

TERAPIA ADJUNTA APÓS INTERVENÇÕES CORONÁRIAS

JOSÉ ARMANDO MANGIONE, MARIA FERNANDA Z. MAURO, ISAAC MOSCOSO

Real e Benemérita Sociedade Portuguesa de Beneficência de São Paulo

Endereço para correspondência: Rua Maestro Cardim, 769 — bloco 1 — sala 71 — 1º subsolo — Paraíso — CEP 01323-900 — São Paulo — SP

Atualmente, a terapia farmacológica adjunta é essencial para a obtenção de bons resultados com o tratamento percutâneo. Destacam-se os agentes antiagregantes plaquetários, que reduziram a taxa de trombose subaguda dos stents coronários para valores inferiores a 1%. Nas síndromes coronárias agudas, os inibidores da glicoproteína IIb/IIIa proporcionaram evolução mais favorável, principalmente para os pacientes de médio e alto riscos. O adequado manuseio clínico e os grandes avanços na terapêutica contra a reestenose coronária, demonstrados em recentes estudos com os stents recobertos, proporcionarão evolução clínica altamente favorável para a maioria dos pacientes portadores de doença obstrutiva arterial coronária.

Palavras-chave: intervenção percutânea, terapia adjunta, antiagregantes.

(Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo 2002;2:205-19)

RSCESP (72594)-1207

INTRODUÇÃO

A intervenção coronária percutânea tem se mostrado, ao longo dos anos, um método efetivo no tratamento da doença arterial coronária, com alto índice de sucesso imediato e evolução clínica favorável na maioria dos pacientes. Para obtenção desses bons resultados, além da técnica adequada, é de fundamental importância o correto manuseio clínico desses pacientes.

A terapia adjunta após intervenção coronária percutânea tem como principais objetivos:

- manter a permeabilidade do vaso;
- proporcionar adequada perfusão miocárdica;
- preservar a função ventricular;
- diminuir a reestenose coronária;
- orientar quanto às mudanças no estilo de vida.

MANUTENÇÃO DA PERMEABILIDADE DO VASO

A dilatação coronária pelo cateter-balão e o implante de stents provocam injúria na parede do vaso⁽¹⁾, expondo o colágeno subendotelial,

que, junto com o fator tecidual, desencadeiam um processo de adesão e agregação plaquetárias, com posterior formação do trombo, que pode levar à oclusão do vaso⁽²⁾.

Para a prevenção desse fenômeno, utilizam-se medicamentos antiagregantes plaquetários e agentes antitrombóticos, que serão discutidos a seguir.

Agentes antiagregantes plaquetários

Ácido acetilsalicílico

Segundo o "Guidelines for Percutaneous Coronary Interventions", elaborado pelo ACC/AHA⁽³⁾, deve-se iniciar sua utilização no mínimo 2 horas antes das intervenções coronárias percutâneas, em doses de 81 a 325 mg/dia (usualmente, 200 mg/dia), e continuar indefinidamente, exceto nos pacientes que possuam alguma contra-indicação para seu emprego. Apresenta rápida absorção gástrica, com níveis de pico plasmático em 30-40 minutos após ingestão, mas as preparações entéricas podem levar de 3 a 4 horas para alcançá-lo. Há recuperação de aproximadamente 50% da função plaquetária 5

a 6 dias após sua suspensão.

Seu mecanismo de ação ocorre por inibição da enzima cicloxigenase, impedindo a síntese de prostaglandinas pró-agregantes e a conversão do ácido araquidônico em tromboxano A₂, principal mediador da liberação e da agregação plaquetárias e potente vasoconstritor.

Sua eficácia foi muito bem documentada no "The Antiplatelets Trialist's Collaboration"⁽⁴⁾, uma meta-análise de 145 estudos randomizados, que utilizaram vários regimes antiplaquetários, demonstrando que a aspirina proporcionou redução de 25% nos eventos cardiovasculares (infarto agudo do miocárdio não-fatal, acidente vascular cerebral ou óbito vascular) em pacientes com doença cardiovascular preexistente.

Ticlopidina

Esse derivado tienopiridínico inibe a ligação da adenosina 5-difosfato ao seu receptor plaquetário purinérgico tipo 2 de baixa afinidade, impedindo a ativação do complexo receptor da glicoproteína IIb/IIIa e a consequente agregação plaquetária.

Inibição significativa ocorre após 48 a 72 horas de terapia. A dose recomendada é de 500 mg/dia, por via oral. Uma subanálise do EPIS-TENT⁽⁹⁾, recentemente publicada, demonstrou que o pré-tratamento com ticlopidina 7 dias antes do implante de stent proporcionou significativa diminuição da incidência do desfecho primário (óbito, infarto agudo do miocárdio e necessidade de nova revascularização) aos 12 meses, especialmente naqueles pacientes que não receberam abciximab.

Seu efeito antiagregante plaquetário não é reversível, requerendo no mínimo 7 dias para dissipá-lo completamente. Deve ser utilizada durante 28-30 dias após implante de stent, apesar de em alguns estudos, como o de Berger e colaboradores⁽⁶⁾, ter sido utilizada por 2 semanas, associada à aspirina na dose de 325 mg/dia, sem aumento do risco de eventos adversos maiores.

Associada à aspirina e comparada com a anticoagulação oral como terapêutica adjunta ao implante de stent, reduziu as taxas de trombose subaguda de 5,4% para 0,8% e as complicações por sangramento, de 12,3% para 1,2%⁽⁷⁻¹⁰⁾. Esses resultados foram confirmados por estudos multicêntricos, como o STARS⁽¹¹⁾ e o FANTASTIC⁽¹²⁾.

Essa terapêutica combinada, comparada ao regime de anticoagulação plena (aspirina + he-

parina + femprocumona), também diminuiu a incidência de eventos cardíacos aos 30 dias (2,0% vs. 12,6%; p = 0,007), segundo resultados do estudo ISAR⁽⁷⁾.

Seus efeitos adversos mais graves incluem: neutropenia (< 1.200 neutrófilos/ μ l) em 3%,⁽¹³⁾ e púrpura trombocitopênica trombótica em 0,02%⁽¹⁴⁾. Erupção cutânea, diarreia e manifestações gástricas, principalmente em associação à aspirina, são os efeitos mais frequentemente observados. Sua utilização tem sido associada a aumento dos níveis séricos de colesterol total, incluindo ambas as frações, HDL e LDL⁽¹⁵⁾.

Clopidogrel

É, também, um derivado tienopiridínico, com mecanismo de ação e espectro de atividade similares aos da ticlopidina. Além do estudo inicial CAPRIE⁽¹⁶⁾, que demonstrou a superioridade do clopidogrel em relação à aspirina na prevenção de acidente vascular cerebral isquêmico, infarto agudo do miocárdio e morte vascular em pacientes com aterosclerose sintomática, outros estudos clínicos compararam clopidogrel e ticlopidina (CLASSICS⁽¹⁷⁾, TOPSS⁽¹⁸⁾), demonstrando eficácia semelhante na redução de episódios isquêmicos. Entretanto, o clopidogrel foi mais bem tolerado, apresentando menor incidência de púrpura trombocitopênica trombótica.

Após sua administração oral, é rapidamente absorvido e inibe a agregação plaquetária depois de 2 horas. Habitualmente é utilizada dose única de ataque de 300 mg, seguida de 75 mg/dia por 28 a 30 dias, após o implante de stent.

Bhatt e colaboradores⁽¹⁹⁾ publicaram uma meta-análise de estudos randomizados e registros, com um total de 13.955 pacientes, que compararam a ticlopidina e o clopidogrel após implante de stent. Os resultados demonstraram menor taxa de eventos cardíacos adversos maiores (óbito, infarto agudo do miocárdio e necessidade de revascularização do vaso-alvo) no grupo clopidogrel aos 30 dias (2,10% vs. 4,04%; p = 0,001), em decorrência, principalmente, da menor mortalidade (0,48% vs. 1,09%; p = 0,001). Não houve diferença na taxa de trombose subaguda do stent (p = 0,30).

A análise dos pacientes submetidos a intervenção coronária percutânea do estudo CURE^(20,21), que randomizou pacientes com síndrome coronária aguda sem elevação do segmento ST, demonstrou diminuição de eventos (morte cardiovascular, infarto agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral) aos 9 meses de seguimento no

grupo clopidogrel + aspirina, comparativamente ao grupo aspirina + placebo (4,5% vs. 6,4%; $p = 0,03$). Os resultados gerais desse estudo estão apresentados na Tabela 1.

tor plaquetário da glicoproteína IIb/IIIa, que modifica sua forma e facilita a ligação de proteínas plasmáticas como o fibrinogênio e o fator de von Willebrand, que se conectam a outras plaque-

Tabela 1. Resultados gerais do estudo CURE.

Resultado	Clopidogrel	Placebo	Risco relativo	p
Desfecho primário (óbito cardiovascular, infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral)	9,3%	11,4%	0,80 (0,72-0,90)	< 0,001
Desfecho secundário (óbito cardiovascular, infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral e isquemia refratária)	16,5%	18,8%	0,86 (0,79-0,94)	< 0,001
Óbito cardiovascular	5,1%	5,5%	0,93 (0,79-1,08)	
Infarto agudo do miocárdio não-fatal	5,2%	6,7%	0,77 (0,67-0,89)	
— Infarto agudo do miocárdio Q	1,8%	3,1%	0,60 (0,48-0,76)	
— Infarto agudo do miocárdio não-Q	3,5%	3,8%	0,89 (0,74-1,07)	
Acidente vascular cerebral	1,2%	1,4%	0,86 (0,63-1,18)	
Isquemia refratária	8,7%	9,3%	0,93 (0,82-1,04)	
— Durante a hospitalização	1,4%	2,0%	0,68 (0,52-0,90)	
— Após a alta hospitalar	7,6%	7,6%	0,99 (0,87-1,13)	
Óbito não-cardíaco	0,7%	0,7%	0,91 (0,60-1,39)	

Encontra-se em andamento o estudo “Clopidogrel for Reduction of Events During Observation” (CREDO)⁽²²⁾, com uma população de 2.000 pacientes, que serão randomizados para verificar se há benefício do tratamento a longo prazo (1 ano) com a utilização do clopidogrel após intervenção coronária percutânea.

Dipiridamol

É um inibidor da fosfodiesterase. Mostra eficácia similar à de baixas doses de aspirina na prevenção de acidente vascular cerebral⁽²³⁾, embora não tenha sido demonstrado qualquer benefício na redução de eventos cardiovasculares em uma meta-análise realizada⁽⁴⁾. Não é utilizado rotineiramente nas intervenções cardiovasculares.

Inibidores do receptor da glicoproteína IIb/IIIa

A via final comum do processo de agregação plaquetária consiste na ativação do recep-

tas e às estruturas subendoteliais⁽²⁴⁾. Como citado anteriormente, os antiplaquetários de uso oral, como ácido acetilsalicílico, ticlopidina e clopidogrel, bloqueiam apenas 2 dos mecanismos capazes de promover ativação plaquetária (por meio da cicloxigenase e da adenosina 5-difosfato), daí a importância do surgimento dessa classe de medicamentos, que, bloqueando os receptores de glicoproteína, podem inibir a agregação plaquetária, independentemente do estímulo inicial⁽²⁵⁾. Apresentam, como vantagens, o uso endovenoso e o início de ação antiplaquetária rápida e prolongada, e, como desvantagem, o risco potencial de sangramento.

Foram utilizados, inicialmente, como terapia adjunta aos procedimentos percutâneos, e, atualmente, têm sua indicação também nas síndromes coronárias agudas, como angina instável e infarto agudo do miocárdio não-Q.

Tabela 2. Principais estudos com inibidores da glicoproteína IIb/IIIa em intervenção coronária.

Estudo	Grupos de tratamento	População de pacientes	Desfecho primário
EPIC (n = 2.099)	1. Abciximab em bolo. 2. Abciximab em bolo + infusão. 3. Placebo.	Intervenção de alto risco (angiográfico), angina instável, ATC primária ou resgate.	Óbito, IAM, RVA em 30 dias e 6 meses.
EPILOG (n = 2.792)	1. Abciximab + heparina dose padrão. 2. Abciximab + heparina dose baixa. 3. Placebo + heparina dose padrão.	Angina instável, angioplastia eletiva ou de urgência.	Óbito, IAM, RVA em 30 dias.
CAPTURE (n = 1.265)	1. Abciximab 18-24 horas antes e 1 hora após ICP. 2. Placebo.	Angina refratária (tratamento 24 horas antes da angioplastia).	Óbito, IAM, RVA de urgência em 30 dias.
RAPPORT (n = 483)	1. Abciximab. 2. Placebo.	Angioplastia primária no IAM.	Óbito ou re-infarto em 6 meses, RVA.
ADMIRAL (n = 299)	1. Abciximab. 2. Placebo.	Implante de stent no IAM.	Óbito, IAM, RVA de urgência em 30 dias e 6 meses.
EPISTENT (n = 2.399)	1. ATC + abciximab. 2. Stent + abciximab. 3. Stent + placebo.	Intervenção eletiva ou de urgência.	Óbito, IAM, RVA em 30 dias.
CADILLAC (n = 2.082)	1. ATC + placebo. 2. ATC + abciximab. 3. Stent + placebo. 4. Stent + abciximab.	ICP primária no IAM.	Óbito, re-infarto, AVC e RVA em 30 dias e 6 meses.

continua na página seguinte

Quatro medicamentos dessa classe foram avaliados em grandes estudos (Tab. 2).

A seguir estão descritos os medicamentos que foram analisados em conjunto com a intervenção percutânea.

1) Abciximab: Anticorpo monoclonal quimérico do fragmento Fab, que se liga ao receptor da glicoproteína IIb/IIIa e ao $\alpha_v\beta_3$ (vitronectina), este último envolvido na migração e na proliferação de células musculares lisas vasculares e MAC-1 ($\alpha_m\beta_2$) das células inflamatórias (inibindo a migração de monócitos e macrófagos).

— Dose utilizada: bolo por via endovenosa, na

dose de 0,25 mg/kg, seguido de infusão de 0,125 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ (máximo de 10 $\mu\text{g}/\text{min}$) durante 12 horas.

- Início de ação rápido (em menos de 3 horas têm-se mais de 80% dos receptores bloqueados).
- Meia-vida plasmática: 10 a 30 minutos.
- Recuperação da função plaquetária após interrupção da infusão: > 12 horas.
- Na intervenção coronária percutânea, a heparina deve ser utilizada em regime de baixa dose, ajustada ao peso (se tempo de coagulação ativado < 150 s, heparina = 70 U/kg ou 7.000 U, dose máxima; se tempo de

continuação da página anterior

Tabela 2. Principais estudos com inibidores da glicoproteína IIb/IIIa em intervenção coronária.

Estudo	Grupos de tratamento	População de pacientes	Desfecho primário
TARGET (n = 5.308)	1. Abciximab 12 horas. 2. Tirofiban 18-24 horas.	Implante de stent.	Óbito, IAM não-fatal, RVA de urgência em 30 dias.
RESTORE (n = 2.100)	1. Tirofiban em bolo + infusão 36 horas. 2. Placebo.	Angina instável e IAM submetidos a angioplastia.	Óbito, IAM, RVA em 48 horas e 30 dias.
TACTICS (n = 2.220)	1. Tirofiban + estratégia invasiva. 2. Tirofiban + estratégia conservadora.	Angina instável e IAM sem elevação do segmento ST.	Óbito, IAM não-fatal e re-hospitalização por síndrome coronária aguda aos 6 meses.
IMPACT II (n = 4.010)	1. Eptifibatide em bolo + infusão (0,5 µg/kg/min). 2. Eptifibatide em bolo + infusão (0,75 µg/kg/min). 3. Placebo.	ICP (não implante de stent).	Óbito, IAM, RVA em 30 dias.
PURSUIT (n = 10.948)	1. Eptifibatide em bolo + infusão (1,3 µg/kg/min). 2. Eptifibatide em bolo + infusão (2,0 µg/kg/min). 3. Placebo.	ATC na angina instável e no IAM.	Óbito ou re-infarto em 30 dias.
ESPRIT (n = 2.066)	1. Eptifibatide em bolo + infusão (2,0 µg/kg/min). 2. Placebo.	Implante eletivo de stent.	Óbito, IAM, RVA em 48 horas.

ATC = angioplastia coronária; IAM = infarto agudo do miocárdio; RVA = revascularização; ICP = intervenção coronária percutânea; AVC = acidente vascular cerebral.

coagulação ativado = 150-199, heparina = 50 U/kg).

— Manter tempo de coagulação ativado em 200-250 s. A heparina deve ser descontinuada após o procedimento, com retirada do introdutor arterial em até 6 horas.

O primeiro estudo, EPIC⁽²⁶⁾, demonstrou que a utilização do abciximab em pacientes de alto risco clínico ou angiográfico submetidos a angioplastia coronária ou aterectomia direcional foi benéfica, pois houve redução relativa de 35% (8,3% vs. 12,8%; $p = 0,008$) na ocorrência de eventos cardíacos maiores no grupo que recebeu a droga em bolo + infusão de 12 horas, com-

parativamente ao grupo placebo, aos 30 dias. Esse benefício persistiu aos 6 meses e 3 anos⁽²⁷⁾. Entretanto, pelo fato de a heparina ter sido administrada em dose padrão (100 U/kg), os grupos tratados com abciximab apresentaram maiores taxas de complicações hemorrágicas maiores e menores (14% vs. 6,6% e 16,9% vs. 9,8%, respectivamente; $p \leq 0,001$).

O estudo EPILOG⁽²⁸⁻³⁰⁾ efetuou o ajuste da dose de heparina para 70 U/kg, demonstrando manutenção do benefício clínico do emprego da droga na angioplastia coronária, sem aumento da incidência de complicações por sangramento.

Na angina instável de alto risco, o estudo CAPTURE⁽³¹⁾ utilizou o abciximab 18 a 24 horas antes do procedimento percutâneo. Observou-se redução de eventos cardíacos maiores após 30 dias (15,9% vs. 11,3%; $p = 0,012$) no grupo que recebeu a droga, comparativamente ao grupo placebo, em consequência, basicamente, da menor ocorrência de infarto agudo do miocárdio não-Q. Entretanto, essa diferença não se manteve aos 6 meses ($p = 0,067$).

Uma subanálise desse estudo, englobando os pacientes que apresentavam elevação dos níveis de troponina no momento da internação, verificou que os resultados favoráveis foram mantidos aos 6 meses no grupo abciximab, demonstrando ser a troponina um importante marcador para a utilização da droga em pacientes com quadro de angina instável submetidos a terapêutica percutânea⁽³²⁾.

Outro fato importante na utilização do abciximab foi revelado com os resultados do estudo EPISTENT⁽³³⁻³⁵⁾, que, na população de diabéticos, verificou que a associação stent + abciximab proporcionou a esses pacientes evolução semelhante à do grupo não-diabético no que diz respeito à taxa de eventos cardíacos adversos maiores (13% vs. 13%) e à necessidade de revascularização da lesão-alvo aos 6 meses (8,1% vs. 8,8%), respectivamente⁽³⁵⁾, sugerindo ser essa uma associação benéfica para o tratamento dessa população.

No infarto agudo do miocárdio, o emprego do abciximab associado ao stent coronário demonstrou benefício nas populações de risco mais elevado, tais como diabetes melito, choque cardiogênico, infarto prévio, elevado risco angiográfico, cirurgia de revascularização do miocárdio prévia, e baixa fração de ejeção do ventrículo esquerdo, principalmente quando administrado de forma precoce, isto é, na ambulância ou logo na chegada na sala de emergência, como demonstrado pelo estudo ADMIRAL⁽³⁶⁾. A administração de rotina em pacientes com quadro de infarto agudo do miocárdio, mas não de alto risco, e somente na sala de hemodinâmica não demonstrou vantagens, segundo os resultados do estudo CADILLAC⁽³⁷⁾.

2) Tirofiban: Composto sintético não-peptídeo, de baixo peso molecular, específico para o receptor da glicoproteína IIb/IIIa.

— Doses utilizadas: na angina instável e no infarto agudo do miocárdio não-Q, bolo de 0,4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ em 30 minutos e infusão de 0,1

$\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$; na intervenção coronária percutânea, bolo de 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ durante 3 minutos e infusão de 0,15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$.

- Início da ação antiplaquetária: rápido.
- Meia-vida plasmática: 2 horas.
- Recuperação da função plaquetária após interrupção da infusão: < 4 horas.
- Para uso em síndromes isquêmicas coronárias agudas, deve ser associado à heparina, que deverá ser descontinuada após a realização da intervenção coronária percutânea.
- É importante salientar a recomendação de redução para 50% da dose nos indivíduos com disfunção renal grave, com "clearance" de creatinina < 30 ml/min.

O estudo TARGET⁽³⁸⁾ avaliou a eficácia do tirofiban comparativamente ao abciximab na intervenção coronária percutânea com implante de stents. Os resultados desse estudo estão apresentados na Tabela 3.

O benefício do abciximab foi consistentemente independente de idade, sexo, presença de diabetes ou pré-tratamento com clopidogrel. O tirofiban foi associado a menor incidência de sangramentos menores e trombocitopenia.

Dois outros estudos foram realizados utilizando o tirofiban. Um deles, o RESTORE⁽³⁹⁾, foi conduzido para determinar se o tirofiban utilizado em bolo, seguido de 36 horas de infusão, diminuiria o risco de complicações isquêmicas em pacientes submetidos a angioplastia coronária até 72 horas do início de angina instável ou infarto agudo do miocárdio. Todos receberam heparina e aspirina. O desfecho composto de óbito, infarto agudo do miocárdio e revascularização do vaso-alvo foi reduzido em 38% em pacientes tratados com tirofiban até 48 horas, mas não aos 30 dias, exceto quando se associou a revascularização de urgência ao desfecho primário, com redução de 24% ($p = 0,052$). Não houve diferença na incidência de complicações por sangramento (2,4 vs. 2,1; $p = 0,662$) e trombocitopenia. O outro foi o TACTICS⁽⁴⁰⁾, que envolveu pacientes com angina instável de alto risco e infarto agudo do miocárdio sem elevação do segmento ST. Inicialmente, foram tratados com aspirina, heparina e tirofiban e randomizados para uma estratégia invasiva precoce ou conservadora. Os resultados aos 6 meses demonstraram taxas de óbito, infarto agudo do miocárdio e necessidade de nova revascularização por síndrome coronária aguda de 15,9% para a estratégia invasiva e de 19,4% para a

Tabela 3. Resultados do estudo TARGET.

	Tirofiban	Abciximab	Valor de p
Desfecho composto	7,6%	6,0%	0,03
Óbito	0,5%	0,4%	0,66
Infarto agudo do miocárdio não-fatal	6,9%	5,4%	0,04
Óbito ou infarto agudo do miocárdio não-fatal	7,2%	5,7%	0,04
Revascularização de urgência	0,8%	0,7%	0,49
Sangramento maior	0,9%	0,7%	ns
Sangramento menor	2,8%	4,3%	< 0,001
Trombocitopenia	0,6%	3,6%	< 0,006

ns = não-significativo.

conservadora ($p = 0,025$). Houve, também, redução quando se analisou somente a taxa de óbito ou infarto agudo do miocárdio não-fatal: 7,3% vs. 9,5% ($p < 0,05$). Os pacientes que mais se beneficiaram com a estratégia invasiva foram aqueles que apresentavam níveis elevados de troponina e os de médio e alto riscos, segundo o Timi Risk Score⁽⁴¹⁾.

3) Eptifibatide: É, também, um composto sintético de moléculas pequenas, heptapeptídeo com início de ação antiplaquetária rápido, meia-vida plasmática de 2 horas e recuperação da função plaquetária < 4 horas após interrupção da infusão.

Seus efeitos nas complicações isquêmicas de angioplastia coronária foram analisados em 3 grandes estudos:

- IMPACT II⁽⁴²⁾, que randomizou pacientes submetidos a intervenção coronária eletiva ou de urgência e que receberam placebo ou 2 tipos de administração do medicamento. Ambas as doses do eptifibatide reduziram a incidência de óbito, infarto agudo do miocárdio e revascularização em 24 horas. A dose de 0,5 µg/min reduziu a incidência de oclusão aguda (2,8% vs. 5,1%; $p = 0,002$) e a incidência de eventos adversos aos 30 dias (9,1% vs. 11,6%; $p = 0,03$). As taxas de sangramentos maiores foram semelhantes entre os grupos.
- PURSUIT⁽⁴³⁾, realizado com altas doses de eptifibatide. A decisão de cateterização e angioplastia coronária ficou a critério do investigador.

A infusão foi mantida durante 72 ou 96 horas. O benefício em reduzir óbito e infarto agudo do miocárdio foi verificado precocemente e mantido aos 30 dias (14,2% vs. 15,7%; $p = 0,04$) nos 2 grupos de estratégia (conservadora ou não), mas foi mais expressivo nos pacientes em que o procedimento foi executado⁽⁴⁴⁾.

c) ESPRIT⁽⁴⁵⁾, que analisou pacientes tratados com placebo ou eptifibatide por 24 horas e submetidos a intervenção percutânea com implante de stent. O grupo tratado apresentou redução de 6,8% no desfecho primário (6,8% vs. 10,4%; $p = 0,003$).

Uma meta-análise⁽⁴⁶⁾ avaliando a eficácia e a segurança de alguns estudos envolvendo os inibidores da glicoproteína IIb/IIIa na intervenção coronária percutânea demonstrou melhores resultados com abciximab, com risco maior de complicações hemorrágicas (Tab. 4).

Existem diferenças clinicamente importantes entre os dois tipos de substâncias (abciximab e tirofiban/eptifibatide) em relação ao placebo:

- Abciximab reduziu a incidência de infarto agudo do miocárdio (evitou 42 infartos agudos do miocárdio em cada 1.000 pacientes tratados) e de revascularização de urgência (35 eventos/1.000 tratados), porém aumentou o risco de sangramento maior.
- Pequenas moléculas reduziram somente a revascularização de urgência.
- Nenhum dos inibidores da glicoproteína IIb/IIIa reduziu o risco de óbito aos 30 dias.

Tabela 4. Meta-análise dos inibidores da glicoproteína IIb/IIIa na intervenção coronária percutânea.

Desfecho primário	Droga (%)	Placebo (%)	“Odds ratio” (IC 95%)	p	Redução absoluta de risco (%)
Óbito					
— Abciximab	0,8	1,1	0,69 (0,4-1,09)	ns	0,3
— Eptifibatide					
+ tirofiban	0,7	0,98	0,74 (0,4-1,28)	ns	0,28
— Total	0,75	1,06	0,78 (0,6-1,11)	ns	0,31
Infarto agudo do miocárdio não-fatal					
— Abciximab	4,3	8,5	0,49 (0,40-0,59)	0,001	4,2
— Eptifibatide					
+ tirofiban	5,9	6,9	0,85 (0,69-1,04)	ns	1,0
— Total	5,0	7,8	0,58 (0,47-0,74)	< 0,001	2,8
Revascularização urgente					
— Abciximab	2,7	6,2	0,42 (0,34-0,53)	0,001	3,5
— Eptifibatide					
+ tirofiban	4,2	5,5	0,76 (0,60-0,96)	0,023	2,3
— Total	3,4	5,9	0,58 (0,47-0,74)	< 0,001	2,5
Sangramento maior					
— Abciximab	5,8	3,8	1,53 (1,24-1,90)	0,001	2,0
— Eptifibatide					
+ tirofiban	5,0	4,3	1,19 (0,94-1,52)	ns	0,7
— Total	5,5	4,0	1,46 (1,08-1,97)	0,014	1,5

ns = não-significativo.

Agentes antitrombóticos

Heparina

A heparina é uma mistura de ésteres polisulfúricos de um mucopolissacarídeo. Seu efeito anticoagulante é exercido por meio da antitrombina III, que, como co-fator, neutraliza vários fatores ativados da coagulação (XIIa, XIa, IXa, Xa e trombina). Possui cargas altamente negativas, que podem se ligar extensivamente a células endoteliais, macrófagos e proteínas plasmáticas, incluindo fator plaquetário 4, vitronectina, fibronectina e fator de von Willebrand. Com essas interações, produz uma variedade de efeitos não-coagulantes (ações plaquetárias e endoteliais).

É utilizada de rotina na intervenção coronária percutânea, reduzindo o risco da oclusão aguda. Sua ação é controlada por meio do tempo de coagulação ativado ou do tempo de tromboplastina parcial ativado. Observou-se que as

complicações isquêmicas depois da angioplastia coronária estavam aumentadas em pacientes com tempo de coagulação ativado < 250 s e raras (0,3%) quando > 300 s⁽⁴⁷⁾. Valores de tempo de coagulação ativado ≥ 400 s estão associados com complicações hemorrágicas.

Associada aos inibidores da glicoproteína IIb/IIIa, a dose deve ser reduzida a 60-70 U/kg e o tempo de coagulação ativado deverá ser mantido entre 200 s e 250 s⁽⁴⁸⁾.

Segundo o “ACC/AHA Guidelines for PCI”⁽⁹⁾, a administração de heparina após o procedimento não é rotineiramente indicada, podendo levar à elevação da taxa de complicações vasculares, sem redução das complicações isquêmicas⁽⁴⁹⁾.

Entre os efeitos adversos, destacam-se trombocitopenia (< 150.000/mm³) de aparecimento precoce (1-5 dias) em 10% dos casos e trombocitopenia trombótica (< 50.000/mm³), de origem

auto-imune, rara e com aparecimento tardio (> 5 dias), podendo ser fatal⁽⁶⁰⁾. Nesses casos, deve-se evitar transfusão de plaquetas, pelo risco de complicações trombóticas.

Heparinas de baixo peso molecular

São fragmentos obtidos da despolimerização química ou enzimática da heparina e, por isso, denominadas “fracionadas”. Seu efeito anticoagulante é mediado, predominantemente, pela inibição do fator Xa. É resistente à inibição do fator V plaquetário e não se liga especificamente às proteínas plasmáticas, nem aos macrófagos, o que proporciona alta biodisponibilidade. Exibem capacidade reduzida para neutralização da trombina (fator IIa) e tem como vantagem seus efeitos estáveis, não necessitando de monitorização do tempo de tromboplastina parcial ativado.

Estudos preliminares não demonstraram benefícios adicionais da heparina de baixo peso molecular comparada à heparina não-fracionada durante intervenção coronária⁽⁶¹⁾. Atualmente, porém, têm sido indicadas no tratamento da síndrome coronária aguda sem elevação do segmento ST, com ou sem indicação do tratamento percutâneo, como descrito nos estudos FRISC-II e ESSENCE, respectivamente^(62,63).

Outros agentes antitrombóticos

1) Hirudina: É um inibidor potente e específico da trombina. Tem sido utilizada como alternativa à heparina em pacientes submetidos a intervenção coronária percutânea. No estudo HELVETICA⁽⁶⁴⁾, os pacientes foram randomizados para 2 regimes de administração de hirudina (por via subcutânea e endovenosa) “versus” heparina durante e após angioplastia. Os resultados demonstraram menor taxa de eventos cardíacos precoces (5,6% e 7,9% vs. 11,0%, respectivamente), porém sem benefícios no seguimento tardio. Apresenta alta incidência de hemorragia intracraniana quando associada a trombolíticos.⁽⁶⁵⁾

2) Hirulog: Mostra-se tão efetivo quanto a heparina em diminuir complicações isquêmicas e está associado com taxas menores de sangramento (3,8% vs. 9,8%; $p < 0,001$).⁽⁶⁶⁾

ADEQUADA PERFUSÃO MIOCÁRDICA

Nitroglicerina e nitratos

Utilizados para tratar angina de peito ou espasmo coronariano. Reduzem a pré-carga, levando à diminuição do consumo de oxigênio pelo

miocárdio, além de apresentar efeito vasodilatador, pelo aumento da atividade da GMPc e pela conseqüente maior produção de óxido nítrico. Em infusão contínua, doses de 10-100 µg/min são habitualmente utilizadas. Podem também ser administrados por via sublingual, oral, transdérmica e “spray”. Devem ser indicados, com restrições, em pacientes que apresentem hipotensão, depleção de volume ou disfunção ventricular grave, por exacerbarem a hipotensão e predispor à oclusão aguda.

Antagonistas dos canais de cálcio

Reduzem a demanda de oxigênio pelo miocárdio por meio da diminuição da pós-carga e da contratilidade e apresentam ação de relaxamento da musculatura lisa arterial tanto coronária como sistêmica. São classificados em: diidropiridínicos (nifedipina), benzodiazepinas (diltiazem) e fenilalquilaminas (verapamil). Podem ser utilizados em conjunto com nitratos no tratamento da angina de peito e na presença de espasmo coronário. Os diidropiridínicos devem ser associados com betabloqueadores pela taquicardia reflexa induzida por esse tipo de medicamento.

PRESERVAÇÃO DA FUNÇÃO VENTRICULAR

Inibidores da enzima de conversão da angiotensina

Os inibidores da enzima de conversão da angiotensina, iniciados precocemente, demonstraram expressivo benefício no remodelamento ventricular pós-infarto agudo do miocárdio, especialmente nos de alto risco (infarto agudo do miocárdio anterior, infarto agudo do miocárdio prévio, Killip II-III). Por esses motivos, devem ser prescritos após angioplastia primária e mantidos indefinidamente nos pacientes com disfunção sistólica de ventrículo esquerdo (fração de ejeção do ventrículo esquerdo $\leq 40\%$) ou com sintomas de insuficiência cardíaca congestiva⁽⁶⁷⁾. Também podem ser utilizados no tratamento da hipertensão arterial sistêmica e da nefropatia diabética.

Betabloqueadores

Diminuem o consumo de oxigênio pelo miocárdio, por diminuição da frequência cardíaca e da contratilidade miocárdica. Utilizados também no tratamento de arritmias e da hipertensão arterial sistêmica.

Devem ser iniciados, se não houver contra-indicação, nas primeiras 12 horas de evolução do infarto agudo do miocárdio, em especial naqueles com arritmias, insuficiência cardíaca congestiva e isquemia residual⁽⁵⁷⁾.

PREVENÇÃO DA REESTENOSE

Estatinas

Os inibidores da 3-hidróxi-3-metilglutaril-coenzima A reductase (HMG-CoA reductase), conhecidos como estatinas, têm demonstrado profundo impacto na história natural da doença coronária. Diversos estudos de prevenção tanto primária (WOSCOPS⁽⁵⁸⁾, AFCAPS/TexCAPS⁽⁵⁹⁾, HPS⁽⁶⁰⁾) como secundária (4S⁽⁶¹⁾, CARE⁽⁶²⁾, LIPID⁽⁶³⁾, MIRACL⁽⁶⁴⁾) demonstraram diminuição de eventos adversos (óbito e/ou infarto agudo do miocárdio), independentemente do quadro clínico (assintomáticos, angina estável, angina instável e pós-infarto agudo do miocárdio). Os efeitos benéficos (pleiotrópicos) dessas drogas vão além da simples diminuição do LDL-colesterol (Tab. 5).

Tabela 5. Efeitos pleiotrópicos das estatinas. (Adaptado de Chagas e colaboradores⁽⁶⁵⁾.)

- Reversão da disfunção endotelial.
- Antiinflamatório (estabilização da placa aterosclerótica).
- Antiproliferativo (macrófagos e células musculares lisas).
- Antioxidante.
- Diminuição do fibrinogênio e PAI-I.
- Imuno-modulador.
- Aumento da síntese da matriz óssea.

Na década de 1990, diversas estatinas foram utilizadas com o objetivo de diminuir a reestenose pós-angioplastia coronária. Entretanto, Weintrub e colaboradores⁽⁶⁶⁾, no "Lovastatin Restenosis Trial", utilizando lovastatina na dose de 80 mg/dia, e Bertrand e colaboradores⁽⁶⁷⁾, no PREDICT, empregando pravastatina na dose de 40 mg/dia, não demonstraram diferença no índice de reestenose comparativamente aos grupos placebo. Serruys e colaboradores⁽⁶⁸⁾, no estudo FLARE, randomizaram 1.054 pacientes pós-angioplastia coronária para receber fluvastatina 40 mg/dia ou placebo. Esse estudo também não demonstrou diferenças na taxa de reestenose, porém houve re-

dução da incidência de óbito/infarto agudo do miocárdio após 40 semanas no grupo fluvastatina (1,4% vs. 4,0%; $p = 0,025$).

Os efeitos benéficos do uso de estatinas nos pacientes submetidos a intervenção percutânea parecem não ter relação com a diminuição da reestenose, mas sim com a própria evolução da doença coronária. Chan e colaboradores⁽⁶⁹⁾, em uma análise retrospectiva recentemente publicada com grande número de pacientes ($n = 5.052$) submetidos a intervenção coronária percutânea, demonstraram diminuição da mortalidade nos pacientes tratados com estatinas no momento do procedimento.

Serruys e colaboradores⁽⁷⁰⁾ apresentaram, recentemente, os resultados do "Lescol Intervention Prevention Study" (LIPS), o primeiro estudo prospectivo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado com placebo utilizando a fluvastatina para pacientes pós-intervenção coronária percutânea. Foram incluídos 1.677 pacientes randomizados para fluvastatina 80 mg/dia ou placebo e acompanhados no mínimo por 3 anos. Os stents coronários foram utilizados em 56% dos casos. No resultado final, houve redução relativa do risco de óbito e infarto agudo do miocárdio de 22% no grupo fluvastatina ($p = 0,013$), sendo maior nos grupos de alto risco,

Tabela 6. Objetivos da modificação do estilo de vida.

- Interrupção do tabagismo.
- Controle adequado da pressão arterial:
 - $< 140/90$.
 - $< 130/85$ nos pacientes com insuficiência cardíaca congestiva, insuficiência renal crônica ou diabéticos.
- Controle adequado dos lipídeos sanguíneos:
 - Primário: LDL-colesterol < 100 mg/dl.
 - Secundário: triglicérides ≤ 200 mg/dl; HDL ≥ 35 mg/dl.
- Atividade física aeróbica:
 - Mínimo: 30 minutos, 3 a 4 dias/semana.
- Controle do peso:
 - Índice de massa corpórea: 21-25 kg/m².
- Controle do diabetes melito.

como portadores de doença multiarterial (RRR = 34%; $p : 0,011$) e diabéticos (RRR = 47%; $p : 0,041$).

Pelo exposto, deve-se iniciar ou continuar a terapia com estatinas nos pacientes submetidos a intervenção coronária percutânea.

Antioxidantes

O probucol tem sido o medicamento antioxidante mais utilizado na prevenção da reestenose coronária. Os estudos PART⁽⁷¹⁾ e MVP⁽⁷²⁾ demonstraram diminuição das taxas de reestenose aos 6 meses. Entretanto, para se atingir o efeito pleno da medicação, esta deve ser iniciada no mínimo 15 dias antes do procedimento, fato que limita sua utilização

para casos altamente selecionados.

MUDANÇAS NO ESTILO DE VIDA

Além da terapia medicamentosa adjunta, o paciente coronariano deve ser orientado quanto às mudanças no estilo de vida. Essas modificações devem ser iniciadas logo após a intervenção coronária e mantidas indefinidamente⁽⁷³⁾ (Tab. 6). Em muitos pacientes, a intervenção coronária percutânea torna-se um momento oportuno para iniciar esse tipo de medida, com grande aceitação e sucesso.

ADJUNCTIVE THERAPEUTICS FOLLOWING PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTIONS

JOSÉ ARMANDO MANGIONE, MARIA FERNANDA Z. MAURO, ISAAC MOSCOSO

Currently, the proper use of adjunctive therapeutics is essential in achieving good results following percutaneous interventions. Antiplatelet agents aided in reducing the sub-acute thrombosis rate to less than 1% and glycoprotein IIb/IIIa inhibitors act favorably in patients at medium and high risk with acute coronary syndromes. Along with the recently demonstrated advances granted by drug eluting stents in reducing restenosis, the proper clinical management will guarantee a very favorable clinical evolution to most of the patients with obstructive coronary artery disease.

Key words: percutaneous interventions, stents, adjunctive therapeutics.

(Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo 2002;2:205-19)

RSCESP (72594)-1207

REFERÊNCIAS

1. Waller BE, Anderson PG. The pathology of various mechanical interventional procedures and devices. In: Topol EJ, ed. Textbook of Interventional Cardiology. 1999. pp.447-9.
2. Lefkowitz J, Topol EJ. Role of platelet inhibitors agents in coronary artery disease. In: Topol EJ, ed. Textbook of Interventional Cardiology. 1999. pp.3-24.
3. ACC/AHA Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention. J Am Coll Cardiol 2001;37:1-66.
4. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy: prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. Br Med J 1994;308:81-106.
5. Epistent Trial. Ticlopidine pretreatment before coronary stenting is associated with sustained decrease in adverse cardiac events. Circulation 2001;103:1403-9.
6. Berger P, Bell MR, Hasdai D, et al. Safety and

- efficacy of ticlopidine for only 2 weeks after successful intracoronary stent placement. *Circulation* 1999;99:248-53.
7. Schoming A, Neumann FJ, Kastrati A, et al. A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary artery stents. *N Engl J Med* 1996;334:1084-9.
 8. Morice MC, Zemor G, Benviste E, et al. Intracoronary stenting without coumadin: one month results of a French multicenter study. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1995;35:1-7.
 9. Karrison GJ, Morice MC, Benviste E, et al. Intracoronary stenting implantation without ultrasound guidance and with replacement of conventional anticoagulation by antiplatelet therapy: 30 days clinical outcome of a French multicenter registry. *Circulation* 1996;94:1519-27.
 10. Rupprecht HJ, Darius H, Borkowski V, et al. Comparison of antiplatelet effects of aspirin, ticlopidine or their combination after stent implantation. *Circulation* 1998;97:1046-52.
 11. Leon MB, Baim DS, Gordon P, et al. Clinical and angiographic results from the STent Anticoagulation Regimen Study (STARS). *Circulation* 1996;94(suppl I):1-685.
 12. Bertrand M, Legrand V, Boland J, et al. Full anticoagulation versus ticlopidine plus aspirin after stent implantation: a randomized multicenter European study: The FANTASTIC Trial. *Circulation* 1996;94(suppl I):1-685.
 13. Hass WS, Easton JD, Adams HP Jr, Pryse-Phillips W, Molony BA, et al. A randomized trial comparing ticlopidine hydrochloride with aspirin for the prevention of stroke in high-risk patients. *N Engl J Med* 1989;321:501-7.
 14. Steinhubl SR, Tan WA, Foody JM, Topol EJ. Incidence and clinical course of thrombotic thrombocytopenic purpura due to ticlopidine following coronary stenting. EPISTENT Investigators Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibitor for Stenting. *JAMA* 1999;281:806-10.
 15. Berglund U, Wallentin L. Influence on lipoprotein metabolism of the platelet inhibitory drug ticlopidine. *Atherosclerosis* 1986;59:241-6.
 16. CAPRIE Steering Committee. A randomized blinded trial of Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events (CAPRIE). *Lancet* 1996;348:1333-8.
 17. Bertrand ME, Rupprecht HJ, Urban P, for the CLASSICS Investigators. Double-blind study of the safety of clopidogrel with and without a loading dose in combination with aspirin compared with ticlopidine in combination with aspirin after coronary stenting. The CLOpidogrel ASpirin International Cooperative Study (CLASSICS). *Circulation* 2000;102:624-9.
 18. Taniuchi M, Kurz HI, Lasala JM. Randomized comparison of ticlopidine and clopidogrel after intracoronary stent implantation in a broad patient population. *Circulation* 2001;104:539-43.
 19. Bhatt D, Bertrand ME, Berger P, L'Allier PL, Moussa I, Moses J, et al. Meta-analysis of randomized and registry comparisons of ticlopidine with clopidogrel after stenting. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:9-14.
 20. 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* 2001;345:494-502.
 21. Mehta SR, Yusuf S, Peters R, Bertrand ME, Lewis B, et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary interventions: the PCI-CURE study. *Lancet* 2001;358:527-33.
 22. Moore SA, Steinhubl SR. Clopidogrel and coronary stenting: what is the next question? *J Thromb Thrombol* 2000;10:121-6.
 23. Diener HC, Cunha L, Forbes C, Sivenius J, Smets P, et al. European Stroke Prevention Study. 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci* 1996;143:1-13.
 24. Ambrose JA, Weinrauch M. Thrombosis in ischemic heart disease. *Arch Intern Med* 1996;156:1382-94.
 25. Braunwald E, Masseri A, Armstrong PW. Rational and clinical evidence for the use of GP IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 1998;19(suppl D):D22-D30.
 26. EPIC Investigators. Use of a monoclonal antibody directed against the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor in high risk coronary angioplasty. *N Engl J Med* 1994;330:956-61.
 27. Topol EJ, Ferguson J, Weisman HF, Tcheg JE, Ellis SG, Kleiman NS, et al. Long term protection from myocardial ischemic events in a randomized trial of brief β_3 blockade with percutaneous coronary intervention. *JAMA*

- 1997;278:479-84.
28. EPILOG Investigators. Platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade with abciximab with low dose heparin during percutaneous coronary revascularization. *N Engl J Med* 1997;336:1689-96.
 29. Kereiakes DJ, Lincoff AM, Miller DP, Tcheng JE, Califf RM, Topol EJ, et al. Abciximab therapy and unplanned coronary stent deployment. Favorable effects on stent use, clinical outcomes and bleeding complications: for the EPILOG trial investigators. *Circulation* 1998;97:857-64.
 30. Lincoff AM, Tcheng JE, Califf RM, Kereiakes DJ, Kelly TA, Timmis JC, et al. Sustained suppression of ischemic complication of coronary intervention by platelet GP IIb/IIIa blockade with abciximab. One year outcome in the EPILOG trial. *Circulation* 1999;99:1951-8.
 31. CAPTURE Investigators. Randomized placebo-controlled trial of abciximab before and during coronary intervention in refractory unstable angina: the CAPTURE study. *Lancet* 1997;349:1429-35.
 32. Hamm CW, Heeschen C, Goldmann B, Vahanian A, Adgey J, Miguel CM, et al. Benefit of abciximab in patients with refractory unstable angina in relation to serum troponin T levels. For the c7E3 Fab antiplatelet therapy in unstable refractory angina (CAPTURE) study investigators. *N Engl J Med* 1999;340:1623-9.
 33. The EPISTENT Investigators. Randomised placebo-controlled and balloon-angioplasty-controlled trial to assess safety of coronary stenting with the use of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade. *Lancet* 1998;352:87-92.
 34. Lincoff AM, Califf RM, Moliterno DJ, Ellis SG, Ducas J, Kramer JH, et al. Complementary clinical benefit of coronary-artery stenting and blockade of platelet glycoprotein IIb/IIIa receptors. For the evaluation of platelet IIb/IIIa inhibition in stenting investigators. *N Engl J Med* 1999;341:319-27.
 35. Marso SP, Lincoff AM, Ellis SG, et al. Optimizing the percutaneous interventional outcomes for patients with diabetes mellitus: results of the EPISTENT (Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibitor for STENting Trial) diabetic substudy. *Circulation* 1999;100:2477-84.
 36. Ferguson JJ. Meeting Highlights — Highlights of the 48th Scientific Sessions of the American College of Cardiology: the trial ADMIRAL. *Circulation* 1999;100:570-5.
 37. Stone GG, Grines CL, Cox DA, Garcia E, Tcheng J, Griffin JJ, et al. Comparison of angioplasty with stenting with or without abciximab in acute myocardial infarction: for the Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications (CADILLAC) investigators. *N Engl J Med* 2002;346:957-66.
 38. Topol EJ, Moliterno DJ, Hermann HC, et al. Comparison of two platelets glycoprotein IIb/IIIa inhibitors tirofiban and abciximab for the prevention of ischemic events with percutaneous coronary revascularization. *N Engl J Med* 2001;344:1888-94.
 39. RESTORE Investigators. Effects of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade with tirofiban on adverse cardiac events in patients with unstable angina or acute myocardial infarction undergoing coronary angioplasty. *Circulation* 1997;96:1445-53.
 40. Cannon CP, Weinrub WS, Braunwald E, 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* 2001;344:1879-87.
 41. Antam EM, Cohen M, Bernin EJ, et al. The Timi Risk Score for unstable angina/non ST elevation MI: a method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA* 2000;284:835-42.
 42. IMPACT II Investigators. Randomized placebo controlled trial of effect of eptifibatide on complication of percutaneous coronary intervention: IMPACT II. *Lancet* 1997;349:1422-8.
 43. The PURSUIT trial Investigators. Inhibition of platelet glycoprotein IIb/IIIa with eptifibatide in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1998;339:436-43.
 44. Ronner E, Boersma E, Akkerhuis KM, Harrington RA, Lincoff AM, et al. Patients with acute coronary syndromes without persistent ST elevation undergoing percutaneous coronary intervention benefit most from early intervention with protection by a glycoprotein IIb/IIIa receptor blocker. *Eur Heart J* 2002;23:239-46.
 45. The ESPRIT Investigators. Novel dosing regimen of ptifibatide in planned coronary stent implantation (ESPRIT): a randomized placebo-

- bo-controlled trial. *Lancet* 2000;356:2037-44.
46. Brown DL, Fann CS, Chang CJ. Meta-analysis of effectiveness and safety of abciximab versus eptifibatide or tirofiban in percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2001;87:537-41.
47. Ferguson JJ, Dougherty KG, Gaos CM, et al. Relation between procedural ACT and outcome after PTCA. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:1061-5.
48. Hirsch J, Anand S, Halperin J, Fuster V. Guide to anticoagulant therapy: heparin. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 2001;103:2994-3018.
49. Rabah M, Cannon LA, Weiner B, et al. Heparin after percutaneous intervention (HAPI): a prospective multicentre randomized trial of three heparin regimes after successful coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:461-7.
50. Becker PS, Miller VT. Heparin-induced thrombocytopenia. *Stroke* 1989;20:1449-59.
51. Husted S, Becker R, Kher A. A critical review of clinical trials for low-molecular weight heparin therapy in unstable coronary artery disease. *Clin Cardiol* 2001;24:492-9.
52. Fragmin and Fast Revascularization during Instability in Coronary Artery Disease Investigators. Invasive compared with non-invasive treatment in unstable coronary artery disease: FRISC II Prospective Randomized Multicentre study. *Lancet* 1999;354:708-15.
53. Cohen M, Demers C, Gurfinkel EP, et al. A comparison of low-molecular weight heparin with unfractionated heparin for unstable coronary artery disease. *N Engl J Med* 1997;337:447-52.
54. Serruys P, Herrman JP, Simon R, et al. A comparison of hirudin with heparin in the prevention of restenosis after coronary angioplasty. *N Engl J Med* 1995;333:757-63.
55. The Global Use of STRategies to Open Occluded Coronary Arteries (GUSTO) IIa investigators. Randomized trial of intravenous heparin versus recombinant hirudin for acute coronary syndromes. *Circulation* 1994;90:1631-7.
56. Bittl J, Strong J, Brincker J, et al. Treatment with bivalirudin (hirulog) as compared with heparin during coronary angioplasty for unstable or post infarction angina. *N Engl J Med* 1995;333:764-9.
57. II Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia para o Tratamento do Infarto Agudo do Miocárdio. *Arq Bras Cardiol* 2000;74-II:7-18.
58. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia: The WOSCOPS Study Group. *N Engl J Med* 1995;333:1301-7.
59. Downs JR, Clearfield M, Weis S, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Airforce/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA* 1998;279:1615-22.
60. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering therapy and of antioxidant vitamin supplementation in a wide range of patients at increased risk of coronary heart disease death: early safety and efficacy experience. *Eur Heart J* 1999;20:725-41.
61. Randomised trial of cholesterol lowering in 4,444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383-9.
62. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels: the Cholesterol and Recurrent Event trial. *N Engl J Med* 1996;335:1001-9.
63. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels: the Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) Study Group. *N Engl J Med* 1998;339:1349-57.
64. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study. A randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285:1711-8.
65. Chagas ACP, et al. Efeito pleiotrópico das vastatinas: uma realidade. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo* 2000;6:849-56.
66. Weinrub WS, Bocuzzi SJ, Klein JL, et al. Lack of effect of lovastatin on restenosis after coronary angioplasty: Lovastatin Restenosis Trial Study Group. *N Engl J Med* 1994;331:1331-7.
67. Bertrand ME, McFadden EP, Fruchart JC, et al. Effect of pravastatin on angiographic res-

-
- tenosis after coronary balloon angioplasty: the PREDICT Trial Investigators. Prediction of Restenosis by Elisor after Transluminal Coronary Angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:863-9.
68. Serruys PW, Foley DP, Jackson G, et al. A randomized placebo-controlled trial of fluvastatin for prevention of restenosis after successful coronary balloon angioplasty. Final results of the FLuvastatin Angiographic REstenosis (FLARE) trial. *Eur Heart J* 1999; 20:58-69.
69. Chan AW, Bhatt DL, Chew DP, Quinn MJ, Moliterno DJ, Topol EJ, et al. Early and sustained survival benefit associated with statin therapy at the time of percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2002;105:691-6.
70. Serruys PW, on behalf of the LIPS Investigators. A double-blind, placebo-controlled, randomized trial of fluvastatin after successful percutaneous intervention (PCI) in patients with coronary heart disease: The Lescol Intervention Prevention Study (LIPS). Program and abstracts of the American College of Cardiology. 51st Annual Meeting March 17-20, 2002, Atlanta, Georgia. Abstract 421-5.
71. Yokoi H, Daida H, Kuwabara Y, Nishikawa H, Takatsu F, et al. Effectiveness of an oxidant in preventing restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty: the ProbucoL Angioplasty Restenosis Trial. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:855-62
72. Tardif JC, Côté G, Lesperance J, Bourassa M, Lambert J, Doucet S, et al. ProbucoL and multivitamin in the prevention of restenosis after coronary angioplasty: The Multivitamins and ProbucoL trial. *N Engl J Med* 1997;337: 365-72.
73. AHA/ACC Guidelines for preventing heart attack and death in patients with atherosclerotic cardiovascular disease: 2001 Update. *Circulation* 2001;104:1577-9.