risco em vigência de SCA sem supradesnivelamento de ST submetidos à estratificação invasiva precoce.

Síndrome coronariana aguda com supradesnivelamento de ST

As SCA com supradesnivelamento de ST também passaram a ter indicação IIa (nível de evidência B) pelos

últimos consensos europeu e norte-americano, para uso de abciximab, baseado em metanálises como a de Kandzari e cols.²⁸, abordando os estudos pioneiros ADMIRAL, RAPPORT, ISAR II e CADILLAC, em que a variável mais marcante foi a diminuição expressiva de RLA em 30 dias e mantida aos seis meses no grupo de pacientes que usou abciximab. Essa sinalização tardia, pelos consensos, talvez se deva à dificuldade em analisar conjuntamente os diferentes modelos de estudos e seus resultados (fig. 3).

A ausência de benefícios sobre a redução de eventos maiores no estudo CADILLAC, onde o abciximab era sempre administrado concomitante à ICP, contrasta com os resultados dos estudos RAPPORT e ADMIRAL. Nestes últimos, o uso precoce do abciximab ocorreu em aproximadamente de 25% dos pacientes, antes da chegada ao laboratório de hemodinâmica, resultando em maior chance de fluxo distal TIMI III, o que talvez explique a discrepância nos resultados²⁸.

Montalescot e cols.²⁹ observaram em metanálise de seis estudos em SCA com supradesnivelamento de ST (três estudos com abciximab e três estudos com tirofiban) o papel do uso precoce do IG IIb/IIIa (ambulância ou departamento de emergência). Quando comparado ao uso no laboratório de hemodinâmica, a administração precoce resultava em maior chance de fluxo distal TIMI III (20,3% x 12,2% - razão de chance 1.85; IC 95%, 1.26-2.71; $p < .001$) (fig. 4). O uso precoce do fármaco, nesta análise, resultou em redução de 28% no risco relativo de morte em relação ao uso na sala de hemodinâmica (4,7% x 3,4%), ainda que sem significância estatística.

Tais achados também foram confirmados pelo recente estudo RELax AMI³⁰. Nesta análise foram randomizados 210

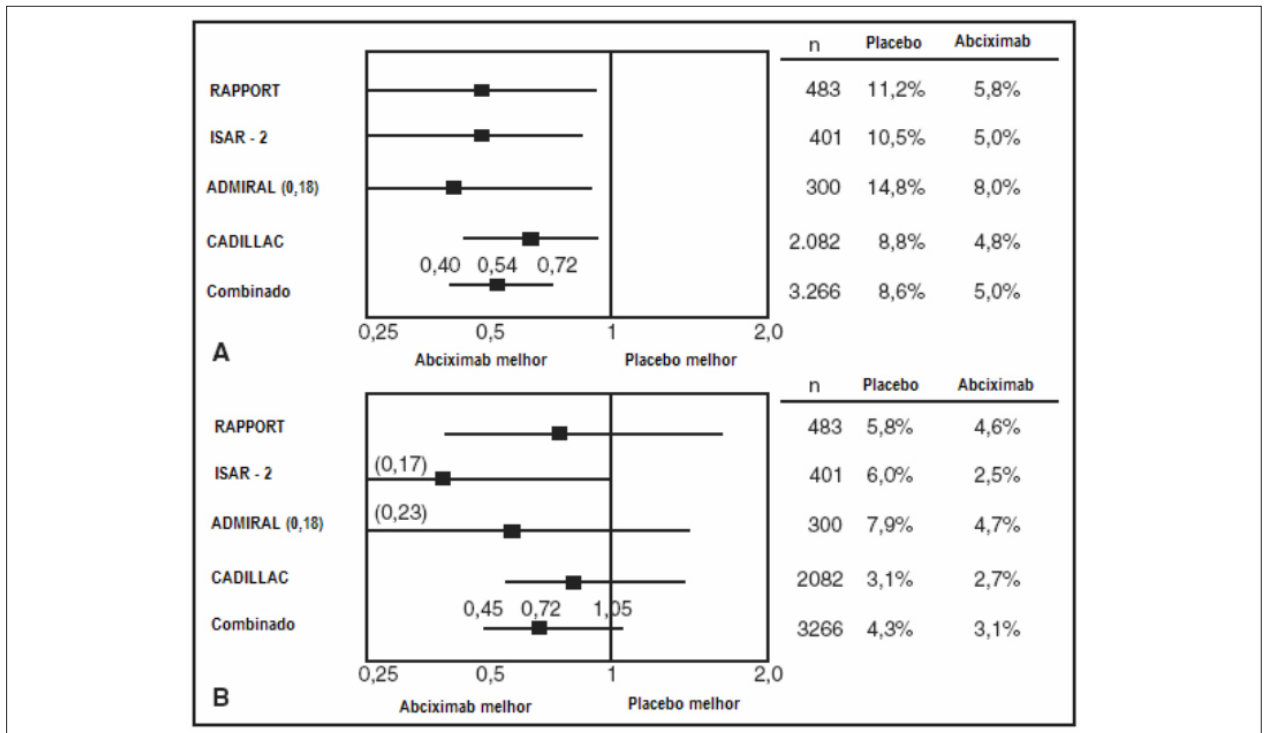


Fig. 3 - Razão da chance de intervalo de confiança de 95% para os riscos de morte, IAM e RLA (A); morte ou infarto (B), com aciximab vs placebo. n- números de pacientes. Modificado de Kandzari DE, e cols.²⁸ Am Heart J. 2004.

pacientes em vigência de SCA com supradesnivelamento de ST submetidos à ATC primária com uso precoce de abciximab (sala de emergência - média de 55 minutos prévio à ATC) ou tardio (laboratório de hemodinâmica - média de 14 minutos antes da ATC - $p < 0,001$). Os desfechos primários incluíam chance de fluxo epicárdico TIMI III, "blush" miocárdico grau 2-3 na angiografia inicial e recuperação da fração de ejeção do ventrículo esquerdo com 30 dias do evento. Todos os benefícios angiográficos ocorreram com maior frequência no grupo precoce

(fig. 5), assim como um maior ganho na fração ejeção ($8 \pm 7\%$ vs $6 \pm 7\%$; $p = 0,02$) com valores absolutos de $51 \pm 9\%$ precoce versus $47 \pm 10\%$ tardio; $p = 0,01$) ao final de 30 dias.

Srinivas e cols.³¹ publicaram recentemente análise observacional utilizando dados do registro de angioplastias primárias do estado de Nova York. Com mais de sete mil pacientes tratados entre os anos de 2000 e 2003, com 78,5% de uso de IG IIb/IIIa, a taxa de mortalidade hospitalar caiu de 6,2% para 3%. Na amostra avaliada, cerca de 30% dos

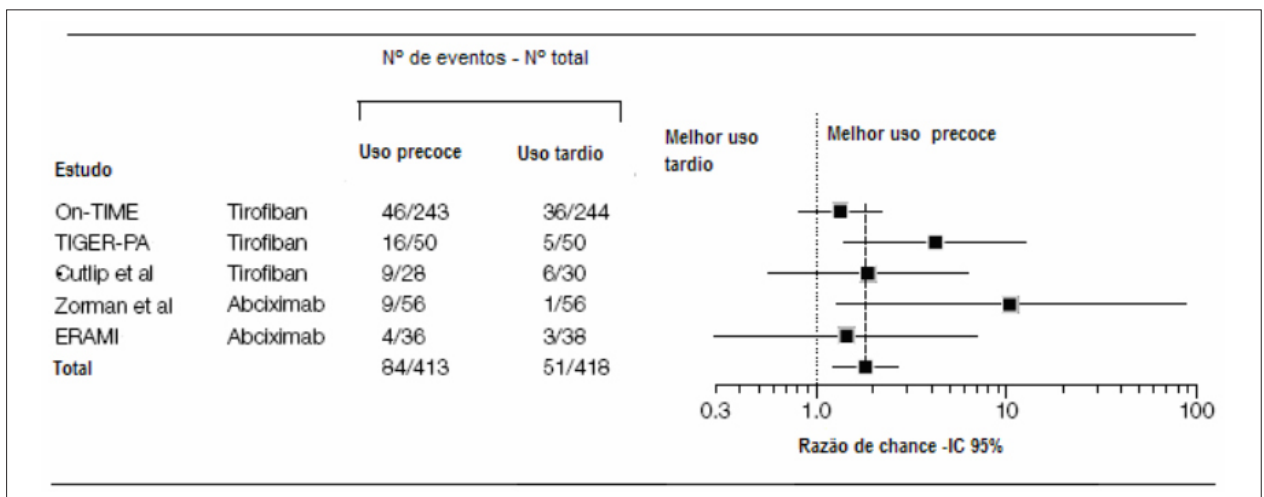


Fig. 4 - Razão da chance (RC) para fluxo TIMI III com uso precoce versus tardio de IG IIb/IIIa. RC=1,85 (IC 95%: 1,26-2,71; $p < 0,01$). Teste de Breslow-Day para heterogeneidade; $p = 0,12$. IC - intervalo de confiança. Modificado de Montalescot G, e cols.²⁹ JAMA. 2004.

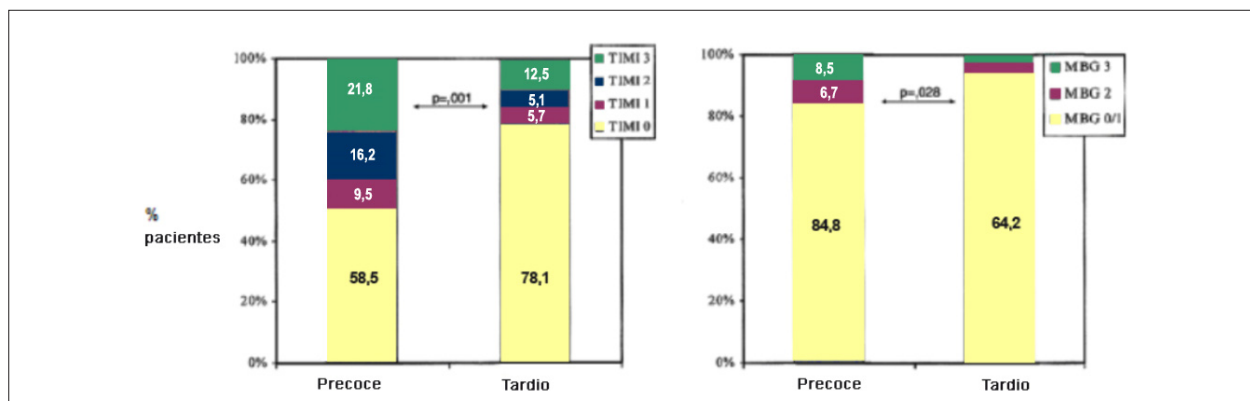


Fig. 5 - Fluxo epicárdico pelo critério TIMI "Thrombolysis in Myocardial Infarction" (esquerda) e grau de "blush" miocárdico-MBG (direita) na angiografia inicial nos grupos com uso de IG IIb/IIIa precoce e tardio; Grupo precoce com fluxo TIMI III significativamente maior ($p=0,0001$ vs grupo tardio), assim como MBG 3 ($p=0,028$ vs grupo tardio); Modificado de Maioli M, e cols.³⁰ J Am Coll Cardiol. 2007.

pacientes usaram abciximab e 46% receberam tirofiban ou eptifibatide; uma surpresa, já que esses têm indicação apenas IIb pelo consenso da AHA/ACC¹². Mais uma vez, a dificuldade em interpretar os diferentes estudos parece ser responsável por essas particularidades de indicação do IIb/IIIa adjunto à ICP primária. Na experiência do nosso serviço, no Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, no período de 2002 a 2007, os IG IIb/IIIa foram utilizados em cerca de 5% de todas as angioplastias. No IAM com supradesnivelamento de ST sua utilização foi feita em 30% das angioplastias primárias.

Angioplastias primárias facilitadas

O padrão de referência de tratamento nas SCA com supradesnivelamento de ST é a reperfusão rápida e eficaz do vaso alvo, tendo diversos estudos na literatura demonstrado a superioridade da angioplastia primária quando comparada ao fibrinolítico, desde que realizada em tempo hábil. Porém, em razão de uma série de fatores, essa meta (< 90 minutos) dificilmente é atingida. Assim surgiu a idéia do uso do fibrinolítico com ou sem IG IIb/IIIa na ambulância ou sala de emergência, seguida de angioplastia para garantir uma reperfusão completa. Inicialmente, uma série de estudos-piloto como TIGER-PA, ON TIME, Sk-EPTIFIBATIDE e SPEED (piloto do GUSTO-IV) mostraram, na sua maioria, um aumento na taxa de reperfusão miocárdica, com diminuição na carga de trombo plaquetário, porém com aumento de sangramento, especialmente quando combinado ao uso de fibrinolítico^{32,33}. O estudo GUSTO V, com mais de 15 mil pacientes alocados, avaliou a associação de abciximab e subdose de reteplase contra dose plena deste último, não observando diferença significativa para a taxa de mortalidade aos 30 dias (5,6 x 5,9%) e um ano (8,4% para ambos os grupos), e ainda com quase o dobro da incidência de hemorragia intracraniana na população acima de 75 anos (2,1 x 1,1)³⁴. Apesar de haver mais de 17 estudos na literatura sobre tal estratégia, essa ainda não comprovou seus benefícios clínicos e os maus resultados de trabalhos recentes, assim como as taxas de hemorragia podem estar selando o fim de tal proposta terapêutica.

O aguardado estudo FINESSE com 2.452 pacientes, maior análise já realizada comparando ATC primária com angioplastia

facilitada, foi recentemente publicado. O desfecho primário de mortalidade, fibrilação ventricular e/ou insuficiência cardíaca aos 90 dias não foi estatisticamente diferente entre as comparações (ATC primária com IG IIb/IIIa no laboratório x IG IIb/IIIa e meia-dose de reteplase pré-laboratório) e (IG IIb/IIIa pré-laboratório x IG IIb/IIIa e meia-dose de reteplase pré-laboratório), porém com maior incidência ($p<0,005$) de hemorragias maiores e menores pelo critério TIMI para os dois grupos de angioplastia facilitada (IG IIb/IIIa pré-ATC e meia-dose de reteplase com IG IIb/IIIa pré-ATC) quando comparados com ATC primária. Tais resultados não trazem muito otimismo para esse tipo de estratégia³⁵.

Intervenção coronariana percutânea em diabéticos

Outra população a despertar interesse dos pesquisadores é a de diabéticos, que sabidamente apresenta maior grau de inflamação e disfunção endotelial culminando num ambiente propício para o desenvolvimento de doença arterial coronariana. As plaquetas desses pacientes se apresentam mais rígidas, suas membranas apresentam menor viscosidade e expressam maior quantidade de receptores da glicoproteína IIb/IIIa. Esse grupo de pacientes tende a experimentar uma maior taxa de mortalidade e de RLA no primeiro ano após ICP em relação à população de não-diabéticos³⁶. Uma subanálise retrospectiva do EPISTENT, apenas abordando a população de diabéticos, mostrou redução tardia da RLA no grupo que usou abciximab³⁷, porém tal hipótese não foi confirmada nos desfechos primários do estudo ISAR-SWEET³⁸ que randomizou 701 pacientes diabéticos submetidos a ICP eletiva para receberem abciximab ou placebo. Nesse estudo, a incidência de morte ou IAM foi de 8,3% no grupo abciximab, e de 8,6% no grupo placebo, sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos. Quase simultaneamente, o estudo DANTE³⁹, ao reestudar com ultra-som intracoronariano um grupo excludente de pacientes diabéticos, seis meses após angioplastia eletiva, não observou efeito algum sobre a diminuição da taxa de reestenose no grupo que utilizou abciximab (fig. 6).

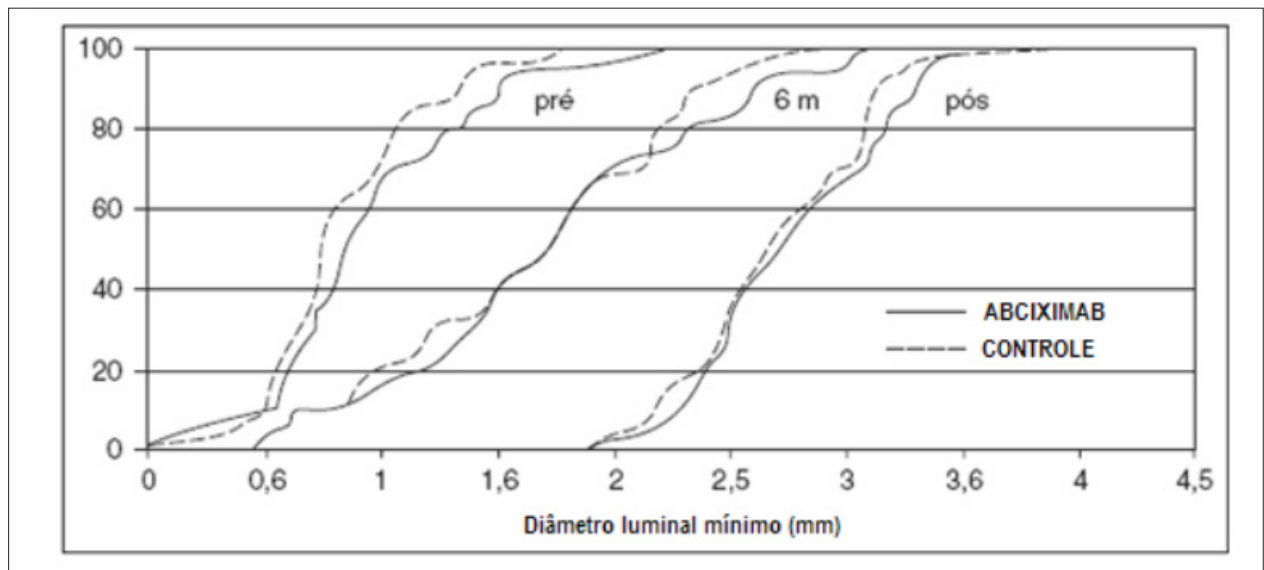


Fig. 6 - Distribuição cumulativa para diâmetro luminal mínimo pré-tratamento, pós-tratamento e com seis meses (m) de acompanhamento para os grupos controle e abciximab. mm - milímetros. Modificado de Chaves AJ, e cols.³⁹ *Circulation*. 2004.

Numa população diabética de mais alto risco, entretanto, o uso de abciximab já demonstrou impacto na redução de eventos. Montalescot e cols.⁴⁰, em recente metanálise de SCA com supradesnivelamento de ST, observaram incidência quatro vezes maior de morte e IAM em diabéticos comparando com não-diabéticos ao final de três anos de acompanhamento. A utilização do abciximab, nessa população diabética, apresentou benefício marcante sobre a redução de desfechos cardiovasculares.

Outra metanálise de seis estudos⁴¹, agora na vigência de SCA sem supradesnivelamento de ST, demonstrou que pacientes diabéticos também apresentam benefício com utilização dos IG IIb/IIIa. Entre mais de seis mil pacientes incluídos, a terapia antiplaquetária com IG IIb/IIIa demonstrou redução de mortalidade aos 30 dias de 6,2% para 4,6% (redução relativa, 0,74; [IC95% 0,59-0,92]; $p=0,007$). Apesar de os estudos terem observado ação protetora para tais pacientes, não existe até o momento nenhuma indicação específica pelos consensos norte-americano e europeu para uso dos IG IIb/IIIa especificamente na população diabética.

Novas opções

Na busca pelo antitrombótico ideal para o tratamento das SCA, foram testados novos fármacos como o fondaparinux e a bivalirudina (inibidores diretos da trombina), com maior perfil de segurança em relação à incidência de eventos hemorrágicos, quando comparados à terapia-padrão da associação de heparina e IG IIb/IIIa adjunto à ICP.

A bivalirudina, previamente utilizada apenas como alternativa aos pacientes que desenvolvessem trombocitopenia imune induzida pela heparina, foi testada inicialmente no estudo REPLACE 2⁴². A bivalirudina, associada ao uso criterioso de IG IIb/IIIa, comprovou a sua não-inferioridade ante a associação de heparina não-fracionada (HNF) - IG IIb/IIIa em

ICP eletivas e de urgência, com equivalência dos resultados ao final de um ano, em todos os subgrupos avaliados, além de menor incidência de hemorragias maiores na fase intrahospitalar (2,4% x 4,1%; $p<0,001$). Importante ressaltar a tendência à diminuição de mortalidade no grupo com bivalirudina, ainda que sem significância estatística (fig. 7).

Os resultados do recente estudo ACUITY⁶ demonstraram a não-inferioridade, do uso isolado da bivalirudina, quando comparada às associações de HNF - IG IIb/IIIa e bivalirudina - IG IIb/IIIa em relação a eventos isquêmicos e com redução marcante de eventos hemorrágicos importantes em pacientes com SCA sem supradesnivelamento de ST, independentemente do uso de tienopiridínicos (fig. 8). A confirmação dos dados na subanálise ACUITY-PCI⁴³, ainda que com questionamentos em relação aos grupos de pacientes que não utilizaram tienopiridínico pré-ICP e aqueles com troponina positiva, em que o uso isolado da bivalirudina demonstrou tendência a aumento de eventos isquêmicos (sem significância estatística) traz uma nova opção para o tratamento das SCA sem supradesnivelamento de ST de alto risco (indicação IIA - nível de evidência B)⁴⁴, especialmente quando o risco de eventos hemorrágicos é significativo (idosos, sexo feminino e baixo peso).

O fondaparinux, outro fármaco com ação direta sobre a trombina, também demonstrou superioridade quando comparado a heparinas não-fracionada e de baixo peso molecular nos estudos OASIS-5⁷(SCA sem supra desnível de ST) e OASIS-6⁴⁵ (SCA com supradesnivelamento de ST), em relação aos desfechos cardiovasculares maiores (morte, IAM e acidente vascular encefálico) e, especialmente, redução marcante sobre a incidência de hemorragias maiores e menores. Os dois estudos, juntos, incluíram mais de 20.000 pacientes, porém tais resultados sobre a incidência de ECM não foram transponíveis para o grupo submetido a ICP. A incidência de trombose de cateter no estudo OASIS-5 para

Artigo de Revisão

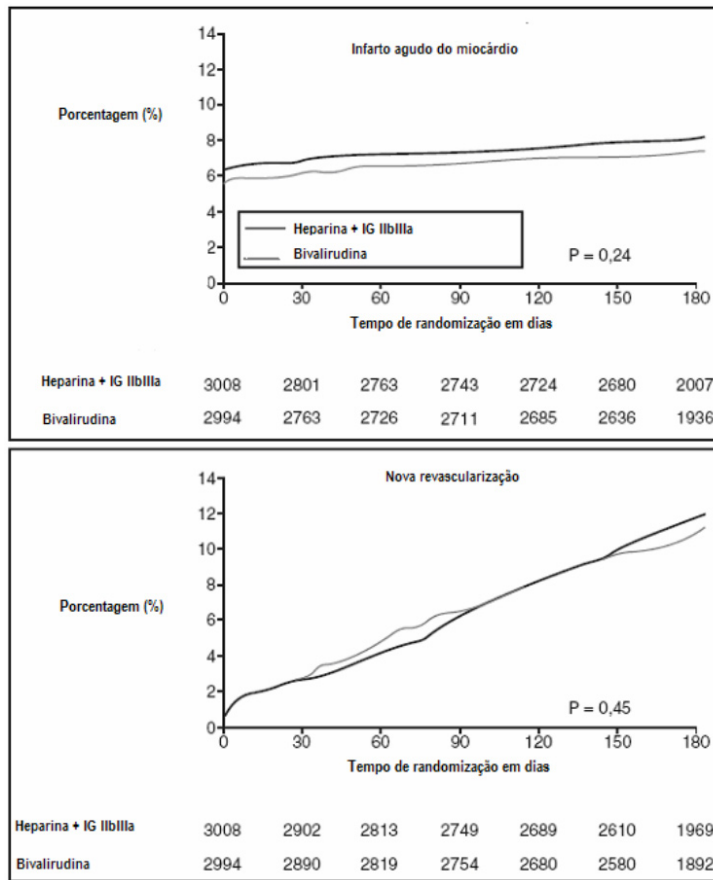


Fig. 7 - Incidência cumulativa de IAM e nova revascularização da lesão alvo. IG - Inibidor glicoproteína IIb/IIIa. Modificado de Lincoff AM, e cols.⁴² JAMA. 2003.

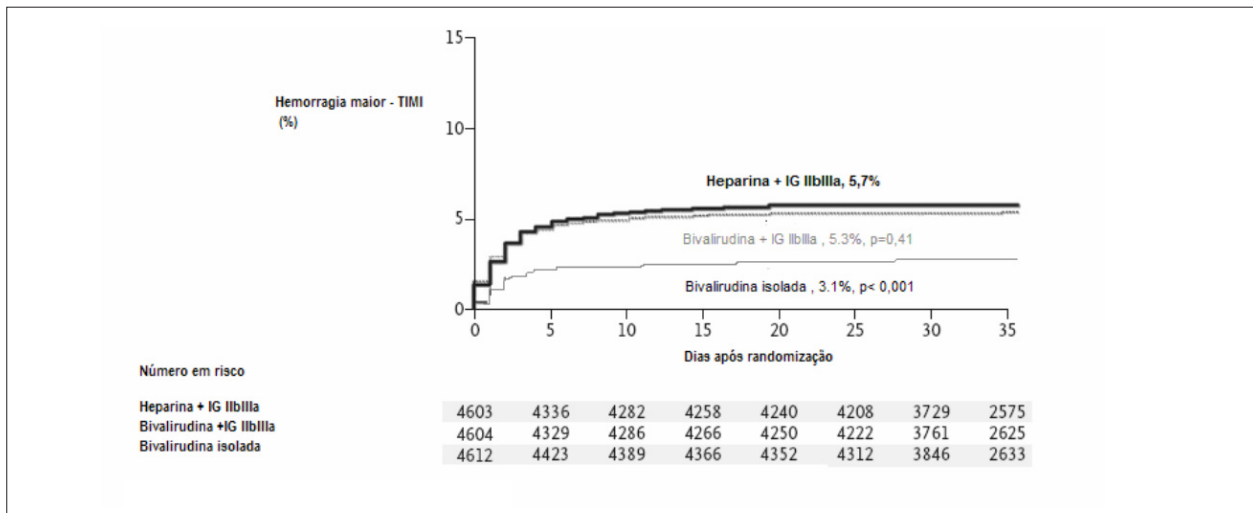


Fig. 8 - Curva de Kaplan-Meier para eventos hemorrágicos. Modificado de Stone GW, e cols.⁴³ Lancet. 2007.

o grupo com fondaparinux isolado foi bem superior ao grupo com heparina de baixo peso molecular (1,3% x 0,6%). Entretanto, tal problema parece ser resolvido se outro fármaco com atividade anti-IIa (HNF ou bivalirudina)⁴⁴ é acrescentada durante a ICP, sem elevar o risco de sangramento.

Conclusão

Perante as evidências apresentadas, o uso dos IG IIb/IIIa tornou-se extremamente racional nos últimos anos. Seu uso, atualmente, restringe-se às SCA com e sem supradesnivelamento de ST (com marcadores de alto

risco como troponina positiva), com os consensos ainda preconizando o uso do tirofiban e do eptifibatide para as estratégias inicialmente conservadoras. As questões de custo e a incidência de eventos hemorrágicos, diretamente relacionados ao aumento da taxa de mortalidade intra-hospitalar, abriram caminho para estudos com novos fármacos que mostraram resultados promissores.

Algumas novas opções de uso para os IG IIb/IIIa como a utilização precoce do abciximab antes de chegar ao laboratório de hemodinâmica nas SCA com supradesnívelamento de ST e o *bolus* único de eptifibatide em ICP eletiva podem justificar futuras modificações das diretrizes. O uso dos fármacos do grupo deve ser acompanhado de uma dose ajustada de HNF para ICP (média de 70UI/kg) a fim de diminuir a chance eventos hemorrágicos. Casos sob alto risco de complicações trombóticas, como em anatomias complexas (lesões contendo trombo), também são uma alternativa ao uso desses fármacos. Devendo-se ainda corrigir sempre que necessário as doses

de eptifibatide (CI Cr < 50 ml/min) e tirofiban (CI Cr < 30 ml/min) para insuficiência renal. Quando a bivalirudina for o anticoagulante da escolha para a ICP, não deve ser feito uso do IG IIb/IIIa, já com o fondaparinux o IG IIb/IIIa pode ser uma das alternativas de associação caso a ICP precoce seja realizada. Apesar das recentes atualizações dos consensos, esses novos fármacos ainda não estão disponíveis para uso no Brasil.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação Acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Referências

- Williams D, Holubkov R, Yeh W, Bourassa MG, Al-Bassam M, Block PE, et al. Percutaneous coronary intervention in the current era compared with 1985-1986: the National Heart, Lung and Blood Institute Registry. *Circulation*. 2000; 102: 2945-51.
- Use of a monoclonal antibody directed against the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor in high-risk coronary angioplasty. The EPIC Trial Investigators. *N Engl J Med*. 1994; 330: 956-61.
- Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade and low-dose heparin during percutaneous coronary revascularization. The EPILOG Investigators. *N Engl J Med*. 1997; 336: 1689-96.
- Randomized placebo-controlled and Balloon-angioplasty-controlled trial to assess safety of coronary stenting with use of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade. EPISTENT Investigators. *Lancet*. 1998; 352: 87-92.
- Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ. The clopidogrel in unstable angina to prevent recurrent ischemic events trial investigators: effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med*. 2001; 345: 494-502.
- 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: 2203-16.
- Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, Afzal R, Pogue J, Granger CB, et al. 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.
- O'Shea JC, Madan M, Cantor WJ, Pacchiana CM, Greenberg S, Joseph DM, et al. Design and methodology of the ESPRIT trial: evaluating a novel dosing regimen eptifibatide in percutaneous coronary intervention. *Am Heart J*. 2000; 140: 834-9.
- Gibson CM, Goel M, Cohen DJ, Piana RN, Deckeslbaum LI, Harris KE, et al. Six-month angiographic and clinical follow-up of patients prospectively randomized to receive either tirofiban or placebo during angioplasty in the RESTORE trial. Randomized Efficacy Study of Tirofiban for Outcomes and Restenosis. *J Am Coll Cardiol*. 1998; 32: 28-34.
- Kandzari DE, Berger PB, Kastrati A, for the ISAR-REACT Study Investigators. Influence of treatment duration with a 600-mg dose of clopidogrel before percutaneous coronary revascularization. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 44: 2133-6.
- Sociedade Brasileira de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista. Centro Nacional de Intervenções Cardiovasculares. CENIC. Estatística Ano 2005. (on line). [Acesso em: 2008 jan 05]. Disponível em: <http://www.sbhci.org.br>.
- Kinh SB3rd, Smith SC Jr, Hirshfeld JW Jr, Jacobs AK, Morrison DA, Williams DO, et al. 2007 focused update of the ACC/AHA/SCAI 2005 guideline update for percutaneous coronary intervention: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice guideline. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 51 (2): 172-209.
- Silber S, Albertsson P, Avilés FF, Camici PG, Colombo A, Hamm C, et al. European Society of Cardiology: Task Force for Percutaneous Coronary Intervention of the European Society of Cardiology. Guidelines for percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J*. 2005; 26: 804-47.
- Heeschen C, Hamm CW, Bruemmer J, Simoons ML. Predictive value of C-reactive protein and troponin T in patients with unstable angina: a comparative analysis. CAPTURE Investigators. Chimeric c7E3 AntiPlatelet Therapy in Unstable angina REfractory to standard treatment trial. *J Am Coll Cardiol*. 2000; 35: 1535-42.
- The PRISM-PLUS investigators. Inhibition of the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor with tirofiban in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management (PRISM) in Patients Limited by Unstable Signs and Symptoms (PRISM-PLUS) Study Investigators. *N Engl J Med*. 1998; 338: 1488-97.
- Molitero DJ, for the PARAGON B International Steering Committee. Patient specific dosing of IIb/IIIa antagonists during acute coronary syndromes: rationale and design of the PARAGON B study. *Am Heart J*. 2000; 139: 563-6.
- Inhibition of platelet glycoprotein IIb/IIIa with eptifibatide in patients with acute coronary syndrome. The PURSUIT Trial investigators. Platelets Glycoprotein IIb/IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Intergililn Therapy. *N Engl J Med*. 1998; 339: 436-43.
- Kastrati A, Mehilli J, Neumann FJ, Dotzer F, ten Berg J, Bollwein H, et al. Abciximab in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention after clopidogrel pretreatment: the ISAR-REACT 2 randomized trial. *JAMA*. 2006; 295 (13): 1531-8.
- Marmur JD, Mitre CA, Barnathan ES, Civosoglu E. Benefit of bolus-only glycoprotein IIb/IIIa inhibition during percutaneous coronary intervention: insights from the very early outcomes in the Evaluation of 7E3 for the Prevention of Ischemic Complications (EPIC trial). *Am Heart J*. 2006; 152: 876-81.
- Fischell TA, Attia TA, Rane SG. High dose, single-bolus eptifibatide is effective

Artigo de Revisão

- in preventing non-Q wave myocardial infarction with minimal bleeding complications in elective coronary stenting (abstract). *Am J Cardiol.* 2005; 96 (Suppl 7A): 153H.
21. Gilchrist IC, O'Shea JC, Kosoglou T, Jennings LK, Lorenz TJ, Kitt MM, et al. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of higher-dose double-bolus eptifibatid in percutaneous coronary intervention. *Circulation.* 2001; 104: 406-11.
 22. Topol EJ, Moliterno DJ, Herrmann HC, Powers ER, Grines CL, Cohen DJ, et al. Comparison of two platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors, tirofiban and abciximab, for the prevention of ischemic events with percutaneous coronary revascularization. *N Engl J Med.* 2001; 344: 1888-94.
 23. Valgimigli M, Peroco G, Barbieri D, Ferrari F, Guardigli G, Parrinello G, et al. The additive value of tirofiban administered with the high-dose bolus in the prevention of ischaemic complications during high-risk coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 44: 14-9.
 24. Dawson CB, Mukherjee D, Valgimigli M, Charnigo R, Walters DL, Danzi GB, et al. Meta-analysis of trials with higher dose single-bolus tirofiban versus abciximab in patients undergoing percutaneous coronary interventions. (abstract). *Circulation.* 2006; 114: II-647.
 25. Simoons ML, GUSTO IV-ACS Investigators. Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor blocker abciximab on outcome in patients with acute coronary syndromes without early coronary revascularization: the GUSTO IV-ACS randomized trial. *Lancet.* 2001; 357: 1915-24.
 26. Stone GW, Bertrand ME, Moses JW, Ohman M, Lincoff AM, Ware JH, et al. Routine upstream initiation vs deferred selective use of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: the ACUITY Timing trial. *JAMA.* 2007; 297: 591-602.
 27. Wijkstra JS, Jessurn GA, Van Boven AJ, Versteeg DJ, Haustvast RW, Tio RA. Clinical impact of abciximab on long-term outcome after complex coronary angioplasty. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2003; 60: 339-43.
 28. Kandzari DE, Hasselblat V, Tchong JE, Stone GW, Califf RM, Kastrati A, et al. Improved clinical outcome with abciximab therapy in acute myocardial infarction: a systematic overview of randomized clinical trials. *Am Heart J.* 2004; 147: 457-62.
 29. Montalescot G, Borentain M, Payot L, Collet JP, Thomas D. Early vs late administration of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in primary percutaneous coronary intervention of acute ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis. *JAMA.* 2004; 292 (3): 362-6.
 30. Maioli M, Bellandi F, Leoncini M, Toso A, Dabizzi R. Randomized early versus late Abciximab in acute myocardial infarction treated with primary coronary intervention (RELAX-AMI Trial). *J Am Coll Cardiol.* 2007; 49: 1517-24.
 31. Srinivas VS, Skeif B, Negassa A, Bang J, Shagra H, Monrad E. Effectiveness of glycoprotein IIb/IIIa inhibitor use during primary coronary angioplasty: results of propensity analysis using the New York State Percutaneous Coronary Intervention Reporting System. *Am J Cardiol.* 2007; 99: 482-5.
 32. Al-Mallah MH, Sinno MC. The efficacy and safety of thrombolytic facilitated PCI for ST-elevation myocardial infarction? A meta analysis of randomized clinical trials (abstract). *Circulation.* 2005; 112 (17 Suppl II): II-620.
 33. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Comparison of primary and facilitated percutaneous coronary interventions for ST-elevation myocardial infarction: quantitative review of randomised trials. *Lancet.* 2006; 367: 579-88.
 34. Topol EJ, GUSTO V Investigators. Reperfusion therapy for acute myocardial infarction with fibrinolytic therapy or combination reduced fibrinolytic therapy and platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition: the GUSTO V randomised trial. *Lancet.* 2001; 357: 1905-14.
 35. Ellis SG, Tendera M, Topol EJ, et al. Facilitated PCI in Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction – FINESSE Investigators. *N Engl J Med* 2008; 358: 2205-17.
 36. Laskey WK, Selzer F, Vlachos HA, Johnston J, Jacobs A, King SB 3rd, et al. Comparison of in-hospital and one-year outcomes in patients with and without diabetes mellitus undergoing percutaneous catheter intervention (from the National Heart, Lung, and Blood Institute Dynamic Registry). *Am J Cardiol.* 2002; 90: 1062-7.
 37. Marso SP, Lincoff AM, Ellis SG, Bhatt DL, Tanguay JF, Kleiman NS, et al. Optimizing the percutaneous interventional outcomes for patients with diabetes mellitus: results of the EPISTENT (Evaluation of platelet IIb/IIIa inhibitor for stenting trial) diabetic substudy. *Circulation.* 1999; 100: 2477-84.
 38. Mehilli J, Kastrati A, Schühlen H, Dibra A, Dotzer F, von Beckerath N, et al. Randomized clinical trial of abciximab in diabetic patients undergoing percutaneous coronary interventions after treatment with a high loading dose of clopidogrel for the intracoronary stenting and antithrombotic regimen: Is Abciximab a Superior Way to Eliminate Elevated Thrombotic Risk in Diabetics (ISAR-SWEET). *Circulation.* 2004; 110: 3627-35.
 39. Chaves AJ, Sousa AG, Mattos LA, Abizaid A, Staico R, Feres F, et al. Volumetric analysis of in-stent intimal hyperplasia in diabetic patients treated with or without abciximab: results of the Diabetes Abciximab Stent Evaluation (DANTE) randomized trial. *Circulation.* 2004; 109: 861-6.
 40. Montalescot G, Antoniucci D, Kastrati A, Neumann FJ, Borentain M, Migliorini A, et al. Abciximab in primary coronary stenting of ST-elevation myocardial infarction: a European meta-analysis on individual patients' data with long-term follow-up. *Eur Heart J.* 2007; 28 (4): 443-9.
 41. Roffi M, Chew DP, Mukherjee D, Bhatt DL, White JA, Heeschen C, et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors reduce mortality in diabetic patients with non-ST-segment coronary syndromes. *Circulation.* 2001; 104: 2767-71.
 42. Lincoff AM, Bittl JA, Harrington R, Feit F, Kleiman NS, Jackman JD, et al. Bivalirudin and provisional glycoprotein IIb/IIIa blockade compared with heparin and planned glycoprotein IIb/IIIa blockade during percutaneous coronary intervention: REPLACE-2 randomized trial. *JAMA.* 2003; 289: 853-63.
 43. 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: 907-19.
 44. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, Bridges CR, Califf RM, Casey DE Jr, et al. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the management of patients with unstable angina / non ST-Elevation Myocardial Infarction) developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons: endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Society for Academic Emergency Medicine. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 50 (7): e1-e157.
 45. Yussuf S, Mheta 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.