Artículo de Revision

Atualidade no uso de anticoagulantes na sindrome coronariana aguda: Bivalirudina, Fondaparinux e heparina de baixo peso molecular.

Dr. Nicolás Veas P
Hospital Sótero del Río, Clínica Universidad de los Andes.
Chile, Santiago de Chile

A terapia anticoagulante é utilizada de rotina na síndrome coronariana aguda (SCA) como complemento às terapias antiagregantes e de revascularização miocárdica. Os medicamentos mais utilizados têm sido a Enoxaparina e a heparina não fracionada (HNF), com muito beneficio demonstrado na morbi-mortalidade. Nos últimos anos têm surgido novas terapias como o Fundaparinux e a Bivalirudina que demonstraram iguais beneficio que as descritas anteriormente, com diferente perfil de seguridade em relação ao sangramento.

A eleição e a possibilidade de combinação geram um grande desafio na pratica clinica. Nesta revisão vamos remarcar o uso destes anticoagulantes nas síndromes coronarianas agudas.

- Bivalirudina:

A Bivalirudina produz uma ligação direta com a trombina, assim age inibindo a conversão de fibrinôgeno em fibrina induzida pela trombina. A administração é pela via endovenosa, sendo seu efeito anticoagulante mais previsível quando comparado com a HNF, devido a que a Biavlirudina tem uma menor ligação às proteínas plasmáticas. A eliminação é pela via renal e possui tempo de meia-vida de 25 min apos acabada a infusão.

A bivalirudina foi inicialmente avaliada no estudo ACUITY, que randomizou 13.819 pacientes com SCA de moderado ou alto risco dirigidos para uma estratégia invasiva.

Se realizaram 3 tipos de terapias: 1- Heparina de baixo peso molecular (HBPM) ou HNF com inibidores da gricoproteina IIbIIIa, 2- Bivalirudina com inibidores GP IIbIIIa, 3- Bivalirudina só. A maioria dos pacientes receberam clopidogrel (300 mg) mais aspirina prévio à intervenção. A Bivalirudina foi não inferior à terapia padrão HBPM/HNF associada a inibidores da GP IIbIIIa. O desfecho final de isquemia foi similar entre os grupos (7,8% X 7,3%; HR 1,08; p=0,32), porém a grande diferença foi nas taxas de sangramento maior sendo significativamente menor no grupo de Bivalirudina (3% X 5,7%; HR 0,53; p< 0,001) (1). A Bivalirudina tem a vantagem de que pode ser monitorizada durante a intervenção na sala de hemodinâmica mediante o tempo de coagulação ativado (TCA).

No contexto de uma angioplastia primária, devido a que a Bivalirudina inibe a formação de fibrina a traves do bloqueio na agregação plaquetária induzida pela trombina, se torna um medicamento teoricamente ideal neste cenário. O resultado do Estudo HRIZONS-AMI (2) dá-nos forte evidência para recomendar a Bivalirudina nas SCA com elevação do segmento ST (SCACEST), demonstrando que na comparação com HNF + inibidores da GP IIbIIIa, reduz significativamente o risco de sangramento.

Foi observado um aumento leve na trombose do stent aos 30 dias e aos 3 anos. Portanto, a bivalirudina tem uma recomendação classe I nas guias da ACC- AHA e nas guias da ESC, recomendando seu uso por acima da combinação de HNF + inibidores da GP IIbIIIa. A sociedade Européia só recomenda o uso

da HNF naqueles pacientes que não têm sido tratados com Bivalirudina ou enoxaparina, sugerindo que a HNF não deve ser o anticoagulante de primeira eleição. A guia da ACC-AHA dá uma recomendação classe IIa para o uso da Bivalirudina como terapia única sobre a combinação de HNF + inibidores da GP IIbIIIa nos pacientes com alto risco cirúrgico.

Dose: 0,1 mg/Kg dose de carga, seguido de 0,25 mg/Kg por hora. Em pacientes dirigidos para estratégia invasiva precoce. Continua-se ate o estudo hemodinâmico ou ate a angioplastia coronária. Com possibilidade de utilização de inibidores da GP IIbIIIa e sempre baixo tratamento com dupla antiagregação plaquetária.

- Fondaparinux

O Fondaparinux é um composto sintético, uma molécula pentassacarídea, o único inibidor seletivo do Fator X ativado disponível para uso clínico. Quando administrado pela via subcutânea o Fondaparinux tem uma boa absorção. O tempo de meia-vida é 17 horas, pelo que pode ser administrado uma vez por dia. Como apresenta excreção renal, seu uso é contraindicado para pacientes com insuficiência renal com *Clearence de* creatinina inferior a 30 mL/min. A monitorização da atividade anti-Xa não é necessária, e o Fondaparinux não altera parâmetros laboratoriais de anticoagulação como TTPa ou TCA. Nas SCAs utiliza-se em doses de 2,5 mg SC por dia durante toda a internação ou ate a realização de angioplastia coronária. No estudo OASIS 5 (3) os pacientes foram randomizados para receber Fondaparinux 2,5 mg SC dia ou Enoxaparina 1 mg/Kg SC duas vezes por dia durante 8 dias. A taxa do desfecho primário para isquemia aos 9 dias foi equivalente em ambos os grupos, mas o sangramento maior foi significativamente menor no grupo Fondaparinux. Para evitar a trombose do cateter associado, recomenda-se utilizar anticoagulantes com atividade anti-IIa.

Uma possibilidade é o uso de HNF 85 UI/Kg em dose de carga no momento do estudo hemodinâmico (diminuir a 60 UI/Kg se usar concomitantemente inibidores da GP IIb/IIIa). Naqueles pacientes que precisam angioplastia primaria no contexto de SCACEST o uso de Fondaparinux não é recomendado, sendo classe III nas guias da ACC-AHA e nas guias da ESC, pelo risco de trombose do cateter. No entanto, naqueles pacientes submetidos à fibrinólise, especificamente com estreptoquinasa e baseado no estudo OASIS 6 (4), a recomendação do uso de Fondaparinux pelos 8 dias seguintes ou ate a realização do estudo hemodinâmico, continua sendo classe I nas guias da ACC-AHA e classe IIa nas guias da ESC.

Doses: 2,5 mg dia SC continuado durante a internação ou ate a realização da angioplastia coronária. Se a angioplastia é realizada durante a utilização de Fondaparinux deve-se associar com uma dose de HNF na sala de hemodinâmica.

- Heparina de baixo peso molecular:

A heparina de baixo peso molecular (HBPM) possui um peso molecular de aproximadamente 1/3 da heparina não fracionada (HNF) e tem uma atividade balançada anti Xa e anti IIa. As HBPM são facilmente absorvidas após sua administração subcutânea e tem uma menor atividade antiplaquetária (5). A atividade anticoagulante das HBPM não precisa monetarização de rotina. Nas síndromes

coronarianas agudas sem elevação do segmento ST (SCASEST) a dose de Enoxapanina é de 1 mg/kg subcutânea cada 12 horas. Uma dose inicial de 30 mg endovenosa poderia se usar em pacientes selecionados. Na presença de insuficiência renal severa (Cl Cr < 30 ml/min) a dose deve-se reduzir a 1 mg/kg subcutânea uma vez por dia, e deve se considerar o uso de HNF neste grupo de pacientes. Portanto, quando usar HBPM é necessário sempre realizar o calculo do *Cleanreance* de creatinina.

No estudo ESSENCE (6), realizado em pacientes com SCA, a taxa de eventos isquêmicos recorrentes e de procedimentos diagnósticos ou terapêuticos foi reduzida significativamente com o uso de Enoxaparina, tanto no curto quanto no longo prazo (ate um ano de seguimento).

No estudo SYNERGY em pacientes com SCASEST de alto risco tratados com estratégia invasiva precoce, não houve diferença significativa em morte ou infarto aos 30 dias entre o grupo Enoxaparina e o grupo HNF. O sangramento maior foi mais freqüente no grupo Enoxaparina, porém não houve diferença significativa na taxa de sangramento severo (critério GUSTO) ou de transfusão de sangue. A maior incidência de sangramento no grupo Enoxaparina poderia ter sido relacionada à utilização de HNF no contexto da angioplastia (7,8).

Em pacientes com SCACEST a anticoagulação com Enoxaparina durante a internação ou ate a realização da angioplastia é uma recomendação classe I com nível de evidência A nas ultimas guias da ACC-AHA. Neste contexto, tem sido menos estudada que a HNF, e essa é a estratégia de uso comum já provada para o tratamento destes pacientes. Os resultados do estudo ATOLL (9) que comparou a HNF com a Enoxaprina, foram equivalentes no desfecho primário.

Conflito de interesse: Nenhum

Bibliografia

1-Stone GW, McLaurin BT, Cox DA, Bertrand ME, Lincoff AM, Moses JW, White HD, Pocock SJ, Ware JH, Feit F, Colombo A, Aylward PE, Cequier AR, Darius H, Desmet W, Ebrahimi R, Hamon M, Rasmussen LH, Rupprecht HJ, Hoekstra J, Mehran R, Ohman EM. Bivalirudin for patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med 2006;355:2203–2216.

2- Stone GW, Witzenbichler B, Guagliumi G, et al. Bivalirudin during primary PCI in acute myocardial infarction. N Engl J Med 2008;358: 2218e2230.

3- Shamir R. Mehta, MD, MSC, FACC,* Christopher B. Granger, MD, FACC,†??ohn W. Eikelboom, MD, MSC. J Am CollCardiol 2007;50:1742–51. Efficacy and Safety of??ondaparinux Versus Enoxaparin??n Patients With Acute Coronary Syndromes Undergoing Percutaneous Coronary Intervention Results From the OASIS-5 Trial.

4- Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, 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: 1519e1530.

5- Garcia DA, Baglin TP, Weitz JI, et al. Parenteral anticoagulants: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012;141:e24S–43S.

6- Goodman SG, Cohen M, Bigonzi F, et al. Randomized trial of low molecular weight heparin (enoxaparin) versus unfractionated heparin for unsta- ble coronary artery disease: one-year results of the ESSENCE Study. Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Non-Q Wave Coronary Events. J Am CollCardiol 2000;36:693–8.

7- Petersen JL, Mahaffey KW, Hasselblad V, et al. Efficacy and bleeding complications among patients randomized to enoxaparin or unfractionated heparin for antithrombin therapy in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: a systematic overview. JAMA 2004;292:89–96.

8- White HD, Kleiman NS, Mahaffey KW, et al. Efficacy and safety of enoxaparin compared with unfractionated heparin in high-risk patients with non- ST-segment elevation acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention in the Superior Yield of the New Strategy of Enoxaparin, Revascularization and Glycoprotein IIb/IIIa Inhibitors (SYNERGY) trial. Am Heart J 2006;152:1042–50.

9-Montalescot G, Zeymer U, Silvain J, et al. Intravenous enoxaparin or unfractionated heparin in primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction: the international randomised open-label ATOLL trial. Lancet. 2011;378:693–703.