

SEMINÁRIO FOCADO DO JACC: ALTERAÇÕES HISTÓRICAS E CONCEITUAIS DA DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA (1980 A 2020)

REVISÃO DO ESTADO DA ARTE DO JACC

Das primeiras às mais recentes intervenções farmacológicas para síndromes coronarianas agudas



Karolina Szummer, MD, PHD,^a Tomas Jernberg, MD, PHD,^b Lars Wallentin, MD, PHD^c

RESUMO

Este seminário focado conduzirá o leitor pela história e pelos ensaios clínicos principais que moldaram o atual manejo de ponta para as síndromes coronarianas agudas. A identificação de uma placa rompida com formação de trombo e com subsequente oclusão ou embolização a jusante na artéria coronariana foi a chave para o desenvolvimento de estratégias de tratamento novas e eficazes. A abordagem tradicional de esperar para ver, com repouso em leito prolongado, foi substituída na década de 1980 pela reperfusão farmacológica imediata da artéria coronariana ocluída e aspirina em longo prazo para impedir o reinfarto. A reperfusão mecânica com intervenção coronária percutânea com *stent* e inibição plaquetária mais intensa com inibidores da P2Y12 melhorou ainda mais os desfechos do início dos anos 2000. Foi descoberto que regimes de tratamento adjuvante, incluindo anticoagulantes, estatinas e inibição neuro-hormonal, reduzem ainda mais a mortalidade e previnem novos infartos. Em conjunto, o uso de novas estratégias combinadas de tratamento e intervenção farmacológicas levou a uma boa redução na mortalidade em 1 ano: de cerca de 22% em 1995 para 11% em 2014. (J Am Coll Cardiol 2019;74:1618-36) © 2019 pela American College of Cardiology Foundation.

Durante as últimas 3 décadas, o desenvolvimento do tratamento no manejo do infarto do miocárdio (IM) foi notável, com a introdução de uma grande quantidade de novos tratamentos, levando a incríveis melhorias nos desfechos e redução de mais da metade na mortalidade em 1 ano (Figura 1). Nas décadas de 1950 e 1960, um ataque cardíaco era associado a uma mortalidade intra-hospitalar de até 30% (1), enquanto, hoje, a mortalidade intra-hospitalar é de cerca de 3% a 8% (2, 3, 4). Essa alteração foi obtida devido à melhor compreensão da fisiopatologia fundamental e ao fornecimento de evidências para a eficácia de novos conceitos de tratamento em ensaios clínicos prospectivos randomizados em larga escala (Figura 2, Tabela 1) (5, 6, 7, 8, 9). O objetivo deste artigo é fornecer uma perspectiva

histórica sobre as descobertas subjacentes e os ensaios clínicos essenciais que foram a base das principais mudanças no tratamento farmacológico e intervencionista do IM, levando a uma grande melhoria do prognóstico em pacientes com IM durante as últimas 3 décadas (Figuras 1 e 2, Ilustração Central).

DO REPOUSO EM CAMA AO TRATAMENTO E PREVENÇÃO DE ARRITMIAS VENTRICULARES NA DÉCADA DE 1960

Até a década de 1960, a base da terapia para infarto agudo do miocárdio (IAM) era o repouso em cama prolongado e a redução da atividade física excessiva. O paciente era autorizado a tomar banho sozinho no 10^o



Ouça o áudio com o resumo deste artigo, apresentado pelo editor-chefe, Dr. Valentin Fuster, em JACC.org.

^aSection of Cardiology, Department of Medicine, Huddinge, Karolinska Institutet, and Department of Cardiology, Karolinska University Hospital, Stockholm, Suécia; ^bDepartment of Clinical Sciences, Danderyd University Hospital, Karolinska Institutet, Stockholm, Suécia; e ^cUppsala Clinical Research Center and Department of Medical Sciences, Uppsala University, Uppsala, Suécia. A Dra. Szummer recebeu financiamento Conselho do Condado de Estocolmo (consulta de pesquisa clínica); e recebeu pagamentos por palestras da Vifor e AstraZeneca. O Dr. Jernberg recebeu pagamentos por palestras e consultoria da AstraZeneca, Aspen, Merck Sharp and Dohme, Bayer e Novartis; e recebeu subsídios institucionais da Merck Sharp and Dohme e da Novartis. O Dr. Wallentin recebeu subsídios de pesquisa institucional da AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Boehringer Ingelheim, GlaxoSmithKline, Merck, Pfizer, Schering Plough e Roche Diagnostics; também recebeu honorários de consultoria da Abbott e tem duas patentes envolvendo o GDF-15 licenciado a Roche Diagnostics.

**ABREVIATURAS
E ACRÔNIMOS****AOD** = anticoagulante oral direto**GP** = glicoproteína**HBPM** = heparina de baixo peso molecular**ICP** = intervenção coronária percutânea**IMCSST** = infarto do miocárdio com supradesnível do segmento ST**IMSSST** = infarto do miocárdio sem supradesnível do segmento ST**IM** = infarto do miocárdio**SCA** = síndrome coronariana aguda**tPA** = ativador de plasminogênio tecidual

dia de internação e, com sobrevida, geralmente não recebia alta do hospital até depois de 4 a 6 semanas (10). As opções de tratamento médico eram limitadas a morfina, oxigênio, digitálicos e diuréticos, com a maioria deles conhecidos hoje por serem perigosos ou, na melhor das hipóteses, ineficazes. Sem tratamento para reduzir a isquemia e a necrose do miocárdio, era comum ocorrerem arritmias graves e potencialmente fatais. No início da década de 1960, as primeiras unidades coronarianas foram estabelecidas, nas quais os pacientes com IAM eram monitorados continuamente, o que permitia que as arritmias cardíacas fossem prontamente identificadas e tratadas. Dessa forma, a desfibrilação imediata da fibrilação ventricular contribuiu para reduzir

a mortalidade intra-hospitalar de cerca de 30% para 15% (1, 11), embora os efeitos sobre os desfechos em longo prazo fossem questionáveis. Sem um tratamento para reduzir o tamanho do IM e as complicações graves associadas, como ruptura cardíaca, pericardite, choque cardiogênico e morte súbita por arritmias ventriculares tardias, a mortalidade permaneceu alta, e a ocorrência de incapacidade em longo prazo, por insuficiência cardíaca e angina de peito, era comum. O foco na prevenção da fibrilação ventricular por meio da tentativa de reduzir batimentos ectópicos ventriculares frequentes por tratamento prolongado com agentes antiarrítmicos pode até aumentar a mortalidade (12, 13).

INTRODUÇÃO DO BETABLOQUEIO NO IM NA DÉCADA DE 1970

Até a década de 1970, o tratamento com IM tinha como foco evitar a queda da pressão arterial, além de bradiarritmias e taquiarritmias. Portanto, qualquer tratamento que pudesse ser um risco à redução da pressão arterial e à diminuição a frequência cardíaca, como o betabloqueio e a vasodilatação por nitroglicerina, geralmente era evitado e até interrompido na admissão na unidade coronariana. Embora o conceito de redução da demanda de oxigênio do miocárdio e do aumento do suprimento de oxigênio seja atraente, o betabloqueio e a nitroglicerina foram usados pela primeira vez para reduzir a angina de peito e a isquemia. Foi somente após os primeiros ensaios clínicos randomizados bem-sucedidos que o betabloqueio pôde ser introduzido como tratamento de proteção em pacientes com IAM que não apresentassem insuficiência cardíaca concomitante, pressão arterial baixa ou frequência cardíaca lenta (14). No entanto, foram necessárias mais 2 décadas para se notar que o betabloqueio, se introduzido em doses baixas, era bastante útil em pacientes com insuficiência cardíaca

DESTAQUES

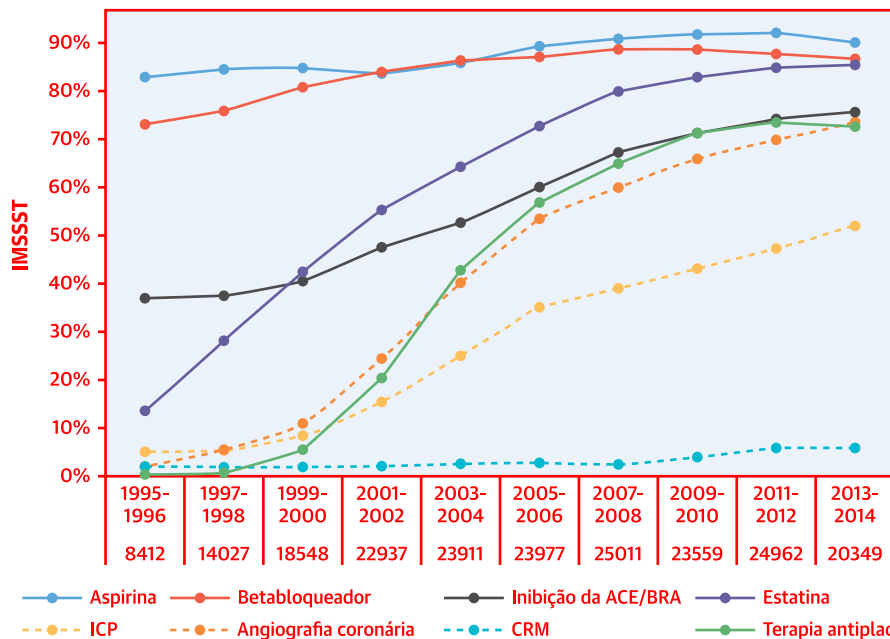
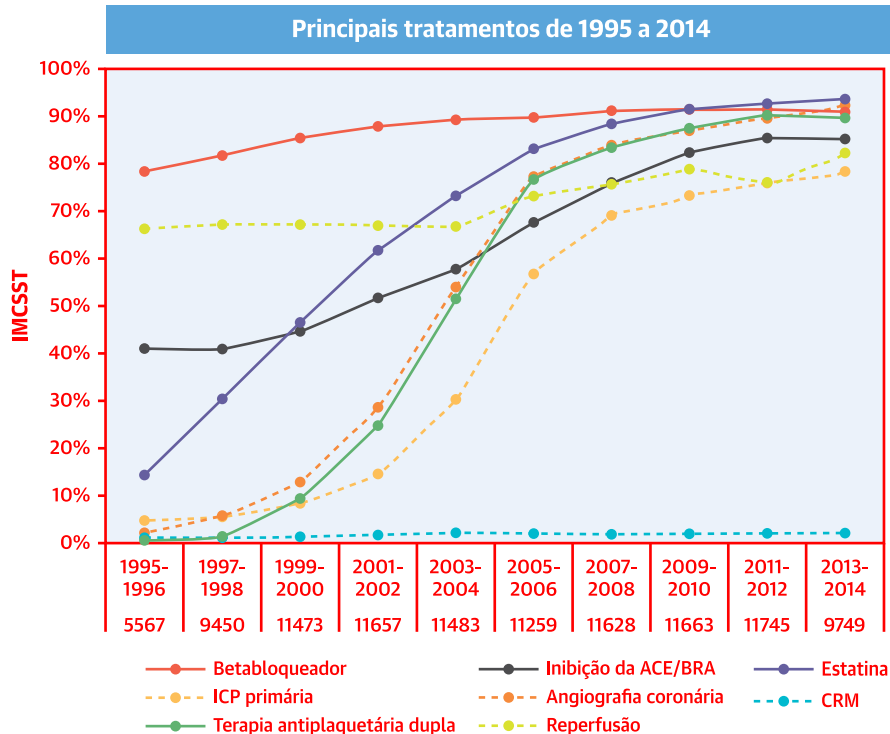
- A adoção de novos tratamentos eficientes nas últimas décadas diminuiu a mortalidade intra-hospitalar em SCA de 30% para 3% e depois para 8% atualmente.
- Nos últimos 20 anos, a mortalidade em 1 ano foi reduzida pela metade, de cerca de 22% para 11%.
- As melhorias são baseadas na implementação de desfechos de ensaios clínicos randomizados em larga escala, as quais testaram cada nova abordagem de tratamento em 1 por 1.
- Pesquisas contínuas são necessárias para identificar novas metas de tratamento e regimes eficazes para melhorar ainda mais os desfechos.

(15). Posteriormente, o betabloqueio imediato no IAM foi recomendado para reduzir a dor no peito, o tamanho do infarto, a insuficiência cardíaca, arritmias ventriculares e supraventriculares e morte súbita. No entanto, atualmente, havendo vários outros tratamentos que contribuem para os mesmos objetivos, questiona-se até se o betabloqueio deve continuar sendo um tratamento de rotina em longo prazo em pacientes após IM (16).

A REDESCOBERTA DA TROMBOSE CORONARIANA E DIFERENTES TIPOS DE IM NA DÉCADA DE 1980

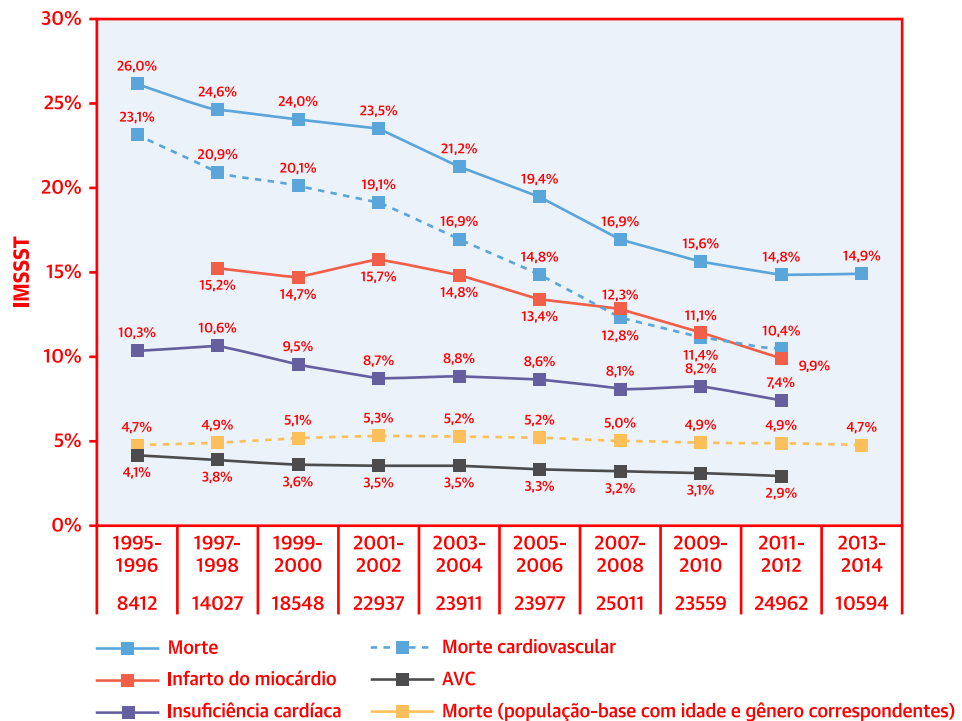
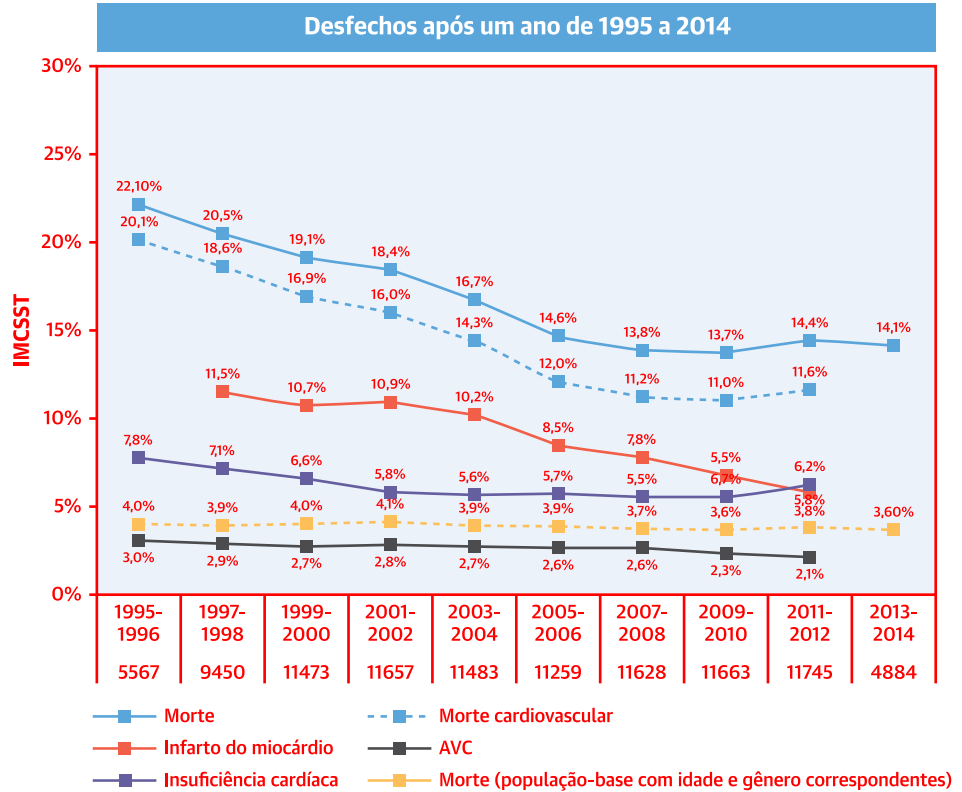
Nas décadas de 1960 e 1970, houve uma controvérsia sobre se a descoberta de coágulos coronários na autópsia eram a causa ou uma consequência do IM. Somente após a demonstração ao vivo de trombose coronária e sua recanalização por trombólise na angiografia coronariana que a comunidade de cardiologia se convenceu de sua importância para o IAM (17-19). Ao mesmo tempo, alguns patologistas mostraram convincentemente que a maioria dos IM é causada por erosão ou ruptura de placa, formação de trombo, obstrução permanente ou transitória do fluxo sanguíneo coronariano e/ou embolização a jusante, levando à lesão do miocárdio (17-22). Reconheceu-se a importância do conceito de instabilidade na doença arterial coronariana. As principais manifestações clínicas das lesões instáveis foram posteriormente resumidas como infarto do miocárdio com supradesnível do segmento ST (IMCSST) causado por uma oclusão total de artéria coronária (17-20) e infarto do miocárdio sem supradesnível do segmento ST (IMSSST) relacionado a uma estenose trombótica grave com oclusões temporárias, embolização a jusante e/ou

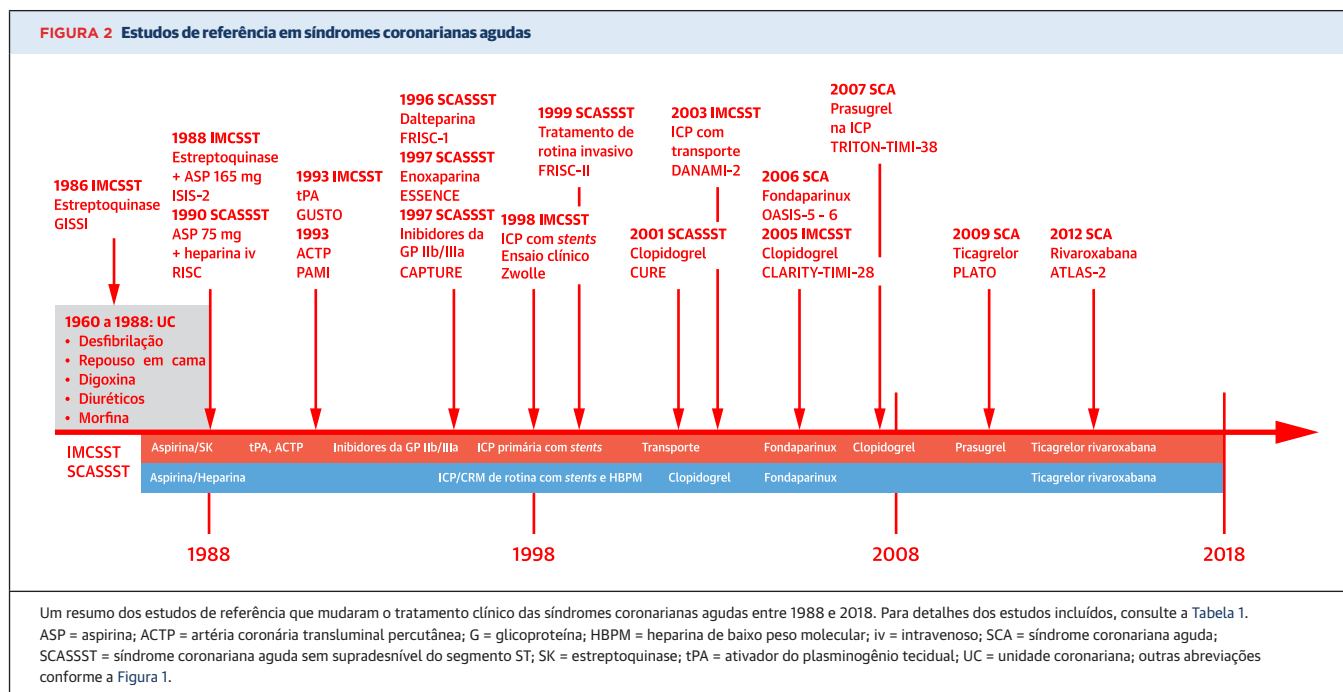
FIGURA 1 Tratamentos intra-hospitalares e desfechos clínicos em 1 ano em pacientes com infarto agudo do miocárdio na Suécia entre 1995 e 2014



Dados do registro nacional na Suécia [SWEDEHEART (*The Swedish Web-system for Enhancement and Development of Evidence-based care in Heart disease Evaluated According to Recommended Therapies/Sistema da Web Sueco para Aprimoramento e Desenvolvimento de Cuidados Baseados em Evidências em Doenças Cardíacas Avaliadas de Acordo com Terapias Recomendadas*)], que incluíam todas as síndromes coronarianas agudas, seus tratamentos e, simultaneamente, desfechos clínicos na Suécia registrados entre 1995 e 2014 e que são apresentados para infartos do miocárdio com e sem supradesnível do segmento ST. Figuras adaptadas publicadas com permissão do European Heart Journal (3, 4). BRA = bloqueador dos receptores da angiotensina; CRM = cirurgia de revascularização miocárdica; ECA = enzima conversora de angiotensina; IMCSST = infarto do miocárdio com supradesnível do segmento ST; IMSSST = infarto do miocárdio sem supradesnível do segmento ST; ICP = intervenção coronária percutânea.

FIGURA 1 Continuação





oclusão total em uma área protegida por suprimento sanguíneo colateral preestabelecido (21, 22). Com base na possibilidade de identificar essas condições por meio de alterações eletrocardiográficas dinâmicas e elevação de biomarcadores de lesão miocárdica (troponina), foram desenvolvidas estratégias otimizadas de tratamentos de cada condição aguda (5-9).

TRATAMENTO DE REPERFUSÃO DE IMCSST AGUDO INICIADO NA DÉCADA DE 1980

No final da década de 1970, foram relatados os primeiros resultados bem-sucedidos da recanalização de artérias coronárias ocluídas com fibrinólise intracoronariana com estreptoquinase em pacientes com IMCSST (17, 19). Mais ou menos na mesma época, foi publicado o primeiro ensaio clínico randomizado de fibrinólise intravenosa controlado por placebo, no qual 315 pacientes foram designados para estreptoquinase ou grupo controle. O grupo tratado com estreptoquinase teve uma mortalidade reduzida em 6 meses (de 30,6% para 15,6%; $p = 0,01$) (23). O primeiro ensaio clínico em larga escala que documentou definitivamente a eficácia da estreptoquinase intravenosa em comparação ao placebo foi o estudo GISSI (*Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico*/Grupo Italiano para o Estudo da Estreptoquinase no Infarto do Miocárdio), publicado em 1986, com 11.712 pacientes com IMCSST, que demonstrou que a mortalidade em 21 dias foi reduzida de 13,0% para 10,7% [razão de risco (HR,

hazard ratio): 0,81; $p < 0,0002$], com os maiores efeitos no início da terapia dentro de 6 h após o início da dor (24) (Figura 2, Tabela 1). Em 1988, houve um segundo avanço com a publicação do ISIS-2 (*International Study of Infarct Survival Collaborative Group*/Estudo Internacional do Grupo Colaborativo de Sobrevida ao Infarto) (25), o qual verificou a eficácia da estreptoquinase e acrescentou informações sobre os efeitos incrementais da aspirina. Em um planejamento fatorial 2×2 , com 17.187 pacientes com IMCSST incluídos nas 24 h após o início dos sintomas, o ensaio clínico ISIS-2 mostrou que a mortalidade em 5 semanas foi reduzida de 11,8% para 9,4% apenas com aspirina (a uma dose de 160 mg uma vez ao dia), de 12,0% a 9,2% apenas com estreptoquinase e de 13,2% a 8,0% pela combinação de ambos os tratamentos. Além disso, os pacientes tratados com a combinação também apresentaram menor incidência de acidente vascular cerebral e de reinfarto, embora tenha havido um pequeno aumento nas hemorragias cerebrais. Os resultados desse estudo enfatizaram ainda mais a importância do tempo para o início do tratamento, além de que mais vidas foram salvas quando o tratamento foi iniciado mais cedo.

Mais medicamentos específicos de fibrina do que a estreptoquinase, usados em conjunto com anticoagulantes adjuvantes, foram gradualmente desenvolvidos e demonstraram ser mais eficientes para lisar o trombo, obtendo uma artéria aberta e reduzindo a mortalidade. O principal ensaio clínico a comparar a eficácia e a segurança dos trombolíticos de primeira e segunda

geração foi o GUSTO (*Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Arteries/Utilização Global de Estreptoquinase e Ativador de Plasminogênio Tecidual para Artérias Ocluídas*), que contou com 41.021 pacientes com IMCSST dentro de 6 h do início dos sintomas. Os resultados mostraram que o ativador do plasminogênio tecidual (tPA) combinado com heparina intravenosa administrada por 48 h teve mortalidade menor em 30 dias (6,3% vs. 7,2%; $p < 0,001$) em comparação com a estreptoquinase combinada com heparina subcutânea ou intravenosa adjuvante (26). No entanto, a incidência de acidente vascular cerebral hemorrágico foi maior com tPA do que com estreptoquinase (0,72% vs. 0,49%; $p = 0,003$).

A importância de obter uma artéria coronária aberta no menor tempo possível foi destacada no subestudo angiográfico do ensaio clínico GUSTO (27). Uma artéria relacionada a infarto patente aos 90 min foi maior (81%) com tPA do que com estreptoquinase (54% a 60%), embora as taxas de perverdade em longo prazo e reoclusão tardia tenham sido semelhantes. Estudos posteriores com trombólise pré-hospitalar mostraram que reduzir o tempo de abertura da artéria ocluída reduziu ainda mais a mortalidade (28, 29). Atualmente, existem quatro agentes fibrinolíticos disponíveis comercialmente [estreptoquinase, alteplase (tPA), tenecteplase e reteplase]. O tenecteplase é preferido nas atuais diretrizes de IMCSST de 2017 da Sociedade Europeia de Cardiologia (9) devido à sua facilidade de administração intravenosa como uma dose única ajustada por peso e idade, ao menor risco de sangramentos não cerebrais e menor necessidade de transfusão de sangue do que as alternativas (30).

ABRIR AS ARTÉRIAS CORONÁRIAS E MANTÊ-LAS ABERTAS NO IMCSST PELA ICP PRIMÁRIA

A angiografia coronariana com angioplastia com balão foi introduzida no tratamento da angina estável em 1977 pelo cardiologista alemão Andreas Gruentzig (31, 32). No entanto, as vantagens da intervenção coronária percutânea (ICP) em pacientes com IAM em comparação à terapia fibrinolítica permaneceram incertas nos primeiros ensaios clínicos menores (33). O avanço ocorreu em 1993, quando o Grupo PAMI (*Primary Angioplasty in MI/Angioplastia Primária no IM*) (34) mostrou, em 395 pacientes com IMCSST randomicamente designados, que ICP vs. tPA tinha uma taxa de mortalidade/reinfarto intra-hospitalar consideravelmente mais baixa (5,1% vs. 12,0%; $p = 0,02$), cuja diferença foi mantida em 6 meses (16,8% vs. 8,5%; $p = 0,02$). Além disso, a taxa de hemorragia intracraniana foi reduzida consideravelmente (0% vs. 2,0%; $n = 32$; $p = 0,05$). A técnica de ICP com angio-

plastia com balão foi aprimorada simultaneamente pelo uso rotineiro de *stents* convencionais. Em 1988, o estudo sobre *stents* de Zwolle (35) em 227 pacientes randomizados com IMCSST mostrou que, aos 6 meses, o implante de *stent* estava associado a uma quantidade menor de eventos cardíacos gerais em comparação à angioplastia com balão (5% vs. 20%; $p = 0,012$), principalmente devido a menos IMs e revascularizações dos vasos-alvo. Em 2003, o ensaio clínico DANAMI-2 (*Danish Multicenter Randomized Study on Fibrinolytic Therapy versus Acute Coronary Angioplasty in Acute Myocardial Infarction/Estudo Randomizado Multicêntrico Dinamarquês sobre Terapia Fibrinolítica versus Angioplastia Coronariana Aguda no Infarto Agudo do Miocárdio*) (36), que randomizou 1.572 pacientes com IMCSST, mostrou que tanto os pacientes randomizados em centros distantes como em centros de ICP primária apresentaram grandes benefícios com PCI primária vs. tPA. Por fim, os dados do *Swedish National Coronary Care Unit Registry* (Registro Nacional da Unidade Coronariana de Assistência Médica Suíça) em 2006 também indicaram que, quando comparada à trombólise pré-hospitalar, houve uma redução na mortalidade com ICP primária, independentemente do tempo de transporte (37). Com base nessas evidências, a ICP primária tornou-se o tratamento de reperfusão de preferência a todos os pacientes com IMCSST que podem chegar a um centro invasivo dentro de 120 min após o início da dor no peito (5, 9).

Em geral, a reperfusão precoce é benéfica e diminui o tamanho do IM, a remodelação do ventrículo esquerdo e a morte. No entanto, estudos experimentais mostraram que alguns cardiomiócitos na área de infarto que eram viáveis no momento da reperfusão acabam sofrendo apoptose e morrendo mais tarde, um processo chamado "lesão por reperfusão". Modelos experimentais para inibir a apoptose podem reduzir o tamanho do infarto (38); no entanto, em um estudo clínico com 970 pacientes com IMCSST agudo, os quais foram randomicamente designados a uso de ciclosporina via intravenosa ou placebo, não foi apresentado efeito sobre os desfechos clínicos como morte e insuficiência cardíaca em 1 ano (39). Outra estratégia para reduzir a lesão de reperfusão por meio da indução de isquemia remotamente no músculo esquelético, que foi estudada em 1.612 pacientes randomicamente submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio, não reduziu uma combinação de parâmetros cardiovasculares em 12 meses (40).

INIBIÇÃO PLAQUETÁRIA COM ASPIRINA EM IMSSST

Na década de 1970, diversos estudos indicaram que a aspirina pode prevenir eventos isquêmicos em pacientes com doença cardiovascular prévia. No início da década

TABELA 1 Principais ensaios clínicos que mudaram o conceito de tratamento de pacientes com síndrome coronariana aguda entre 1986 e 2018

Ano	Ensaio clínico (Nº ref.)	Tipo de IM	N	Tratamento	Resultado principal
1986	GISSI (24)	IMCSST	11.806	estreptoquinase iv vs. placebo dentro de 12 h do início dos sintomas	A mortalidade em 21 dias com tratamento foi reduzida para 10,7%, de 13,0% (RR: 0,81; p = 0,0002)
1988	ISIS-2 (25)	IMCSST	17.187	Desenho fatorial 2 x 2: 1. Infusão de 1 h de estreptoquinase iv a 1,5 MU 2. Aspirina 160 mg 3. Combinação de aspirina e estreptoquinase 4. Placebo	A mortalidade vascular em 5 semanas foi reduzida; 1. De 12,0% a 9,2% apenas com estreptoquinase vs. placebo 2. De 11,8% a 9,4% apenas com aspirina vs. placebo 3. De 13,2% a 8,0% com a combinação de aspirina e estreptoquinase em comparação a placebo
1990	RISC (44, 45)	Angina instável/ SCASSST	796	Desenho fatorial 2 x 2: 1. Aspirina 75 mg vs. placebo por 1 ano 2. E/ou heparina iv intermitente intra-hospitalar vs. placebo por 5 dias	O risco de IM/morte diminuiu com aspirina vs. placebo no dia 5 (2,5% vs. 5,8%; RR: 0,43; IC95%: 0,21-0,91; p = 0,033), continuado a 1 mês (4,3% vs. 13,4%; RR: 0,31; IC95%: 0,18-0,53; p < 0,0001), a 3 meses (6,5% vs. 17,1%; RR: 0,36; IC95%: 0,23-0,57; p < 0,0001), e ainda presente após 1 ano (11,0% vs. 21,4%; RR: 0,52; IC95%: 0,37 a 0,72; p < 0,0001). A heparina em comparação ao placebo reduziu o IM/morte em 75% durante os 5 dias de tratamento, mas o efeito não foi mantido depois disso.
1993	GUSTO (26)	IMCSST	41.021	Quatro braços paralelos: 1. estreptoquinase iv + heparina sc 2. estreptoquinase iv + heparina iv 3. tPA acelerado + heparina iv 4. estreptoquinase + tPA + heparina iv	A mortalidade em 30 dias na estreptoquinase com heparina sc/heparina iv foi de 7,2%/7,4%, em tPA acelerado + heparina iv foi de 6,3%, e a combinação de estreptoquinase iv/tPA/heparina iv foi de 7,0%. Mortalidade com tPA + heparina iv em comparação a qualquer regime de estreptoquinase (6,3% vs. 7,2%-7,4%; RR: 0,86; IC95%: 0,79-0,94; p = 0,001). Ocorreu acidente vascular cerebral hemorrágico em 0,49%, 0,54%, 0,72% e 0,94%. No geral, o desfecho combinado de morte/acidente vascular cerebral incapacitante foi mais baixo com tPA acelerado em comparação a qualquer regime de estreptoquinase (6,9% vs. 7,8%; p = 0,006).
1993	PAMI (34)	IMCSST	395	ICP primária (sem stent) vs. tPA	A morte intra-hospitalar com ICP vs. tPA foi de 2,6% vs. 6,5% (p = 0,06), enquanto reinfarto/morte intra-hospitalar foi de 5,1% vs. 12,0% (p = 0,02). A menor taxa de reinfarto/morte em 6 meses com ICP persistiu em 6 meses (8,5% vs. 16,8%; p = 0,02). A hemorragia intracraniana intra-hospitalar com ACTP vs. tPA foi menor (0% vs. 2,0%; p = 0,05).
1996	FRISC-1 (62)	Angina instável/ SCASSST	1.506	Alta dose de dalteparina sc bid vs. placebo por 6 dias. Dose mais baixa de dalteparina sc 1xdia vs. placebo por 35 a 45 dias	A taxa de morte/novo IM foi menor com dalteparina em comparação ao placebo em 6 dias 1,8% vs. 4,8% (RR: 0,37; IC95%: 0,20-0,68; p < 0,001). Aos 40 dias, a taxa de morte/IM foi de 8,0% vs. 10,7% (RR: 0,75; IC95%: 0,54-1,03; p = 0,07) e de morte/IM/angina recorrente foi de 18,0% vs. 23,7% (HR: 0,76; IC95%: 0,62-0,92; p = 0,005).
1997	ESSENCE (64)	SCASSST	3.171	Randomizado para dois tratamentos ativos por 48 h a um máximo de 8 dias: 1. Enoxaparina sc bid 2. heparina iv	Aos 30 dias, a taxa de morte/IM/angina recorrente foi menor no grupo enoxaparina vs. heparina (19,8% vs. 23,3%; OR: 0,81; IC95%: 0,68-0,96; p = 0,016). O risco de sangramento maior foi semelhante (6,5% vs. 7,0%; p = 0,57).
1997	CAPTURE (92)	SCASSST	1.266	Infusão intravenosa de abcximab ou placebo por 18 a 24 h antes da ICP e continuada 1 h depois.	Aos 30 dias, a taxa de morte/IM/intervenção coronária urgente foi reduzida com abcximab (11,3% vs. 15,9%; p = 0,012), alcançado principalmente pela redução de novo IM (4,8% vs. 9,0%; p = 0,003). A taxa de sangramento maior aumentou no grupo tratado com abcximab (3,8% vs. 1,9%; p = 0,043).
1998	Ensaio clínico Zwolle com uso de stent primário (35)	IMCSST	227	Uso de stent primário da artéria relacionada ao infarto vs. angioplastia com balão (ACTP)	Aos 6 meses, o stent comparado ao grupo ACTP apresentou uma quantidade menor de eventos cardíacos gerais (95% vs. 80%; p = 0,012). A taxa foi menor para infarto do miocárdio [1% (n = 1) vs. 7% (n = 8); p = 0,036] e revascularização do vaso-alvo [4% (n = 8) vs. 17% (n = 19); p = 0,0016]. A mortalidade geral dos pacientes incluídos foi de 2% (n = 5).
1999	FRISC-II (47, 48, 49)	SCASSST	2.457	Estratégia de tratamento invasivo intra-hospitalar em comparação a um tratamento primariamente não invasivo	Aos 12 meses, a taxa de morte/novo IM com terapia invasiva foi reduzida para 10,4% vs. 14,1% (RR: 0,74; IC95%: 0,60-0,92; p = 0,005) e morte isolada de 3,9% para 2,2% (RR: 0,57; IC95%: 0,36-0,90; p = 0,005). Foi demonstrado que os efeitos são mantidos por até 15 anos.
2001	CURE (52)	SCASSST	12.562	Clopidogrel ou placebo iniciado dentro de 24 h do início dos sintomas e mantido por 3 a 12 meses	Aos 12 meses, a taxa de morte cardiovascular/novo IM/acidente vascular cerebral foi menor no grupo clopidogrel (9,3% vs. 11,4%; RR: 0,80; IC95%: 0,72-0,90; p < 0,001) e a taxa de sangramento maior foi mais alta (3,7% vs. 2,7%; RR: 1,38; p = 0,001).
2003	DANAMI-2 (36)	IMCSST	1.572	ICP com transporte vs. alteplase iv	Aos 30 dias, a taxa de morte/reinfarto/acidente vascular cerebral incapacitante foi menor na ICP primária em comparação à alteplase iv, tanto no transporte (8,5% vs. 14,2%; OR: 0,56; IC95%: 0,38-0,81; p = 0,002) quanto em centros invasivos (6,7% vs. 12,3%; OR: 0,52; IC95%: 0,27-1,00; p = 0,05).
2005	CLARITY-TIMI-28 (53)	IMCSST	3.491	Clopidogrel (bolus de 300 mg seguido de 75 mg od) ou placebo em pacientes tratados com fibrinólise e agendados para ICP entre 48 e 192 h após a medicação do estudo	A taxa de mortalidade intra-hospitalar/novo IM/artéria ocluída relacionada ao infarto foi menor com o clopidogrel em comparação ao placebo (15,0% vs. 21,7%; OR: 0,64; IC95%: 24-47; p < 0,001). Aos 30 dias, a taxa de morte cardiovascular/isquemia miocárdica recorrente/revascularização urgente foi menor com clopidogrel (11,6% vs. 14,1%; OR: 0,80; IC95%: 0,65-0,97; p = 0,03).
2006	OASIS-5 (72)	SCASSST	20.078	Desenho duplo-cego e duplo-simulado: fondaparinux sc 2,5 mg vs. enoxaparina sc bid até 8 dias (média 6 dias)	Aos 9 dias, a taxa de morte/novo IM/isquemia refratária foi semelhante nos dois grupos de tratamento (5,8%; HR: 1,01; IC95%: 0,90-1,13) e a taxa de sangramento maior foi mais baixa (2,2% vs. 4,1%; HR: 0,52; IC95%: 0,44-0,61; p < 0,001) com fondaparinux em comparação a enoxaparina. A taxa de morte/IM/acidente vascular cerebral foi menor com fondaparinux em 30 dias (6,7% vs. 7,5%; HR: 0,85; IC95%: 0,80-0,98; p = 0,02) e em 180 dias (11,3% vs. 12,5%; HR: 0,89; IC95%: 0,82-0,97; p = 0,007).

Continua na próxima página

TABELA 1 Continuação

Ano	Ensaio clínico (Nº ref.)	Tipo de IM	N	Tratamento	Resultado principal
2006	OASIS-6 (74)	IMCSST	12.092	Desenho duplo-cego: Fondaparinux sc 2,5 mg ou placebo por 9 dias. Dois estratos; 1) placebo durante todo o período de tratamento; ou 2) heparina não fracionada por 48 h seguida de placebo	Aos 30 dias, a taxa de morte/reinfarto foi menor com fondaparinux em comparação a placebo (9,7% vs. 11,2%; HR: 0,86; IC95%: 0,77-0,96; p = 0,008). A taxa de morte/reinfarto já era mais baixa aos 9 dias (7,4% vs. 8,9%; HR: 0,83; IC95%: 0,73-0,94; p = 0,003) e persistiu aos 180 dias (13,4% vs. 14,8%; HR: 0,88; IC95%: 0,79-0,97; p = 0,008). Entre os pacientes tratados com ICP primária, a taxa de morte/reinfarto foi semelhante a fondaparinux e placebo aos 30 dias (5,1% vs. 6,1%; HR: 1,20; IC95%: 0,91-1,57; p = 0,19) e permaneceu não significativo aos 9 e 180 dias.
2007	TRITON-TIMI-38 (55)	SCA-ICP	13.608	Duplo-cego, dois braços de tratamento ativo: Prasugrel (bolus de 60 mg + 10 mg od) ou clopidogrel (bolus de 300 mg + 75 mg od) por 6 a 15 meses	Aos 6 a 15 meses, a taxa de morte cardiovascular/IM/acidente vascular cerebral foi menor com prasugrel (9,9% vs. 12,1%; HR: 0,81; IC95%: 0,73-0,90; p < 0,001). Os eventos de sangramento maior foram maiores com o prasugrel (2,4% vs. 1,8%; HR: 1,32; IC95%: 1,03-1,68; p = 0,03), incluindo mais sangramentos fatais [0,4% (n = 21) vs. 0,1% (n = 5); HR: 4,19; IC95%: 1,58-11,11; p = 0,002]. O sangramento intracraniano foi semelhante [0,3% (n = 19) vs. 0,3% (n = 17); HR: 1,12; IC95%: 0,58-2,15; p = 0,74].
2009	PLATO (56)	SCA	18.624	Desenho duplo-cego e duplo-simulado. Ticagrelor (dose de ataque de 180 mg, seguida de 90 mg bid) ou clopidogrel (dose de ataque de 300 a 600 mg, dose de manutenção de 75 mg od) por 6 a 12 meses (mediana de 9 meses)	Aos 6 a 12 meses, a taxa de morte vascular/IM/acidente vascular cerebral foi menor no grupo ticagrelor (9,8% vs. 11,7%; HR: 0,84; IC95%: 0,77-0,92; p < 0,001). O sangramento maior não relacionado ao procedimento foi maior com ticagrelor (4,5% vs. 3,8%; HR: 1,19; IC95%: 1,19-1,38; p = 0,03), incluindo mais sangramentos intracranianos fatais, mas menos de outros tipos de sangramentos fatais.

ACTP = angioplastia coronária transluminal percutânea; AI = angina instável; CLARITY-TIMI-28 = Clopidogrel as Adjunctive Reperfusion Therapy – Thrombolysis In Myocardial Infarction 28/ Clopidogrel como Terapia Adjuvante de Reperusão – Trombólise em Infarto do Miocárdio 28; CURE = Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events/Clopidogrel em Angina Instável para Prevenir Eventos Recorrentes; DANAMI = Danish Multicenter Randomized Study on Fibrinolytic Therapy versus Acute Coronary Angioplasty in Acute Myocardial Infarction/Estudo Randomizado Multicêntrico Dinamarquês sobre Terapia Fibrinolítica versus Angioplastia Coronariana Aguda no Infarto Agudo do Miocárdio; ESSENCE = Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Non-Q-Wave Coronary Events/Eficácia e Segurança da Enoxaparina Subcutânea em Eventos Coronarianos sem Onda Q; FRISC = Fast Revascularisation during Instability in Coronary artery disease/ Revascularização Rápida Durante a Instabilidade na Doença Arterial Coronariana; GISSI = Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico/Grupo Italiano para o Estudo da Estreptoquinase no Infarto do Miocárdio; GUSTO = Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Arteries/Utilização Global de Estreptoquinase e Ativador de Plasminogênio Tecidual para Artérias Ocluídas; HR = razão de risco (hazard ratio); IMCSST = infarto do miocárdio com supradesnível do segmento ST; IMSST = infarto do miocárdio sem supradesnível do segmento ST; IC = intervalo de confiança; ICP = intervenção coronária percutânea; ISIS-2 = International Study of Infarct Survival Collaborative Group/Estudo Internacional do Grupo Colaborativo de Sobrevida ao Infarto; iv = intravenoso; OASIS = Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes/Organização para Avaliar Estratégias em Síndromes Isquêmicas Agudas; OR = razão de chances (odds ratio); PAMI = Primary Angioplasty in MI/Angioplastia Primária no IM; PLATO = A Comparison of Ticagrelor (AZD6140) and Clopidogrel in Patients With Acute Coronary Syndrome/Uma Comparação de Ticagrelor (AZD6140) e Clopidogrel em Pacientes com Síndrome Coronariana Aguda; RR = risco relativo; sc = subcutâneo; SCASSST = síndrome coronariana aguda sem supradesnível do segmento ST; tPA = ativador de tecido plasminogênio; TRITON-TIMI = Trial to assess Improvement in Therapeutic Outcomes by optimizing platelet Inhibition with prasugrel – Thrombolysis In Myocardial Infarction/Ensaio Clínico para Avaliar a Melhoria dos Resultados Terapêuticos com a Otimização da Inibição Plaquetária com Prasugrel – Trombólise no Infarto do Miocárdio.

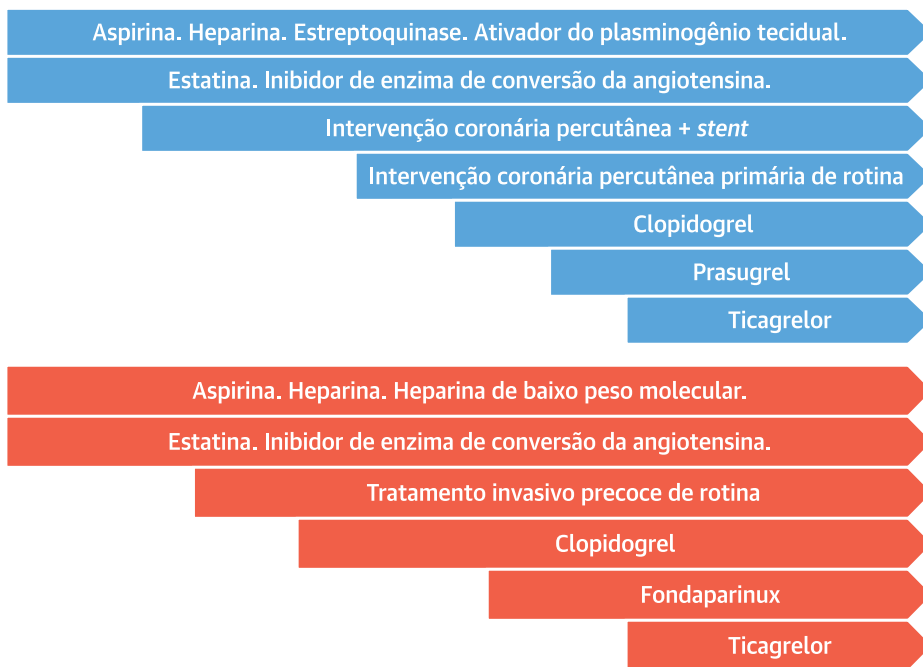
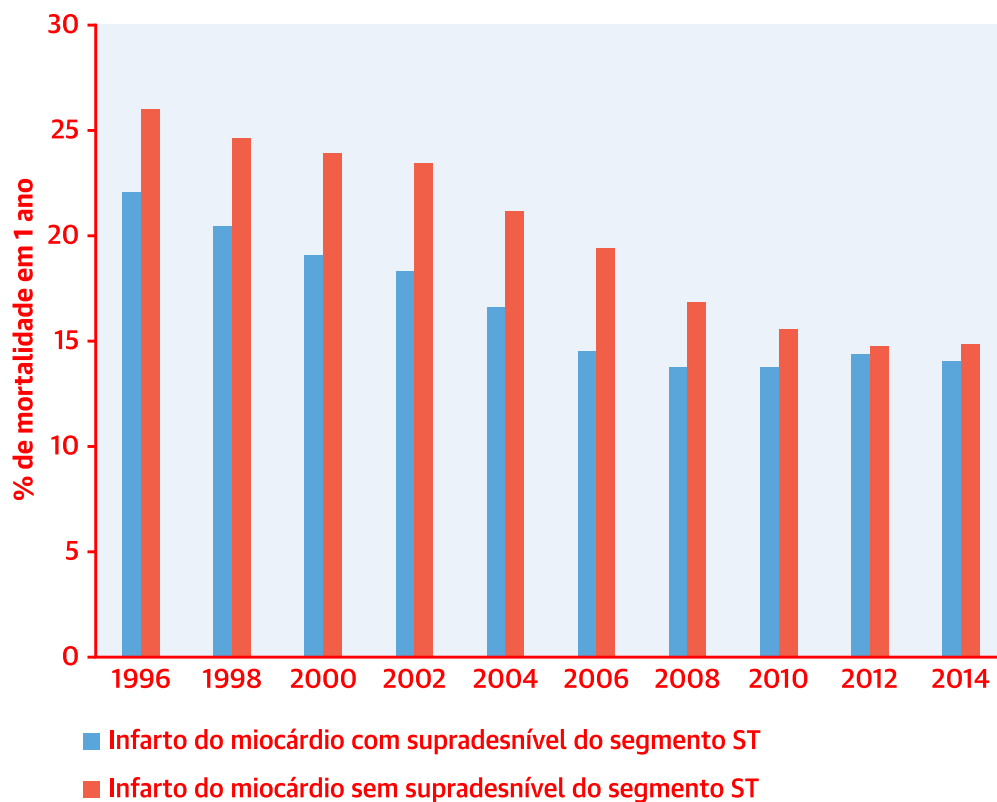
de 1980, foi demonstrado que a aspirina exerce seu efeito antitrombótico por meio da inibição da agregação plaquetária mediada pelo tromboxano A2 e que baixas doses de aspirina podem fornecer os mesmos efeitos antitrombóticos que as altas doses testadas anteriormente (41). No início da década de 1980, um estudo cooperativo com a *Veterans Administration* (VA) randomizou 1.266 homens com angina instável, mas sem um IM, e mostrou que a aspirina 350 mg uma vez ao dia, em comparação ao placebo, reduziu pela metade o risco de morte ou IM durante o seguimento de 3 meses (42). Em meados da década de 1980, um estudo canadense randomizando 555 pacientes com angina instável confirmou que doses muito altas de aspirina (1.400 mg por dia), em comparação ao placebo, reduziram pela metade o risco de 2 anos de novo IM ou morte (43). No entanto, eram desconhecidas as doses que proporcionavam um equilíbrio adequado entre eficácia e segurança em diferentes contextos clínicos. Por fim, alguns anos depois, o estudo RISC mostrou o mesmo efeito protetor com maior segurança ao randomizar 796 homens com IMSST a uma dose muito baixa de aspirina (75 mg por dia) em comparação ao placebo (44, 45). Simultaneamente, o ensaio clínico ISIS-2 mostrou que uma dose baixa de aspirina,

160 mg/dia, também proporcionou um grande benefício em pacientes com IMCSST (25). No final da década de 1980, as metanálises dos ensaios clínicos com aspirina mostraram claramente que esse tratamento reduziu a mortalidade vascular em 15% e novo IM/acidente vascular cerebral em 30% em pacientes com qualquer tipo de doença vascular, independentemente da dose (46). Portanto, atualmente as doses baixas de aspirina de 50 a 100 mg por dia são o padrão de atendimento em pacientes com ou após IAM (5, 6, 8, 9).

REVASCULARIZAÇÃO PRECOZE DA ANGINA INSTÁVEL E IMSST

A maioria dos pacientes com angina instável/IMSST tem uma estenose trombótica subjacente com base em uma placa aterosclerótica rompida com um processo trombótico sobreposto, levando à oclusão transitória, estenose grave e/ou embolização a jusante. Essa lesão instável está associada a um alto risco de progressão com novo IM e morte, ainda que os sintomas de dor no peito diminuam (20-22). Apesar da falta de evidências de ensaios clínicos randomizados na década de 1990, muitas vezes, a revascularização coronariana era rea-

ILUSTRAÇÃO CENTRAL Intervenções farmacológicas em síndromes coronarianas agudas: mortalidade e uso de tratamentos baseados em evidências



Szummer, K. et al. J Am Coll Cardiol. 2019;74(12):1618-36.

Desenvolvimento de mortalidade em 1 ano em relação à introdução de novos tratamentos baseados em evidências de infarto agudo do miocárdio ao longo de 2 décadas.

lizada nesses pacientes devido a sinais de isquemia no teste de esforço antes da alta, mas sem prova definitiva de redução de morte ou reinfarcto. Foi apenas em 1999, quando os resultados do estudo FRISC-II (*Fast Revascularisation during Instability in Coronary artery disease-II/ Revascularização Rápida Durante a Instabilidade na Doença Arterial Coronariana II*) (47) estavam disponíveis, que passou a haver evidências definitivas de que o uso de uma estratégia invasiva intra-hospitalar de rotina em pacientes em angina instável/IMSSST foram associados a uma taxa consideravelmente mais baixa de IM/morte. O ensaio clínico FRISC-II randomizou 2.457 pacientes com síndrome coronariana aguda (SCA) sem supradesnível do segmento ST para uma estratégia invasiva precoce vs. conservadora e mostrou uma redução de IM/morte em 6 meses (9,4% vs. 12,1%; $p = 0,031$) que persistiu em 1 ano (10,4% vs. 14,1%; $p = 0,005$) (48). Na reanálise após 15 anos de seguimento, e apesar de uma alta proporção de cruzamentos de tratamento médico a invasivo ao longo do tempo, a atribuição à terapia invasiva precoce foi associada a um tempo de 18 meses a mais até um novo IM e 37 meses a mais até a necessidade de qualquer nova hospitalização (49). Os resultados favoráveis de uma terapia invasiva precoce em comparação a uma estratégia invasiva seletiva entre pacientes com IMSSST foram confirmados posteriormente, no ensaio clínico TACTICS-TIMI-18 (*Treat Angina with Aggrastat and Determine Cost of Therapy with an Invasive or Conservative Strategy – Thrombolysis In Myocardial Infarction 18/Tratar Angina com Aggrastat e Determinar o Custo da Terapia com uma Estratégia Invasiva ou Conservadora – Trombólise no Infarto do Miocárdio 18*) (50) e RITA-3 (*Randomized Intervention Trial of unstable Angina 3/Ensaio Clínico Randomizado de Intervenção da Angina Instável 3*) (51). Com base nesses estudos, um tratamento invasivo precoce se tornou a abordagem de preferência em pacientes de risco intermediário a alto com angina instável/IMSSST desde o início da década de 2000 (6, 8).

TERAPIA ANTIPLAQUETÁRIA DUPLA (EM IMCSST E IMSSST). O risco de retrombose e lesões coronárias é maior na presença de mais material trombótico na lesão coronariana, como em pacientes com IMCSST e IMSSST. Já no início da ICP com uso de *stent*, ficou estabelecido que o tratamento precisava ser combinado com uma inibição plaquetária mais intensa com uma combinação de aspirina e um inibidor do receptor P2Y12 para evitar o risco de trombose do *stent*, que é ainda maior na intervenção de lesões trombóticas. O primeiro inibidor de P2Y12 clinicamente eficaz foi a tienopiridina ticlopidina, que proporcionou inibição plaquetária em longo prazo por se ligar irreversivelmente ao receptor P2Y12, mas, infelizmente, ela estava associada a um risco de

supressão da medula óssea. A tienopiridina de segunda geração, o clopidogrel, não tem esse efeito colateral, e sua eficácia e segurança foram estabelecidas no ensaio clínico CURE (*Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events/Clopidogrel em Angina Instável para Prevenir Eventos Recorrentes*), publicado em 2001. Esse ensaio clínico randomizou 12.562 pacientes com angina instável/IMSSST para clopidogrel vs. placebo e mostrou uma redução relativa de 20% no risco de morte cardiovascular/IM/acidente vascular cerebral, de 11,4% para 9,3% ($p < 0,001$), com um aumento simultâneo da risco de sangramento maior, de 2,7% para 3,7% ($p = 0,001$) durante 3 a 12 meses (mediana de 9 meses) de tratamento, além de aspirina (52). Esses resultados levaram o clopidogrel a ser considerado por muitos anos como o tratamento antiplaquetário padrão associado à aspirina em pacientes com IMSSST. Em 2005, dois ensaios clínicos confirmaram resultados benéficos com clopidogrel em pacientes com IMCSST (53, 54). O ensaio clínico CLARITY-TIMI-28 (*Clopidogrel as Adjunctive Reperfusion Therapy – Thrombolysis In Myocardial Infarction 28/Clopidogrel como Terapia Adjuvante de Reperusão*) randomizou 3.491 pacientes com IMCSST tratados com fibrinólise para tratamento adjuvante com clopidogrel ou placebo, além de aspirina, e apresentou uma menor taxa de oclusão coronariana relacionada a infarto na angiografia e menor mortalidade cardiovascular/IM/isquemia recorrente em 30 dias (14,1% no clopidogrel tratado vs. 11,6% no placebo tratado; $p = 0,03$) (53). O COMMIT (*Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial/Ensaio Clínico com Clopidogrel e Metoprolol em Infarto do Miocárdio*) (54) randomizou 45.852 pacientes com IMCSST, dos quais cerca de 54% foram tratados com fibrinolíticos, a clopidogrel ou placebo para uma média de 15 dias, apresentando uma taxa menor de morte/reinfarto/acidente vascular cerebral (9,2% vs. 10,1%; $p = 0,002$) e morte por todas as causas (7,5% vs. 8,1%; $p = 0,03$).

Atualmente, há dois inibidores de P2Y12 de terceira geração disponíveis, prasugrel e ticagrelor, que oferecem uma inibição plaquetária mais rápida, intensa e consistente do que o clopidogrel. O prasugrel, uma tienopiridina de terceira geração, foi comparado ao clopidogrel em 13.608 pacientes randomizados com IMCSST ou IMSSST com planejamento para ICP no TRITON-TIMI-38 (*TRial to assess Improvement in Therapeutic Outcomes by optimizing platelet Inhibition with prasugrel-Thrombolysis In Myocardial Infarction 38/Ensaio Clínico para Avaliar a Melhoria dos Resultados Terapêuticos com a Otimização da Inibição Plaquetária com Prasugrel – Trombólise no Infarto do Miocárdio*) (55). Em 2007, o ensaio clínico mostrou que o prasugrel reduziu o risco de morte cardiovascular/IM/acidente vascular cerebral (9,9% vs. 12,1%; HR: 0,81; intervalo

de confiança de 95% (IC): 0,73 a 0,90; $p < 0,001$), mas com um aumento no sangramento maior (2,4% vs. 1,8%; HR: 1,32; IC95%: 1,03 a 1,68; $p = 0,03$). No entanto, esse medicamento é menos utilizado atualmente devido à necessidade de se esperar pelo tratamento até após a angiografia coronariana, ao aumento do risco de sangramento na CRM e à contraindicação devido ao risco aumentado de sangramento intracraniano em pacientes com mais de 75 anos, com acidente vascular cerebral prévio ou com baixo peso corporal.

O outro inibidor de P2Y12 de terceira geração é o ticagrelor de ação direta, que propicia uma ligação reversível ao receptor, o que explica a maior rapidez de início e atenuação em comparação às tienopiridinas. No ensaio clínico PLATO [*A Comparison of Ticagrelor (AZD6140) and Clopidogrel in Patients With Acute Coronary Syndrome/ Uma Comparação de Ticagrelor (AZD6140) e Clopidogrel em Pacientes com Síndrome Coronariana Aguda*] publicado em 2009 (56), 18.624 pacientes admitidos com IMCSST ou IMSSST e com planejamento para uma estratégia de tratamento médico invasivo ou primário foram randomizados para ticagrelor vs. clopidogrel, além de aspirina. Aos 6 a 12 meses (mediana 9 meses) de seguimento, o ticagrelor foi associado a um risco 16% menor de morte vascular/IM/acidente vascular cerebral [9,8% vs. 11,7%; risco relativo (RR): 0,84; IC95%: 0,77 a 0,92; $p < 0,001$] e uma redução de 22% na mortalidade total (4,5% vs. 5,9%; RR: 0,78; IC95%: 0,69 a 0,89; $p < 0,001$) ao custo de um risco aumentado de sangramento maior não relacionado à CRM (4,5% vs. 3,8%; $p = 0,03$). Os efeitos favoráveis do ticagrelor já eram evidentes em 1 mês, e a taxa de eventos continuou a se separar durante o tratamento prolongado. Uma redução adicional nos eventos isquêmicos foi demonstrada, embora ao custo do aumento do sangramento em pacientes randomizados para tratamento contínuo por até 2 anos no ensaio clínico PEGASUS [*Prevention of Cardiovascular Events in Patients With Prior Heart Attack Using Ticagrelor Compared to Placebo on a Background of Aspirin-Thrombolysis in Myocardial Infarction 54/Prevenção de Eventos Cardiovasculares em Pacientes com Ataque Cardíaco Prévio Usando Ticagrelor Comparado ao Placebo em um Contexto de Trombólise de Aspirina no Infarto do Miocárdio 54*] (56, 57). Com base nesses dados, o tratamento recomendado hoje para pacientes com IMSSST e IMCSST é o antiplaquetário duplo, preferencialmente com ticagrelor, por pelo menos 1 ano e, eventualmente, até 2 anos.

CANGRELOR – INIBIDOR DE P2Y12 INTRAVENOSO.

Simultaneamente ao desenvolvimento do ticagrelor, foi desenvolvido um inibidor de P2Y12 intravenoso de ação direta e reversível, com início e atenuação imediatos: o cangrelor. Três ensaios clínicos testaram sua eficácia

em angina ou em pacientes com SCA submetidos à ICP tanto em um contexto de placebo quanto de clopidogrel. Em uma metanálise agrupada em 2013, o cangrelor intravenoso comparado ao clopidogrel durante 48 h foi mais eficiente na redução de complicações isquêmicas (morte/IM/revascularização controlada por isquemia/trombose do *stent*) (3,8% vs. 4,7%; OR: 0,81; IC95%: 0,71 a 0,91; $p = 0,0007$), cujos efeitos persistiram aos 30 dias à custa de mais eventos de sangramento menores, mas não maiores, em 48 h (sangramento menor no GUSTO, 16,8% vs. 13,0%; OR: 1,35; IC95%: 1,26 a 1,45; $p < 0,0001$) (58). No entanto, com a disponibilidade do prasugrel e do ticagrelor, inibidores de P2Y12 orais de ação rápida mais potentes, hoje o cangrelor é usado principalmente em pacientes tratados invasivamente com SCA incapazes de tomar inibidores de P2Y12 orais mais potentes (9).

ANTICOAGULANTES NA SCA

HEPARINA NÃO FRACIONADA. A heparina inibe a trombina e o fator Xa ativado por ser um cofator da antitrombina. Na SCA, a heparina é o anticoagulante mais usado como tratamento adjuvante à fibrinólise pelo tPA e durante procedimentos de ICP para prevenir a trombose do cateter. Na década de 1980, demonstrou-se que a heparina intravenosa reduzia ainda mais os episódios de dor e o risco de IM quando adicionada à aspirina em pacientes com angina instável/IMSSST (45, 59, 60). Em uma metanálise de pacientes com angina instável/IMSSST, foi confirmado que a heparina está associada a um risco menor de IM e morte quando adicionada à aspirina (61). No entanto, o uso da heparina não fracionada por via intravenosa em longo prazo é complicado, pois requer o monitoramento do tempo de tromboplastina parcial ativada.

HEPARINA DE BAIXO PESO MOLECULAR. A heparina de baixo peso molecular (HBPM) é derivada da heparina e possui cerca de um terço da massa molecular da heparina não fracionada. Comparada à heparina, a HBPM ativa, principalmente, a inibição mediada por antitrombina do fator Xa.

O FRISC, publicado em 1996, foi o primeiro ensaio clínico randomizado controlado por placebo que examinou se o risco isquêmico poderia ser reduzido com uma HBPM em adição a uma dose baixa de aspirina (62). O ensaio clínico FRISC atribuiu randomicamente 1.506 pacientes com angina instável/IMSSST a dalteparina subcutânea com dose alta duas vezes ao dia no hospital e, posteriormente, em dose mais baixa uma vez ao dia por 45 dias. Os resultados demonstraram uma grande redução hospitalar precoce em morte/reinfarto (1,8% vs. 4,8%; $p < 0,001$), que foi mantida durante a fase de

tratamento prolongado por 45 dias. No entanto, 4 a 5 meses após a interrupção do tratamento com dalteparina, não houve diferença remanescente nos desfechos entre os grupos de tratamento. Em um ensaio clínico de seguimento realizado como parte do ensaio clínico FRISC-2 (63), 3 meses de tratamento ambulatorial com dalteparina duas vezes ao dia em adição à aspirina reduziram a taxa de morte cardiovascular, IM e necessidade de revascularização ($p = 0,031$), mas esses efeitos não foram mantidos 3 meses após a interrupção do tratamento.

Um pouco mais tarde, foram apresentados vários ensaios clínicos avaliando a enoxaparina HBPM. Em 1997, o ensaio clínico ESSENCE (*Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Non-Q-Wave Coronary Events/ Eficácia e Segurança da Enoxaparina Subcutânea em Eventos Coronarianos sem Onda Q*) (64) registrou 3.171 pacientes com angina instável/IMSSST randomizados para enoxaparina subcutânea duas vezes ao dia ou heparina intravenosa administrada por um período mínimo de 48 h a até um máximo de 8 dias. Com a enoxaparina, a incidência de morte/IM/angina recorrente foi menor em 30 dias (19,8% vs. 23,3%; OR: 0,81; IC95%: 0,68 a 0,96; $p = 0,016$). No ensaio clínico TIMI (*Thrombolysis In Myocardial Infarction/Trombólise em Infarto do Miocárdio*) 11B (65), 3.910 pacientes foram randomizados para enoxaparina subcutânea duas vezes ao dia ou heparina não fracionada intravenosa por um período mínimo ≥ 3 dias até um máximo de 8 dias, seguido de terapia prolongada fora do hospital com enoxaparina em comparação a placebo. A taxa de morte/IM/revascularização urgente em 8 dias foi menor com enoxaparina do que com heparina não fracionada (12,4% vs. 14,5%; OR: 0,83; IC95%: 0,69 a 1,00; $p = 0,0048$). Os resultados iniciais foram mantidos em 30 dias, enquanto o tratamento prolongado com enoxaparina foi associado a um aumento de sangramento maior (2,9% vs. 1,5%; $p = 0,021$). No entanto, a enoxaparina subcutânea não foi superior nem inferior à heparina não fracionada intravenosa no ensaio clínico SYNERGY (*Superior Yield of the New Strategy of Enoxaparin, Revascularization and Glycoprotein IIb/IIIa Inhibitors/Rendimento Superior da Nova Estratégia de Enoxaparina, Revascularização e Inibidores da Glicoproteína IIb/IIIa*) (66), publicado em 2004, que randomizou 10.027 pacientes de alto risco com IMSSST que passariam por uma estratégia de tratamento invasivo precoce. Com tempo médio para angiografia coronariana de 22 h (intervalo interquartil: 6 a 43 h), a taxa de mortalidade de 30 dias/IM foi comparável (14,0% vs. 14,5%; OR: 0,96; IC95%: 0,86 a 1,06; $p = 0,40$), enquanto o sangramento maior pela definição do TIMI foi maior com enoxaparina em comparação à heparina (9,1% vs. 7,6%; $p = 0,008$). Com base nessas experiências, a heparina intravenosa ou a

HBPM subcutânea são recomendadas apenas para uso em curto prazo, enquanto se espera e durante procedimentos coronários invasivos na internação hospitalar em pacientes com angina instável/IMSSST.

O primeiro estudo piloto para avaliar os efeitos da HBPM em pacientes com IMCSST foi publicado em 1999 (67). Ele foi seguido pelos ensaios clínicos ASSENT (*Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Regimen/Avaliação da Segurança e Eficácia de um Novo Regime Trombolítico*)-PLUS (68), ASSENT-3 e ASSENT-3 PLUS (69) apresentados de 2001 a 2003 e que, juntos, randomizaram cerca de 8.000 pacientes com IMCSST tratados com tPA ou TNK-tPA à HBPM com enoxaparina ou dalteparina por 4 a 8 dias vs. heparina intravenosa por 48 h. Esses estudos descobriram que baixas heparinas moleculares melhoraram a reperfusão coronariana e reduziram os eventos isquêmicos recorrentes precoces, embora os efeitos não tenham sido sustentados no seguimento em longo prazo (69). Em 2006, o EXTRACT-TIMI 25 (*Enoxaparin and Thrombolysis Reperfusion for Acute Myocardial Infarction Treatment-Thrombolysis In Myocardial Infarction 25/Enoxaparina e Reperusão de Trombólise para Tratamento de Infarto Agudo do Miocárdio - Trombólise no Infarto do Miocárdio 25*) (70) randomizou 20.506 pacientes com IMCSST tratados com fibrinólise com enoxaparina vs. heparina não fracionada por um período mínimo de 48 h. Nesse megaensaio clínico, a enoxaparina reduziu a taxa de mortalidade/IM em 30 dias (9,9% vs. 12,0%; RR: 0,83; IC95%: 0,77 a 0,90; $p < 0,001$), enquanto a taxa de sangramento maior aumentou (2,1% vs. 1,4%; $p < 0,001$). Em uma análise *post hoc* pré-especificada dos 4.676 pacientes submetidos à ICP durante a hospitalização no ensaio clínico EXTRACT-TIMI-25 (71), o benefício inicial foi mantido com menor risco de morte/IM também aos 30 dias (10,7% vs. 13,8%; RR: 0,77; IC95%: 0,66 a 0,90; $p < 0,001$) e sem risco aumentado de sangramento maior (1,4% vs. 1,6%; RR: 0,87; IC95%: 0,55 a 1,39; $p = 0,561$). Com base nesses dados, o tratamento subcutâneo com HBPM até ICP ou alta hospitalar foi, por muitos anos, o tratamento recomendado em pacientes com IMSSST e IMCSST.

FONDAPARINUX - UM INIBIDOR SUBCUTÂNEO DO FATOR Xa.

A próxima etapa no desenvolvimento da anticoagulação na SCA foi o teste do fondaparinux, um pentassacarídeo sintético que fornece inibição específica mediada por antitrombina apenas do fator Xa. Em 2005, os resultados do ensaio clínico OASIS-5 (*Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes-5/Organização para Avaliação de Estratégias em Síndromes Isquêmicas Agudas-5*) (72), que randomizou 20.078 pacientes com IMSSST para fondaparinux subcutâneo vs. enoxaparina administrados no hospital por até 9 dias, apresentaram taxas semelhantes de morte/

IM/isquemia recorrente, mas metade dos eventos de sangramento (2,2% vs. 4,1%; HR: 0,52; IC95%: 0,44 a 0,61; $p < 0,001$) por fondaparinux. Além disso, o seguimento em longo prazo apresentou uma redução na mortalidade no grupo fondaparinux em 30 dias (3,5% vs. 2,9%; HR: 0,83; IC95%: 0,71 a 0,97; $p = 0,02$) e 180 dias (6,5% vs. 5,8%; HR: 0,89; IC95%: 0,80 a 1,00; $p = 0,05$). No entanto, os pacientes submetidos à terapia invasiva precoce no braço do fondaparinux apresentaram um risco aumentado de trombose relacionada ao cateter, o que poderia, no entanto, ser superado com a adição de heparina intravenosa no momento da intervenção (73). O fondaparinux subcutâneo é, portanto, atualmente uma alternativa comumente usada à HBPM para anticoagulação hospitalar em pacientes com IMSSST em espera por angiografia coronariana.

Em 2006, foram apresentados os resultados do fondaparinux em IMCSST. O ensaio clínico OASIS-6 randomizou 12.092 pacientes com IMCSST para tratamento hospitalar com fondaparinux ou tratamento usual (heparina ou placebo) por 3 a 9 dias e mostrou uma taxa menor de mortalidade/reinfarto em 30 dias (9,7% vs. 11,2%; $p = 0,008$), sem aumento do risco de sangramento. A redução de risco, no entanto, foi observada apenas em pacientes tratados com fibrinólise ou sob algum tratamento clínico, mas não em pacientes submetidos a tratamento invasivo precoce (74). Dessa forma, o fondaparinux não é recomendado nas diretrizes atuais para pacientes com IMCSST submetidos à ICP primária, sendo usado apenas em pacientes tratados com estreptoquinase (9).

ANTICOAGULAÇÃO ORAL. A anticoagulação oral com antagonistas da vitamina K foi testada em muitos ensaios clínicos para prevenção de recorrências após IAM. Os dados mais convincentes demonstrando a eficácia dessa abordagem são oriundos do ensaio clínico WARIS-2 (Warfarin Aspirin ReInfarction Study II/Estudo de Reinfarto com Varfarina e Aspirina II), publicado em 2002 (75). Nesse ensaio, 3.630 pacientes foram randomizados para três braços de tratamento: varfarina isolada, combinada com aspirina ou aspirina isolada, por 4 anos após o IAM. O ensaio verificou achados anteriores sobre a anticoagulação oral ter um efeito protetor após o IM. A varfarina isolada ou a combinação com aspirina apresentaram a menor taxa de morte/reinfarto não fatal/acidente vascular cerebral tromboembólico (15,0% vs. 20,0%; RR: 0,71; IC95%: 0,60 a 0,83; $p = 0,001$). Infelizmente, o risco três a quatro vezes maior de sangramento e a necessidade de monitoramento regular e de ajustes frequentes da dose limitaram a aceitação dessa alternativa na maioria dos países.

O primeiro anticoagulante oral direto (AOD) investigado quanto à eficácia e segurança na SCA foi o

inibidor direto da trombina ximelagatran no ensaio clínico ESTEEM (*Efficacy and Safety of the oral direct Thrombin inhibitor ximelagatran in patients with recent Myocardial damage/Eficácia e Segurança do Inibidor Oral Direto da Trombina Ximelagatrana em Pacientes com Dano Miocárdico Recente*), publicado em 2003 (76). Nesse ensaio, 1.883 pacientes com IM foram randomizados para quatro doses diferentes de ximelagatrana em comparação ao placebo sobre uso de aspirina. O ensaio mostrou que o ximelagatrana reduziu o risco de morte, IM e isquemia grave (HR: 0,76; $p = 0,036$) sem qualquer indicação de resposta à dose entre os quatro grupos de dose em comparação ao placebo. Eventos de sangramento maior foram raros, pois o clopidogrel não era o padrão de atendimento na época. Infelizmente, o ximelagatrana teve de deixar de ser usado devido à toxicidade do fígado. Quase uma década depois, foram realizados os ensaios clínicos correspondentes para determinação da dose, avaliando o inibidor direto da trombina dabigatran no ensaio clínico RE-DEEM (*Randomized Dabigatran Etxilate Dose Finding Study in Patients With Acute Coronary Syndromes Post Index Event With Additional Risk Factors for Cardiovascular Complications Also Receiving Aspirin and Clopidogrel: Multi-centre, Prospective, Placebo Controlled, Cohort Dose Escalation Study/Estudo Randomizado para Encontrar a Dose de Ectilato de Dabigatrana em Pacientes com Síndromes Coronarianas Agudas Após Evento de Índice com Fatores de Risco Adicionais para Complicações Cardiovasculares que Também Receberam Aspirina e Clopidogrel: Estudo Multicêntrico, Prospectivo, Controlado por Placebo, de Escalonamento de Dose de Coorte*) (77) e os inibidores do fator Xa apixabana no estudo APPRAISE (*Apixaban for Prevention of Acute Ischemic and Safety Events/Apixabana para Prevenção de Eventos Agudos Isquêmicos e de Segurança*) (78) e rivaroxabana no ensaio clínico ATLAS ACS-TIMI 46 (*Anti-Xa Therapy to Lower cardiovascular events in addition to Aspirin with or without thienopyridine therapy in Subjects with Acute Coronary Syndrome-Thrombolysis In Myocardial Infarction 46/Terapia Anti-Xa para Diminuir os Eventos Cardiovasculares em Adição a Aspirina com ou sem Terapia com Tienopiridina em Indivíduos com Síndrome Coronariana Aguda - Trombólise em Infarto do Miocárdio 46*) (79). Uma vez que agora os AODs foram adicionados à aspirina e ao clopidogrel, essas alternativas de tratamento foram associadas a taxas consideravelmente mais altas de eventos de sangramento, que nem sempre eram compensadas por uma menor taxa de eventos isquêmicos. No entanto, no ensaio clínico ATLAS-ACS-2 (TIMI 51) (*Anti-Xa Therapy to Lower cardiovascular events in addition to Aspirin with or without thienopyridine therapy in Subjects with Acute Coronary Syndrome 2-Thrombolysis In Myocar-*

dial Infarction 51/Terapia Anti-Xa para Diminuir os Eventos Cardiovasculares em Adição a Aspirina com ou sem Terapia com Tienopiridina em Indivíduos com Síndrome Coronariana Aguda 2 – Trombólise em Infarto do Miocárdio 46) (80), 15.526 pacientes com IM foram randomizados para o inibidor AOD do fator Xa rivaroxabana em duas doses baixas vs. placebo, além da terapia antiplaquetária dupla com clopidogrel por uma média de 13 meses. Nesse ensaio fundamental, a dose mais baixa (rivaroxabana 2,5 mg × 2) foi associada a uma menor taxa de morte/IM/acidente vascular cerebral (9,1% vs. 10,7%; $p = 0,02$), mas também a um aumento relacionado à dose na taxa de sangramentos maiores (2,1% vs. 0,6%; $p < 0,001$). Portanto, de acordo com as diretrizes atuais (8), o tratamento em longo prazo com rivaroxabana com essa baixa dose, além do tratamento antiplaquetário duplo, hoje é uma opção aprovada para prevenção adicional de eventos isquêmicos após IM.

MEDICAÇÃO PERIPROCEDURAL ANTITROMBÓTICA ALTERNATIVA NA ICP

BIVALIRUDINA. A bivalirudina é um inibidor direto da trombina que tem sido amplamente usado durante intervenções, tanto isoladamente quanto em combinação com um inibidor do receptor da glicoproteína (GP) IIb/IIIa, para IMCSST e IMSSST desde o início da década de 2000. A bivalirudina teve resultados mistos em várias comparações com a heparina. No ensaio clínico ACUITY Timing (*Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy*/Estratégia de Cateterismo Agudo e Triagem de Intervenção Urgente) (81), apresentado em 2006, 13.816 pacientes com SCASSST de risco moderado a alto submetidos a angiografia coronariana foram randomizados para três braços de tratamento. Em dois dos braços, quando a bivalirudina isolada foi comparada a inibidores da GP IIb/IIIa combinados com heparina não fracionada ou enoxaparina, a taxa de morte/IM/revascularização orientada a isquemia foi comparável (7,8% vs. 7,3%; RR: 1,08; IC95%: 0,93 a 1,24; $p = 0,32$), enquanto a taxa de sangramento maior foi reduzida pela metade (3,0% vs. 5,7%; RR: 0,53; IC95%: 0,43 a 0,65; $p < 0,001$). Da mesma forma, o ensaio clínico HORIZONS-AMI (*Harmonizing Outcomes with Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction*/Harmonização dos Resultados com Revascularização e Stents no Infarto Agudo do Miocárdio) (82), em 2008, apresentou os resultados de 3.602 pacientes com IMCSST submetidos a ICP primária randomizados para heparina intravenosa mais um inibidor da GP IIb/IIIa vs. bivalirudina isolada. Esse ensaio clínico também apresentou uma taxa mais baixa de sangramento maior (4,9% vs. 8,3%; RR: 0,60; IC95%: 0,46 a 0,77; $p < 0,001$) e redução da mortalidade em 30 dias (2,1% vs. 3,1%; RR: 0,66; IC95%: 0,44 a 1,00;

$p = 0,047$). No ensaio clínico aberto de centro único HEAT-PPCI (*How Effective Are Antithrombotic Therapies in Primary Percutaneous Coronary Intervention*/Quão Eficaz São as Terapias Antitrombóticas na Intervenção Coronária Percutânea Primária) (83), publicado em 2014, 1.812 pacientes foram randomizados para heparina ou bivalirudina antes de serem submetidos à ICP primária. O desfecho isquêmico primário foi menor na heparina em comparação ao grupo da bivalirudina (5,7% vs. 8,7%; RR: 1,52; IC95%: 1,09 a 2,13; $p = 0,01$), enquanto os eventos de sangramento maior foram semelhantes (3,1% vs. 3,5%; RR: 1,15; IC95%: 0,70 a 1,89; $p = 0,59$). Contudo, em 2015, o estudo MATRIX (*Minimizing Adverse Haemorrhagic Events by Transradial Access Site and Systemic Implementation of AngioX*/Minimização de Eventos de Sangramento Adversos por Local de Acesso Transradial e Implementação Sistêmica de AngioX) (84) apresentou 7.213 pacientes com SCA com planejamento para ICP que foram randomizados para bivalirudina ou heparina nos quais não houve diferença na desfecho primário de morte/IM/acidente vascular cerebral (10,3% vs. 10,9%; RR: 0,94; IC95%: 0,91 a 1,09; $p = 0,44$) nem diferença nos eventos de sangramento maior/cardiovasculares (11,2% vs. 12,4%, RR: 0,89; IC95%: 0,78 a 1,03; $p = 0,12$). Em uma metanálise publicada em 2016 (85), com base em seis ensaios clínicos randomizados, incluindo 14.095 pacientes com IMCSST, a bivalirudina em comparação à heparina reduziu a mortalidade por todas as causas (RR: 0,81; IC95%: 0,67 a 0,99; $p = 0,041$) e a mortalidade cardíaca, enquanto o risco de trombose aguda do *stent* aumentou (RR: 3,31; IC95%: 1,79 a 6,10; $p < 0,001$). O risco de sangramento foi menor com bivalirudina do que com heparina (RR: 0,63; IC95%: 0,44 a 0,90; $p = 0,012$), embora o efeito tenha sido modificado pelo uso concomitante do inibidor da GP IIb/IIIa, clopidogrel e acesso radial.

Esses ensaios clínicos antecederam o uso onipresente de inibidores plaquetários mais potentes (prasugrel, ticagrelor, cangrelor) e o uso do acesso radial, que está associado a menor risco de sangramento. No VALIDATE-SWEDEHEART (*Bivalirudin versus Heparin in ST-Segment and Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction in Patients on Modern Antiplatelet Therapy in the Swedish Web System for Enhancement and Development of Evidence-based Care in Heart Disease Evaluated according to Recommended Therapies Registry Trial*/Ensaio Clínico Registro de Bivalirudina vs. Heparina em Infarto do Miocárdio com e sem Supradesnível do Segmento ST em Pacientes em Terapia Antiplaquetária Moderna no Sistema Sueco da Web para Aprimoramento e Desenvolvimento de Cuidados Baseados em Evidências em Doenças Cardíacas Avaliadas de acordo com as Terapias Recomendadas) (86), publicado em 2017 e que comparou a bivalirudina com a heparina em 6.006

pacientes com IMCSST ou IMSSST, não houve diferença significativa no desfecho combinado de morte/IM/sangramento maior aos 30 dias na coorte total (12,3% vs 12,8%; HR: 0,96; IC95%: 0,83 a 1,10; $p = 0,54$) ou qualquer uma das subcoortes com IMCSST ou IMSSST. Nesse estudo, todos os 6.006 pacientes foram tratados com ticagrelor ou prasugrel; na grande maioria (90%), foi utilizado um local de acesso radial, e apenas 3% precisaram de inibição concomitante da GP IIb/IIIa. Com base nesses resultados, há uma recomendação para o uso de heparina intravenosa ou bivalirudina em cenário de ICP para pacientes com SCA tratados com aspirina e ticagrelor ou prasugrel.

INIBIDORES DA GP IIB/IIIA PARA SCA. Os inibidores da GP IIb/IIIa inibem a ligação do fibrinogênio à GP IIb/IIIa na plaqueta ativada, que é a etapa final na agregação plaquetária (87). Atualmente, há três medicamentos intravenosos diferentes disponíveis: abciximab (anticorpo monoclonal), eptifibatida (heptapeptídeo cíclico) e tirofiban (não peptídeo). A partir de meados da década de 1990, o inibidor da GP IIb/IIIa abciximab foi testado em uma série de ensaios clínicos randomizados em pacientes de alto risco submetidos a: angiografia [EPIC (*Evaluation of 7E3 for the Prevention of Ischemic Complications/Avaliação do 7E3 para a Prevenção de Complicações Isquêmicas*)] (88) ($n = 2.099$); ICP urgente/eletiva [EPILOG (*Evaluation in PTCA to Improve Long-Term Outcome with Abciximab GP IIb/IIIa Blockade/Avaliação em ACTP para Aprimorar o Resultado em Longo Prazo com Bloqueio da GP IIb/IIIa por Abciximab*)] (89) ($n = 2.792$); ou uso de stents [EPISTENT (*Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibition in Stenting/Avaliação de Inibição de Plaquetas IIb/IIIa em Stent*)] (90) ($n = 2.399$), em que o uso da GP IIb/IIIa foi associado a uma redução de eventos isquêmicos (morte/IM/revascularização) em 30 dias ou mesmo sustentados por até 12 meses (91).

Os resultados dos inibidores da GP IIb/IIIa foram menos consistentes quando utilizados em pacientes com SCA. No ensaio clínico CAPTURE (*c7E3 Fab anti-platelet therapy in unstable refractory angina/Terapia Antiplaquetária com c7E3 Fab em Angina Refratária Instável*) (92), em pacientes ($n = 1.236$) com SCA com planejamento para ICP, o abciximab reduziu o risco de isquemia em 30 dias (11,3% vs. 15,9%; $p = 0,012$), embora com aumento no risco de sangramento (3,8% vs. 1,9%; $p = 0,043$). Da mesma forma, no ensaio clínico PRISM-PLUS (*Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management in Patients Limited by Unstable Signs and Symptoms/Inibição de Receptores de Plaquetas no Manejo da Síndrome Isquêmica em Pacientes Limitados por Sinais e Sintomas Instáveis*) (93) ($n = 1.915$), em pacientes com IMSSST submetidos à angiografia coronariana, houve uma redução aos 7 dias

de mortalidade/IM/isquemia refratária com tirofiban + heparina em comparação à heparina isolada (12,9% vs. 17,9%; RR: 0,68; IC95%: 0,53 a 0,88; $p = 0,004$), com redução persistente também aos 6 meses. No entanto, no PRISM-PLUS, o braço de tirofiban isolado foi interrompido prematuramente, pois estava associado a um aumento da mortalidade quando comparado à heparina aos 7 dias (4,6% vs. 1,1%). Por outro lado, o GUSTO IV, um ensaio clínico mais amplo (94) que randomizou 7.800 pacientes com IMSSST para bolus de abciximab, bolus de abciximab + infusão ou placebo, foi neutro em relação ao risco de morte/IM em 30 dias (8,2% vs. 9,1% vs. 8,0%). O uso a montante (antes da angiografia coronariana) não foi benéfico, mas esteve associado a um risco maior de sangramento nos ensaios clínicos ACUITY Timing (95) e EARLY-ACS (*Early Glycoprotein IIb/IIIa Inhibition in Patients With Non-ST-segment Elevation Acute Coronary Syndrome/Inibição Precoce da Glicoproteína IIb/IIIa em Pacientes com Síndrome Coronariana Aguda sem Supradesnível do Segmento ST*) (96). Em uma metanálise (97) de 31.402 pacientes de seis ensaios clínicos, os dados indicaram que, entre os pacientes sem planejamento para angiografia coronariana, o uso da GP IIb/IIIa reduziu a taxa de morte/IM em 30 dias (10,8% para 11,8%; OR: 0,91; IC95%: 0,84 a 0,98; $p = 0,015$), mas, simultaneamente, aumentou o sangramento maior (2,4% vs. 1,4%; $p < 0,0001$). Por fim, em pacientes pré-tratados com clopidogrel no ensaio clínico ISAR-REACT 2 (*Intracoronary Stenting and Antithrombotic: Regimen Rapid Early Action for Coronary Treatment 2/Use de Stent Intracoronário e Antitrombótico: Regime de Ação Rápida para Tratamento Coronariano 2*) (98) ($n = 2.022$), o abciximab em comparação ao placebo reduziu o risco de morte/IM/revascularização (8,9% vs. 11,9%; RR: 0,75; IC95%: 0,58 a 0,97; $p = 0,03$), embora o benefício tenha sido limitado àqueles com elevação da troponina. O ensaio clínico GUSTO V (99) demonstrou que, em 16.588 pacientes com IMCSST, não houve diferença entre o tratamento com reteplase isolada ou reteplase + abciximab (a mortalidade em 30 dias foi de 5,9% vs. 5,6%; RR: 0,95; IC95%: 0,78 a 1,18), embora a combinação com abciximab tenha apresentado mais sangramentos maiores (0,5% vs. 1,1%).

A maioria desses ensaios clínicos foi realizada antes do uso rotineiro dos inibidores da P2Y12, e não há estudo prospectivo que tenha testado os inibidores antiplaquetários atualmente usados, como o ticagrelor, com inibidores aleatórios da GP IIb/IIIa. No ensaio clínico PLATO (56), no qual os pacientes foram randomizados para ticagrelor ou clopidogrel, cerca de um terço recebeu um inibidor da GP IIb/IIIa. No geral, o uso de inibidores da GP IIb/IIIa tem sido associado a um risco aumentado de sangramento e trombocitopenia. Atualmente, o uso de inibidores da GP IIb/IIIa em pacientes com IMSSST

e IMCSST é limitado (8, 9), sendo usado apenas em pacientes tratados invasivamente como terapia de resgate quando não há trombo ou refluxo remanescente.

DESFECHO APRIMORADO PELA INIBIÇÃO DA ENZIMA CONVERSORA DE ANGIOTENSINA E ANTAGONISTAS MINERALOCORTICÓIDES

No início da década de 1990, dois estudos iniciais com pacientes (100, 101) mostraram que o início do uso do inibidor da enzima de conversão da angiotensina captopril logo após um IAM atenuou o aumento do ventrículo esquerdo (“remodelação”) e preservou a função ventricular esquerda. Em 1992, o ensaio clínico SAVE (*Survival and Ventricular Enlargement Study/Estudo de Sobrevivência e Ampliação Ventricular*) (102), envolvendo 2.231 pacientes com IM com fração de ejeção ventricular esquerda $\leq 40\%$, mas sem insuficiência cardíaca clínica, mostrou que o captopril vs. placebo reduziu a mortalidade de 25% para 20% (RR: 19%; IC95%: 3% a 32%; $p = 0,019$), além de diminuir o risco de insuficiência cardíaca grave (RR: 37%; IC95%: 20% a 50%; $p < 0,001$) e de hospitalização por insuficiência cardíaca (RR: 22%; IC95%: 4% a 37%; $p = 0,019$). Esses achados foram confirmados pelo ensaio clínico AIRE (*Acute Infarction Ramipril Efficacy/Eficácia do Ramipril no Infarto Agudo*) (103), que, em 1993, demonstrou que o ramipril, comparado ao placebo em 2.006 pacientes com IM e evidência clínica de insuficiência cardíaca, reduziu a mortalidade por todas as causas (17% vs. 23%; RR: 27%; IC95%: 11% a 40%; $p = 0,002$) aos 6 a 15 meses, além de reduzir o risco de morte/insuficiência cardíaca grave/IM/acidente vascular cerebral (redução de 19% do risco; IC95%: 5% a 31%; $p = 0,008$). Por fim, em 1995, o ensaio clínico TRACE (*Trandolapril Cardiac Evaluation/Avaliação Cardíaca do Trandolapril*) (104) verificou novamente esse conceito entre 1.749 pacientes randomizados com fração de ejeção do ventrículo esquerdo ecocardiográfica $\leq 35\%$ usando outro inibidor da enzima de conversão da angiotensina, o trandolapril.

Em 2003, o ensaio clínico EPHEUS (*Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study/Estudo de Eficácia e Sobrevida da Eplerenona Pós-Insuficiência Cardíaca e Infarto do Miocárdio*) (105) expandiu ainda mais a prevenção da insuficiência cardíaca em pacientes com IM, incluindo a eplerenona, um antagonista mineralocorticoide. Ao randomizar 6.632 pacientes com IM complicado por disfunção ventricular esquerda com fração de ejeção ventricular esquerda $\leq 40\%$ e sinais clínicos de insuficiência cardíaca em eplerenona vs. placebo por uma média de 16 meses, a mortalidade foi reduzida de 16,6% para 14,4% (RR: 0,85; IC95%: 0,75 a 0,96; $p = 0,008$). O

tratamento também reduziu a taxa de hospitalização por insuficiência cardíaca e risco de morte súbita. Com base nesses resultados, o tratamento com inibição de enzima de conversão de angiotensina e, eventualmente, antagonismo mineralocorticoide, é recomendado em todos os pacientes com insuficiência cardíaca ou disfunção ventricular esquerda.

PREVENÇÃO DA PROGRESSÃO DE PLACA E RUPTURA POR ESTATINAS

Taxas altas de colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL) são apresentadas há muito tempo como o principal fator para o desenvolvimento de doenças ateroscleróticas. O primeiro ensaio clínico que comprovou que a redução do colesterol LDL reduziu eventos cardiovasculares fatais e não fatais foi o 4S (*Scandinavian Simvastatin Survival Study/Estudo Escandinavo de Sobrevivência à Simvastatina*) (106), publicado em 1994 e que randomizou 4.444 pacientes com IM ou angina de peito prévios para inibidor da HMG-CoA redutase sinvastatina ou placebo. Durante uma mediana de seguimento de 5,4 anos, a sinvastatina em comparação ao placebo reduziu a mortalidade para 8% vs. 12,0% (RR: 0,70; IC95%: 0,58 a 0,85; $p = 0,0003$), bem como o risco de eventos coronarianos e novos procedimentos de revascularização. No entanto, foi somente após o estudo MIRACL (*Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering/Redução da Isquemia Miocárdica com Redução Agressiva de Colesterol*) (107), em 2001, que incluiu 3.086 pacientes randomizados para atorvastatina ou placebo dentro de 1 a 4 dias de um IM e continuou por 16 semanas, que foi demonstrado que também o início precoce da terapia hipolipemiante reduz o risco de morte/IM/parada cardiorrespiratória/isquemia recorrente (14,8% vs. 17,4%; RR: 0,84; IC95%: 0,70 a 1,00; $p = 0,048$). O principal efeito do estudo foi alcançado principalmente pela redução de eventos isquêmicos sintomáticos recorrentes. No IMPROVE-IT (*Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial/Redução Aprimorada de Desfechos: Ensaio Clínico Internacional sobre a Eficácia do Vytorin*) (108), que randomizou 18.144 pacientes dentro de 10 dias após um IM para combinação de sinvastatina 40 mg com ezetimiba 10 mg em comparação a monoterapia com sinvastatina, houve uma redução na morte cardiovascular/IM/angina instável/repetição revascularização coronariana/acidente vascular cerebral (de 34,7% para 32,7%; HR: 0,936; IC95%: 0,89 a 0,99; $p = 0,016$) após uma mediana de tratamento de 6 anos. O ODYSSEY OUTCOMES (*Evaluation of Cardiovascular Outcomes After an Acute Coronary Syndrome During Treatment With Alirocumab/Avaliação de Desfechos Cardiovasculares após Síndrome Coronariana Aguda*)

durante o Tratamento com Alirocumabe) (109), que randomizou 18.924 pacientes com IM nos últimos 1 a 12 meses para receber o anticorpo monoclonal humano proproteína convertase subtilisina-kexina tipo 9 vs. placebo, demonstrou recentemente um risco menor do desfecho combinado de coronariopatia/IM/acidente vascular cerebral isquêmico/angina instável (9,5% vs. 11,1%; HR: 0,85; IC95%: 0,78 a 0,93; $p < 0,001$) após um seguimento médio de 2,8 anos. Com base nesses resultados, hoje se recomenda que todos os pacientes com SCA façam uma redução precoce e intensa do nível de colesterol LDL.

DOS ENSAIOS CLÍNICOS À IMPLEMENTAÇÃO NO SISTEMA DE SAÚDE

Durante as últimas décadas, a série revisada de ensaios clínicos randomizados forneceu evidências convincentes do benefício incremental de um tratamento novo e inovador em comparação ao que era a melhor prática clínica na época determinada. No entanto, a captação e o efeito nos desfechos dos pacientes no nível populacional dessas novas estratégias de tratamento só podem ser avaliados por dados observacionais longitudinais da vida real, incluindo informações sobre características dos pacientes, tratamentos e seguimento em longo prazo de eventos cardiovasculares e sobrevida. É tranquilizador que vários registros tenham capturado essas alterações nos últimos 20 anos e fornecido evidências consistentes de que, simultaneamente à implementação de todos esses novos tratamentos, a mortalidade e outras complicações (novo IM, acidente vascular cerebral e insuficiência cardíaca) diminuíram consideravelmente. Tanto o programa francês FAST-MI (*French Registry on Acute ST-elevation and non-ST-elevation Myocardial*

Infarction/Registro Francês de Infarto Agudo com e sem Supradesnível do ST), abrangendo os anos de 1995 a 2015 (2), quanto o registro sueco SWEDEHEART longitudinal no país inteiro, com dados publicados sobre os desfechos em longo prazo do prognóstico do IM de 1995 a 2014 (3, 4) mostraram que, para pacientes com IMCSST e IMSSST, a mortalidade precoce (30 dias) e em longo prazo (6 a 12 meses) diminuiu em mais da metade. Além disso, o registro SWEDEHEART também demonstrou uma redução correspondente em reinfarcto e acidente vascular cerebral. Esses dados corroboram fortemente que a implementação contínua de novas estratégias de tratamento baseadas em evidências reduz consideravelmente as complicações cardiovasculares e melhora a sobrevida dos pacientes com IM, contribuindo, assim, para uma melhor expectativa de vida em toda a população. Os dados do SWEDEHEART (Figura 1, Ilustração Central) mostram, de maneira convincente, a grande magnitude dos benefícios, com uma redução pela metade da mortalidade total e cardiovascular e uma redução de um terço do IM, acidente vascular cerebral e insuficiência cardíaca simultaneamente à introdução de estratégias do novo tratamento baseado em evidências. Contudo, durante os últimos anos de seguimento, os dados do SWEDEHEART apresentam uma tendência a um platô na mortalidade, indicando a necessidade de pesquisas e ensaios clínicos contínuos para identificar novos alvos de tratamento que, em novos ensaios clínicos, consigam apresentar melhorias ainda maiores nos desfechos dos pacientes.

CORRESPONDÊNCIA. Dr. Lars Wallentin, Uppsala Clinical Research Center, Dag Hammarskjölds väg 38, 751 85 Uppsala, Sweden. E-mail: lars.wallentin@ucr.uu.se. Twitter: @karolinskainst.

REFERÊNCIAS

1. R.L. MacMillan, K.W.G. Brown. Comparison of the effects of treatment of acute myocardial infarction in a coronary unit and on a general medical ward. *Can Med Assoc J*, 105 (1971), pp. 1037-1040.
2. E. Puymirat, T. Simon, G. Cayla, et al. Acute myocardial infarction: changes in patient characteristics, management, and 6-month outcomes over a period of 20 years in the FAST-MI Program (French Registry of Acute ST-Elevation or Non-ST-Elevation Myocardial Infarction) 1995 to 2015. *Circulation*, 136 (2017), pp. 1908-1919.
3. K. Szummer, L. Wallentin, L. Lindhagen, et al. Improved outcomes in patients with ST-elevation myocardial infarction during the last 20 years are related to implementation of evidence-based treatments: experiences from the SWEDEHEART registry 1995-2014. *Eur Heart J*, 38 (2017), pp. 3056-3065.
4. K. Szummer, L. Wallentin, L. Lindhagen, et al. Relations between implementation of new treatments and improved outcomes in patients with non-ST-elevation myocardial infarction during the last 20 years: experiences from SWEDEHEART registry 1995 to 2014. *Eur Heart J*, 39 (2018), pp. 3766-3776.
5. P.T. O'Gara, F.G. Kushner, D.D. Ascheim, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*, 61 (2013), pp. e78-e140.
6. E.A. Amsterdam, N.K. Wenger, R.G. Brindis, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*, 64 (2014), pp. e139-e228.
7. G.N. Levine, E.R. Bates, J.C. Blankenship, et al. 2015 ACC/AHA/SCAI focused update on primary percutaneous coronary intervention for patients with ST-elevation myocardial infarction: an update of the 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention and the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*, 67 (2016), pp. 1235-1250.
8. M. Roffi, C. Patrono, J.P. Collet, et al. 2015 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 37 (2016), pp. 267-315.

9. B. Ibanez, S. James, S. Agewall, et al. 2017 ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 39 (2018), pp. 119-177.
10. B.E. Sobel, E. Braunwald. *The Management of Acute Myocardial Infarction*. E. Braunwald (Ed.), Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, Saunders, New York (1980), pp. 1353-1386.
11. T. Killip 3rd, J.T. Kimball. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. A two year experience with 250 patients. *Am J Cardiol*, 20 (1967), pp. 457-464.
12. Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) Investigators. Preliminary report: effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. *N Engl J Med*, 321 (1989), pp. 406-412.
13. D.S. Echt, P.R. Liebson, L.B. Mitchell, et al. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. *N Engl J Med*, 324 (1991), pp. 781-788.
14. A. Hjalmarson, D. Elmfeldt, J. Herlitz, et al. Effect on mortality of metoprolol in acute myocardial infarction. A double-blind randomised trial. *Lancet*, 2 (1981), pp. 823-827.
15. A. Hjalmarson, S. Goldstein, B. Fagerberg, et al., for the MERIT-HF Study Group. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). *JAMA*, 283 (2000), pp. 1295-1302.
16. T.B. Dondo, M. Hall, R.M. West, et al. Beta-blockers and mortality after acute myocardial infarction in patients without heart failure or ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol*, 69 (2017), pp. 2710-2720.
17. K.P. Rentrop, H. Blanke, K.R. Karsch, H. Kreuzer. Initial experience with transluminal recanalization of the recently occluded infarct-related coronary artery in acute myocardial infarction -- comparison with conventionally treated patients. *Clin Cardiol*, 2 (1979), pp. 92-105.
18. M.A. DeWood, J. Spores, R. Notske, et al. Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction. *N Engl J Med*, 303 (1980), pp. 897-902.
19. K.P. Rentrop, F. Feit, H. Blanke, et al. Effects of intracoronary streptokinase and intracoronary nitroglycerin infusion on coronary angiographic patterns and mortality in patients with acute myocardial infarction. *N Engl J Med*, 311 (1984), pp. 1457-1463.
20. M.J. Davies, N. Woolf, W.B. Robertson. Pathology of acute myocardial infarction with particular reference to occlusive coronary thrombi. *Br Heart J*, 38 (1976), pp. 659-664.
21. M.A. DeWood, W.F. Stifter, C.S. Simpson, et al. Coronary arteriographic findings soon after non-Q-wave myocardial infarction. *N Engl J Med*, 315 (1986), pp. 417-423.
22. E. Falk. Morphologic features of unstable atherothrombotic plaques underlying acute coronary syndromes. *Am J Cardiol*, 63 (1989), pp. 114e-120e.
23. European Cooperative Study Group for Streptokinase Treatment in Acute Myocardial Infarction. Streptokinase in acute myocardial infarction. *N Engl J Med*, 301 (1979), pp. 797-802.
24. Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico (GISSI). Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. *Lancet*, 1 (1986), pp. 397-402.
25. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet*, 2 (1988), pp. 349-360.
26. GUSTO Investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med*, 329 (1993), pp. 673-682.
27. GUSTO Angiographic Investigators. The effects of tissue plasminogen activator, streptokinase, or both on coronary-artery patency, ventricular function, and survival after acute myocardial infarction. *N Engl J Med*, 329 (1993), pp. 1615-1622.
28. European Myocardial Infarction Project Group. Prehospital thrombolytic therapy in patients with suspected acute myocardial infarction. *N Engl J Med*, 329 (1993), pp. 383-389.
29. N.S.M.D. Kleiman, H.D.M.D. White, E.M.M.D. Ohman, et al. Mortality within 24 hours of thrombolysis for myocardial infarction: the importance of early reperfusion. *Circulation*, 90 (1994), pp. 2658-2665.
30. F. Van De Werf, J. Adgey, D. Ardissino, et al. Single-bolus tenecteplase compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction: the ASSENT-2 double-blind randomised trial. *Lancet*, 354 (1999), pp. 716-722.
31. B. Meier. The first patient to undergo coronary angioplasty -- 23-year follow-up. *N Engl J Med*, 344 (2001), pp. 144-145.
32. J. Willis Hurst. The first coronary angioplasty as described by Andreas Gruentzig. *Am J Cardiol*, 57 (1986), pp. 185-186.
33. TIMI Study Group. Comparison of invasive and conservative strategies after treatment with intravenous tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction. Results of the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) phase II trial. *N Engl J Med*, 320 (1989), pp. 618-627.
34. C.L. Grines, K.F. Browne, J. Marco, et al. A comparison of immediate angioplasty with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *N Engl J Med*, 328 (1993), pp. 673-679.
35. H. Suryapranata, A.W. van 't Hof, J.C. Hoorntje, M.J. de Boer, F. Zijlstra. Randomized comparison of coronary stenting with balloon angioplasty in selected patients with acute myocardial infarction. *Circulation*, 97 (1998), pp. 2502-2505.
36. H.R. Andersen, T.T. Nielsen, K. Rasmussen, et al. A comparison of coronary angioplasty with fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction. *N Engl J Med*, 349 (2003), pp. 733-742.
37. U. Stenestrand, J. Lindback, L. Wallentin. Long-term outcome of primary percutaneous coronary intervention vs prehospital and in-hospital thrombolysis for patients with ST-elevation myocardial infarction. *JAMA*, 296 (2006), pp. 1749-1756.
38. C.G. Santos-Gallego, T.P. Vahl, G. Goliash, et al. Sphingosine-1-phosphate receptor agonist fingolimod increases myocardial salvage and decreases adverse postinfarction left ventricular remodeling in a porcine model of ischemia/reperfusion. *Circulation*, 133 (2016), pp. 954-966.
39. T.-T. Cung, O. Morel, G. Cayla, et al. Cyclosporine before PCI in patients with acute myocardial infarction. *N Engl J Med*, 373 (2015), pp. 1021-1031.
40. D.J. Hausenloy, L. Candilio, R. Evans, et al. Remote ischemic preconditioning and outcomes of cardiac surgery. *N Engl J Med*, 373 (2015), pp. 1408-1417.
41. C. Patrono, G. Ciabattini, P. Patrignani, et al. Clinical pharmacology of platelet cyclooxygenase inhibition. *Circulation*, 72 (1985), pp. 1177-1184.
42. H.D. Lewis Jr., J.W. Davis, D.G. Archibald, et al. Protective effects of aspirin against acute myocardial infarction and death in men with unstable angina. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med*, 309 (1983), pp. 396-403.
43. J.A. Cairns, M. Gent, J. Singer, et al. Aspirin, sulfinpyrazone, or both in unstable angina. *N Engl J Med*, 313 (1985), pp. 1369-1375.
44. L.C. Wallentin, for the Research Group on Instability in Coronary Artery Disease in Southeast Sweden. Aspirin (75 mg/day) after an episode of unstable coronary artery disease: long-term effects on the risk for myocardial infarction, occurrence of severe angina and the need for revascularization. *J Am Coll Cardiol*, 18 (1991), pp. 1587-1593.
45. The RISC Group. Risk of myocardial infarction and death during treatment with low dose aspirin and intravenous heparin in men with unstable coronary artery disease. *Lancet*, 336 (1990), pp. 827-830.
46. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Secondary prevention of vascular disease by prolonged antiplatelet treatment. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 296 (1988), pp. 320-331.
47. FRagmin and Fast Revascularisation during Instability in Coronary artery disease Investigators. Invasive compared with non-invasive treatment in unstable coronary-artery disease: FRISC II prospective randomised multicentre study. *Lancet*, 354 (1999), pp. 708-715.
48. L. Wallentin, B. Lagerqvist, S. Husted, F. Kontny, E. Ståhle, E. Swahn. Outcome at 1 year after an invasive compared with a non-invasive strategy in unstable coronary-artery disease: the FRISC II invasive randomised trial. *Lancet*, 356 (2000), pp. 9-16.
49. L. Wallentin, L. Lindhagen, E. Årnström, et al. Early invasive versus non-invasive treatment in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome (FRISC-II): 15 year follow-up of a prospective, randomised, multicentre study. *Lancet*, 388 (2016), pp. 1903-1911.
50. C.P. Cannon, W.S. Weintraub, L.A. Demopoulos, et al. Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. *N Engl J Med*, 344 (2001), pp. 1879-1887.
51. K.A.A. Fox, P.A. Poole-Wilson, R.A. Henderson, et al. Interventional versus conservative

- treatment for patients with unstable angina or non-ST-elevation myocardial infarction: the British Heart Foundation RITA 3 randomised trial. *Lancet*, 360 (2002), pp. 743-751.
52. S. Yusuf, F. Zhao, S.R. Mehta, S. Chrolavicius, G. Tognoni, K.K. Fox, for the Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med*, 345 (2001), pp. 494-502.
53. M.S. Sabatine, C.P. Cannon, C.M. Gibson, et al. Effect of clopidogrel pretreatment before percutaneous coronary intervention in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with fibrinolytics: the PCI-CLARITY study. *JAMA*, 294 (2005), pp. 1224-1232.
54. Z.M. Chen, L.X. Jiang, Y.P. Chen, et al. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 366 (2005), pp. 1607-1621.
55. S.D. Wiviott, E. Braunwald, C.H. McCabe, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 357 (2007), pp. 2001-2015.
56. L. Wallentin, R.C. Becker, A. Budaj, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 361 (2009), pp. 1045-1057.
57. M.P. Bonaca, D.L. Bhatt, M. Cohen, et al. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med*, 372 (2015), pp. 1791-1800.
58. P.G. Steg, D.L. Bhatt, C.W. Hamm, et al. Effect of cangrelor on periprocedural outcomes in percutaneous coronary interventions: a pooled analysis of patient-level data. *Lancet*, 382 (2013), pp. 1981-1992.
59. A.M. Telford, C. Wilson. Trial of heparin versus atenolol in prevention of myocardial infarction in intermediate coronary syndrome. *Lancet*, 1 (1981), pp. 1225-1228.
60. P. Theroux, H. Ouimet, J. McCans, et al. Aspirin, heparin, or both to treat acute unstable angina. *N Engl J Med*, 319 (1988), pp. 1105-1111.
61. A. Oler, M.A. Whooley, J. Oler, D. Grady. Adding heparin to aspirin reduces the incidence of myocardial infarction and death in patients with unstable angina. A meta-analysis. *JAMA*, 276 (1996), pp. 811-815.
62. Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease Study Group. Low-molecular-weight heparin during instability in coronary artery disease. *Lancet*, 347 (1996), pp. 561-568.
63. FRagmin and Fast Revascularisation during InStability in Coronary artery disease. Investigators. Long-term low-molecular-mass heparin in unstable coronary-artery disease: FRISC II prospective randomised multicentre study. *Lancet*, 354 (1999), pp. 701-707.
64. M. Cohen, C. Demers, E.P. Gurfinkel, et al., for the Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Non-Q-Wave Coronary Events Study Group. A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for unstable coronary artery disease. *N Engl J Med*, 337 (1997), pp. 447-452.
65. E.M. Antman, C.H. McCabe, E.P. Gurfinkel, et al. Enoxaparin prevents death and cardiac ischemic events in unstable angina/non-Q-wave myocardial infarction. Results of the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) 11B trial. *Circulation*, 100 (1999), pp. 1593-1601.
66. J.J. Ferguson, R.M. Califf, E.M. Antman, et al. Enoxaparin vs unfractionated heparin in high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes managed with an intended early invasive strategy: primary results of the SYNERGY randomized trial. *JAMA*, 292 (2004), pp. 45-54.
67. G. Frostfeldt, G. Ahlberg, G. Gustafsson, et al. Low molecular weight heparin (dalteparin) as adjuvant treatment of thrombolysis in acute myocardial infarction—a pilot study: biochemical markers in acute coronary syndromes (BIOMACS II). *J Am Coll Cardiol*, 33 (1999), pp. 627-633.
68. L. Wallentin, L. Bergstrand, M. Dellborg, et al. Low molecular weight heparin (dalteparin) compared to unfractionated heparin as an adjunct to rt-PA (alteplase) for improvement of coronary artery patency in acute myocardial infarction—the ASSENT Plus study. *Eur Heart J*, 24 (2003), pp. 897-908.
69. L. Wallentin, P. Goldstein, P.W. Armstrong, et al. Efficacy and safety of tenecteplase in combination with the low-molecular-weight heparin enoxaparin or unfractionated heparin in the prehospital setting: the Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Regimen (ASSENT)-3 PLUS randomized trial in acute myocardial infarction. *Circulation*, 108 (2003), pp. 135-142.
70. E.M. Antman, D.A. Morrow, C.H. McCabe, et al. Enoxaparin versus unfractionated heparin with fibrinolysis for ST-elevation myocardial infarction. *N Engl J Med*, 354 (2006), pp. 1477-1488.
71. C.M. Gibson, S.A. Murphy, G. Montalescot, et al. Percutaneous coronary intervention in patients receiving enoxaparin or unfractionated heparin after fibrinolytic therapy for ST-segment elevation myocardial infarction in the EXTRACT-TIMI 25 trial. *J Am Coll Cardiol*, 49 (2007), pp. 2238-2246.
72. S. Yusuf, S.R. Mehta, S. Chrolavicius, et al., for the Fifth Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes Investigators. Comparison of Fondaparinux and Enoxaparin in Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*, 354 (2006), pp. 1464-1476.
73. S.R. Mehta, C.B. Granger, J.W. Eikelboom, et al. Efficacy and safety of fondaparinux versus enoxaparin in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: results from the OASIS-5 trial. *J Am Coll Cardiol*, 50 (2007), pp. 1742-1751.
74. S. Yusuf, S.R. Mehta, S. Chrolavicius, et al. Effects of fondaparinux on mortality and reinfarction in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the OASIS-6 randomized trial. *JAMA*, 295 (2006), pp. 1519-1530.
75. M. Hurlen, M. Abdelnoor, P. Smith, J. Erikssen, H. Arnesen. Warfarin, aspirin, or both after myocardial infarction. *N Engl J Med*, 347 (2002), pp. 969-974.
76. L. Wallentin, R.G. Wilcox, W.D. Weaver, et al. Oral ximelagatran for secondary prophylaxis after myocardial infarction: the ESTEEM randomised controlled trial. *Lancet*, 362 (2003), pp. 789-797.
77. J. Oldgren, A. Budaj, C.B. Granger, et al., for the RE-DEEM Investigators. Dabigatran vs. placebo in patients with acute coronary syndromes on dual antiplatelet therapy: a randomized, double-blind, phase II trial. *Eur Heart J*, 32 (2011), pp. 2781-2789.
78. J.H. Alexander, R.D. Lopes, S. James, et al., for the APPRAISE-2 Investigators. Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome. *N Engl J Med*, 365 (2011), pp. 699-708.
79. J.L. Mega, E. Braunwald, S. Mohanavelu, et al., for the ATLAS ACS-TIMI 46 Study Group. Rivaroxaban versus placebo in patients with acute coronary syndromes (ATLAS ACS-TIMI 46): a randomised, double-blind, phase II trial. *Lancet*, 374 (2009), pp. 29-38.
80. J.L. Mega, E. Braunwald, S.D. Wiviott, et al., for the ATLAS ACS 2-TIMI 51 Investigators. Rivaroxaban in Patients with a Recent Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med*, 366 (2012), pp. 9-19.
81. G.W. Stone, B.T. McLaurin, D.A. Cox, et al. Bivalirudin for patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 355 (2006), pp. 2203-2216.
82. G.W. Stone, B. Witzentichler, G. Guagliumi, et al., for the HORIZONS-AMI Trial Investigators. Bivalirudin during primary PCI in acute myocardial infarction. *N Engl J Med*, 358 (2008), pp. 2218-2230.
83. A. Shahzad, I. Kemp, C. Mars, et al., for the HEAT-PPCI Trial Investigators. Unfractionated heparin versus bivalirudin in primary percutaneous coronary intervention (HEAT-PPCI): an open-label, single centre, randomised controlled trial. *Lancet* (London, England), 384 (2014), pp. 1849-1858.
84. M. Valgimigli, E. Frigoli, S. Leonardi, et al., for the MATRIX Investigators. Bivalirudin or Unfractionated Heparin in Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*, 373 (2015), pp. 997-1009.
85. R. Shah, K.C. Rogers, K. Matin, R. Askari, S.V. Rao. An updated comprehensive meta-analysis of bivalirudin vs heparin use in primary percutaneous coronary intervention. *Am Heart J*, 171 (2016), pp. 14-24.
86. D. Erlinge, E. Omerovic, O. Fröbert, et al. Bivalirudin versus heparin monotherapy in myocardial infarction. *N Engl J Med*, 377 (2017), pp. 1132-1142.
87. J. Lefkowitz, E.F. Plow, E.J. Topol. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptors in cardiovascular medicine. *N Engl J Med*, 332 (1995), pp. 1553-1559.
88. EPIC Investigators. Use of a monoclonal antibody directed against the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor in high-risk coronary angioplasty. *N Engl J Med*, 330 (1994), pp. 956-961.
89. EPILOG Investigators. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade and low-dose heparin during percutaneous coronary revascularization. *N Engl J Med*, 336 (1997), pp. 1689-1697.
90. EPISTENT Investigators. Randomised placebo-controlled and balloon-angioplasty-controlled trial to assess safety of coronary stenting with use of platelet glycoprotein-IIb/IIIa blockade. *Lancet*, 352 (1998), pp. 87-92.
91. A.M. Lincoff, R.M. Califf, D.J. Moliterno, et al., for the Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibition in Stenting Investigators. Complementary clinical benefits of coronary-artery stenting and blockade of platelet glycoprotein IIb/IIIa receptors. *N Engl J Med*, 341 (1999), pp. 319-327.

92. The CAPTURE Investigators. Randomised placebo-controlled trial of abciximab before and during coronary intervention in refractory unstable angina: the CAPTURE Study. *Lancet*, 349 (1997), pp. 1429-1435.
93. Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management in Patients Limited by Unstable Signs and Symptoms (PRISM-PLUS) Study Investigators. Inhibition of the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor with tirofiban in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. *N Engl J Med*, 338 (1998), pp. 1488-1497.
94. M.L. Simoons. Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor blocker abciximab on outcome in patients with acute coronary syndromes without early coronary revascularisation: the GUSTO IV-ACS randomised trial. *Lancet*, 357 (2001), pp. 1915-1924.
95. G.W. Stone, M.E. Bertrand, J.W. Moses, et al., for the ACUITY Investigators. Routine upstream initiation vs deferred selective use of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: the ACUITY Timing trial. *JAMA*, 297 (2007), pp. 591-602.
96. R.P. Giugliano, J.A. White, C. Bode, et al., for the EARLY ACS Investigators. Early versus Delayed, Provisional Eptifibatid in Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*, 360 (2009), pp. 2176-2190.
97. E. Boersma, R.A. Harrington, D.J. Moliterno, et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: a meta-analysis of all major randomised clinical trials. *Lancet*, 359 (2002), pp. 189-198.
98. A. Kastrati, J. Mehilli, F.J. Neumann, et al., for the Intracoronary Stenting and Antithrombotic: Regimen Rapid Early Action for Coronary Treatment 2 (ISAR-REACT 2) Trial Investigators. Abciximab in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention after clopidogrel pretreatment: the ISAR-REACT 2 randomized trial. *JAMA*, 295 (2006), pp. 1531-1538.
99. E.J. Topol. 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*, 357 (2001), pp. 1905-1914.
100. M.A. Pfeffer, G.A. Lamas, D.E. Vaughan, A.F. Parisi, E. Braunwald. Effect of captopril on progressive ventricular dilatation after anterior myocardial infarction. *N Engl J Med*, 319 (1988), pp. 80-86.
101. N. Sharpe, J. Murphy, H. Smith, S. Hannan. Treatment of patients with symptomless left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *Lancet*, 1 (1988), pp. 255-259.
102. M.A. Pfeffer, E. Braunwald, L.A. Moye, et al., for the SAVE Investigators. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. *N Engl J Med*, 327 (1992), pp. 669-677.
103. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet*, 342 (1993), pp. 821-828.
104. L. Køber, C. Torp-Pedersen, J.E. Carlsen, et al., for the Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group. A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med*, 333 (1995), pp. 1670-1676.
105. B. Pitt, W. Remme, F. Zannad, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med*, 348 (2003), pp. 1309-1321.
106. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*, 344 (1994), pp. 1383-1389.
107. G.G. Schwartz, A.G. Olsson, M.D. Ezekowitz, et al., for the Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) Study Investigators. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA*, 285 (2001), pp. 1711-1718.
108. C.P. Cannon, M.A. Blazing, R.P. Giugliano, et al., for the IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 372 (2015), pp. 2387-2397.
109. G.G. Schwartz, P.G. Steg, M. Szarek, et al., for the ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med*, 379 (2018), pp. 2097-2107.

PALAVRAS-CHAVE desfechos, ensaios clínicos, infarto do miocárdio com supradesnível do segmento ST, infarto do miocárdio sem supradesnível do segmento ST, infarto do miocárdio, intervenção coronária percutânea, revascularização, síndrome coronariana aguda, tratamento antitrombótico, tratamento de reperfusão