

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Saúde do Adulto

**RISCOS E BENEFÍCIOS DAS TERAPIAS TROMBOLÍTICAS,
ANTIAGREGANTES PLAQUETÁRIAS E ANTICOAGULANTES
NAS SÍNDROMES CORONARIANAS AGUDAS COM
SUPRADESNIVELAMENTO DO SEGMENTO ST:
Revisão Sistemática**

BRUNO RAMOS NASCIMENTO

Belo Horizonte
2011

BRUNO RAMOS NASCIMENTO

**RISCOS E BENEFÍCIOS DAS TERAPIAS TROMBOLÍTIICAS,
ANTIAGREGANTES PLAQUETÁRIAS E ANTICOAGULANTES
NAS SÍNDROMES CORONARIANAS AGUDAS COM
SUPRADESNIVELAMENTO DO SEGMENTO ST:
Revisão Sistemática**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Saúde do Adulto da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre.

Área de concentração: Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto.

Orientador: Prof. Antônio Luiz Pinho Ribeiro.

Coorientador: Prof. Marcos Roberto de Sousa.

Belo Horizonte
Faculdade de Medicina - UFMG
2011

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Reitor

Prof. Clélio Campolina Diniz

Pró-Reitor de Pós-Graduação

Prof. Ricardo Santiago Gomez

Diretor da Faculdade de Medicina

Prof. Francisco José Penna

Chefe do Departamento de Clínica Médica

Prof. José Carlos Bruno da Silveira

Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde:

Prof^a. Teresa Cristina de Abreu Ferrari (coordenadora)

Prof^a. Valéria Maria Azeredo Passos (subcoordenadora)

Prof. Marcus Vinícius Melo de Andrade

Prof. Luiz Gonzaga Vaz Coelho

Prof. Francisco Eduardo Costa Cardoso

Prof^a. Suely Meireles Rezende

William Pedrosa de Lima (representante discente)

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por cada dia. Pela minha saúde e das pessoas queridas. Pela família que me foi dada como um presente inestimável e pelas pessoas que tem colocado no meu caminho. Pelos amigos que tenho e pelas belas lembranças que guardarei para sempre.

Aos meus pais, fontes inesgotáveis de amor, por uma vida inteira de incentivos e bons exemplos. Ao Fábio, tão presente mesmo à distância.

À minha querida esposa Thaíssa, presença tão especialmente amorosa em minha vida, por viver comigo todos os sonhos. Por sua inesgotável paciência nas horas de ausência e frente às preocupações e aos problemas.

Aos meus avós por todo amor e por serem exemplos de vida. A presença de vocês me fez uma pessoa melhor.

Aos meus professores, amigos e orientadores Antônio Ribeiro e Marcos Sousa, parceiros nas idéias, agradeço pelo apoio e incentivo na execução das mesmas, ainda que parecessem demasiadamente megalomaniacas frente ao tempo, curto demais.

À grande amiga Graziela Chequer, que me apresentou o mundo da pesquisa clínica, pela força e incentivo. Pelos momentos descontraídos de amizade e música.

À Música e aos amigos, pela revigorante presença em minha vida.

EPÍGRAFE

“Cuidei que o pobre-diabo estivesse doido, e ia afastar-me, quando ele me pegou no pulso, e olhou alguns instantes para o brilhante que eu trazia no dedo. Senti-lhe na mão uns estremeções de cobiça, uns pruridos de posse.

– Magnífico! disse ele.

Depois começou a andar à roda de mim e a examinar-me muito.

– O senhor trata-se, disse ele. jóias, roupa fina, elegante e... Compare esses sapatos aos meus; que diferença! Pudera não! Digo-lhe que se trata. E moças? Como vão elas? Está casado?

– Não.

– Nem eu.

– Moro na rua...

– Não quero saber onde mora, atalhou Quincas Borba. Se alguma vez nos virmos, dê-me outra nota de cinco mil-réis; mas permita-me que não a vá buscar à sua casa. E uma espécie de orgulho... Agora, adeus; vejo que está impaciente.

– Adeus!

– E obrigado. Deixa-me agradecer-lhe de mais perto?

E dizendo isto abraçou-me com tal ímpeto que eu não pude evitá-lo. Separamo-nos finalmente, eu a passo largo, com a camisa amarrotada do abraço, enfadado e triste. Já não dominava em mim a parte simpática da sensação, mas a outra. Quisera ver-lhe a miséria digna. Contudo, não pude deixar de comparar outra vez o homem de agora com o de outrora, entristecer-me e encarar o abismo que separa as esperanças de um tempo da realidade de outro tempo...

– Ora adeus! Vamos jantar, disse comigo.

Meto a mão no colete e não acho o relógio. Última desilusão!

o Borba furtara-mo no abraço”.

Machado de Assis, “Memórias Póstumas de Brás Cubas”, 1880

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AAS	Ácido acetilsalicílico
ACC	<i>American College of Cardiology</i>
ADP	Adenosina difosfato
AHA	<i>American Heart Association</i>
AP	Angioplastia primária
ATC	Angioplastia transluminal coronariana
AVC	Acidente vascular cerebral
CRVM	Cirurgia de revascularização do miocárdio
DNA	Ácido desoxirribonucleico
EUA	Estados Unidos da América
EV	Endovenoso
FS	Trombolíticos fibrino-específicos
GPIIb/IIIa	Glicoproteína IIb/IIIa
Hb	Hemoglobina
HBPM	Heparina de baixo peso molecular
HNF	Heparina não fracionada
IAM	Infarto agudo do miocárdio
IAMCSST	Infarto agudo do miocárdio com supradesnivelemento do segmento ST
IC	Intervalo de confiança
IECA	Inibidores da enzima conversora de angiotensina
IGP	Inibidores de glicoproteína IIb/IIIa;
IT	Inibidores diretos da trombina
KS	Trombolíticos tipo quinase
NNH	<i>Number needed to harm</i>

NNT	<i>Number needed to treat</i>
PA	Pressão arterial
PTTa	Tempo parcial de tromboplastina ativada
RAS	Redução absoluta de risco
RR	Risco relativo
SCA	Síndrome coronariana aguda
SCASSST	Síndrome coronariana aguda sem supradesnivelamento do segmento ST
SPSS	<i>Statistical Package for Social Sciences</i>
STK	Estreptoquinase
TIMI	<i>Thrombolysis in myocardial infarction</i>
TP	Tienopiridínicos

SUMÁRIO¹

1 INTRODUÇÃO.....	9
2 ARTIGO 1 - RISCOS E BENEFÍCIOS DAS TERAPIAS TROMBOLÍTIICAS, ANTIAGREGANTES PLAQUETÁRIAS E ANTICOAGULANTES NAS SÍNDROMES CORONARIANAS AGUDAS COM SUPRADESNIVELAMENTO DO SEGMENTO ST: REVISÃO SISTEMÁTICA.	10
3 ARTIGO 2 - RISCOS E BENEFÍCIOS CLÍNICOS DAS TERAPIAS ANTIPLAQUETÁRIAS, ANTICOAGULANTES E TROMBOLÍTIICAS NAS SÍNDROMES CORONÁRIAS AGUDAS: REVISÃO.....	49
4 CONCLUSÃO.....	71
5 ANEXOS.....	72

¹ Este trabalho foi revisado de acordo com as novas regras ortográficas aprovadas pelo Acordo Ortográfico assinado entre os países que integram a Comunidade de Países de Língua Portuguesa (CPLP), em vigor no Brasil desde 2009.

1 INTRODUÇÃO

As síndromes coronarianas agudas têm muita importância epidemiológica entre as principais de causas de morbimortalidade em todo o mundo e sua incidência tende a aumentar com o envelhecimento da população, fenômeno observado especialmente nos países em desenvolvimento. Neste contexto, o infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST ocupa posição especial, sendo a apresentação mais grave e com mais repercussões a curto e longo prazos.

Tamanho importância populacional levou essa doença a patamar de destaque na medicina baseada em evidências, com elevado número de estudos voltados para seu tratamento na fase aguda e tardia, visando à minimização dos desfechos clínicos que sucedem sua ocorrência. O aumento do volume de publicações sobre o tema e também da diversidade e complexidade dos tratamentos em investigação tornou cada vez mais difícil estimar o real valor clínico de cada droga associada ao esquema terapêutico. Essa dificuldade coloca em questão os parâmetros a serem considerados na tomada de decisão clínica, assim como os dados a serem pesados no difícil balanço entre risco e benefício.

Assim, torna-se necessária a análise crítica da literatura, o que torna relevante a tentativa de compilação sistemática de dados envolvendo a terapêutica do infarto agudo do miocárdio, objetivando-se abrir uma discussão sobre o momento atual, o custo em relação a eventos adversos e as perspectivas para sua abordagem farmacológica.

2 ARTIGO 1 - RISCOS E BENEFÍCIOS DAS TERAPIAS TROMBOLÍTIICAS, ANTIAGREGANTES PLAQUETÁRIAS E ANTICOAGULANTES NAS SÍNDROMES CORONARIANAS AGUDAS COM SUPRADESNIVELAMENTO DO SEGMENTO ST: REVISÃO SISTEMÁTICA

Título curto: Riscos e benefícios do tratamento do infarto agudo do miocárdio

Bruno Ramos Nascimento^{1,2}

Marcos Roberto de Sousa^{1,2,3}

Fábio Nogueira Demarqui⁴

Antonio Luiz Pinho Ribeiro^{1,2,3}

1. Serviço de Cardiologia e Cirurgia Cardiovascular, Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais, Av. Alfredo Balena, 110 – *Campus* Saúde, 30130-100, Belo Horizonte, Brasil;
2. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Av. Alfredo Balena, 190 – *Campus* Saúde, 30130-100, Belo Horizonte, Brasil;
3. Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, Av. Alfredo Balena, 190 – *Campus* Saúde, 30130-100, Belo Horizonte, Brasil;
4. Departamento de Estatística, Instituto de Ciências Exatas, Universidade Federal de Minas Gerais.

Endereço para correspondência:

Bruno Ramos Nascimento - Rua Tenente Garro, 137 / 601, Belo Horizonte, 30240-360. MG, Brasil. Telefone: +55 31 32271123. Fax: +55 31 34099437

E-mail: ramosnas@gmail.com

RESUMO

Introdução: o infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST (IAMCSST) é responsável por elevada morbimortalidade e novas classes de drogas vêm sendo progressivamente adicionadas ao seu tratamento. O real benefício *versus* o risco de sangramento das associações ainda não é conhecido, pela diversidade de esquemas e doses testados nos grandes estudos. **Objetivos:** avaliar, por revisão sistemática, o impacto da adição progressiva de drogas com ação trombolítica, anticoagulante e antiagregante plaquetária e da angioplastia primária sobre os desfechos morte, reinfarto e sangramento maior em pacientes com IAMCSST, além da evolução temporal desses desfechos. **Materiais e métodos:** foi realizada busca na base de dados Pubmed com os termos *acute, myocardial infarction/therapy*, para identificar os estudos em inglês ou espanhol envolvendo humanos em idade adulta com IAMCSST, aleatorizados, com pelo menos 500 pacientes, comparando-se as classes de drogas: trombolíticos, antiagregantes plaquetários e anticoagulantes. O estudo deveria apresentar dados de morte, reinfarto e sangramento maior. Os braços com características semelhantes foram agrupados e foi avaliada correlação entre adição progressiva de drogas, número de drogas e angioplastia primária e esses desfechos a partir de coeficiente de Spearman e regressão multivariada. Foi realizada também correlação entre o ano e a era do estudo e a ocorrência dos desfechos. **Resultados:** a busca resultou em 2.313 artigos, com 59 estudos restantes após exclusões, totalizando 404.556 pacientes, com tempo médio de seguimento de 23,3 dias, divididos em 35 grupos de braços terapêuticos. Avaliando-se a introdução progressiva de drogas (12 grupos), houve tendência à correlação do grupo com morte ($r = -0,564$, $p = 0,056$) e com sangramento maior ($r = 0,571$, $p = 0,053$). Houve correlação estatisticamente significativa entre o número de drogas do esquema e a proporção de morte ($r = -0,466$, $p = 0,005$) e de sangramento ($r = 0,403$, $p = 0,016$), que se confirmou em modelo de regressão multivariada. O ano do estudo teve correlação significativa com os três desfechos avaliados: morte ($r = -0,380$, $p < 0,001$), sangramento ($r = 0,212$, $p = 0,014$) e reinfarto ($r = -0,231$, $p = 0,009$), o mesmo ocorrendo com a era de realização. **Conclusão:** com o aumento da complexidade farmacológica do tratamento do IAMCSST, houve significativa redução da mortalidade, acompanhada de aumento das taxas de sangramento que ainda não anulam o benefício clínico. Houve correlação entre o ano e a era de realização do estudo e a redução de mortalidade e reinfarto, com concomitante aumento de eventos hemorrágicos.

Palavras-chave: Infarto do miocárdio; Tratamento; Trombolítico; Anticoagulante. Antiagregante plaquetário; Sangramento

ABSTRACT

Introduction: Acute myocardial infarction with ST-segment elevation (STEMI) is responsible for high morbidity and mortality, and new classes of drugs are being progressively added to its treatment overtime. The real benefit versus the bleeding risk of the associations is not yet known, given the diversity of regimens and doses tested in the large trials. **Objectives:** To assess, by systematic review, the impact of the progressive addition of thrombolytics, anticoagulants, antiplatelets and primary angioplasty on clinical outcomes: death, reinfarction and major bleeding in patients with STEMI, and the temporal evolution of these outcomes. **Methods:** We conducted a search in the Pubmed database with the words "acute," "myocardial infarction / therapy", to identify randomized trials in English or Spanish involving adult humans with STEMI, with at least 500 patients , comparing classes of drugs: thrombolytics, antiplatelet agents and anticoagulants. The study should provide the death, reinfarction and major bleeding rates. The arms with similar characteristics were grouped, and was evaluated correlation between progressive addition of drugs, number of drugs and primary angioplasty and these outcomes by Spearman coefficient and multivariate regression. Was also performed and the correlation between the year and the era of the study and the incidence of the outcomes. **Results:** The search resulted in 2313 articles, with 59 studies remaining after exclusions, and a total of 404,556 patients, with mean follow up time of 23,3 days, were divided into 35 groups of treatment arms. Evaluating the gradual introduction of drugs (12 groups), there was a trend towards the correlation with death ($r = -0.564$, $p = 0.056$) and major bleeding ($r = 0.571$, $p = 0.053$). There was a statistically significant correlation between the number of drugs and the rates of death ($r = -0.466$, $p = 0.005$) and bleeding ($r = 0.403$, $p = 0.016$), which was confirmed in a multivariate regression model. The year of the study had significant correlation with the 3 outcomes assessed: death ($r = -0.380$, <0.001), bleeding ($r = 0.212$, $p = 0.014$) and reinfarction ($r = -0.231$, $p = 0.009$), as well as the era of accomplishment. **Conclusion:** With the increasing complexity of the pharmacological treatment of STEMI, there is significant reduction in mortality, accompanied by an increased rate of bleeding that does not nullify the net clinical benefit. There is a correlation between the year and the age of the study and reduction of mortality and reinfarction, with a concomitant increase in bleeding complications.

Key words: Acute myocardial infarction. Reinfarction. Thrombolytic therapy. Anticoagulants. Antiplatelets.

1 Introdução

Estima-se que aproximadamente 1,7 milhão de pessoas são hospitalizadas anualmente nos Estados Unidos da América (EUA) devido às síndromes coronarianas agudas (SCA), com quase um quarto dos casos se apresentando na forma de infarto agudo do miocárdio com supra de ST (IAMCSST)¹. No Brasil, as síndromes coronarianas agudas são responsáveis por 27% dos óbitos, respondendo por quase 83 mil mortes no ano de 2007 e gerando custo hospitalar para o Sistema Único de Saúde superior a R\$ 500 milhões nesse período². Apesar da morbimortalidade ainda alta atribuída a essas doenças, o desenvolvimento da terapêutica farmacológica e das técnicas de cardiologia intervencionista, ao longo dos anos, contribuiu significativamente para sua redução^{3,4}.

A fisiopatologia das síndromes coronarianas agudas está relacionada intimamente à formação da placa aterosclerótica nas artérias coronárias, influenciada pelos fatores de risco tradicionalmente associados à aterogênese: hipertensão arterial, diabetes *mellitus*, dislipidemia, idade, tabagismo e predisposição familiar⁵. As placas relacionadas aos eventos agudos geralmente têm capa fibrótica menos organizada, com estrutura mais complexa e irregular do que as placas estáveis. A etapa desencadeante desses eventos agudos é a erosão e ruptura da placa, em geral associada à elevada taxa de produção, por macrófagos e mastócitos, de substâncias que degradam a matriz intersticial, como as metaloproteinases, colagenase e gelatinase⁶. Essa ruptura leva à exposição de várias substâncias trombogênicas (ex: colágeno e fator tissular), que induz a formação do trombo, composto principalmente de plaquetas e fibrina, mas também eritrócitos e leucócitos⁴. Na patogênese desse trombo, o primeiro evento é a adesão plaquetária, a partir da interação entre o receptor glicoproteína Ib (GPIb) plaquetário e o fator de Von-Willebrand.

A seguir, ocorre a ativação, um complexo fenômeno que envolve mudança na forma da plaqueta, liberação de substâncias como tromboxane A₂ e serotonina e a expressão do receptor IIb/IIIa na superfície plaquetária, para que esta possa se ligar ao fibrinogênio (fator de von-Willebrand). Essa ligação determina a etapa final, ou agregação, na qual se verifica a formação do aglomerado plaquetário. No entanto, além da formação e organização do trombo, as síndromes coronarianas agudas estão intimamente ligadas à homeostase (ativação da cascata de coagulação). O fator tissular desempenha papel fundamental no desencadeamento desse processo, que em última instância leva à ativação do fator X em Xa, geração do fator IIa (trombina) que, por sua vez: converte o fibrinogênio em fibrina, age como estímulo à agregação plaquetária e ativa o fator XIII, induzindo a

estabilização do trombo^{7,8}. Neste cenário, os fatores IIa (trombina) e Xa desempenham papel central na trombose coronariana.

Além desse processo de formação de trombo sobre a placa aterosclerótica, a vasoconstrição coronariana e o desequilíbrio entre demanda e oferta de oxigênio para o miocárdio, ilustrados pela obstrução mecânica progressiva, também estão relacionados à fisiopatologia do infarto agudo do miocárdio.

Com a evolução no tratamento do IAMCSST ao longo dos anos, as terapêuticas antiagregantes plaquetárias, anticoagulantes e trombolíticas têm sido amplamente testadas em inúmeros estudos, em diferentes formas, doses e associações, muitas vezes em conjunto com técnicas intervencionistas de revascularização miocárdica, com significativa redução da morbimortalidade relacionada aos eventos cardíacos na maior parte das vezes. No entanto, observa-se também representativo aumento das taxas de complicações hemorrágicas relacionadas a essas classes de drogas, de difícil mensuração pela ausência de metodologia padronizada para tal desfecho⁹. Além disso, observa-se a incorporação pelos consensos internacionais¹⁰⁻¹² de associações de drogas ainda não adequadamente testadas em conjunto em grandes estudos. Como exemplo, tem-se a associação de ácido acetilsalicílico (AAS), trombolíticos, clopidogrel e enoxaparina: os estudos em que se utilizou sistematicamente o clopidogrel tiveram baixas taxas de uso de enoxaparina^{13,14}. A pesquisa que estabeleceu a eficácia da enoxaparina não utilizou clopidogrel sistematicamente¹⁵ e estudo com a associação teve o benefício líquido anulado por elevadas taxas de sangramento¹⁶.

Desta forma, com o expressivo número de estudos com diferentes metodologias, amplo espectro de desfechos clínicos com variações em suas definições e inúmeros critérios clínicos e laboratoriais dos eventos adversos relacionados às drogas (principalmente os hemorrágicos), é muito difícil estimar o real benefício clínico da utilização de cada droga no tratamento do IAMCSST. Torna-se necessária avaliação conjunta de um significativo número de estudos, levando-se em conta toda essa heterogeneidade entre eles, para se avaliar de forma quantitativa o balanço entre o risco e o benefício de cada classe de drogas e fazer a análise crítica do seu valor clínico.

Revisões sistemáticas permitem comparar estudos baseando-se em critérios predefinidos, avaliando-se os desfechos de interesse, como foram mensurados e as diferenças metodológicas entre os estudos^{17,18}. Algumas comparações indiretas podem ser realizadas quando se encontram braços de estudos abordando terapias diferentes. Com essa

abordagem é possível que, mesmo com grupos-controle e tratamento diferentes em suas características basais, possa-se obter estimativa sem viés do efeito do tratamento^{19,20}.

2 Objetivos

O objetivo deste estudo foi avaliar, por revisão sistemática, o impacto da adição progressiva de drogas com ação trombolítica, anticoagulante e antiagregante plaquetária e da angioplastia primária sobre os desfechos morte, reinfarto e sangramento maior em pacientes com IAMCSST. Além disso, avaliar a evolução temporal desses desfechos.

3 Materiais e métodos

Inicialmente foi realizada busca nas bases de dados Medline e Cochrane para avaliar se trabalho semelhante já fora realizado. Nenhum artigo foi encontrado publicado em revista indexada nessas bases com objetivos e metodologia semelhantes, tornando relevante a realização da revisão sistemática.

Foi então efetuada busca em inglês na base de dados Medline com os termos *acute, myocardial infarction/therapy*, para identificar os estudos em inglês e espanhol envolvendo humanos em idade adulta com infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST, aleatorizados, comparando-se as classes de drogas: trombolíticos, antiagregantes plaquetários e anticoagulantes. A descrição detalhada dos termos de busca é a seguinte: *Acute[All Fields] AND myocardial infarction/therapy [Mesh Terms] AND (("1"[EDAT]: 2009/12/31[EDAT]) AND humans [MeSH Terms] AND (English[lang] OR Spanish[lang] OR Portuguese[lang])) AND Randomized Controlled Trial[ptyp] AND adult[MeSH Terms]*.

Realizada a busca, foram estabelecidos os critérios de seleção e inclusão dos estudos publicados, a serem utilizados pelos revisores:

- População: estudos em humanos adultos;
- tipos de estudos: aleatorizados;
- objetivo dos estudos: comparação de drogas no tratamento da síndrome coronariana aguda com supradesnivelamento do segmento ST: trombolíticos, antiagregantes plaquetários e anticoagulantes. Foram incluídos estudos comparativos entre o uso de trombolíticos e intervenção coronária percutânea primária;

- critérios de exclusão: estudos não aleatorizados; estudos cujo objetivo não é a comparação entre as drogas citadas; estudos comparando outras intervenções diferentes das mencionadas; estudos envolvendo apenas síndromes coronarianas agudas sem supradesnivelamento do segmento ST;
- amostra: estudos com pelo menos 500 pacientes. Foi selecionado este tamanho mínimo para reduzir as imprecisões nas estimativas de eventos adversos e para reduzir fatores de confusão derivados de vieses de publicação de estudos de reduzidos poder e qualidade²¹;
- o ensaio deveria apresentar dados de morte, sangramento e infarto em pacientes com IAMCSST submetidos às terapias em estudo.

Foram observados os seguintes critérios para a inclusão de cada estudo:

- Amostra de pacientes: critérios de inclusão definidos, seleção da amostra explicada, descrição adequada dos critérios diagnósticos, características clínicas e demográficas descritas de forma completa, pacientes semelhantes e representativos, todos os elegíveis incluídos;
- resultados: objetivos, sem viés explícito e definidos de forma completa e apropriada, para todos ou para considerável proporção de pacientes;
- variáveis clínicas definidas de forma completa, incluindo detalhes técnicos dos tratamentos empregados, critérios claros para definição dos eventos cardiovasculares adversos analisados, assim como dos critérios definidores de eventos hemorrágicos;
- análise: variáveis clínicas globais, variáveis relativas aos eventos cardiovasculares adversos e taxas de sangramento analisadas de forma apropriada, ajuste estatístico para todos os fatores prognósticos importantes;
- braços de tratamento: subsequentes à aleatorização (com metodologia explícita).

A seleção de artigos foi feita por dois pesquisadores independentes, com exclusões em três etapas: a) exclusão por título; b) exclusão por resumo; c) exclusão por texto completo. Os resultados de cada etapa foram confrontados entre os autores e as divergências entre os resultados foram discutidas em conjunto para a definição em consenso dos estudos a serem incluídos na análise final.

Após a seleção final dos artigos a serem incluídos, os dados demográficos, metodológicos e clínicos foram tabulados. Foi permitida a inclusão de dados adicionais, não presentes nos estudos publicados, fornecidos a partir de contato com autores e colaboradores dos mesmos. Foi permitida a consulta a publicações relacionadas, editoriais e subanálises dos estudos com o objetivo de se refinar a busca por dados não presentes na publicação original. Todos os desfechos da revisão foram tabulados segundo a definição empregada em cada estudo, inclusive os variados critérios de definição de eventos hemorrágicos. Em alguns artigos nos quais os critérios de sangramento não foram explicitados, foram considerados critérios previamente examinados em outras publicações, cujas frequências de ocorrência tivessem sido explicitadas no texto.

Posteriormente à tabulação dos dados, os braços de cada estudo foram agrupados por semelhança, de acordo com a associação de classes terapêuticas utilizadas: aspirina (AAS), tienopiridínicos (TP), heparina não fracionada (HNF), heparina de baixo peso molecular (HBPM), inibidores de glicoproteína IIb/IIIa (IGP), inibidores diretos da trombina (IT), trombolíticos tipo não fibrino-específicos (estreptoquinase e uroquinase - KS), trombolíticos fibrino-específicos (FS) e angioplastia primária (AP). Cada classe foi considerada utilizada quando, no braço, pelo menos 50% dos pacientes a tivessem recebido. Adicionalmente, foi realizada subdivisão de braços denominados “puros” quando houve emprego das terapias em pelo menos 85% dos pacientes no braço, com contaminação máxima de até 30% por drogas não observadas no esquema terapêutico do grupo.

Esses grupos foram então comparados em relação aos desfechos estudados: morte, reinfarto e sangramento maior. Foram considerados os eventos no período relatado mais próximo de 30 dias.

4 Análise estatística

Para comparação de grupos de braços semelhantes foi utilizado o *software Comprehensive Meta-analysis* versão 2 (Biostat Inc, Copyright 2006). Foi realizada comparação de proporções de eventos de braços com terapias semelhantes agrupados, de acordo com o critério previamente citado de utilização de cada classe, com os grupos terapêuticos gerais e grupos puros. Foi usado o teste de Mantel-Haenszel para avaliação de redução absoluta de risco e considerado significativo $p < 0,05$ ^{19,20}.

Pelo *software Statistical Package for Social Sciences (SPSS)* versão 16.0.1 (IBM®, Copyright 2007) foi feito reagrupamento dos braços e testada a correlação entre a adição sucessiva de uma nova classe de drogas e a ocorrência dos eventos morte, sangramento maior e reinfarto. Além disso, foi feita correlação entre o número de classes utilizadas e os eventos adversos citados com base no coeficiente de correlação de Spearman e criado modelo de regressão multivariada binomial, utilizando-se o número de classes e a realização de AP como variáveis explicativas, com o *software R* versão 2.13.0 (*The R Foundation for Statistical Computing, Copyright 2010*). Os grupos de braços submetidos à angioplastia primária foram comparados aos não submetidos por meio de teste não paramétrico. Adicionalmente, foi procedida correlação de Spearman entre o ano de publicação do estudo e os desfechos avaliados. Para esta análise, foram considerados os anos de realização dos estudos e também seu agrupamento em cinco eras: a) até 1989; b) 1990 a 1994; c) 1995 a 1999; d) 2000 a 2004; e) 2005 a 2009. Os resultados foram considerados significantes quando o valor de $p < 0,05$.

5 Resultados

A busca pelo termo MeSH na base de dados Pubmed resultou inicialmente em 2.313 artigos. Após a exclusão inicial por título, foram selecionados pelos revisores 607 resumos. Após a leitura dos resumos, restaram 148 artigos para leitura do texto completo, após a qual foram incluídos 59 artigos no banco de dados final, totalizando 133 braços de tratamento (Figura 1). O período abrangido pelas publicações incluídas foi de 1985 a 2009.

Os estudos incluídos totalizaram N de 404.556 pacientes, com média geral de idade de 61,0 anos. Em relação aos fatores de risco, 39,9% eram hipertensos, 15,0% diabéticos, 47,3% tabagistas e 14,2% tinham história de infarto agudo do miocárdio (IAM) prévio. Em relação à terapêutica, 89,8% receberam AAS, 20,4% foram submetidos à AP, 25,0% receberam TP, 73,4% receberam heparina não fracionada (HNF), 8,0% receberam heparina de baixo peso molecular (HBPM), 16,1% receberam IGP, 4,5% receberam IT, 71,2% receberam trombolíticos, sendo 47,0% FS e 27,2% FS. A média ponderada de tempo dos eventos considerados foi de 23,3 dias.

De acordo com as classes terapêuticas utilizadas, os braços dos estudos incluídos foram reunidos por semelhança em 35 grupos no total, sendo 21 grupos puros, de acordo com a definição apresentada (Tabela 1).

Foram identificados 19 tipos diferentes de critérios de sangramento maior nos artigos selecionados (Tabela 2), com diferentes variáveis clínicas e laboratoriais consideradas. Os critérios mais utilizados foram *thrombolysis in myocardial infarction* (TIMI), necessidade de qualquer transfusão, GUSTO e GUSTO modificado (excluindo-se acidente vascular cerebral hemorrágico), presentes em 21,1, 18,8, 18,0 e 8,1% dos braços, totalizando 66% da amostra. Houve acentuada variabilidade em relação à quantidade de fatores considerados, o caráter clínico ou laboratorial desses fatores, a clareza na definição e a reprodutibilidade dos mesmos. Fazendo-se estimativa qualitativa, percebe-se também grande variação em relação à gravidade dos critérios considerados.

5.1 Comparação de proporções de eventos entre agrupamentos de braços com terapêuticas semelhantes

De acordo com as medicações utilizadas, os braços dos estudos incluídos foram reunidos em 35 grupos de esquemas terapêuticos (Tabela 1) e as proporções de eventos em cada um comparadas uma a uma. O objetivo foi identificar o efeito de uma classe adicionada ao esquema terapêutico ou o efeito da substituição de uma classe por outra no esquema, em relação à redução absoluta de risco (RAS). Os desfechos avaliados foram morte, reinfarto e sangramento maior. Foram realizadas 27 comparações de braços e adicionalmente foram feitas 12 comparações apenas entre os grupos puros.

5.1.1 AAS

Considerando-se a utilização do AAS como tratamento padrão das síndromes coronarianas agudas desde a década de 80 e a impossibilidade de sua comparação com placebo sem a utilização de outras drogas em estudos que preenchem os critérios de inclusão desta revisão, não foram feitos braços de comparação da droga com placebo sem a utilização concomitante de outras terapias (AAS *versus* zero). Fazendo-se a comparação de proporções de eventos em braços de estudos com os desenhos AAS + KS *versus* KS (Tabela 3, 26) com N significativo, observou-se tendência à redução do RAS (-0,7%, IC95% -1,6-0,1%, p=0,08) e significativa redução de reinfarto (0,4%, IC95% 0,3-0,6%, p<0,001), com discreto aumento do risco de sangramento maior.

5.1.2 Heparinas

Comparando-se os braços que utilizaram apenas AAS com os que utilizaram AAS + HNF (Tabela 3, 1), percebeu-se significativa redução do risco absoluto de morte de 3,4% (IC95% -4,4- -2,3%, $p < 0,001$) em favor da associação, com significativo aumento de sangramentos maiores (1,1%, IC95% 0,8-1,4%, $p < 0,001$) e, paradoxalmente, aumento também do risco de reinfarto. Utilizando-se trombolíticos, a associação de HNF ao esquema terapêutico de AAS + FS (Tabela 3, 2) neste modelo também causou redução de 3,2% na mortalidade (IC95% -3,5- -2,9, $p < 0,001$) e, da mesma forma, aumento do risco absoluto de sangramento (1,1%, IC95% 1,0- 1,3%, $p < 0,001$). Da mesma forma, avaliando-se a adição de HNF ao esquema envolvendo AAS, TS e KS (Tabela 3, 3), verificou-se redução de 2,8% na mortalidade (IC95% -3,4- -2,1, $p < 0,001$). Neste grupo, no entanto, apurou-se também redução de reinfarto (1,6%, IC95% -1,9- -1,3%, $p < 0,001$), sem aumento nos índices de sangramento. Em um esquema mais complexo envolvendo AAS, AP, TP e IGP, a associação de HNF também foi benéfica (Tabela 3,4), com redução do risco absoluto de morte (-1,3%, IC95% -2,1- -0,5%, $p = 0,001$), com o esperado aumento de sangramento (2,5%, IC95% 2,0-2,9%, $p < 0,001$) e semelhantes taxas de reinfarto.

Foram feitas comparações entre HNF e HBPM em três combinações de drogas. Comparando-se AAS + FS + HNF com AAS + FS + HBPM (Tabela 3,5), obteve-se risco semelhante de morte e sangramento, com redução de reinfarto a favor da HBPM (-1,2%, IC95% -1,5- -0,9%, $p < 0,001$). No entanto, em associação com AAS + TP, tanto em uso de FS quanto KS (Tabela 3, 6 e 7), houve redução de mortalidade (2,7 e 1,4%, respectivamente) e de sangramento (2 e 0,4%, respectivamente), com redução adicional do risco absoluto de reinfarto na última associação com KS (-1,0%, IC95% -1,3- -0,75, $p < 0,001$).

5.1.3 Trombolíticos

Foram comparados braços que utilizaram KS *versus* braços placebo nas combinações: AAS + KS *versus* AAS e AAS + HNF + KS *versus* AAS + HNF (Tabela 3, 8 e 9). Na primeira comparação, houve redução de mortalidade (-2,6%, IC95% -3,3- -1,9%, $p < 0,001$), com aumento de sangramento (0,6%, IC95% 0,5-0,7%, $p < 0,001$) e reinfarto (1%, IC95% 0,6-1,3%, $p < 0,001$). A redução de mortalidade se manteve quando se adicionou HNF ao esquema, com redução adicional das taxas de reinfarto (0,2%, IC95% -0,7- 0,0, $p = 0,004$). Testando-se os FS *versus* placebo, obtiveram-se as comparações: AAS + FS

versus AAS e AAS + HNF + FS *versus* AAS + HNF (Tabela 3, 10 e 11). Nas duas comparações, houve redução do risco absoluto de morte (2,5%, IC95% -3,1- -1,8%, $p < 0,001$ e 2,3%, IC95% -3,1- -1,4%, $p < 0,001$), com aumento do risco de sangramento e reinfarto.

Comparando-se as classes de trombolíticos, foram feitas as seguintes comparações e braços: AAS + HNF + FS *versus* AAS + HNF + KS, AAS + HBPM + TP + HBPM + KS *versus* AAS + TP + HBPM + FS, AAS + TP + HNF + FS *versus* AAS + TP + HNF + KS e AAS + FS *versus* AAS + KS (Tabelas 3, 12 a 15, respectivamente). Na primeira comparação, houve redução global de eventos a favor do grupo KS em uso apenas de AAS e HNF, com N bastante expressivo. Utilizando-se TP e HBPM em associação com o AAS, na segunda comparação, com amostra menor, manteve-se o significativo benefício da KS em relação à redução de sangramento e tendência a baixo risco de reinfarto (-3,1%, IC95% -4,4- -1,7, $p < 0,001$ e -1,3%, IC95% -2,6-0,0%, $p = 0,05$), com mortalidade semelhante. De forma contraditória, na terceira comparação, em uso de AAS, TP e HNF, os KS foram inferiores em relação ao risco absoluto de morte (2,7%, IC95% 1,9-3,6%, $p < 0,001$), mantendo seu benefício em relação a sangramento e reinfarto (-1,4%, IC95% -1,9- -0,9%, $p < 0,001$ e -3,3%, IC95% -4,1- -2,6%, $p < 0,001$). Na quarta comparação, mais direta, em que os grupos tiveram apenas AAS como droga adjuvante, manteve-se o benefício da KS em relação a sangramento e reinfarto, com mortalidade semelhante. Avaliando o benefício líquido, as três análises favorecem o grupo KS.

5.1.4 Derivados tienopiridínicos

Avaliando-se a redução absoluta de risco agregada pelos derivados tienopiridínicos, inicialmente foi comparada sua administração a braços placebo, no esquema AAS + HNF + FS *versus* AAS + HNF + FS + TP (Tabela 3, 17), observando-se redução do risco absoluto de morte (-2,1%, IC95% -2,9- -1,3%, $p < 0,001$), com riscos semelhantes de sangramento de reinfarto. Em comparação semelhante envolvendo a outra classe de trombolíticos (KS, Tabela 3, 16), houve aumento não explicado do risco absoluto de morte (1,3%, IC95% 0,9-1,7%, $p < 0,001$), com paradoxal redução de reinfarto (-1,8%, IC95% -2,0- -1,6, $p < 0,001$), possivelmente à custa da mortalidade excepcionalmente elevada e um dos braços de estudo incluído neste grupo.

No contexto da intervenção percutânea primária (AAS + AP + HNF *versus* AAS + AP + HNF + TP, Tabela 3, 19), observaram-se riscos semelhantes de morte e reinfarto, com

redução paradoxal não explicada dos riscos de complicação hemorrágica. Ainda neste cenário, quando se compararam os TPs com o placebo na presença de IGP (AAS + AP + IGP *versus* AAS + AP + IGP + TP, Tabela 3, 18), não houve redução do risco absoluto de morte ou reinfarto, sem tampouco haver risco adicional de sangramento.

5.1.5 Inibidores diretos da trombina

Em pacientes submetidos à trombólise com FS como terapia de reperfusão, a utilização dos ITs (AAS + FS *versus* AAS + FS + IT, Tabela 3, 20) resultou em redução do risco de morte (-3,9%, IC95% -5,2- -2,7, $p < 0,001$), com o esperado aumento do risco absoluto de sangramento maior (+3,6%, IC 2,6- 4,7%, $p < 0,001$). O risco de reinfarto foi semelhante entre os grupos.

5.1.6 Inibidores da glicoproteína IIb/IIIa

Foi realizada apenas uma comparação direta entre braços utilizando IGP *versus* placebo, pela contaminação dos braços da maioria dos estudos que utilizaram essa classe com outras classes de drogas, o que torna impossível o cálculo direto do intervalo de confiança e redução absoluta de risco da introdução de apenas uma classe.

Comparando-se AAS + TP + AP + HNF *versus* AAS + TP + AP + HNF + IGP (Tabela 3, 21), verificou-se redução do risco absoluto de reinfarto, com paradoxalmente baixo risco também de eventos hemorrágicos. Não houve diferença significativa do risco de morte (0,4%, IC95% -0,4- 1,1%, $p = 0,339$). Adicionalmente, comparou-se a associação IGP + HNF *versus* IT (AAS + AP + TP + HNF + IGP *versus* AAS + AP + TP + IT, Tabela 3, 27), registrando-se também risco absoluto de morte semelhante, com redução de reinfarto e aumento do risco.

5.1.7 Intervenção percutânea primária

Foi feita comparação direta de proporções de eventos entre terapia de reperfusão com angioplastia primária (com ou sem *stent*) com as duas classes de trombolíticos. Inicialmente, comparou-se a intervenção com FS e KS, na presença de AAS, TP e HNF (Tabela 3, 22 e 23). Constatou-se superioridade da AP, com alto risco absoluto de

mortalidade (1,6%, IC95% 0,6-2,6%, $p=0,002$) e reinfarto (2,8%, IC95% 1,9-3,7%, $p<0,001$) nos braços de FS, com risco semelhante de sangramento. Comparando-se com KS, observou-se similar redução do risco absoluto de morte, no entanto, com risco aumentado de sangramento (1,6%, IC95% 1,1-2,2%, $p<0,001$) e risco semelhante de reinfarto.

Em esquemas terapêuticos mais complexos, a AP foi comparada aos FS em uso concomitante de IT (AAS + IT + FS *versus* AAS + TP + AP + IT, Tabela 3, 24), com resultado a favor da AP, demonstrando-se excesso de risco absoluto de morte (4,0%, IC95% 2,6-5,4%, $p<0,001$) e reinfarto (1,8%, IC95% 0,7-2,9% $p=0,002$) no grupo FS, com risco semelhante de sangramento. Em esquema envolvendo uso concomitante de IGP nos braços comparados (AAS + HNF + TP + IGP + FS *versus* AAS + HNF + TP + IGP + AP, Tabela 3, 25), também se demonstrou redução do risco absoluto de morte, risco semelhante de sangramento e tendência a aumento de reinfarto no grupo AP, com $p=0,079$.

5.1.8 Comparação com resultados dos grupos puros

Realizando-se as comparações indiretas entre braços com terapêuticas semelhantes dos grupos puros (12 pareamentos), não foram detectadas diferenças significativas em relação às estimativas de efeito das classes nos grupos gerais.

5.2 Correlação entre a associação progressiva de classes de drogas ao esquema terapêutico e eventos adversos

Os grupos de braços terapêuticos semelhantes utilizados na análise de comparação de proporções foram reorganizados de forma a manter uma sequência lógica de associação progressiva de classes terapêuticas, desde os grupos mais simples até os mais complexos do ponto de vista farmacológico (e hipoteticamente com alto risco de eventos hemorrágicos), excluindo-se grupos com AP, na seguinte sequência:

1. AAS
2. AAS + HNF
3. AAS + HNF + KS
4. AAS + HNF + FS
5. AAS + HBPM + KS
6. AAS + HBPM + FS

7. AAS + TP + HNF + KS
8. AAS + TP + HNF + FS
9. AAS + TP + HBPM + KS
10. AAS + TP + HBPM + FS
11. AAS + TP + HNF + IGP + FS
12. AAS + TP + HBPM + IGP + FS

Realizando-se a correlação de Spearman entre estes grupos e as proporções dos desfechos morte, IAM e sangramento (atribuindo-se o valor = 1 para cada nível adicional de combinação terapêutica, de 1 a 12), verificou-se tendência à correlação negativa entre o grupo e a proporção de morte ($r = -0,564$, $p = 0,056$) e correlação positiva entre grupo e sangramento maior ($r = 0,571$, $p = 0,053$). Não houve correlação do grupo com o desfecho IAM (Figuras 2 e 3).

5.3 Correlação entre número de drogas e angioplastia primária e eventos adversos

Considerando-se os 35 grupos de terapias, foi realizada correlação direta de Spearman entre o número de drogas utilizadas em cada grupo e a proporção dos desfechos morte, sangramento e IAM. Houve correlação de Spearman estatisticamente significativa entre o número de drogas do esquema terapêutico empregado em cada grupo e a proporção de morte ($r = -0,466$, $p = 0,005$) e de sangramento ($r = 0,403$, $p = 0,016$) (Figuras 4 e 5), sem correlação com o desfecho reinfarto. Gráficamente observou-se mais inclinação da curva de mortalidade em relação à curva de sangramento nessa correlação.

De forma semelhante, comparando-se as proporções desses desfechos entre os grupos em que se realizou AP com os grupos não submetidos à intervenção a partir de teste não paramétrico, o grupo submetido à intervenção teve mortalidade significativamente inferior ($p = 0,001$) e elevada proporção de sangramentos ($p = 0,006$), com proporção semelhante de reinfarto ($p = 0,286$).

5.4 Modelo de regressão multivariada: desfechos morte, IAM e sangramento maior; número de drogas e primária como variável explicativa

A regressão multivariada (Tabela 4) demonstrou haver, levando em conta o N dos grupos além das proporções de eventos, correlação negativa entre número de drogas

empregadas e mortalidade e correlação positiva entre esse número e ocorrência de sangramento maior. Além disso, a angioplastia primária também teve correlação com redução significativa de risco de morte e aumento de sangramento maior. Esses dados confirmam os achados das correlações de Spearman. No entanto, na presença de angioplastia primária, a *odds ratio* de redução de mortalidade pela adição de uma droga perde significância, indicando benefício adicional da intervenção. Já no modelo de sangramento, apesar de existir interação entre drogas e angioplastia com o desfecho, na angioplastia o efeito de aumento de sangramento por droga adicionada perde significância. Em todos os modelos foi adicionada uma variável latente, objetivando captar a variabilidade não explicada pelas covariáveis do modelo. O efeito desta variável teve significância em todos os modelos.

Já o desfecho IAM, que não teve correlação de Spearman estatisticamente significativa com o número de drogas, no modelo de regressão também não manteve essa correlação.

5.5 Correlação entre ano, era e eventos adversos

Considerando-se que o acréscimo de novas drogas e classes aos esquemas terapêuticos do IAM ocorreu de forma progressiva e gradual ao longo dos anos, buscou-se avaliar a correlação entre o ano e a era de realização dos estudos incluídos e os desfechos morte, sangramento e reinfarto.

Pelo teste de Spearman, o ano de realização do estudo teve correlação estatisticamente significativa com os três desfechos avaliados: morte ($r = -0,380$, $p < 0,001$), sangramento ($r = 0,212$, $p = 0,014$) e reinfarto ($r = -0,231$, $p = 0,009$). Da mesma forma, as cinco eras nas quais os anos dos estudos foram agrupados (considerando-se peso = 1 para cada cinco anos) tiveram correlação estatisticamente significativa com as proporções desses três desfechos (respectivamente: $r = -0,325$, $p < 0,001$; $r = 0,214$, $p = 0,013$; $r = -0,236$, $p = 0,007$).

Considerando-se apenas os 21 grupos de braços puros, a correlação se manteve estatisticamente significativa para morte ($r = -0,272$, $p = 0,010$) e IAM ($r = -0,366$, $p = 0,001$), mas não para sangramento.

6 Discussão

Desde os primeiros estudos envolvendo o tratamento do IAMCSST, tem-se ponderado sobre o risco *versus* benefício da administração de drogas potencialmente relacionadas às vias de coagulação. Nos primeiros estudos em larga escala envolvendo tais drogas²²⁻²⁴, a mensuração desse benefício líquido era mais simples, uma vez que o reduzido número de classes envolvidas tornava mais claro o efeito individual nos eventos adversos maiores. Além disso, tratava-se de uma doença praticamente sem tratamento específico, o que torna muito pronunciado o benefício clínico da introdução das primeiras estratégias de antiagregação e reperfusão²²⁻²⁸.

À medida que novas drogas foram sendo agregadas aos esquemas terapêuticos, foi acrescentada a este modelo a variável de interação entre elas, de difícil mensuração clínica. Soma-se a isto a grande variabilidade de doses testadas e seu ajuste a populações específicas. Essa progressiva complexidade tornou difícil a comparação direta entre as classes, gerando grande dúvida quanto aos reais benefícios clínicos de sua aplicação populacional. Não menos complexa é a comparação desses esquemas em uma revisão sistemática^{18,29,30} abrangendo todas as eras do tratamento farmacológico do IAMCSST.

Utilizaram-se comparações indiretas como forma de se estimar o efeito das terapias agrupando braços heterogêneos dos estudos. Apesar de metodologicamente inferiores às comparações diretas, quando estas não são possíveis, pode-se obter estimativa confiável do efeito do tratamento, mesmo se considerando a perda da randomização^{19,20}. Detectou-se tendência geral ao benefício clínico da introdução de novas classes de drogas no tratamento do IAMCSST (Tabela 3), de especial magnitude em terapias-chave já estabelecidas, como AAS, heparinas, trombolíticos e angioplastia primária. Alguns resultados não esperados, como o aumento do risco de morte com os TPs em associação com KS, a redução de complicações hemorrágicas desta classe em associação com a AP ou a redução do risco de sangramento com a associação de IGP em braços submetidos à AP (Tabela 3: 16, 19 e 21), devem ser analisados com cautela à luz das limitações do método^{19,20}, da perda da randomização e da heterogeneidade de critérios utilizados.

Em relação ao desfecho morte, a correlação do número de drogas empregadas e a redução da mortalidade, atualmente em patamares em torno de 5%, e a sua correlação entre o ano e a era de realização do estudo estiveram de acordo com a tendência de dados previamente publicados sobre a adoção de tratamentos baseados em evidências³. Constatou-se tendência à maior inclinação da curva de taxas de mortalidade em relação à quantidade e à complexidade de terapias empregadas (Figuras 2 a 5), comparadas às curvas de acréscimo de sangramento, sugerindo indiretamente que o benefício agregado pelas drogas pode ainda

estar sobrepondo o aumento de risco hemorrágico com seu uso. Entretanto, as taxas significativamente mais baixas de mortalidade nos grupos submetidos à AP podem indicar benefício adicional desta modalidade, que pode ocultar possível equivalência entre redução de mortalidade e aumento de sangramento no grupo tratado com trombolíticos. Tal hipótese é reforçada por significativa perda da interação entre acréscimo de drogas e redução de mortalidade na presença de angioplastia primária no modelo de regressão multivariada.

Apesar de existirem recomendações específicas para a classificação de eventos hemorrágicos³¹, observou-se grande quantidade de critérios diferentes nos textos incluídos, sendo alguns deles desenvolvidos especificamente para um estudo (Tabela 2), e muitas vezes com acurácia prognóstica inferior a critérios já estabelecidos³². Apesar dessa variabilidade, considerável número de estudos utilizou os dois critérios mais aceitos e testados - TIMI e GUSTO^{33,34}, além do critério simples de necessidade de qualquer transfusão, apesar de não parecer haver tendência à padronização dos mesmos nos grandes estudos mais recentes³⁵⁻³⁷. Entre os dois mais utilizados, o primeiro baseia-se em dados essencialmente laboratoriais, enquanto o segundo em observações clínicas, e parece haver melhor correlação progressiva de gravidade do critério GUSTO com o prognóstico³⁸. A falta de padronização, além de tornar ainda mais difícil a comparação de estratégias terapêuticas em um cenário já tão complexo, deve levantar o questionamento crítico sobre possível adequação de critérios com o objetivo de se favorecer uma droga ou classe em estudo, principalmente em pesquisas com envolvimento da indústria farmacêutica.

Nesta revisão inferiu-se tendência temporal ao aumento das taxas de sangramento, que se associa ao incremento de complexidade das terapias, atualmente em valores médios em torno de 3-4% (Figuras 3 e 5). Apesar disto, ainda não se observou, de forma geral, a anulação do benefício sobre a mortalidade. Entretanto, conhecida a relação das complicações hemorrágicas com o prognóstico^{32,39}, deve-se estar atento a este fato, visto que, conforme discutido anteriormente, algumas associações preconizadas pelos consensos¹⁰⁻¹² foram testadas em separado¹³⁻¹⁶. E, também, parte do benefício cumulativo em relação à mortalidade pode estar relacionado ao advento da angioplastia primária, que nesta revisão se correlacionou negativamente com a mortalidade, mantendo esse efeito no modelo de regressão. Assim, conforme já discutido, nos braços em que se utilizaram os trombolíticos, com potencial efeito incremental de sangramento, pode haver tendência à superposição do benefício.

Dados previamente publicados demonstraram existir importante viés em relação ao perfil de risco de pacientes randomizados e não randomizados em grandes estudos, além de

ser conhecido o fato de que a inclusão de estudos não publicados pode melhorar a acurácia das estimativas de risco^{40,41}. A compilação de um grande volume de dados, incluindo estudos a partir de uma amostra de tamanho intermediário (500 pacientes) para a realidade da doença coronariana, pode diluir estes vieses, mas eles não devem ser esquecidos em inferências sobre a validade externa da revisão.

7 Limitações

As principais limitações que devem ser levadas em conta nas análises apresentadas neste estudo estão relacionadas à própria metodologia de revisão sistemática e metanálise³⁰, baseada em grande parte em dados secundários obtidos na literatura. Em primeiro lugar, deve ser mencionado o longo intervalo de tempo englobado pelas publicações incluídas nesta revisão (1985 a 2009), que por si só é responsável pela grande variabilidade metodológica dos estudos realizados em diferentes eras da investigação clínica. Desta forma, mudanças metodológicas relacionadas à forma de seleção e randomização de pacientes, intervalos de tempo na rede de atendimento, definições clínicas de eventos e desfechos, critérios diagnósticos clínicos, laboratoriais, eletrocardiográficos e de imagem e o rigor na aplicação da metodologia do estudo são variáveis de difícil mensuração na revisão da literatura e que podem ter influência sobre o resultado.

Conforme mencionado anteriormente, uma segunda limitação significativa está relacionada ao desfecho sangramento. Houve grande variabilidade na definição clínico-laboratorial de eventos hemorrágicos, como pode ser percebido nos 19 critérios diferentes identificados (Tabela 2). Tamanha variabilidade resulta em critérios muito distintos em relação à gravidade e à natureza dos eventos captados pelos mesmos. Foram notadas desde definições mais simples, como a necessidade de qualquer transfusão, até mais complexas, com combinações de dados clínicos e laboratoriais, que demandam mais rigor diagnóstico. Verificou-se qualitativamente acréscimo temporal de complexidade. Deve ser também levado em conta que a falta de aplicação de critérios normatizados de sangramento³¹ abre a possibilidade de adequação do critério aplicado ao resultado esperado do estudo, gerando um viés de publicação com potencial de favorecimento de braços estudados, um fenômeno já descrito na literatura⁹. Assim, pela impossibilidade de acesso aos dados primários dos estudos, o agrupamento de todos esses critérios em um desfecho único pode gerar viés na estimativa do risco.

Apesar dessas considerações, as tendências encontradas de aumento de sangramento, à medida que foram adicionadas drogas, são plausíveis e consistentes. Outra contribuição desta revisão sobre a metodologia de avaliação do sangramento em estudos aleatorizados seria a proposta de homogeneização dos critérios para definir sangramento clinicamente significativo.

Outra característica desta compilação de estudos é a ampla diversidade de combinações de classes de drogas nos tratamentos empregados, tornando difícil a comparação direta de desfechos entre grupos. Assim, as limitações das comparações indiretas devem ser consideradas^{19,20}. Além disto, nessas combinações existem grandes diferenças em relação às doses e regimes das drogas administradas, o que, mais uma vez, em decorrência da aquisição secundária de dados, torna-se necessário o agrupamento desses tratamentos e cautela na extrapolação dos resultados para os regimes terapêuticos atualmente aceitos.

Fenômeno semelhante é visto em relação à intervenção coronária percutânea, cujas técnicas, materiais e resultados sofreram grandes modificações ao longo das décadas abrangidas por esta revisão. Deve-se também mencionar que, nas análises apresentadas, a todas as classes foi atribuído peso = 1 na avaliação de quantidade de drogas, o que pode não condizer com a realidade, uma vez que são propostos diferentes potenciais de benefício e complicações para as diferentes classes. Apesar dessas considerações, foram observadas conclusões semelhantes a partir de métodos diferentes (correlação de Spearman por data e por adição de drogas sem considerar a angioplastia primária, regressão binomial incluindo a angioplastia primária, comparação indireta de grupo de braços de estudos pelo método de Mantel-Haenszel), aumentando a consistência dos achados.

Também é preciso levar em conta fatores demográficos individuais que, na literatura, estão fortemente associados aos desfechos clínicos estudados (principalmente os eventos hemorrágicos), como peso, idade, sexo e fatores de risco cardiovasculares, que não foram incluídos nos modelos de regressão e correlação aplicados no presente estudo.

8 Conclusão

Esta revisão sistemática com análise quantitativa demonstrou que, na evolução do tratamento do IAMCSST, houve redução temporal progressiva dos desfechos morte e IAM, com concomitante aumento significativo do risco de sangramento, demonstrada a partir da correlação desses eventos com o ano e a era dos estudos. Além disso, avaliando-se a

complexidade progressiva dos grupos de tratamento e o número de drogas empregadas, registrou-se correlação negativa desse número com a mortalidade e, ao mesmo tempo, correlação positiva com as taxas de sangramento, havendo uma tendência à maior inclinação das curvas de mortalidade, sugerindo que a adição de novas drogas pode trazer benefício clínico adicional, com taxas de mortalidade atualmente em torno de 5%, à custa de aumento de complicações de magnitude aparentemente menor. É notável nas correlações o benefício adicional (mas também o risco incremental) agregado pela angioplastia primária.

Em comparações indiretas de redução de risco absoluto de eventos, observou-se o efeito benéfico de associação individual de classes, sempre às custas de algum aumento das taxas de sangramento. Algumas terapias, como AAS, as heparinas, trombolíticos e AP, tiveram efeito mais pronunciado na redução do risco de eventos.

Desta forma, concluiu-se que, sob a ótica de uma revisão sistemática envolvendo os principais estudos controlados sobre o tratamento do IAMCSST, tem-se obtido benefício clínico progressivo em relação a desfechos de forte impacto com a associação de drogas, que parece sobrepor em magnitude o aumento do risco de complicações das mesmas. Entretanto, estudos e metanálises adicionais com associações individualizadas devem ser realizados para que se estime com mais clareza o benefício líquido das terapias, principalmente em associações complexas e subgrupos com maior potencial de complicação, e analisando-se os estudos que empregaram a angioplastia primária separadamente dos estudos que utilizaram trombólise. A segurança da associação de aspirina, clopidogrel, enoxaparina e trombolíticos ainda precisa ser mais bem estudada.

Tabela 1 - Grupos de esquemas terapêuticos (agrupamento de braços semelhantes) e grupos puros

Nu- mer o	Esquema	Estudos (referênci as)	Número de braços	N	Número de braços puros	N em braço s puros
1	AAS + AP + TP + HNF + IGP	42-49	13	9369	10	4997
2	AAS + AP + TP + IT	37	1	1800	1	1800
3	AAS + AP + TP + HNF + IGP + FS	50	1	298	1	298
4	AAS + TP + HNF + IGP + FS	50	1	300	1	300
5	AAS + HNF + FS	14, 15, 51-70	38	104754	33	82283
6	AAS + HNF + IGP + FS	51	1	8328	1	8328
7	AAS + AP + IGP	71	1	2885	-	-
8	AAS + AP + TP + IGP	71	1	2860	-	-
9	AAS + HBPM + FS	15, 16	2	12296	1	2040
10	AAS + AP + TP + HNF	42, 44, 45, 72, 73	5	2647	3	1922
11	AAS + TP + HBPM + FS	16	1	818	-	-
12	AAS + TP + HNF + FS	14, 16, 72	3	2992	-	-
13	AAS + HBPM + KS	74	1	253	1	253
14	AAS + KS	58, 74-79	7	29824	4	3428
15	AAS + IT + KS	80, 81	2	9119	2	9119
16	AAS + HNF + KS	13, 33, 58, 60, 64, 65, 67, 81-84	15	75382	13	46292
17	AAS + AP + HNF	55, 85	3	826	2	584
18	AAS + FS	58, 68, 78, 79, 86	7	38298	2	1471
19	AAS + HNF + FS + KS	33, 67	2	10471	2	10471
20	AAS + AP + HNF + IGP	85	1	241	1	241
21	AAS + IT + FS	62	1	1511	-	-
22	TP + KS	77	1	450	1	450
23	HNF + FS	87, 88	2	3136	2	3136
24	HNF	87-89	3	4200	3	4200
25	AAS + HNF	66, 69, 83, 84	4	4387	3	1512
26	AAS	75, 76	2	10854	1	2259
27	AAS + AP + HNF + FS	90	1	195	-	-
28	AAS + TP + HBPM + IGP + FS	91	1	522	-	-
29	AAS + AP + TP + HBPM + IGP + FS	91	1	537	-	-

30	AAS + TP + HNF + KS	13	1	22961	-	-
31	AAS + TP + KS	92, 93	2	13846	-	-
32	AAS + TP + HBPM + KS	92, 93	2	13816	-	-
33	AAS + AP + TP + HNF + FS	47	1	829	-	-
34	KS	94, 95	2	6211	-	-
35	HNF + KS	89, 94	2	1488	-	-

AAS: ácido acetilsalicílico, AP: angioplastia primária, TP: tienopiridínicos, HNF: heparina não fracionada; HBPM: heparina de baixo peso molecular; IGP: inibidores de glicoproteína IIb/IIIa, IT: inibidores diretos da trombina; FS: trombolíticos fibrino-específicos; KS: trombolíticos tipo quinase (estreptoquinase e uroquinase).

Tabela 2 - Critérios de sangramento encontrados nos estudos e número de braços que consideraram cada um deles.

Número	Critério	Número (%) de braços
1	Critério TIMI ³⁴	28 (21,1%)
2	Critério GUSTO ³³	24 (18,0%)
3	Sangramento retroperitoneal, intraocular, transfusão ou queda de 50 g/L de Hb	2 (1,5%)
4	Sangramento fatal ou requerendo transfusão	2 (1,5%)
5	Critério GUSTO ³³ , excluindo-se AVC hemorrágico	11 (8,3%)
6	Sangramento fatal, transfusão de 2 U, queda de 3 g/dL de Hb, retroperitoneal, intracraniano, ocular ou requerendo intervenção	2 (1,5%)
7	Necessidade de qualquer transfusão	25 (18,8%)
8	AVC hemorrágico ou transfusão de 2 U	2 (1,5%)
9	Sangramento fatal ou ameaçador à vida, requerendo intervenção, internação prolongada, com disfunção significativa	4 (3,0%)
10	Transfusão de ao menos 2U, sangramento fatal ou intracraniano	2 (1,5%)
11	Queda de Hb de pelo menos 2 mmol/L, transfusão de 2 U, necessidade de intervenção ou sangramento intracraniano	2 (1,5%)
12	Transfusão ou sangramentos excluindo sangramento em sítio de punção, subcutâneo, hematúria ou qualquer queda de Hb descrita como não séria	2 (1,5%)
13	Sangramento grave de trato gastrointestinal, levando a choque ou transfusão, sangramentos críticos, AVC hemorrágico	2 (1,5%)
14	Transfusão e sangramentos não menores (exceto: sangramento em sítio de punção, raia de sangue em fezes e vômitos, epistaxe, etc.)	3 (2,3%)

15	Transfusão de pelo menos 2 U	8 (6,0%)
16	Hematêmese, melena, hematúria, hemoptise grave	2 (1,5%)
17	AVC hemorrágico, hematêmese, hematúria grave, sangramento prolongado, grande hematoma de punção	2 (1,5%)
18	Critério: sgt gastrointestinal, retroperitoneal, AVC hemorrágico	4 (3,0%)
19	AVC hemorrágico	6 (4,5%)

Hb: hemoglobina, U: unidade internacional de hemáceas – 300 mL; AVC: acidente vascular cerebral.

Tabela 3.1 - Comparações indiretas entre grupos de braços com terapias semelhantes, pelo método de Mantel-Haenszel.

Study name	Statistics for each study						Events / Total		MH risk difference and 95% CI				
	MH risk difference	Standard error	Variance	Lower limit	Upper limit	Z-Value	p-Value	A SA+NFH	A SA				
DEATH	-0,034	0,005	0,000	-0,044	-0,023	-6,244	0,000	401 / 4387	1357 / 10854				
BLEEDING	0,011	0,002	0,000	0,008	0,014	6,307	0,000	55 / 4387	18 / 10854				
AMI	0,009	0,003	0,000	0,003	0,015	2,937	0,003	141 / 4387	251 / 10854				
	-0,005	0,002	0,000	-0,009	-0,000	-2,160	0,031						
DEATH	-0,032	0,002	0,000	-0,035	-0,029	-18,533	0,000	7181 / 104754	3848 / 38298				
BLEEDING	0,011	0,001	0,000	0,010	0,013	17,046	0,000	2212 / 104754	372 / 38298				
AMI	0,012	0,001	0,000	0,010	0,015	11,784	0,000	4363 / 104754	1118 / 38298				
	-0,003	0,001	0,000	-0,004	-0,001	-3,789	0,000						
DEATH	-0,028	0,003	0,000	-0,034	-0,021	-8,846	0,000	1722 / 22961	1419 / 13846				
BLEEDING	-0,002	0,001	0,000	-0,004	-0,000	-2,360	0,018	133 / 22961	110 / 13846				
AMI	-0,016	0,002	0,000	-0,019	-0,013	-10,032	0,000	276 / 22961	384 / 13846				
	-0,015	0,001	0,000	-0,017	-0,013	-12,613	0,000						
DEATH	-0,013	0,004	0,000	-0,021	-0,005	-3,205	0,001	258 / 9369	116 / 2860				
BLEEDING	0,025	0,002	0,000	0,020	0,029	10,559	0,000	295 / 9369	19 / 2860				
AMI	0,004	0,004	0,000	-0,003	0,011	1,123	0,261	324 / 9369	87 / 2860				
	0,005	0,002	0,000	0,001	0,009	2,676	0,007						
DEATH	-0,002	0,002	0,000	-0,007	0,003	-0,896	0,392	818 / 12296	7181 / 104754				
BLEEDING	0,001	0,001	0,000	-0,001	0,004	0,981	0,327	277 / 12296	2212 / 104754				
AMI	-0,012	0,002	0,000	-0,015	-0,009	-7,379	0,000	363 / 12296	4363 / 104754				
	-0,004	0,001	0,000	-0,006	-0,002	-4,048	0,000						
DEATH	0,027	0,010	0,000	0,008	0,047	2,746	0,006	61 / 818	142 / 2992				
BLEEDING	0,020	0,007	0,000	0,006	0,035	2,806	0,005	33 / 818	58 / 2992				
AMI	-0,010	0,007	0,000	-0,025	0,005	-1,354	0,176	29 / 818	135 / 2992				
	0,013	0,005	0,000	0,003	0,022	2,617	0,009						
DEATH	-0,014	0,003	0,000	-0,020	-0,008	-4,779	0,000	1722 / 22961	1233 / 13816				
BLEEDING	-0,004	0,001	0,000	-0,006	-0,002	-3,776	0,000	133 / 22961	130 / 13816				
AMI	-0,010	0,001	0,000	-0,013	-0,007	-7,051	0,000	276 / 22961	307 / 13816				
	-0,009	0,001	0,000	-0,012	-0,007	-8,134	0,000						
DEATH	-0,026	0,004	0,000	-0,033	-0,019	-7,175	0,000	2954 / 29824	1357 / 10854				
BLEEDING	0,006	0,001	0,000	0,005	0,007	9,446	0,000	230 / 29824	18 / 10854				
AMI	0,010	0,002	0,000	0,006	0,013	5,503	0,000	982 / 29824	251 / 10854				
	-0,003	0,001	0,000	-0,006	-0,001	-2,483	0,013						
DEATH	-0,029	0,004	0,000	-0,038	-0,020	-6,571	0,000	4689 / 75382	401 / 4387				
BLEEDING	-0,004	0,002	0,000	-0,007	-0,000	-2,174	0,030	665 / 75382	55 / 4387				
AMI	-0,002	0,003	0,000	-0,007	0,004	-0,641	0,521	2284 / 75382	141 / 4387				
	-0,012	0,002	0,000	-0,015	-0,008	-6,314	0,000						
DEATH	-0,025	0,004	0,000	-0,031	-0,018	-6,990	0,000	3848 / 38298	1357 / 10854				
BLEEDING	0,008	0,001	0,000	0,007	0,009	12,849	0,000	372 / 38298	18 / 10854				
AMI	0,006	0,002	0,000	0,003	0,009	3,586	0,000	1118 / 38298	251 / 10854				
	-0,003	0,001	0,000	-0,006	-0,001	-2,639	0,008						
DEATH	-0,023	0,004	0,000	-0,031	-0,014	-5,164	0,000	7181 / 104754	401 / 4387				
BLEEDING	0,009	0,002	0,000	0,005	0,012	4,929	0,000	2212 / 104754	55 / 4387				
AMI	0,010	0,003	0,000	0,004	0,015	3,513	0,000	4363 / 104754	141 / 4387				
	-0,002	0,002	0,000	-0,005	0,002	-0,851	0,395						
DEATH	0,006	0,001	0,000	0,004	0,009	5,391	0,000	7181 / 104754	4689 / 75382				
BLEEDING	0,012	0,001	0,000	0,011	0,013	21,969	0,000	2212 / 104754	665 / 75382				
AMI	0,011	0,001	0,000	0,010	0,013	12,920	0,000	4363 / 104754	2234 / 75382				
	0,010	0,001	0,000	0,009	0,011	19,085	0,000						
DEATH	0,027	0,004	0,000	0,019	0,036	6,442	0,000	1722 / 22961	142 / 2992				
BLEEDING	-0,014	0,003	0,000	-0,019	-0,009	-5,318	0,000	133 / 22961	58 / 2992				
AMI	-0,033	0,004	0,000	-0,041	-0,026	-8,573	0,000	276 / 22961	135 / 2992				
	-0,006	0,002	0,000	-0,011	-0,002	-3,073	0,002						
DEATH	0,014	0,010	0,000	-0,004	0,033	1,498	0,134	1233 / 13816	61 / 818				
BLEEDING	-0,031	0,007	0,000	-0,044	-0,017	-4,429	0,000	130 / 13816	33 / 818				
AMI	-0,013	0,007	0,000	-0,026	0,000	-1,958	0,050	307 / 13816	29 / 818				
	-0,010	0,004	0,000	-0,018	-0,001	-2,163	0,031						

Tabela 3-2 - Comparações indiretas entre grupos de braços com terapias semelhantes, pelo método de Mantel-Haenszel.

Study name	Statistics for each study						Events / Total		MH risk difference and 95% CI					
	MH risk difference	Standard error	Variance	Lower limit	Upper limit	Z-Value	p-Value	14	18					
DEATH	-0.001	0.002	0.000	-0.006	0.003	-0.617	0.537	2954 / 29824	3848 / 38298					
BLEEDING	-0.002	0.001	0.000	-0.003	-0.001	-2.801	0.005	230 / 29824	372 / 38298					
AMI	0.004	0.001	0.000	0.001	0.006	2.785	0.005	982 / 29824	1118 / 38298					
	0.000	0.001	0.000	-0.002	0.002	0.116	0.908							
DEATH	0.013	0.002	0.000	0.009	0.017	6.567	0.000	1722 / 22961	4689 / 75382					
BLEEDING	-0.003	0.001	0.000	-0.004	-0.002	-4.979	0.000	133 / 22961	665 / 75382					
AMI	-0.018	0.001	0.000	-0.020	-0.016	-19.229	0.000	276 / 22961	2284 / 75382					
	-0.003	0.001	0.000	-0.004	-0.001	-3.788	0.000							
DEATH	-0.021	0.004	0.000	-0.029	-0.013	-5.291	0.000	142 / 2992	7181 / 104754					
BLEEDING	-0.002	0.003	0.000	-0.007	0.003	-0.624	0.532	58 / 2992	2212 / 104754					
AMI	0.003	0.004	0.000	-0.004	0.011	0.899	0.369	135 / 2992	4363 / 104754					
	-0.006	0.002	0.000	-0.010	-0.002	-3.142	0.002							
DEATH	-0.001	0.005	0.000	-0.012	0.009	-0.271	0.788	113 / 2885	116 / 2860					
BLEEDING	-0.000	0.002	0.000	-0.004	0.004	-0.000	1.000	19 / 2885	19 / 2860					
AMI	-0.007	0.004	0.000	-0.015	0.002	-1.516	0.130	69 / 2885	87 / 2860					
	-0.003	0.002	0.000	-0.007	0.002	-1.121	0.262							
DEATH	-0.000	0.007	0.000	-0.014	0.013	-0.056	0.955	25 / 826	83 / 2647					
BLEEDING	0.062	0.010	0.000	0.043	0.082	6.181	0.000	70 / 826	59 / 2647					
AMI	0.002	0.005	0.000	-0.008	0.013	0.414	0.679	16 / 826	45 / 2647					
	0.021	0.004	0.000	0.013	0.030	4.811	0.000							
DEATH	-0.039	0.006	0.000	-0.052	-0.027	-6.222	0.000	92 / 1511	3848 / 38298					
BLEEDING	0.036	0.005	0.000	0.026	0.047	6.707	0.000	70 / 1511	372 / 38298					
AMI	0.007	0.005	0.000	-0.003	0.016	1.388	0.162	54 / 1511	1118 / 38298					
	0.001	0.003	0.000	-0.005	0.008	0.375	0.708							
DEATH	0.004	0.004	0.000	-0.004	0.011	0.987	0.339	83 / 2647	258 / 9369					
BLEEDING	-0.009	0.003	0.000	-0.016	-0.003	-2.714	0.007	59 / 2647	295 / 9369					
AMI	-0.018	0.003	0.000	-0.024	-0.012	-5.686	0.000	45 / 2647	324 / 9369					
	-0.008	0.002	0.000	-0.012	-0.004	-3.907	0.000							
DEATH	0.016	0.005	0.000	0.006	0.026	3.172	0.002	142 / 2992	83 / 2647					
BLEEDING	-0.003	0.004	0.000	-0.010	0.005	-0.722	0.470	58 / 2992	59 / 2647					
AMI	0.028	0.005	0.000	0.019	0.037	6.216	0.000	135 / 2992	45 / 2647					
	0.014	0.003	0.000	0.009	0.019	5.321	0.000							
DEATH	-0.044	0.004	0.000	-0.051	-0.036	-11.525	0.000	83 / 2647	1722 / 22961					
BLEEDING	0.016	0.003	0.000	0.011	0.022	5.657	0.000	59 / 2647	133 / 22961					
AMI	0.005	0.003	0.000	-0.000	0.010	1.865	0.062	45 / 2647	276 / 22961					
	-0.007	0.002	0.000	-0.011	-0.004	-4.124	0.000							
DEATH	0.040	0.007	0.000	0.026	0.054	5.695	0.000	92 / 1511	38 / 1800					
BLEEDING	-0.003	0.007	0.000	-0.018	0.012	-0.405	0.688	70 / 1511	88 / 1800					
AMI	0.018	0.006	0.000	0.007	0.029	3.144	0.002	54 / 1511	32 / 1800					
	0.018	0.004	0.000	0.011	0.026	4.698	0.000							
DEATH	0.019	0.012	0.000	-0.005	0.044	1.574	0.116	14 / 300	258 / 9369					
BLEEDING	-0.008	0.009	0.000	-0.026	0.009	-0.958	0.338	7 / 300	295 / 9369					
AMI	-0.015	0.008	0.000	-0.031	0.002	-1.757	0.079	6 / 300	324 / 9369					
	-0.001	0.006	0.000	-0.013	0.010	-0.210	0.834							
DEATH	-0.007	0.004	0.000	-0.016	0.001	-1.750	0.080	2954 / 29824	662 / 6211					
BLEEDING	0.004	0.001	0.000	0.003	0.006	4.902	0.000	230 / 29824	21 / 6211					
AMI	-0.010	0.003	0.000	-0.015	-0.004	-3.472	0.001	982 / 29824	264 / 6211					
	-0.004	0.002	0.000	-0.008	-0.001	-2.459	0.014							
DEATH	0.007	0.004	0.000	-0.001	0.014	1.743	0.081	258 / 9369	38 / 1800					
BLEEDING	-0.018	0.006	0.000	-0.028	-0.007	-3.248	0.001	295 / 9369	88 / 1800					
AMI	0.017	0.004	0.000	0.009	0.024	4.533	0.000	324 / 9369	32 / 1800					
	0.002	0.003	0.000	-0.003	0.007	0.748	0.455							

MH risk difference: diferença de risco absoluto; DEATH: morte; BLEEDING: sangramento; AMI: infarto agudo do miocárdio; Upper limit: limite superior; Lower limit: limite inferior.

Tabela 4 - Regressão multivariada com resposta binomial para os desfechos morte, infarto agudo do miocárdio (IAM) e sangramento maior, com número de drogas (N drogas) e angioplastia primária (AP) como variáveis explicativas

Desfecho	Morte			Sangramento maior			IAM			
	Parâmetro	Coeficiente	Erro-padrão	P	Estimativa	Erro-padrão	P	Estimativa	Erro-padrão	P
N drogas	-0,233	0,054	<0,001*	0,405	0,154	<0,012*	-0,039	0,064	0,550	
AP	-1,605	0,409038	<0,001*	2,251	1,049	0,039*	-0,629	0,478	0,197	
Interação	0,294 ^a	0,120	0,019*	-0,355 ^a	0,308	0,258	-0,162 ^a	0,142	0,262	
Variável latente	0,079	0,022	0,001*	0,670	0,176	<0,001*	0,111	0,033	0,002*	
	<i>Odds</i>	<i>IC95%</i>		<i>Odds</i>	<i>IC95%</i>		<i>Odds</i>	<i>IC95%</i>		
Primária -	0,791	0,704-0,879		1,499	1,030-1,968		0,961	0,836-1,088		
Primária +	1,062	0,831-1,293		1,051	0,480 - 1,622		1,131	0,840-1,422		

Variável latente inserida no modelo para minimização do efeito da variabilidade entre estudos. Interações testadas nos modelos: a) drogas: AP; (b) AP: sangramento e c) AP: morte, sem significância estatística). IC95%: intervalo de confiança 95%.

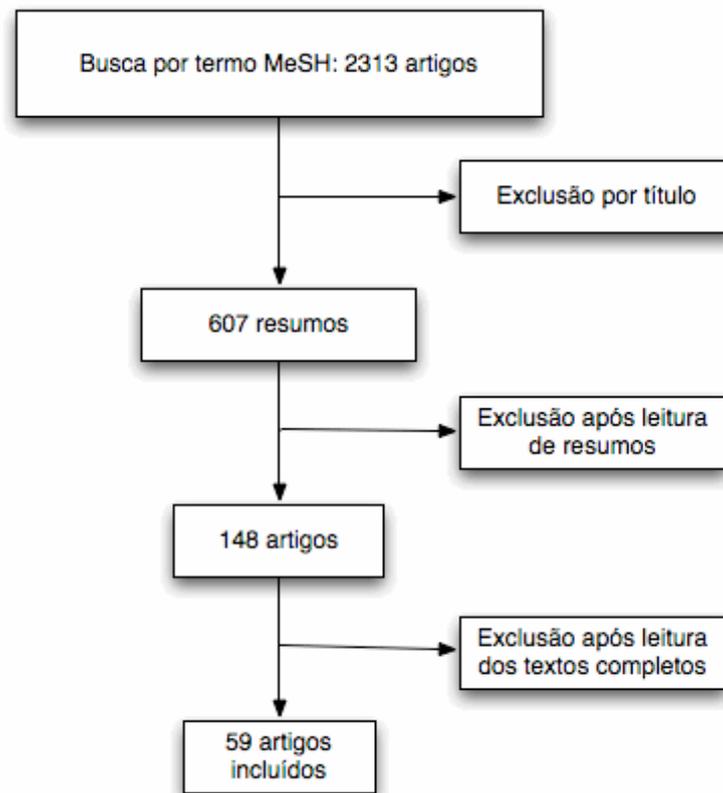


Figura 1 - Fluxograma de seleção dos artigos a partir da busca em base de dados PubMed.

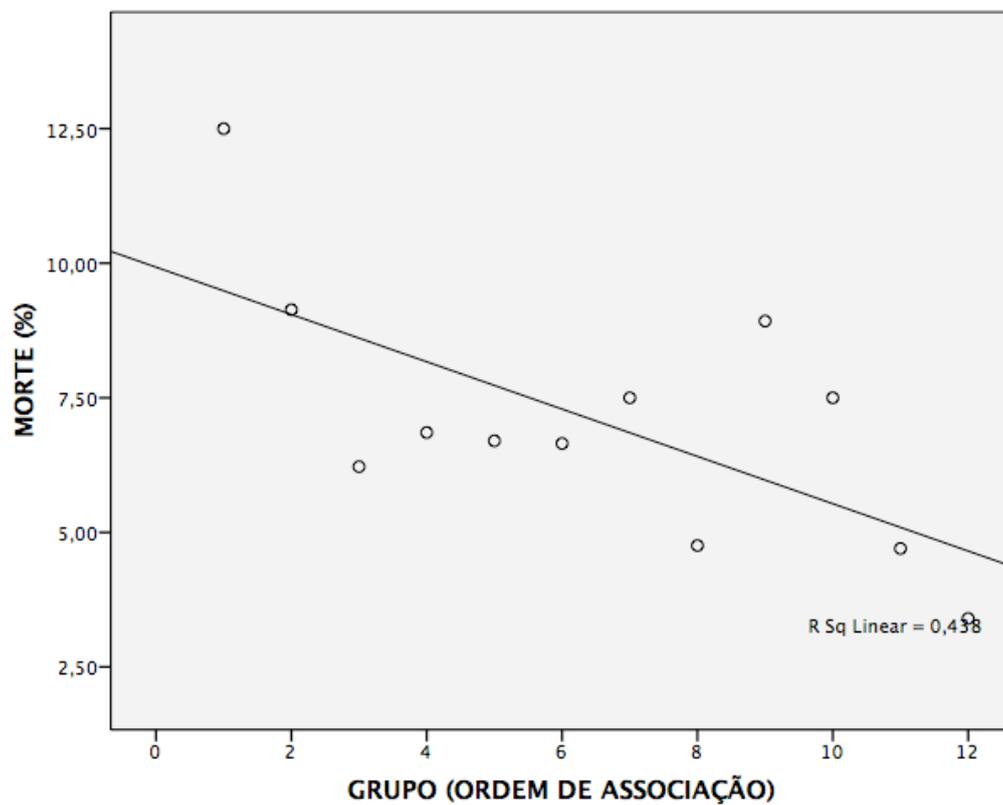


Figura 2 – Correlação entre grupo (classificação por complexidade) e mortalidade ($r = -0,564$, $p = 0,056$).

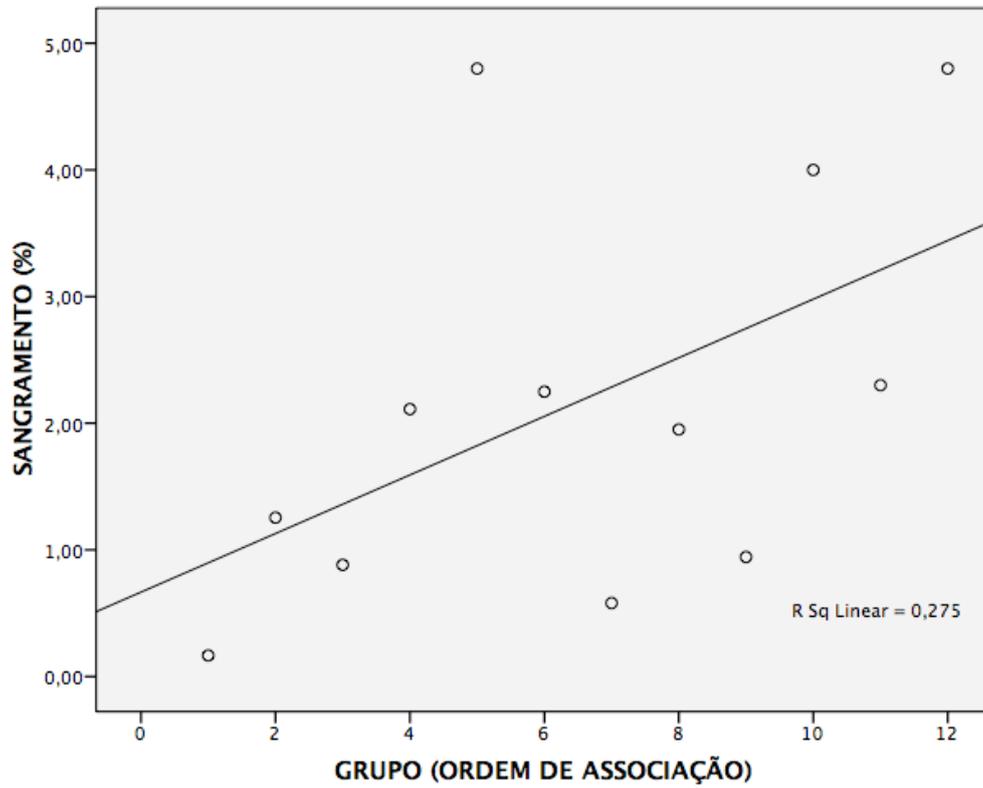


Figura 3 - Correlação entre grupo (classificação por complexidade) e sangramento ($r = 0,571$, $p = 0,053$).

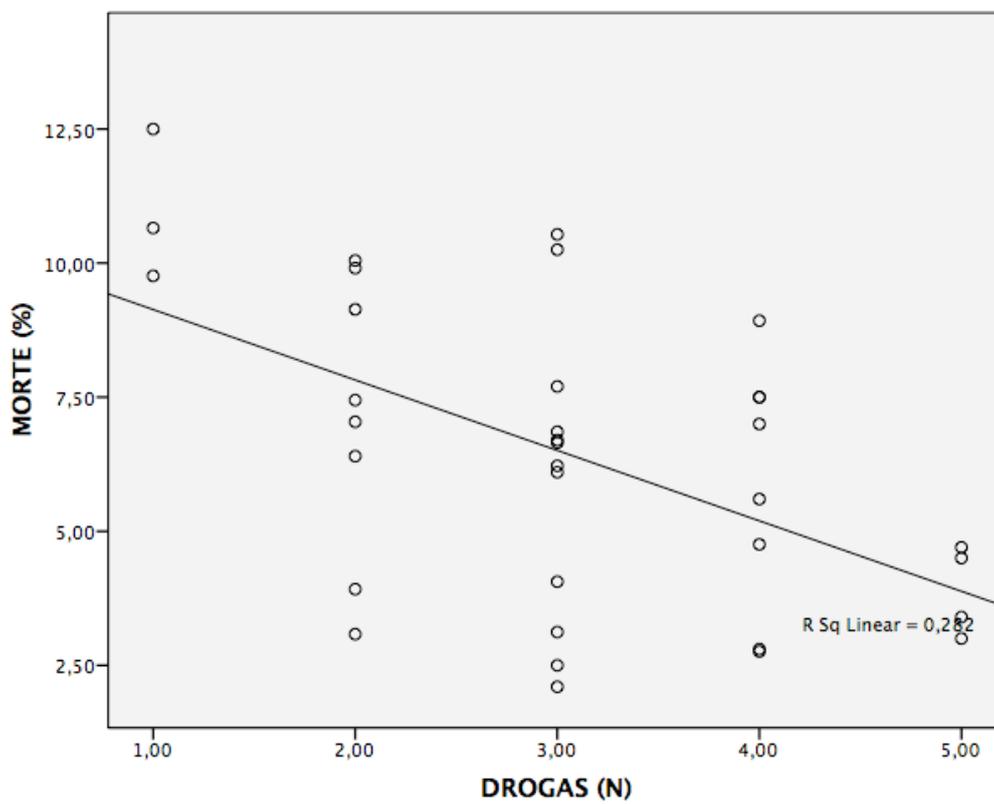


Figura 4 - Correlação entre número de drogas utilizadas e mortalidade ($r = -0,466$, $p = 0,005$).

7. Phibbs B, Marcus F, Marriott HJ, Moss A, Spodick DH. Q-wave versus non-q wave myocardial infarction: A meaningless distinction. *J Am Coll Cardiol.* 1999; 33:576-582.
8. Zippes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E. Hemostasis, thrombosis, fibrinolysis and cardiovascular disease. Braunwald: Heart disease. Elsevier / Saunders; 2005.
9. Pitrou I, Boutron I, Ahmad N, Ravaud P. Reporting of safety results in published reports of randomized controlled trials. *Arch Intern Med.* 2009; 169:1756-1761.
10. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Hand M, *et al.* ACC/AHA guidelines for the management of patients with st-elevation myocardial infarction: A report of the american college of cardiology/american heart association task force on practice guidelines (committee to revise the 1999 guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction). *Circulation.* 2004; 110:e82-292.
11. Antman EM, Hand M, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Halasyamani LK, *et al.* 2007 focused update of the acc/aha 2004 guidelines for the management of patients with st-elevation myocardial infarction: A report of the american college of cardiology/american heart association task force on practice guidelines: Developed in collaboration with the canadian cardiovascular society endorsed by the american academy of family physicians: 2007 writing group to review new evidence and update the acc/aha 2004 guidelines for the management of patients with st-elevation myocardial infarction, writing on behalf of the 2004 writing committee. *Circulation.* 2008; 117:296-329.
12. Van de Werf F, Bax J, Betriu A, Blomstrom-Lundqvist C, Crea F, Falk V, *et al.* Guidelines ESCCfP. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent st-segment elevation: The task force on the management of st-segment elevation acute myocardial infarction of the european society of cardiology. *European Heart Journal.* 2008; 29:2909-2945.
13. Chen ZM, Pan HC, Chen YP, Peto R, Collins R, Jiang LX, *et al.* Early intravenous then oral metoprolol in 45,852 patients with acute myocardial infarction: Randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2005; 366:1622-1632.
14. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, Lopez-Sendon JL, Montalescot G, Theroux P, *et al.* Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with st-segment elevation. *N Engl J Med.* 2005;352:1179-1189.
15. Antman EM, Morrow DA, McCabe CH, Murphy SA, Ruda M, Sadowski Z, *et al.* Enoxaparin versus unfractionated heparin with fibrinolysis for st-elevation myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2006; 354:1477-1488.
16. Efficacy and safety of tenecteplase in combination with enoxaparin, abciximab, or unfractionated heparin: The assent-3 randomised trial in acute myocardial infarction. *Lancet.* 2001; 358:605-613.

17. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Group P. Reprint--preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The prisma statement. *Physical Therapy*. 2009; 89:873-880.
18. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gotzsche PC, Ioannidis JP, *et al*. The prisma statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: Explanation and elaboration. *Annals of Internal Medicine*. 2009; 151:W65-94.
19. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Clinical Epidemiology*. 1997; 50:683-691.
20. Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R, *et al*. International Stroke Trial Collaborative G. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technology Assessment (Winchester, England)*. 2005;b9:1-134.
21. Phillips CO, Kashani A, Ko DK, Francis G, Krumholz HM. Adverse effects of combination angiotensin ii receptor blockers plus angiotensin-converting enzyme inhibitors for left ventricular dysfunction: A quantitative review of data from randomized clinical trials. *Archives of Internal Medicine*. 2007;b167:1930-1936.
22. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: Isis-2. Isis-2 (Second International Study of Infarct Survival) collaborative group. *Lancet*. 1988; 2:349-360.
23. Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. Gruppo italiano per lo studio della streptochinasi nell'infarto miocardico (GISSI). *Lancet*. 1986; 1:397-402.
24. Simoons ML, Serruys PW, vd Brand M, Bar F, de Zwaan C, Res J, *et al*. Improved survival after early thrombolysis in acute myocardial infarction. A randomised trial by the interuniversity cardiology institute in the netherlands. *Lancet*. 1985; 2:578-582.
25. Yusuf S, Wittes J, Friedman L. Overview of results of randomized clinical trials in heart disease. Ii. Unstable angina, heart failure, primary prevention with aspirin, and risk factor modification 1. *JAMA*. 1988; 260:2259-2263.
26. Theroux P, Ouimet H, McCans J, Latour JG, Joly P, Levy G, *et al*. Aspirin, heparin, or both to treat acute unstable angina. *N Engl J Med*. 1988; 319:1105-1111.
27. Cairns JA, Gent M, Singer J, Finnie KJ, Froggatt GM, Holder DA, *et al*. Aspirin, sulfipyrazone, or both in unstable angina. Results of a canadian multicenter trial. *N Engl J Med* 1985; 313:1369-1375.
28. Lewis Jr. HD, Davis JW, Archibald DG, Steinke WE, Smitherman TC, Doherty JE, *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* 1983; 309:396-403.

29. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Group P. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The prisma statement. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2009; 62:1006-1012.
30. Sousa MR, Ribeiro AL. Systematic review and meta-analysis of diagnostic and prognostic studies: A tutorial. *Arq Bras Cardiol*. 2009; 92:229-238, 235-245.
31. Cannon CP, Battler A, Brindis RG, Cox JL, Ellis SG, Every NR, *et al*. American college of cardiology key data elements and definitions for measuring the clinical management and outcomes of patients with acute coronary syndromes. A report of the american college of cardiology task force on clinical data standards (acute coronary syndromes writing committee). *Journal of the American College of Cardiology*. 2001; 38:2114-2130.
32. Valente SLC, Chiostrri M, Osmanagaj L, Giglioli C, Gensini GF. Stemi patients - the more you bleed, the more you die: A comparison between classifications. *Clin Cardiol*. 2011; 34:90-96.
33. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. The gusto investigators. *New England Journal of Medicine*. 1993; 329:673-682.
34. Chesebro JH, Knatterud G, Roberts R, Borer J, Cohen LS, Dalen J, *et al*. Thrombolysis in myocardial infarction (timi) trial, phase i: A comparison between intravenous tissue plasminogen activator and intravenous streptokinase. Clinical findings through hospital discharge. *Circulation*. 1987; 76:142-154.
35. Stone GW, Bertrand M, Colombo A, Dangas G, Farkouh ME, Feit F, *et al*. Acute catheterization and urgent intervention triage strategy (acuity) trial: Study design and rationale. *American Heart Journal*. 2004;b148:764-775.
36. Bhatt DL, Lincoff AM, Gibson CM, Stone GW, McNulty S, Montalescot G, *et al*. Intravenous platelet blockade with cangrelor during pci. *New England Journal of Medicine*. 2009;b361:2330-2341.
37. Mehran R, Brodie B, Cox DA, Grines CL, Rutherford B, Bhatt DL, Dangas G, Feit F, Ohman EM, Parise H, Fahy M, Lansky AJ, Stone GW. The harmonizing outcomes with revascularization and stents in acute myocardial infarction (horizons-ami) trial: Study design and rationale. *American Heart Journal*. 2008;156:44-56
38. Rao SV, O'Grady K, Pieper KS, Granger CB, Newby LK, Mahaffey KW, *et al*. A comparison of the clinical impact of bleeding measured by two different classifications among patients with acute coronary syndromes. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006; 47:809-816.
39. Amlani S NT, Afzal R, Pal-Sayal R, Eikelboom JW, Natarajan MK. Mortality and morbidity following a major bleed in a registry population with acute st elevation myocardial infarction. *J Thromb Thrombolysis*. 2010; 30:434-440.

40. Golder S, Loke YK, Bland M. Unpublished data can be of value in systematic reviews of adverse effects: Methodological overview. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2010; 63:1071-1081.
41. Steg PG, Lopez-Sendon J, Lopez de Sa E, Goodman SG, Gore JM, Anderson Jr. FA, *et al.* Investigators G. External validity of clinical trials in acute myocardial infarction. *Archives of Internal Medicine*. 2007;167:68-73.
42. Van't Hof AW, Ten Berg J, Heestermans T, Dill T, Funck RC, van Werkum W. *et al.* Ongoing Tirofiban in myocardial infarction evaluation 2 study g. Prehospital initiation of tirofiban in patients with st-elevation myocardial infarction undergoing primary angioplasty (on-time 2): A multicentre, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2008; 372:537-546.
43. Montalescot G, Wiviott SD, Braunwald E, Murphy SA, Gibson CM, McCabe CH, *et al.* Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for st-elevation myocardial infarction (triton-timi 38): Double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2009; 373:723-731.
44. Mehilli J, Kastrati A, Schulz S, Frungel S, Nekolla SG, Moshage W, *et al.* Bavarian reperfusion alternatives evaluation-3 study I. Abciximab in patients with acute st-segment-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention after clopidogrel loading: A randomized double-blind trial. *Circulation*. 2009; 119:1933-1940.
45. Tcheng JE, Kandzari DE, Grines CL, Cox DA, Effron MB, Garcia E, *et al.* Benefits and risks of abciximab use in primary angioplasty for acute myocardial infarction: The controlled abciximab and device investigation to lower late angioplasty complications (cadillac) trial. *Circulation*. 2003; 108:1316-1323.
46. Valgimigli M, Campo G, Percoco G, Bolognese L, Vassanelli C, Colangelo S, *et al.* Multicentre Evaluation of single high-dose bolus tirofiban vs abciximab with sirolimus-eluting stent or bare metal stent in acute myocardial infarction study I. Comparison of angioplasty with infusion of tirofiban or abciximab and with implantation of sirolimus-eluting or uncoated stents for acute myocardial infarction: The multistrategy randomized trial. *JAMA*. 2008; 299:1788-1799.
47. Assessment of the S, efficacy of a new treatment strategy with percutaneous coronary intervention i. Primary *versus* tenecteplase-facilitated percutaneous coronary intervention in patients with st-segment elevation acute myocardial infarction (assent-4 pci): Randomised trial. *Lancet*. 2006; 367:569-578.
48. van't Hof AW, Ernst N, de Boer MJ, de Winter R, Boersma E, Bunt T, *et al.* Facilitation of primary coronary angioplasty by early start of a glycoprotein 2b/3a inhibitor: Results of the ongoing tirofiban in myocardial infarction evaluation (on-time) trial. *European Heart Journal*. 2004; 25:837-846.
49. Stone GW, Witzenbichler B, Guagliumi G, Peruga JZ, Brodie BR, Dudek D, *et al.* Bivalirudin during primary pci in acute myocardial infarction. *New England Journal of Medicine*. 2008; 358:2218-2230.

50. Di Mario C, Dudek D, Piscione F, Mielecki W, Savonitto S, Murena E, *et al.* Immediate angioplasty versus standard therapy with rescue angioplasty after thrombolysis in the combined abciximab reteplase stent study in acute myocardial infarction (caress-in-ami): An open, prospective, randomised, multicentre trial. *Lancet.* 2008; 371:559-568.
51. Topol EJ, Investigators GV. Reperfusion therapy for acute myocardial infarction with fibrinolytic therapy or combination reduced fibrinolytic therapy and platelet glycoprotein iib/iiia inhibition: The gusto v randomised trial. *Lancet.* 2001; 357:1905-1914.
52. Assessment of the S, efficacy of a new thrombolytic regimen I. Efficacy and safety of tenecteplase in combination with enoxaparin, abciximab, or unfractionated heparin: The assent-3 randomised trial in acute myocardial infarction. *Lancet.* 2001; 358:605-613.
53. Van De Werf F, Adgey J, Ardissino D, Armstrong PW, Aylward P, Barbash G, *et al.* Assessment of the S, efficacy of a new thrombolytic I, single-bolus tenecteplase compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction: The assent-2 double-blind randomised trial. *Lancet.* 1999; 354:716-722.
54. In T-III. Intravenous npa for the treatment of infarcting myocardium early; intime-ii, a double-blind comparison of single-bolus lanoteplase vs accelerated alteplase for the treatment of patients with acute myocardial infarction. *European Heart Journal.* 2000; 21:2005-2013.
55. Liem A, Zijlstra F, Ottervanger JP, Hoorntje JC, Suryapranata H, de Boer MJ, *et al.* High dose heparin as pretreatment for primary angioplasty in acute myocardial infarction: The heparin in early patency (heap) randomized trial. *Journal of the American College of Cardiology.* 2000; 35:600-604.
56. Van de Werf F, Cannon CP, Luyten A, Houbracken K, McCabe CH, Berioli S, *et al.* Safety assessment of single-bolus administration of tnk tissue-plasminogen activator in acute myocardial infarction: The assent-1 trial. The assent-1 investigators. *American Heart Journal.* 1999;n137:786-791.
57. Cannon CP, Gibson CM, McCabe CH, Adgey AA, Schweiger MJ, Sequeira RF, *et al.* Tnk-tissue plasminogen activator compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction: Results of the timi 10b trial. Thrombolysis in myocardial infarction (timi) 10b investigators. *Circulation.* 1998; 98:2805-2814.
58. Metz BK, White HD, Granger CB, Simes RJ, Armstrong PW, Hirsh J, *et al.* Randomized comparison of direct thrombin inhibition versus heparin in conjunction with fibrinolytic therapy for acute myocardial infarction: Results from the gusto-iib trial. Global use of strategies to open occluded coronary arteries in acute coronary syndromes (gusto-iib) investigators. *Journal of the American College of Cardiology.* 1998; 31:1493-1498.

59. A comparison of reteplase with alteplase for acute myocardial infarction. The global use of strategies to open occluded coronary arteries (gusto iii) investigators. *New England Journal of Medicine*. 1997; 337:1118-1123.
60. Tebbe U, Michels R, Adgey J, Boland J, Caspi A, Charbonnier B, *et al*. Randomized, double-blind study comparing saruplase with streptokinase therapy in acute myocardial infarction: The compass equivalence trial. Comparison trial of saruplase and streptokinase (comass) investigators. *Journal of the American College of Cardiology*. 1998; 31:487-493.
61. A comparison of continuous infusion of alteplase with double-bolus administration for acute myocardial infarction. The continuous infusion versus double-bolus administration of alteplase (cobalt) investigators. *New England Journal of Medicine*. 1997; 337:1124-1130.
62. Antman EM. Hirudin in acute myocardial infarction. Thrombolysis and thrombin inhibition in myocardial infarction (timi) 9b trial. *Circulation*. 1996; 94:911-921.
63. Smalling RW, Bode C, Kalbfleisch J, Sen S, Limbourg P, Forycki F, *et al*. More rapid, complete, and stable coronary thrombolysis with bolus administration of reteplase compared with alteplase infusion in acute myocardial infarction. Rapid investigators. *Circulation*. 1995; 91:2725-2732.
64. Randomised, double-blind comparison of reteplase double-bolus administration with streptokinase in acute myocardial infarction (inject): Trial to investigate equivalence. International joint efficacy comparison of thrombolytics. *Lancet*. 1995; 346:329-336.
65. Gissi-2: A factorial randomised trial of alteplase versus streptokinase and heparin versus no heparin among 12,490 patients with acute myocardial infarction. Gruppo italiano per lo studio della sopravvivenza nell'infarto miocardico. *Lancet*. 1990; 336:65-71.
66. van de Werf F, Arnold AE. Intravenous tissue plasminogen activator and size of infarct, left ventricular function, and survival in acute myocardial infarction. *BMJ*. 1988; 297:1374-1379.
67. Califf RM, Topol EJ, Stack RS, Ellis SG, George BS, Kereiakes DJ, *et al*. Evaluation of combination thrombolytic therapy and timing of cardiac catheterization in acute myocardial infarction. Results of thrombolysis and angioplasty in myocardial infarction--phase 5 randomized trial. Tami study group. *Circulation*. 1991; 83:1543-1556.
68. de Bono DP, Simoons ML, Tijssen J, Arnold AE, Betriu A, Burgersdijk C, *et al*. Effect of early intravenous heparin on coronary patency, infarct size, and bleeding complications after alteplase thrombolysis: Results of a randomised double blind european cooperative study group trial. *British Heart Journal*. 1992; 67:122-128.
69. Late assessment of thrombolytic efficacy (late) study with alteplase 6-24 hours after onset of acute myocardial infarction. *Lancet*. 1993; 342:759-766.

70. 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. The timi study group. *New England Journal of Medicine*. 1989; 320:618-627.
71. Investigators AA, Armstrong PW, Granger CB, Adams PX, Hamm C, Holmes Jr. D, *et al*. Pexelizumab for acute st-elevation myocardial infarction in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention: A randomized controlled trial. *JAMA*. 2007; 297:43-51.
72. Bonnefoy E, Lapostolle F, Leizorovicz A, Steg G, McFadden EP, Dubien PY, *et al*. Comparison of A, Prehospital thrombolysis in acute myocardial infarction study g. Primary angioplasty *versus* prehospital fibrinolysis in acute myocardial infarction: A randomised study. *Lancet*. 2002; 360:825-829.
73. Ross AM, Coyne KS, Reiner JS, Greenhouse SW, Fink C, Frey A, *et al*. A randomized trial comparing primary angioplasty with a strategy of short-acting thrombolysis and immediate planned rescue angioplasty in acute myocardial infarction: The pact trial. Pact investigators. Plasminogen-activator angioplasty compatibility trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 1999; 34:1954-1962.
74. Simoons M, Krzeminska-Pakula M, Alonso A, Goodman S, Kali A, Loos U, *et al*. Improved reperfusion and clinical outcome with enoxaparin as an adjunct to streptokinase thrombolysis in acute myocardial infarction. The ami-sk study. *European Heart Journal*. 2002; 23:1282-1290.
75. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: Isis-2. Isis-2 (second international study of infarct survival) collaborative group. *Lancet*. 1988; 2:349-360.
76. Randomised trial of late thrombolysis in patients with suspected acute myocardial infarction. Emeras (estudio multicentrico estreptoquinasa republicas de america del sur) collaborative group. *Lancet*. 1993; 342:767-772.
77. Randomized trial of ridogrel, a combined thromboxane a₂ synthase inhibitor and thromboxane a₂/prostaglandin endoperoxide receptor antagonist, versus aspirin as adjunct to thrombolysis in patients with acute myocardial infarction. The ridogrel versus aspirin patency trial (rapt). *Circulation*. 1994; 89:588-595.
78. Isis-3: A randomised comparison of streptokinase *vs* tissue plasminogen activator *vs* anistreplase and of aspirin plus heparin *vs* aspirin alone among 41,299 cases of suspected acute myocardial infarction. Isis-3 (third international study of infarct survival) collaborative group. *Lancet*. 1992; 339:753-770.
79. In-hospital mortality and clinical course of 20,891 patients with suspected acute myocardial infarction randomised between alteplase and streptokinase with or without heparin. The international study group. *Lancet*. 1990; 336:71-75.
80. White H, Hirulog, early reperfusion or occlusion -2 Trial I. Thrombin-specific anticoagulation with bivalirudin versus heparin in patients receiving fibrinolytic

- therapy for acute myocardial infarction: The hero-2 randomised trial. *Lancet*. 2001; 358: 1855-1863.
81. Neuhaus KL, Molhoek GP, Zeymer U, Tebbe U, Wegscheider K, Schroder R, *et al*. Recombinant hirudin (lepirudin) for the improvement of thrombolysis with streptokinase in patients with acute myocardial infarction: Results of the hit-4 trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 1999; 34:966-973.
 82. White H. Thrombin-specific anticoagulation with bivalirudin versus heparin in patients receiving fibrinolytic therapy for acute myocardial infarction: The hero-2 randomised trial. *Lancet*. 2001; 358:1855-1863.
 83. Simoons ML, Serruys PW, vd Brand M, Bar F, de Zwaan C, Res J, *et al*. Improved survival after early thrombolysis in acute myocardial infarction. A randomised trial by the interuniversity cardiology institute in the netherlands. *Lancet*. 1985; 2:578-582.
 84. A prospective trial of intravenous streptokinase in acute myocardial infarction (i.S.A.M.). Mortality, morbidity, and infarct size at 21 days. The i.S.A.M. Study group. *New England Journal of Medicine*. 1986; 314:1465-1471.
 85. Brener SJ, Barr LA, Burchenal JE, Katz S, George BS, Jones AA, *et al*. Randomized, placebo-controlled trial of platelet glycoprotein iib/iiia blockade with primary angioplasty for acute myocardial infarction. Reopro and primary ptca organization and randomized trial (rapport) investigators. *Circulation*. 1998; 98:734-741.
 86. Prehospital thrombolytic therapy in patients with suspected acute myocardial infarction. The european myocardial infarction project group. *New England Journal of Medicine*. 1993; 329:383-389.
 87. Long-term effects of intravenous anistreplase in acute myocardial infarction: Final report of the aims study. Aims trial study group. *Lancet*. 1990; 335:427-431.
 88. Wilcox RG. Thrombolysis with tissue plasminogen activator in suspected acute myocardial infarction. The asset study. *Chest*. 1989; 95:270S-275S.
 89. Rossi P, Bolognese L. Comparison of intravenous urokinase plus heparin versus heparin alone in acute myocardial infarction. Urochinasia per via sistemica nell'infarto miocardico (usim) collaborative group. *American Journal of Cardiology*. 1991; 68:585-592.
 90. Rogers WJ, Baim DS, Gore JM, Brown BG, Roberts R, Williams DO, *et al*. Comparison of immediate invasive, delayed invasive, and conservative strategies after tissue-type plasminogen activator. Results of the thrombolysis in myocardial infarction (timi) phase ii-a trial. *Circulation*. 1990; 81:1457-1476.
 91. Cantor WJ, Fitchett D, Borgundvaag B, Ducas J, Heffernan M, Cohen EA, *et al*. Routine early angioplasty after fibrinolysis for acute myocardial infarction. *New England Journal of Medicine*. 2009; 360:2705-2718.

92. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, Afzal R, Pogue J, Granger CB, *et al.* Effects of fondaparinux on mortality and reinfarction in patients with acute st-segment elevation myocardial infarction: The oasis-6 randomized trial. *JAMA*. 2006; 295:1519-1530.
93. Yusuf S, Mehta SR, Xie C, Ahmed RJ, Xavier D, Pais P, *et al.* Effects of reviparin, a low-molecular-weight heparin, on mortality, reinfarction, and strokes in patients with acute myocardial infarction presenting with st-segment elevation. *JAMA*. 2005; 293:427-435.
94. Randomised controlled trial of subcutaneous calcium-heparin in acute myocardial infarction. The scati (studio sulla calciparina nell'angina e nella trombosi ventricolare nell'infarto) group. *Lancet*. 1989; 2:182-186.
95. Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. Gruppo italiano per lo studio della streptochinasi nell'infarto miocardico (gissi). *Lancet*. 1986; 1:397-402.

3 ARTIGO 2 - RISCOS E BENEFÍCIOS CLÍNICOS DAS TERAPIAS ANTIPLAQUETÁRIAS, ANTICOAGULANTES E TROMBOLÍTICAS NAS SÍNDROMES CORONÁRIAS AGUDAS: REVISÃO

Artigo publicado: Rev Med Minas Gerais 2010; 20(4):558-567

Bruno R Nascimento^{1,2}

Marcos R de Sousa¹

Thaíssa O A Coelho³

Antônio L P Ribeiro^{1,2}

1. Serviço de Cardiologia e Cirurgia Cardiovascular do Hospital das Clínicas - UFMG
2. Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais; Av. Alfredo Balena, 190 – *Campus Saúde*, 30130-100. Belo Horizonte, Brasil;
3. Serviço de Clínica Médica do Hospital das Clínicas – UFMG.

Endereço para correspondência:

Bruno Ramos Nascimento

Rua Tenente Anastácio de Moura, 740/602, Belo Horizonte, 30310-760. MG, Brasil

Telefone: +55 31 32271123, Fax: +55 31 34099437, E-mail: ramosnas@uol.com.br

RESUMO

As síndromes coronarianas são responsáveis por elevado número de hospitalizações, associadas a importante morbimortalidade nos dias atuais. O tratamento de suas formas de apresentação tem sido objeto de grande interesse nas últimas décadas e as drogas que interferem diretamente no processo de aterotrombose (trombolíticos, antiagregantes plaquetários e anticoagulantes) vêm sendo amplamente testadas, sobretudo em associação, na abordagem dessas síndromes. Tem havido especial interesse em se estudar essas associações em pacientes com infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST, uma vez que os principais estudos em que as últimas atualizações dos consensos se basearam associaram essas drogas de forma incompleta, sem avaliação do perfil de risco da adição de todas elas, da maneira preconizada pelo consenso. Apesar do benefício clínico na redução de eventos adversos, a associação dessas drogas tem demonstrado significativo aumento dos riscos de eventos hemorrágicos. O objetivo desta revisão foi discorrer sobre as recomendações de utilização das terapêuticas antiagregantes plaquetárias, anticoagulantes e trombolíticas nas síndromes coronárias agudas, à luz dos achados mais relevantes sobre cada uma delas e dos consensos sobre a abordagem das mesmas. Além disso, objetivou-se abordar o perfil de risco *versus* benefício da utilização isolada ou associada das mesmas de acordo com as evidências da literatura.

Palavras-chave: Síndrome Coronariana Aguda/terapia; Anticoagulantes; Inibidores da Agregação de Plaquetas; Fibrinolíticos.

ABSTRACT

The acute coronary syndromes account for a high number of hospitalizations, and are associated with a significant morbidity and mortality nowadays. The medical treatment for its different presentations have been a subject of great interest in the past decades, and the drugs that interfere directly in the atherothrombosis process (thrombolytics, antiplatelets and anticoagulants), and specially its associations, have been widely tested for the approach to these syndromes. There has been particular interest in studying these associations in patients with ST elevation myocardial infarction, since the main trials in which last guideline updates are based on have tested these drugs in an incomplete fashion, with no risk profile evaluation of the drug associations, in the way the guidelines recommend. Despite the clinical benefits and the reduction of adverse outcomes, these associations have been shown to increase significantly the bleeding risk. The objective of this review paper is to discuss the recommendations for the utilization of the thrombolytic, antiplatelet and anticoagulant drugs in the acute coronary syndromes, considering the findings of the main clinical trials and the practice guidelines. Moreover, we aim to parallel the bleeding risk versus the clinical benefits of the utilization of these drugs, alone or in associations, based on scientific evidences.

Key words: Acute coronary syndrome/treatment. Anticoagulants, antiplatelets, thrombolytics.

1 Introdução e objetivos

As doenças cardiovasculares em geral são a principal causa de morte no mundo atualmente e a doença isquêmica do miocárdio (em especial as síndromes coronarianas agudas) responde por considerável percentual dessa morbidade e mortalidade. Tal prevalência faz com que essas doenças tenham sido um dos principais alvos das pesquisas clínicas e do desenvolvimento de novas drogas nas últimas décadas, com significativo avanço das opções terapêuticas farmacológicas e intervencionistas, levando à acentuada redução dos desfechos adversos, inclusive mortalidade. No entanto, a adição de novas drogas ao arsenal terapêutico das síndromes coronarianas agudas também levantou vários questionamentos relativos à efetividade *versus* a segurança da associação das diferentes classes farmacológicas. E considerável parte desses questionamentos fundamenta-se nos seus potenciais efeitos adversos.

Esta revisão da literatura tem como objetivo discutir as indicações das terapias trombolíticas, antiagregantes plaquetárias e anticoagulantes nas síndromes coronarianas agudas com base nos principais estudos envolvendo as mesmas, discutindo-se os benefícios clínicos dessas drogas e confrontando-os com o risco potencial de efeitos adversos, sobretudo as complicações hemorrágicas. Tais complicações, inerentes a essas classes de drogas, têm sido potencializadas pelas associações de diferentes classes, gerando dúvidas quanto ao benefício do efeito sinérgico das drogas.

2 As síndromes coronarianas agudas

Estima-se que aproximadamente 1,7 milhão de pessoas são hospitalizadas anualmente nos EUA devido às síndromes coronarianas agudas (SCA), sendo que em torno de $\frac{1}{4}$ dos casos se apresenta na forma de infarto agudo do miocárdio com supra de ST (IAMCSST) e $\frac{3}{4}$ como síndromes coronárias agudas sem supra de ST (SCASSST): angina instável e infarto agudo sem supra de ST¹. No Brasil, as causas cardiovasculares são responsáveis por aproximadamente 27% dos óbitos registrados, respondendo por mais de 250 mil mortes no ano de 2007 e gerando custo hospitalar para o Sistema Único de Saúde superior a R\$ 500 milhões nesse período. Neste contexto, as síndromes coronarianas agudas correspondem a 8% desse montante². Apesar da morbimortalidade ainda alta atribuída a essas doenças, o desenvolvimento da terapêutica farmacológica e das técnicas

de cardiologia intervencionista, ao longo dos anos, contribuiu significativamente para sua redução³.

3 Fisiopatologia

A fisiopatologia das síndromes coronarianas agudas está relacionada intimamente à formação da placa aterosclerótica nas artérias coronárias, influenciada pelos fatores de risco tradicionalmente associados à aterogênese: hipertensão arterial, diabetes *mellitus*, dislipidemia, idade, tabagismo e predisposição familiar⁴. A inflamação e a liberação de citocinas e mediadores inflamatórios desempenham papel fundamental, tanto na gênese da placa quanto na sua instabilização, e propõe-se que a disfunção endotelial seja a primeira etapa desse processo.

As placas relacionadas à ocorrência de eventos agudos geralmente têm capa fibrótica menos organizada, com estrutura mais complexa e irregular do que as placas estáveis. A etapa desencadeante desses eventos agudos é a erosão e ruptura da placa, em geral associada à elevada taxa de produção, por macrófagos e mastócitos, de substâncias que degradam a matriz intersticial, como as metaloproteinases, colagenase e gelatinase⁵. Essa ruptura leva à exposição de várias substâncias trombogênicas (ex: colágeno e fator tissular), que conduzem à formação do trombo, composto principalmente de plaquetas e fibrina, mas também de eritrócitos e leucócitos³.

O processo inflamatório, que envolve a ativação do endotélio, induz mais quimiotaxia de plaquetas e mais expressão da atividade trombótica a partir da produção do inibidor do plasminogênio tecidual e menos produção de óxido nítrico e prostaglandina I₂, verificando-se, em última análise, desequilíbrio entre fatores pró-inflamatórios e anti-inflamatórios^{3,6}. Na patogênese desse trombo, o primeiro evento é a adesão plaquetária, por meio da interação entre o receptor GPIb plaquetário e o fator de Von-Willebrand. A seguir, há a ativação, um complexo fenômeno que envolve mudança na forma da plaqueta, liberação de substâncias como tromboxane A₂ e serotonina e a expressão do receptor IIb/IIIa na superfície plaquetária, para que esta possa se ligar ao fibrinogênio (fator de von-Willebrand). Essa ligação determina a etapa final, ou agregação, na qual se constata a formação do aglomerado plaquetário. No entanto, além da formação e organização do trombo, as síndromes coronarianas agudas estão intimamente ligadas à homeostase (ativação da cascata de coagulação).

O fator tissular desempenha papel fundamental no desencadeamento desse processo que, em última instância, leva à ativação do fator X em Xa, geração do fator IIa (trombina). Esta, por sua vez, converte o fibrinogênio em fibrina, age como estímulo à agregação plaquetária e ativa o fator XIII, levando à estabilização do trombo^{6,7}. Neste cenário, os fatores IIa (trombina) e Xa desempenham papel central na trombose coronariana.

Além desse processo de formação de trombo sobre a placa aterosclerótica, a vasoconstrição coronariana e o desequilíbrio entre demanda e oferta de oxigênio para o miocárdio, ilustrada pela obstrução mecânica progressiva, também estão relacionados à fisiopatologia das síndromes coronarianas agudas.

4 A terapêutica clínica das síndromes coronarianas agudas

Do ponto de vista da farmacoterapia, as classes de drogas que ao longo dos ensaios clínicos envolvendo as síndromes coronarianas agudas demonstraram-se capazes de reduzir a mortalidade ou a recorrência de eventos cardíacos adversos nos pacientes com síndromes coronarianas agudas foram⁴:

- Antiagregantes plaquetários da via da ciclo-oxigenase: ácido acetilsalicílico;
- antiagregantes plaquetários derivados tienopiridínicos (inibidores da via adenosina difosfato - ADP): clopidogrel, ticlopidina;
- inibidores do receptor da glicoproteína IIb/IIIa: abciximab, tirofiban, eptifibatide;
- heparinas: não fracionadas e de baixo peso molecular;
- fibrinolíticos (fibrina-específicos ou não): estreptoquinase, alteplase, reteplase, tenecteplase;
- inibidores diretos da trombina: bivalirudina (estudos também com hirudina e argatroban).

Além das drogas que interferem na agregação plaquetária e cascata de coagulação, outras classes foram amplamente testadas e demonstraram benefícios inequívocos no tratamento das síndromes coronarianas agudas. Tais drogas agem em outros mecanismos fisiopatológicos também relacionados à gênese desses eventos, tais como a redução da frequência cardíaca, do consumo de oxigênio pelo miocárdio e diminuição do limiar arritmogênico, controle da pressão arterial, prevenção de remodelamento ventricular, anti-inflamação, melhora da função endotelial, passivação da placa aterosclerótica, entre outros.

Essas classes de drogas são, basicamente: os beta-bloqueadores, os inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) e os inibidores da HMGCoA redutase (estatinas)⁸.

As drogas de classes farmacologicamente relacionadas a efeitos hemostáticos - trombolíticos, antiagregantes plaquetários e anticoagulantes - têm sido amplamente testadas nas diversas formas de apresentação das síndromes coronarianas agudas, em diferentes formas e doses de associação, muitas vezes ligadas a técnicas intervencionistas de revascularização miocárdica. Sumariamente serão descritos os principais estudos realizados com essas classes de drogas nessas situações.

4.1 Ácido acetilsalicílico

As plaquetas e as diversas etapas envolvidas na sua agregação, ativação e adesão desempenham papel central no mecanismo de aterotrombose e existem consistentes evidências sobre a utilização do AAS em todas as formas de apresentação das síndromes coronarianas agudas. O AAS promove acetilação permanente da ciclo-oxigenase-1, reduzindo a liberação de tromboxane A₂, o que, em última instância, inibe a agregação plaquetária⁹.

O ISIS-II foi o maior estudo sobre o AAS no IAMCSST, no qual se demonstrou significativa redução de mortalidade, independentemente do tempo de início dos sintomas. A redução global de mortalidade em seguimento de cinco semanas foi de 23%, chegando-se a 45% se avaliada juntamente com o benefício da trombólise com estreptoquinase (STK): *Number needed to treat* (NNT) = 19. Não houve aumento expressivo do risco de acidente vascular cerebral ou hemorragia (0,5% no grupo STK + AAS)¹⁰. Metanálise de 287 estudos ressaltou redução de aproximadamente 45% do risco relativo de eventos vasculares em pacientes com IAM¹¹. Recomenda-se início imediato da dose de 162 a 325 mg e manutenção de dose entre 75 e 162 mg por tempo indeterminado¹².

Em relação às síndromes coronarianas agudas sem supra de ST (AI/IAMSSST), da mesma forma vários trabalhos demonstraram, com considerável nível de evidência, redução superior a 50% no risco de morte e novo IAM nos pacientes tratados com AAS¹³⁻¹⁵ de forma independente de se adotar ou não estratégia invasiva^{9,16}. Alguns estudos observacionais apuraram baixos índices de sangramento gastrointestinal em regimes de baixa dose *versus* dose intermediária (benefício da dose de ataque de 165 *versus* 325 mg). A literatura, em todas essas situações, sugere benefício clínico no uso do AAS sempre

superior ao risco de eventos hemorrágicos. Em caso de alergia, devem-se considerar estratégias de dessensibilização ou o uso de derivados tienopiridínicos^{9,17}.

4.2 Antiagregantes plaquetários derivados tienopiridínicos

Os derivados tienopiridínicos têm efeito sobre a formação de trombo devido ao bloqueio dos receptores de ADP plaquetários, reduzindo em 50 a 60% a ativação por esta via. Seu benefício já foi testado em substituição ou em adição ao AAS, com a última situação demonstrando-se mais eficaz na redução de eventos clínicos nas síndromes coronarianas agudas. Estudos iniciais referiram benefício da ticlopidina (redução de risco relativo de 46% de morte cardiovascular ou IAM) em substituição ao AAS em pacientes com AI/IAMSSST¹⁸ e, posteriormente, reduzido benefício do clopidogrel em relação ao AAS em pacientes com AVCi, AI/IAMSSST e doença arterial periférica sintomática quanto ao desfecho combinado de AVC, morte cardiovascular e IAM¹⁹. Pelo alto custo das drogas e pelo risco de neutropenia e trombocitopenia relacionado à ticlopidina, o uso desta classe ganhou força a partir dos estudos que testaram a adição das mesmas ao AAS.

No tocante aos pacientes admitidos com IAMCSST, evidências até a publicação do último consenso *American Chemistry Council/American Heart Association (ACC/AHA)*¹⁸ sugeriam benefício de derivados tienopiridínicos em pacientes levados ao cateterismo diagnóstico, com programação de angioplastia (ATC – angioplastia transluminal coronariana) e em pacientes com programação cirúrgica; indicava-se IIa para pacientes tratados com fibrinolíticos. No entanto, após a publicação dos estudos CLARITY-TIMI e COMMIT (este último desenhado para acessar o benefício de metoprolol venoso seguido de oral no IAM), passou-se a ter evidências mais concretas para o uso de clopidogrel em pacientes com IAMCSST submetidos à trombólise, com redução, respectivamente, dos desfechos combinados morte, infarto e oclusão de artéria relacionada e morte, reinfarto e AVC^{20,21}, sem aumento significativo nas taxas de sangramento. Preconiza-se dose de ataque de 300 a 600 mg para pacientes com menos de 75 anos e dose de manutenção de 75 mg/ dia, por pelo menos 14 dias²². A dose recomendada de ticlopidina é de 250 mg de 12/12 horas⁸.

No caso das síndromes coronarianas sem supra de ST (AI/IAMSSST), existem mais evidências sobre a utilização dos antiagregantes inibidores da via do ADP. No estudo CURE, pacientes com AI/IAMSSST em tratamento padrão foram randomizados para receberem AAS + HNF ou HBPM e clopidogrel ou placebo. Demonstrou-se redução dos

eventos combinados (morte cardiovascular, IAM ou AVC) a partir das primeiras 24 horas, em grupos de alto e baixo risco, com o benefício persistindo até o final do seguimento de um ano. Estes dados são consistentes com os estudos CREDO e CAPRIE, que salientaram persistência do efeito do clopidogrel na redução de eventos em um e três anos^{19,23,24}. O estudo PCI-CURE, uma subanálise do CURE envolvendo os pacientes eleitos para estratégia invasiva, também enfatizou importante redução relativa de eventos (31%) em 30 dias e um ano de seguimento²⁵. Desta forma, recomenda-se a utilização dos derivados tienopiridínicos em associação com AAS na abordagem inicial de todos os pacientes com AI/IAMSSST, com manutenção pelo menos por um mês, idealmente por 12 meses¹⁶, independentemente da estratégia de estratificação de risco.

4.3 Inibidores da glicoproteína IIb/IIIa (GPIIb/IIIa)

Os inibidores da GPIIb/IIIa são uma classe potente de antiplaquetários, que bloqueia a via final comum da agregação plaquetária: a ligação cruzada de plaquetas, mediada pelo fibrinogênio, a partir do receptor dessa glicoproteína. Três drogas dessa classe estão disponíveis: abciximab (um fragmento de anticorpo monoclonal), o tirofiban (molécula não peptídica) e epitifibatide (heptapeptídeo não sintético), sendo apenas as duas primeiras aprovadas no Brasil⁹.

Alguns estudos demonstraram o benefício do uso dos inibidores da GPIIb/IIIa no IAM com supra de ST em relação a desfechos combinados, excluindo-se destes o óbito, com aumento, contudo, dos níveis de sangramento. O estudo GUSTO-V testou a meia dose do trombolítico reteplase associada ao inibidor da GPIIb/IIIa abciximab *versus* dose total de reteplase em pacientes com IAMCST e verificou mortalidades semelhantes (5,9 x 5,6%), com diferenças em complicações não fatais do IAM à custa de significativo aumento de sangramento moderado a grave (2,3 x 4,6%)²⁶. O estudo ASSENT-3, comparando dose total de tenecteplase + HNF com dose total de tenecteplase + HBPM e com meia dose de tenecteplase + abciximab, também não obteve redução de mortalidade em 30 dias – com o benefício restringindo-se à redução de reinfarto hospitalar e isquemia refretária – e apresentou taxas de sangramento maior aumentadas (2,2 x 4,3%) com a combinação, resultados similares ao INTEGRITI, que utilizou tenecteplase + epitifibatide^{27,28}. As complicações hemorrágicas nesses trabalhos foram ainda mais importantes do grupo de idosos, acima de 75 anos. Com esses dados, existe recomendação específica de utilização do abciximab (IIa) e tirofiban ou epitifibatide (IIb) em pacientes com IAMCST elegíveis

para ATC primária, com base principalmente nos resultados dos estudos CADILLAC e ADMIRAL¹².

Em relação a AI/IAMSSST, existem duas formas de tratamento com os inibidores da GPIIb/IIIa: o tratamento imediato à admissão em unidade de emergência e o tratamento adjuvante à ATC, nos pacientes elegíveis para esta estratégia. Dois grandes estudos avaliaram o papel dessa classe de drogas em relação à sua utilização à admissão. O PRISM-PLUS, comparando tirofiban isoladamente, HNF isoladamente e tirofiban + HNF, realçou benefício da associação em relação à HNF, referente ao desfecho combinado e morte, IAM e isquemia refratária: 12,9 x 17,9% em sete dias, que persistiu até o 30º dia: 11,9 x 8,7%. As taxas de sangramento maior foram semelhantes (4,0 x 3,0%)²⁹. Achados idênticos teve o PERSUIT Trial, com a randomização de 10.498 pacientes para eptifibatide *versus* placebo como estratégia inicial, reiterando a redução de morte + IAM em 30 dias: 15,7 x 14,2%³⁰. O papel do abciximab nessa situação, no entanto, foi contestado pelo GUSTO-IV-ACS, que randomizou 7.800 pacientes, inicialmente não elegíveis para estratégia invasiva, não encontrando diferenças de mortalidade ou desfechos combinados em 48 horas, 30 dias e um ano no grupo que recebeu abciximab *versus* grupo placebo³¹. A partir de então, não se recomenda o abciximab em pacientes eleitos para estratégias não invasivas.

Já em relação ao uso do abciximab como terapia adjunta à ATC ou à cirurgia de revascularização do miocárdio (CRVM), demonstrou-se seu benefício em vários estudos, com nível concreto de evidência. O CAPTURE ressaltou redução de 48% do desfecho combinado de morte + IAM em seis meses apenas no grupo com troponina positiva, dado semelhante ao estudo PRISM^{32,33}. Contudo, houve discreto aumento nas taxas de sangramento maior (3,8 x 1,9%). O ISAR-REACT-2, de forma semelhante, salientou redução de aproximadamente 25% de morte + IAM, que persistiu aos seis meses, restrita ao grupo com alteração de marcadores de necrose miocárdica³⁴.

A utilização dos inibidores da GPIIb/IIIa na AI/IAMSSST ainda é alvo de controvérsias na literatura, principalmente a forma de estratificação dos grupos que se beneficiarão dessa terapia. Metanálise envolvendo os estudos PRISM-PLUS, PERSUIT e CAPTURE acentuou benefício, embora mais discreto, nas primeiras 24 a 72 horas de tratamento clínico, com aumento desse benefício após a ATC³⁵. Considerando-se os dados das pesquisas, o consenso ACC/AHA recomenda a utilização de inibidores da GPIIb/IIIa para pacientes de alto risco, elegíveis para estratificação invasiva (indicação classe I, nível de evidência b), com indicação IIb para pacientes inicialmente eleitos para estratégia conservadora¹⁶.

4.4 Inibidores diretos da trombina

Os inibidores diretos da trombina (fator IIa), que têm na hirudina seu protótipo - produzido por técnica de ácido desoxirribonucleico (DNA) recombinante - agem na cascata de coagulação ligando-se diretamente à trombina, independentemente da antitrombina. A utilização dessa classe de drogas nas diferentes apresentações das síndromes coronárias agudas também foi extensamente investigada, mas seu uso ainda tem indicações restritas na prática clínica.

Grande estudo com mais de 12.000 pacientes com SCA com e sem supra de ST (GUSTO IIb), comparando HNF *versus* hirudina, apesar da redução de morte + IAM nas primeiras 24 e 48 horas, enfatizou apenas tendência à redução de morte + IAM em 30 dias (8,9 x 9,8%, $p=0,06$), benefício discreto em reduzir o reinfarto e ausência de benefício na mortalidade. Da mesma forma, no grupo de AI/IAMSSST não se observou redução do desfecho combinado (IAM + óbito) em 30 dias³⁶. A mesma indefinição quanto ao benefício clínico da bivalirudina foi sublinhada pelo REPLACE II, no qual a droga foi comparada à HNF + inibidor da GPIIb/IIIa, observando-se apenas a não inferioridade da bivalirudina comparada com a combinação, em relação a *end-points* quádruplos, triplos, duplos e isolados relativos a complicações cardiovasculares maiores. No entanto, houve relativa redução de 41% na taxa de sangramentos maiores no braço na bivalirudina³⁷.

O estudo ACUITY, avaliando mais de 13.000 pacientes com AI/IAMSSST eleitos para estratégia invasiva precoce, demonstrou a mesma tendência proposta anteriormente, de benefício clínico global (eventos clínicos agrupados) da bivalirudina isoladamente, em comparação à HBPM ou HNF + inibidores da GPIIb/IIIa (10,1 x 11,7%, $p=0,015$), à custa de não inferioridade em relação aos *end-points* cardiovasculares combinados e de redução dos eventos hemorrágicos maiores (3,0 x 5,7%, $p<0,001$). A associação bivalirudina + inibidores da GPIIb/IIIa, no entanto, sobrelevou apenas não inferioridade em relação a essa complicação³⁸. Desta forma, recomenda-se a não utilização dos inibidores de GPIIb/IIIa nos pacientes elegíveis para estratégia invasiva que receberão a bivalirudina.

Quanto ao IAMCSST, o estudo HERO-2 comparou a bivalirudina com a HNF em pacientes já submetidos à trombólise com estreptoquinase e encontrou tendência à redução do desfecho morte + reinfarto em 30 dias (12,6 x 13,6%, $p=0,07$) no grupo bivalirudina, sem, contudo, redução relativa da mortalidade nesse período. As taxas de sangramentos maiores foram semelhantes entre os grupos, mas o grupo que recebeu HNF teve baixa incidência de sangramentos menores³⁹. Mais recentemente, o HORIZONS Trial,

randomizando 3.602 pacientes com IAMCSST submetidos à ATC primária para bivalirudina isoladamente *versus* heparina + inibidores da GPIIbIIIa, mostrou superioridade clínica do inibidor direto de trombina, também à custa de redução de sangramentos maiores (4,9 x 8,3%). Houve tendência à acentuada ocorrência de trombose aguda de *stent* em 24 horas, que não se manteve em 30 dias⁴⁰. Grande metanálise envolvendo mais de 11.000 pacientes com IAMCSST tratados com inibidores diretos da trombina descreveu pequeno benefício desse grupo de drogas em relação ao reinfarto, sem, contudo, redução de mortalidade⁴¹. Essa análise, no entanto, não envolveu o HORIZONS.

4.5 Heparina não fracionada e de baixo peso molecular

O papel das heparinas como peça fundamental no tratamento das síndromes coronarianas agudas com e sem supradesnivelamento do segmento ST (em associação com AAS) já está muito bem estabelecido na literatura, com evidente benefício de redução da morbimortalidade. Na farmacologia, a HNF é uma mistura heterogênea de polissacarídeos de vários pesos moleculares, que acelera a ação da antitrombina circulante, cujo papel é inativar o fator IIa (trombina), fator IXa e fator Xa. Sua farmacocinética é limitada pela biodisponibilidade e atividade anticoagulante pouco previsíveis, requerendo monitorização do tempo parcial de tromboplastina ativada (PTTa). Já as HBPMs são inibidores mais potentes e seletivos do fator Xa, e não tanto da trombina, com menos ligação não específica, maior meia-vida e patamar de anticoagulação mais previsível, dispensando monitorização por coagulograma⁴².

A utilização da heparina na abordagem da AI/IAMSSST foi abordada em numerosos estudos, que ressaltaram seu benefício na redução de eventos hospitalares e tardios. Metanálise englobando seis estudos de HNF + AAS *versus* AAS descreveu redução de 33% dos eventos combinados: morte + IAM, apesar do valor P limítrofe: $p=0,06$ ⁴³.

A literatura referencia vários estudos comparando HNF com HBPM nas síndromes coronarianas sem supra de ST, com resultados que diferem em alguns aspectos. Os estudos FRIC e FRAXIS, que randomizaram pacientes para, respectivamente, dalteparina e nadroparina + AAS *versus* HNF, não informaram benefício das HBPMs nos desfechos morte, IAM e necessidade de revascularização nos primeiros seis dias, panorama que permaneceu inalterado até o 45º e 90º dias, respectivamente⁴⁴. Não houve, tampouco, incremento nas taxas de sangramento.

Já nos estudos TIMI 11B e ESSENCE relatou-se redução de eventos com a HBPM: no TIMI 11b houve 24% de redução de risco relativo de IAM + morte nas primeiras oito horas, 15% nos dias oito e 14; não houve benefício adicional da terapia crônica (30 dias) com enoxaparina. No ESSENCE também houve benefício significativo da droga até o 30º dia; no entanto, verificou-se aumento das taxas de sangramento geral, mas não de sangramentos maiores (6,5 x 7,0%)^{45,46}. A análise conjunta das duas pesquisas revelou a manutenção desses resultados. Esses trials, contudo, não contemplaram a utilização das terapias atuais: inibidores da GPIIb/IIIa e tienopiridínicos.

Neste contexto, o INTERACT comparou enoxaparina com HNF em pacientes que receberam AAS e epitifibatide nas síndromes coronarianas sem supra de ST. Houve baixa taxa de sangramentos maiores no grupo HBPM nas primeiras 96 horas, apesar do aumento das taxas de sangramentos menores. Em 30 dias, houve tendência à redução de eventos hemorrágicos no braço da enoxaparina (5,3 x 8,7%, $p=0,062$). Quanto a eventos adversos, obteve-se redução de alterações do segmento ST grupo enoxaparina em 48 e 96 horas. Não se observou benefício no desfecho combinado morte + IAM não fatal (12,6 x 9,0%, $p=0,11$)⁴⁷.

No SYNERGY, que randomizou mais de 10.000 pacientes eleitos para estratégia invasiva, de forma não cega, para enoxaparina *versus* HNF (com utilização de inibidores de GPIIb/IIIa em mais de 50% dos pacientes e tienopiridínicos em mais de 60%), não se detectou diferença entre os grupos em relação aos desfechos combinados morte + IAM não fatal em 30 dias (14,0 x 14,5%, CI 0,87-1,06). As taxas de sangramentos maiores foram mais importantes no grupo enoxaparina considerando-se o critério TIMI, mas não quando se utilizou o critério GUSTO (9,1 x 7,6%, $p=0,008$ e 2,9 x 2,4%, $p=0,155$, respectivamente)⁴⁸. De forma similar, na fase do A to Z Trial na qual se utilizou o tirofiban + AAS, a comparação entre enoxaparina e HNF não mostrou benefício de uma droga sobre a outra (em relação a morte, IAM não fatal e isquemia recorrente), com discreta tendência ao aumento de sangramentos nos pacientes que utilizaram HBPM⁴⁹.

Metanálise com oito estudos que utilizaram HNF ou HBPM na AI/IAMSSST não relatou redução de mortalidade global com essas drogas, havendo, no entanto, redução de ocorrência de IAM, à custa de elevação nas taxas de sangramentos menores (risco relativo - RR=6,8); assim NNT = 33 e *Number needed to harm* (NNH) = 17 neste contexto⁵⁰.

Desta forma, recomenda-se, até o momento, a utilização, em AI/IAMSSST, de HNF (*bolus* de 60 U/kg, manutenção de 15 U/kg/h, PTTa 1,5-2,5) por 48 horas ou enoxaparina 1 mg/kg de 12/12 horas até o dia oito¹⁶.

No IAMCSST, a redução de eventos com a utilização de HNF nos pacientes tratados com agentes trombolíticos, fibrino-específicos ou não, foi demonstrada de forma relativamente consistente por alguns estudos. Mais recentemente, compararam-se HBPM e HNF no IAMCSST. O ASSENT-3 comparou três braços: dose plena de tenecteplase + enoxaparina (durante toda a internação hospitalar), meia dose de tenecteplase + HNF e abciximab e dose plena de tenecteplase + HNF, conforme descrito anteriormente, com benefício no desfecho de eficácia + segurança do grupo abciximab (redução de morte + reinfarto + isquemia intra-hospitalar, sem aumento de sangramento) em 30 dias, porém, sem manutenção deste benefício em um ano de seguimento²⁷.

Recentemente, o EXTRACT TIMI-25 comparou HBPM durante a internação hospitalar *versus* HNF por 48 horas em mais de 20.000 pacientes com IAMCSST submetidos à trombólise (80% com fibrino-específicos e 20% com estreptoquinase) e notificou menos ocorrência do desfecho morte ou IAM em 30 dias (9,9 x 12,0%, p=0,001) e também morte + IAM + isquemia levando à revascularização em 48 horas (11,7 x 14,5%, p<0,001), à custa de alta taxa de sangramentos maiores (2,1 x 1,4%, p<0,001) e menores (2,6 x 1,8%, p<0,001). O NNT para os eventos combinados foi de 67⁵¹.

Atualmente recomenda-se, no IAMCSST, a utilização de HNF na dose de 60 U/kg de ataque, seguida de 12 U/kg/h, PTTa 1,5-2,5 por 24-48 horas se utilizados trombolíticos fibrino-específicos. No caso de não fibrino-específicos, aguardar seis a 12 horas. A HBPM deve ser administrada em *bolus* de 30 mg endovenoso (EV), seguido de 1 mg/kg de 12/12 horas por sete dias ou pelo tempo de permanência hospitalar. Deve-se evitar o *bolus* em maiores de 75 anos e preferir HNF em pacientes com creatinina $\geq 2,5$ mg/dL⁸.

4.6 Trombolíticos

Desde o reconhecimento da oclusão trombótica da artéria culpada como o processo fisiopatológico inicial do IAMCSST, na década de 80, estuda-se amplamente o papel das drogas fibrinolíticas no tratamento de reperfusão nesse evento. Essa classe tem seu benefício máximo nas primeiras 12 horas de evento e, principalmente, quando ocorre reperfusão da artéria acometida¹².

Os trombolíticos agem ativando o plasminogênio para formar a plasmina, que dissolve o trombo digerindo a fibrina. Podem ser coágulo-específicos (ou fibrino-específicos) quando agem apenas no plasminogênio ligado à superfície (ex: estreptoquinase, uroquinase); ou coágulo não específicos, quando estimulam também a

ativação do plasminogênio circulante, gerando resposta lítica sistêmica (ex: alteplase, reteplase, tenecteplase)⁶.

Os trombolíticos têm indubitável benefício nos desfechos clínicos dos pacientes com IAMCSST, de forma independente de sexo, idade, diabetes *mellitus*, pressão arterial (PA) - se sistólica inferior a 180 mmHg - ou história de IAM. Esse benefício torna-se ainda mais evidente em pacientes com IAMCSST anterior, com hipotensão e taquicardia à admissão¹². Revisão publicada em 1994 englobando os maiores estudos randomizados até a época obteve importante número de vidas salvas por 1.000 pacientes tratados. De forma mais significativa: pacientes com bloqueio de ramo E (49/1.000) e com IAM anterior (37/1.000)⁵². Os estudos iniciais que testaram essas drogas utilizaram associações com antiagregantes plaquetários (ex: ISIS-2, com AAS), com taxas seguras de eventos hemorrágicos¹⁰. Posteriormente, outras associações, como com os tienopiridínicos, heparinas e inibidores da GPIIb/IIIa, foram estudadas em diferentes combinações, gerando-se dúvida quanto ao perfil de segurança das mesmas.

5 Atualização 2007 da Diretriz Americana (ACC/AHA) para abordagem de pacientes com infarto agudo do miocárdio com supradesnívelamento do segmento ST

Sumariamente, o comitê responsável pelo ACC/AHA *Focused Update 2007* de IAM com supra de ST reportou importantes modificações nas recomendações das medicações adjuntas à terapia de reperfusão nessa situação²².

- Recomenda-se a utilização de clopidogrel em pacientes com IAMCSST que recebem ou não terapia de reperfusão, utilizando-se a dose de ataque de 300 mg (em pacientes com menos de 75 anos) e manutenção da dose de 75 mg por pelo menos 14 dias (indicação classe I). A manutenção da droga a longo prazo é indicação classe IIa. Tais modificações baseiam-se nos estudos COMMIT e CLARITY-TIMI 28²⁰⁻²².
- Recomenda-se a utilização de anticoagulação por pelo menos 48 horas e preferencialmente por oito dias ou durante a hospitalização, com HNF, HBPM ou fondaparinux em todos os pacientes com IAMCSST. No caso de ATC, recomendam-se *bolus* adicionais em pacientes tratados com HNF, podendo-se utilizar bivalirudina em substituição. A HBPM (enoxaparina) deve ser administrada apenas se a última dose foi feita há mais de oito horas – nestes casos utiliza-se dose adicional de 0,3 mg/kg. Nesta situação, deve-se evitar o fondaparinux, pelo risco

aumentado de trombose de cateter. Tais recomendações baseiam-se nos estudos CREATE, OASIS-6, EXTRACT – TIMI 25 e HORIZONS^{22,40,51,53,54}.

Devem-se levar em conta, no entanto, algumas questões metodológicas envolvidas nos estudos que embasam essas atualizações. No COMMIT, em que aproximadamente 54% dos pacientes receberam trombolíticos (a maioria não fibrino específicos), demonstrou-se benefício do clopidogrel, sem dose de ataque, com manutenção média de 14,9 dias. Não houve aumento significativo das taxas de sangramento, mas não se utilizou HBPM. Já no CLARITY, com 3.491 pacientes recebendo trombolíticos, a adição do clopidogrel com dose de ataque de 300 mg foi benéfica, sobretudo em prevenir a reoclusão da artéria culpada, também sem risco aumentado de sangramento. Deve-se atentar, contudo, ao fato de que foram excluídos pacientes que haviam recebido mais de 4.000 U de HNF e, da mesma forma, não se utilizou HBPM neste trabalho. Além disso, a recomendação de manutenção a longo prazo do clopidogrel deriva apenas de uma extrapolação dos estudos em AI/IAMSSST²⁰⁻²².

Neste mesmo cenário, se se analisar as evidências que suportam a utilização das HBPM, concluiu-se que a segurança de sua associação com os tienopiridínicos não foi avaliada. O OASIS-6, que comparou o fondaparinux com HNF ou placebo, realçou benefício global da droga em pacientes submetidos à trombólise (a maioria não fibrino-específicos), que não se reproduz se estratificado para HNF ou placebo separadamente. Não se observou tal benefício nos pacientes reperfundidos com ATC primária, além de ter-se apurado alta incidência de trombose de cateter. Não houve, todavia, aumento das taxas de sangramento.

O CREATE registrou benefício da reviparina (não disponível no mercado nacional) em pacientes submetidos à fibrinólise (maioria não fibrino-específicos) em relação ao placebo, sem, contudo, comparar a droga à HNF e à custa de aumento de sangramentos importantes (0,9 x 0,4%). Já o EXTRACT–TIMI 25, conforme discutido anteriormente, informou o benefício da associação enoxaparina + trombolíticos (neste caso, a maioria fibrino-específicos), inclusive em pacientes posteriormente levados à ATC. Mais uma vez, como no OASIS-6, o benefício ocorreu devido ao aumento das taxas de sangramento. Consideração muito importante quando se discute a segurança das HBPMs é o fato de os derivados tienopiridínicos não terem sido utilizados de forma sistemática em qualquer dos três estudos^{22,51,53,54}.

6 Conclusão e perspectivas

A terapêutica combinada entre as principais classes de drogas que interferem na hemostasia têm benefícios clínicos bem definidos e observa-se que, apesar da significativa redução do risco relativo de eventos cardiovasculares adversos com a superposição dessas drogas, a redução do risco absoluto desses eventos tem sido cada vez menor. Ao mesmo tempo em que o benefício do acréscimo de novos medicamentos se reduz – e considerando-se a importante redução da mortalidade global das síndromes coronarianas agudas nas últimas décadas –, o risco de eventos hemorrágicos torna-se progressivamente mais relevante.

Assim, a falta de avaliação do uso concomitante de drogas potencialmente sangrantes nos estudos que amparam as evidências dos *guidelines* sobre o tratamento do IAMCSST traz à tona a necessidade de se estudar de forma mais detalhada os potenciais riscos - provavelmente incrementais - envolvidos na utilização de associações ainda não testadas e não suportadas por dados concretos na literatura.

Referências

1. American Heart Association: 2007 Heart and Stroke Statistical Update. Disponível em: www.americanheart.org. 2007. Acesso em junho de 2011. Ref Type: Online. Source.
2. Datasus. Departamento de Informação e Informática do SUS. Informações de Saúde. Cadernos de Informação de Saúde do Brasil. 2007.
3. Zippes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E. ST Elevation myocardial infarction: pathology, pathophysiology, and clinical features. Braunwald: Heart Disease. 7th ed. Elsevier / Saunders; 2005.
4. Fuster V, O'Rourke RA, Walsh RA, Poole-Wilson P. ST Segment elevation myocardial infarction. In: McGraw Hill, editor. Hurst's The Heart. 12th ed. 2007.
5. Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation*. 2001; 104(3):365-372.
6. Zippes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E. Hemostasis, thrombosis, fibrinolysis and cardiovascular disease. Braunwald: Heart Disease. 7th ed. Elsevier / Saunders; 2005.
7. Phibbs B, Marcus F, Marriott HJ, Moss A, Spodick DH. Q-wave versus non-Q wave myocardial infarction: a meaningless distinction. *J Am Coll Cardiol*. 1999; 33(2):576-582.

8. Yang EH, Brilakis ES, Reeder GS, Gersh BJ. Modern management of acute myocardial infarction. *Curr Probl Cardiol.* 2006; 31(12):769-817.
9. Zippes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E. Unstable angina and non-ST elevation myocardial infarction. Braunwald: Heart Disease. 7th ed. Elsevier / Saunders; 2005.
10. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet.* 1988; 2(8607):349-360.
11. Patrono C, Garcia Rodriguez LA, Landolfi R, Baigent C. Low-dose aspirin for the prevention of atherothrombosis. *N Engl J Med.* 2005; 353(22):2373-2383.
12. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Hand M, *et al.* ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients with Acute Myocardial Infarction). *Circulation.* 2004; 110(9):e82-292.
13. Cairns JA, Gent M, Singer J, Finnie KJ, Froggatt GM, Holder DA, *et al.* Aspirin, sulfipyrazone, or both in unstable angina. Results of a Canadian multicenter trial. *N Engl J Med.* 1985; 313(22):1369-1375.
14. Lewis Jr. HD, Davis JW, Archibald DG, Steinke WE, Smitherman TC, Doherty III JE, *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.* 1983; 309(7):396-403.
15. Theroux P, Ouimet H, McCans J, Latour JG, Joly P, Levy G, *et al.* Aspirin, heparin, or both to treat acute unstable angina. *N Engl J Med.* 1988; 319(17):1105-1111.
16. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, Bridges CR, Califf RM, Casey Jr. DE, *et al.* ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non ST-Elevation Myocardial Infarction): developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons: endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Society for Academic Emergency Medicine. *Circulation.* 2007; 116(7):e148-e304.
17. Fuster V, O'Rourke RA, Walsh RA, Poole-Wilson P. Pharmacologic therapy for acute coronary syndromes. *In:* McGraw Hill, editor. *Hurst's The Heart.* 12th ed. 2007.

18. Balsano F, Rizzon P, Violi F, Scrutinio D, Cimminiello C, Aguglia F, *et al.* Antiplatelet treatment with ticlopidine in unstable angina. A controlled multicenter clinical trial. The Studio della Ticlopidina nell'Angina Instabile Group. *Circulation*. 1990; 82(1):17-26.
19. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet*. 1996; 348(9038):1329-1339.
20. Chen ZM, Pan HC, Chen YP, Peto R, Collins R, Jiang LX, *et al.* Early intravenous then oral metoprolol in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2005; 366(9497):1622-1632.
21. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, Lopez-Sendon JL, Montalescot G, Theroux P, *et al.* Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med*. 2005; 352(12):1179-1189.
22. Antman EM, Hand M, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Halasyamani LK, *et al.* 2007. Focused Update of the ACC/AHA 2004 guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the Canadian Cardiovascular Society endorsed by the American Academy of Family Physicians: 2007 Writing Group to Review New Evidence and Update the ACC/AHA 2004 guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction, writing on behalf of the 2004 Writing Committee. *Circulation*. 2008; 117(2):296-329.
23. Steinhubl SR, Berger PB, Mann III JT, Fry ET, DeLago A, Wilmer C, *et al.* Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2002; 288(19):2411-2420.
24. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med*. 2001; 345(7):494-502.
25. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, Bertrand ME, Lewis BS, Natarajan MK, *et al.* Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet*. 2001; 358(9281):527-533.
26. Topol EJ. Reperfusion therapy for acute myocardial infarction with fibrinolytic therapy or combination reduced fibrinolytic therapy and platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition: the GUSTO V randomised trial. *Lancet*. 2001; 357(9272):1905-1914.
27. Efficacy and safety of tenecteplase in combination with enoxaparin, abciximab, or unfractionated heparin: the ASSENT-3 randomised trial in acute myocardial infarction. *Lancet*. 2001; 358(9282):605-613.

28. Giugliano RP, Roe MT, Harrington RA, Gibson CM, Zeymer U, Van de Werf F, *et al.* Combination reperfusion therapy with eptifibatide and reduced-dose tenecteplase for ST-elevation myocardial infarction: results of the integrilin and tenecteplase in acute myocardial infarction (INTEGRITI) Phase II Angiographic Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2003; 41(8):1251-1260.
29. Inhibition of the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor with tirofiban in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. Platelet receptor inhibition in ischemic syndrome management in patients limited by unstable signs and symptoms (PRISM-PLUS) Study Investigators. *N Engl J Med.* 1998; 338(21):1488-1497.
30. Inhibition of platelet glycoprotein IIb/IIIa with eptifibatide in patients with acute coronary syndromes. The PURSUIT Trial Investigators. Platelet Glycoprotein IIb/IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy. *N Engl J Med* 1998; 339(7):436-443.
31. Simoons ML. 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.* 2001; 357(9272):1915-1924.
32. A comparison of aspirin plus tirofiban with aspirin plus heparin for unstable angina. Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management (PRISM) Study Investigators. *N Engl J Med.* 1998; 338(21):1498-1505.
33. 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. c7E3 Fab Antiplatelet Therapy in Unstable Refractory Angina (CAPTURE) Study Investigators. *N Engl J Med.* 1999; 340(21):1623-1629.
34. Kastrati A, Mehilli J, Neumann FJ, Dotzer F, ten B, Bollwein H, *et al.* Abciximab in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention after clopidogrel pretreatment: the ISAR-REACT 2 randomized trial. *JAMA.* 2006; 295(13):1531-1538.
35. Boersma E, Akkerhuis KM, Theroux P, Califf RM, Topol EJ, Simoons ML. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibition in non-ST-elevation acute coronary syndromes: early benefit during medical treatment only, with additional protection during percutaneous coronary intervention. *Circulation.* 1999; 100(20):2045-2048.
36. A comparison of recombinant hirudin with heparin for the treatment of acute coronary syndromes. The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries (GUSTO) IIb investigators. *N Engl J Med.* 1996; 335(11):775-782.
37. Lincoff AM, Bittl JA, Harrington RA, Feit F, Kleiman NS, Jackman JD, *et al.* Bivalirudin and provisional glycoprotein IIb/IIIa blockade compared with heparin and planned glycoprotein IIb/IIIa blockade during percutaneous coronary intervention: REPLACE-2 randomized trial. *JAMA.* 2003; 289(7):853-863.

38. White HD, Chew DP, Hoekstra JW, Miller CD, Pollack Jr. CV, Feit F, *et al.* Safety and efficacy of switching from either unfractionated heparin or enoxaparin to bivalirudin in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes managed with an invasive strategy: results from the ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategY) trial. *J Am Coll Cardiol.* 2008; 51(18):1734-1741.
39. White H. Thrombin-specific anticoagulation with bivalirudin versus heparin in patients receiving fibrinolytic therapy for acute myocardial infarction: the HERO-2 randomised trial. *Lancet.* 2001; 358(9296):1855-1863.
40. Stone GW, Witzenbichler B, Guagliumi G, Peruga JZ, Brodie BR, Dudek D, *et al.* Bivalirudin during primary PCI in acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2008; 358(21):2218-2230.
41. Direct thrombin inhibitors in acute coronary syndromes: principal results of a meta-analysis based on individual patients' data. *Lancet.* 2002; 359(9303):294-302.
42. Fuster V, O'Rourke RA, Walsh RA, Poole-Wilson P. Unstable angina and non-st elevation myocardial infarction. *In: McGraw Hill, editor. Hurst's The Heart.* 12th ed. 2007.
43. Oler A, Whooley MA, Oler J, Grady D. Adding heparin to aspirin reduces the incidence of myocardial infarction and death in patients with unstable angina. A meta-analysis. *JAMA.* 1996; 276(10):811-815.
44. Klein W, Buchwald A, Hillis SE, Monrad S, Sanz G, Turpie AG, *et al.* Comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin acutely and with placebo for 6 weeks in the management of unstable coronary artery disease. Fragmin in unstable coronary artery disease study (FRIC). *Circulation.* 1997; 96(1):61-68.
45. Antman EM, McCabe CH, Gurfinkel EP, Turpie AG, Bernink PJ, Salein D, *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.* 1999; 100(15):1593-1601.
46. Cohen M, Demers C, Gurfinkel EP, Turpie AG, Fromell GJ, Goodman S, *et al.* A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for unstable coronary artery disease. Efficacy and safety of subcutaneous enoxaparin in non-Q-wave coronary events study group. *N Engl J Med.* 1997; 337(7):447-452.
47. Goodman SG, Fitchett D, Armstrong PW, Tan M, Langer A. Randomized evaluation of the safety and efficacy of enoxaparin versus unfractionated heparin in high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes receiving the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor eptifibatide. *Circulation* 2003; 107(2):238-244.
48. Ferguson JJ, Califf RM, Antman EM, Cohen M, Grines CL, Goodman S, *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.* 2004; 292(1):45-54.

49. de Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, Brady WE, White HD, Fox KA, *et al.* Enoxaparin versus unfractionated heparin in patients treated with tirofiban, aspirin and an early conservative initial management strategy: results from the A phase of the A-to-Z trial. *Eur Heart J.* 2004; 25(19):1688-1694.
50. Magee KD, Campbell SG, Moher D, Rowe BH. Heparin versus placebo for acute coronary syndromes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;(2):CD003462.
51. Antman EM, Morrow DA, McCabe CH, Murphy SA, Ruda M, Sadowski Z, *et al.* Enoxaparin versus unfractionated heparin with fibrinolysis for ST-elevation myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2006; 354(14):1477-1488.
52. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients. Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group. *Lancet.* 1994; 343(8893):311-322.
53. Yusuf S, Mehta SR, Xie C, Ahmed RJ, Xavier D, Pais P, *et al.* Effects of reviparin, a low-molecular-weight heparin, on mortality, reinfarction, and strokes in patients with acute myocardial infarction presenting with ST-segment elevation. *JAMA.* 2005; 293(4):427-435.
54. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, Afzal R, Pogue J, Granger CB, *et al.* Effects of fondaparinux on mortality and reinfarction in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the OASIS-6 randomized trial. *JAMA,* 2006; 295(13):1519-1530.

4 CONCLUSÃO

Esta revisão sistemática da literatura procedeu à revisão crítica qualitativa sobre a evolução histórica da terapêutica do infarto agudo do miocárdio e à análise quantitativa de correlação de complexidade do tratamento e do tempo de realização dos estudos com os desfechos. Realizou também comparações indiretas objetivando estimar o risco *versus* benefício das classes de drogas empregadas. E trouxe algumas conclusões sobre o atual momento na abordagem das síndromes coronarianas agudas. Parece estar havendo real benefício em termos de mortalidade, potencializado pela presença do advento da angioplastia primária, na evolução temporal do tratamento. Tal benefício acompanha-se, como esperado, pelo aumento das taxas de complicações hemorrágicas, mas sua magnitude não é anulada por elas.

Análises adicionais dos dados compilados e estudos de combinações específicas são necessários para a melhor compreensão e inferências adicionais sobre a abordagem dessa doença, complexa e multifatorial em sua essência.

5 ANEXOS: ATA DE DEFESA E DECLARAÇÃO DE APROVAÇÃO

UFMG

**FACULDADE DE MEDICINA
CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO**

 Av. Prof. Alfredo Balena 190 / sala 533
 Belo Horizonte - MG - CEP 30130-100
 Fone: (31) 3409.9641 - FAX: (31) 3409.9640


ATA DE DEFESA DE DISSERTAÇÃO DE MESTRADO de **BRUNO RAMOS NASCIMENTO** nº de registro 2009655162. Às nove horas do dia **doze de julho de 2011**, reuniu-se na Faculdade de Medicina da UFMG a Comissão Examinadora de dissertação aprovada pelo Colegiado do Programa para julgar, em exame final, o trabalho intitulado: **“RISCOS E BENEFÍCIOS DAS TERAPIAS TROMBOLÍTICAS, ANTIAGREGANTES PLAQUETÁRIAS E ANTICOAGULANTES NAS SÍNDROMES CORONARIANAS AGUDAS COM SUPRADESNIVELAMENTO DO SEGMENTO ST: REVISÃO SISTEMÁTICA”**, requisito final para a obtenção do Grau de Mestre em Saúde do Adulto, pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais. Participou por vídeo-conferência, Marco Aurélio Alvim Costa, professor da Case Western Reserve University. Abrindo a sessão, o Presidente da Comissão, Prof. Antônio Luiz Pinho Ribeiro, após dar a conhecer aos presentes o teor das Normas Regulamentares do Trabalho Final, passou a palavra ao candidato para apresentação de seu trabalho. Seguiu-se a arguição pelos examinadores com a respectiva defesa do candidato. Logo após, a Comissão se reuniu sem a presença do candidato e do público para julgamento e expedição do resultado definitivo. Foram atribuídas as seguintes indicações:

Prof. Antônio Luiz Pinho Ribeiro/orientador	Instituição: UFMG	Indicação: <u>#1200V+700</u>
Prof. Marcos Roberto de Sousa/coorientador	Instituição: UFMG	Indicação: <u>#1200V+700</u>
Prof. Carlos Faria Santos Amaral	Instituição: UFMG	Indicação: <u>#1200V+700</u>
Prof. Marco Aurelio Alvim Costa (participação por vídeo-conferência)	Instituição: Case Western Reserve University	Indicação: <u>#1200V+700</u>

Pelas indicações, o candidato foi considerado #1200V+700

O resultado final foi comunicado publicamente ao candidato pelo Presidente da Comissão. Nada mais havendo a tratar, o Presidente encerrou a sessão e lavrou a presente ATA que será assinada por todos os membros participantes da Comissão Examinadora. Belo Horizonte, 12 de julho de 2011.

Prof. Antônio Luiz Pinho Ribeiro/orientador [Assinatura]

Prof. Marcos Roberto de Sousa/coorientador [Assinatura]

Prof. Carlos Faria Santos Amaral [Assinatura]

Prof. Marco Aurélio Alvim Costa [Assinatura]

Profa. Teresa Cristina de Abreu Ferrari/Coordenadora [Assinatura]

Obs.: Este documento não terá validade sem a assinatura e carimbo do Coordenador

Análise
CONFERE COM O ORIGINAL
 Centro de Pós-Graduação