

# Antiplaquetários nas síndromes coronarianas agudas: revisão

## *Antiplatelet drugs for treating acute coronary syndromes: A review*

Eduardo Kei Marquesini Washizu<sup>1,2,3</sup>, Bruno Ramos Nascimento<sup>3,4,5,6</sup>, Marcos Roberto de Sousa<sup>5,7</sup>

### RESUMO

As síndromes coronarianas agudas sem supradesnívelamento do segmento ST são causadas, na maioria das vezes, por instabilização ou ruptura da placa de ateroma, com consequente formação de trombo não oclusivo. A escolha adequada de antiplaquetários é fundamental no tratamento, com redução dos eventos isquêmicos e da mortalidade. O objetivo deste artigo é a revisão crítica atualizada dos principais agentes antiplaquetários disponíveis para uso no Brasil, os mecanismos de ação de cada droga, bem como suas indicações e contraindicações em pacientes com síndrome coronariana aguda sem supradesnívelamento do segmento ST. A aspirina, isoladamente, é capaz de reduzir eventos de forma significativa. Sua associação com derivados tienopiridínicos, principalmente com o clopidogrel, acarretou sinergismo de ação com importante redução de eventos adversos. Novas drogas surgiram, gerando redução de recorrência de infarto e aumento nas taxas de sangramento, tornando mais complexa a escolha de antiplaquetários. O prasugrel, na sala de hemodinâmica, é opção basicamente nos pacientes que não receberam clopidogrel e que se submetem à angioplastia precoce, com baixo risco de sangramento avaliado por escores. O ticagrelor é uma opção ao clopidogrel para pacientes submetidos a tratamento invasivo, com possível benefício adicional na mortalidade. A escolha de antiplaquetários deve ser individualizada, conforme as circunstâncias definidas no texto, conforme o perfil de risco hemorrágico e também conforme o perfil de risco de morte ou infarto do paciente.

**Palavras-chave:** Infarto do Miocárdio/terapia; Doença da Artéria Coronariana/terapia; Doença Aguda; Inibidores da Agregação de Plaquetas.

### ABSTRACT

*Acute coronary syndromes without ST segment elevation are usually caused by destabilization or rupture of the atheroma plaque and the subsequent formation of non-occlusive thrombus. The right choice of antiplatelet drugs is crucial for treatment and to reduce both ischemic events and mortality. This paper provides an updated critical review of the main antiplatelet drugs available in Brazil, describing the mechanisms of action, indications and contraindications of each drug for patients with acute coronary syndrome without ST segment elevation. Aspirin alone is capable of reducing events significantly. Its association with thienopyridine derivatives, especially with clopidogrel leads to synergisms and meaningful reduction of adverse events. Choosing the most adequate antiplatelet drug has become increasingly difficult as new drugs have been developed, which have reduced infarction recurrence but increased bleeding rates. Prasugrel is basically an option for patients that have not been treated with clopidogrel and undergo angioplasty in early stages, with low risks of bleeding as assessed through scores. Ticagrelor is an alternative to clopidogrel for patients that have undergone invasive treatment. The choice of antiplatelet drugs should be individualized for each patient,*

Recebido em: 20/03/2012  
Aprovado em: 30/03/2012

Instituição  
Faculdade de Medicina da UFMG  
Belo Horizonte, MG – Brasil

Endereço para correspondência:  
Eduardo Kei Marquesini Washizu  
Rua Paracatu, 705/1302  
Bairro: Barro Preto  
Belo Horizonte, MG – Brasil  
CEP: 30180-090  
E-mail: eduardo\_kei@yahoo.com.br

*according to circumstances herein described, and according to patients' death and bleeding risk rankings.*

**Key words:** *Myocardial Infarction/therapy; Coronary Artery Disease/therapy; Acute Disease; Platelet Aggregation Inhibitors.*

## INTRODUÇÃO

A aterosclerose é uma doença inflamatória crônica sistêmica de origem multifatorial, caracterizada pela formação de placas de ateroma principalmente na camada íntima das artérias, levando à disfunção endotelial e obstrução progressiva do lúmen. Segundo o DATASUS, as doenças cardiovasculares estão entre as principais causas de morte no Brasil, sendo responsáveis por quase 30% dos óbitos no ano de 2009.<sup>1</sup> No amplo espectro das doenças cardiovasculares, destaca-se a doença arterial aterosclerótica coronariana (DAC), com prevalência de até 8% em adultos com mais de 40 anos.<sup>2</sup>

A DAC pode se manifestar a partir da sua forma crônica (angina estável) ou aguda (síndromes coronarianas agudas com e sem supradesnivelamento do segmento ST/ SCA CS-ST e SCA SS-ST). Nos Estados Unidos, a cada ano são hospitalizados aproximadamente 1,3 milhão de pacientes com SCA SS-ST<sup>(3)</sup> enquanto no Brasil o número de internações pelo Sistema Único de Saúde (SUS) por SCA e outras doenças isquêmicas do coração vem aumentando progressivamente nos últimos anos, chegando a mais de 200.000 internações em 2009.<sup>1</sup>

A ruptura de uma placa aterosclerótica instável com exposição do colágeno e do seu conteúdo lipídico é a causa mais comum das SCAs, com ativação, adesão e agregação das plaquetas e consequente formação de um trombo. Os agentes antiplaquetários disponíveis no mercado atuam em uma série de funções nas plaquetas, não só inibindo a ativação, adesão e agregação plaquetária, bem como impedindo a liberação de grânulos com substâncias vasoativas. Os diferentes agentes antiplaquetários disponíveis com os mais diversos mecanismos de ação têm o objetivo de reduzir os eventos isquêmicos e, ao mesmo tempo, minimizar os efeitos colaterais principalmente relacionados a sangramentos. Vários tipos de agentes antiplaquetários estão disponíveis no mercado. Os estudos científicos que os avaliaram nem sempre apresentaram validade externa suficiente para a nossa realidade. O objetivo deste artigo é fazer uma revisão sobre os antiplaquetários disponíveis mais utilizados na prática

clínica, seus mecanismos de ação, efeitos colaterais, contraindicações e indicações em pacientes com SCA.

## AGENTES ANTIPLAQUETÁRIOS

### Aspirina (AAS)

Exerce sua ação através do bloqueio da ciclo-oxigenase, enzima responsável pela primeira etapa da produção de prostaglandinas e tromboxano a partir do ácido araquidônico. Deve ser administrada para todos os pacientes com SCA com e sem supradesnivelamento do segmento ST na dose de 162 a 325 mg mastigado e deglutido, tão logo seja possível, no momento do diagnóstico, salvo contra indicações.<sup>4,5</sup> Essa dose mostrou-se eficaz em produzir rápido efeito antitrombótico pela imediata e quase completa inibição da produção de tromboxano A2. Formulações entéricas deglutidas apresentam efeito de ação mais tardio. Como dose de manutenção, 75 a 100 mg diários indefinidamente são tão eficazes quanto doses mais altas, além de acarretarem menos riscos de intolerância gastrointestinal.<sup>6</sup>

Algumas situações contraindicam o uso do AAS, recomendando-se o clopidogrel como alternativa.<sup>7</sup> Destacam-se os pacientes com passado de sangramento gastrointestinal, alergia (manifestada como episódios de broncoespasmo ou asma, na maioria das vezes), sangramento ativo, hemofilia, hipertensão não controlada, sangramento retiniano e úlcera péptica ativa. Para os pacientes que apresentam apenas intolerância gastrointestinal está indicada a associação com inibidor de bomba de prótons.<sup>4</sup>

Em pacientes com SCA sem supradesnivelamento do segmento ST (SCA SS-ST), metanálise<sup>8</sup> de 12 estudos com AAS mostrou redução relativa de até 46% dos desfechos combinados de morte cardiovascular, acidente vascular encefálico não fatal (AVE) e infarto agudo do miocárdio (IAM). A utilização prévia de AAS nos últimos sete dias antes de um episódio de SCA SS-ST tende a diminuir sua gravidade, a mortalidade intra-hospitalar e a frequência de edema agudo de pulmão e insuficiência cardíaca.<sup>9-10</sup>

Após um episódio de SCA, o AAS deverá ser mantido ininterruptamente para prevenção secundária. O estudo CURRENT OASIS-7 não mostrou diferenças no desfecho primário de morte cardiovascular (CV), infarto agudo do miocárdio (IAM) e acidente vascular encefálico (AVC) em 30 dias

entre os pacientes que receberam doses mais altas de AAS (300 a 325 mg) em relação a doses mais baixas (75 a 100 mg), além de se observar elevada taxa de sangramentos menores e gastrintestinais com doses mais altas de AAS<sup>6</sup>. Com isso, e de acordo com a última diretriz da AHA/ACC/SCAI, a dose de manutenção de aspirina para todos os pacientes, incluindo aqueles que foram submetidos a implante de *stents*, é de 75 a 100 mg.<sup>11</sup>

## Inibidores do receptor P2Y12 das plaquetas

Esse grupo, formado pela ticlopidina, clopidogrel e, mais recentemente, pelo prasugrel e ticagrelor, bloqueia o receptor P2Y12 da superfície das plaquetas, promovendo potente efeito antiplaquetário com benefícios aditivos ao AAS. Outras drogas estão sendo submetidas a pesquisas, porém ainda sem aprovação para uso na prática clínica. Por se tratar de drogas mais potentes, têm como principal efeito colateral o sangramento e, com isso, seu uso deve ser muito criterioso, sempre se observando o risco-benefício de cada uma. Com isso, ao fazer associação do AAS com essas drogas, alguns pontos em relação à segurança merecem atenção, sendo os principais: risco de sangramento gastrintestinal, de sangramento em associação ao AAS e risco de sangramento em pacientes com SCA que necessitam de CRVM.

### Ticlopidina

Foi a primeira droga dessa classe disponível, promovendo mudanças no tratamento principalmente de pacientes submetidos a implante de *stents*. Entretanto, nenhum estudo comparou ticlopidina em associação ou não ao AAS em pacientes com SCA e o único estudo a avaliar a droga em pacientes agudos mostrou redução significativa de morte vascular/infarto do miocárdio não fatal, embora com ausência de grupo placebo.<sup>12</sup> Devido ao lento início de ação (24 a 48 horas com pico de ação entre três e seis dias), seu uso em pacientes com SCA é praticamente inviável. Entre seus efeitos colaterais, destacam-se distúrbios gastrintestinais (náuseas, vômitos, diarreia e dispepsia) e hematológicos (neutropenia, púrpura trombocitopênica, agranulocitose e anemia aplástica), sendo estes mais comuns nos primeiros meses de uso, o que obriga à moni-

torização quinzenal com hemograma. Utilizado na dose de 250 mg duas vezes ao dia, deve ser iniciado três dias antes de eventual implante de *stent* (dose de 500 mg duas vezes ao dia), para promover adequado nível de inibição plaquetária no momento do procedimento. Atualmente, encontra-se em desuso, sendo substituído por inibidores do receptor P2Y12 de segunda e terceira gerações.

### Clopidogrel

Após a constatação da melhor tolerabilidade do clopidogrel em relação à ticlopidina, o mesmo passou a ser fundamental no tratamento dos pacientes com doença aterosclerótica, tanto em pacientes com SCA quanto após o implante de *stents*, para evitar fenômenos isquêmicos futuros e trombose das próteses.

Sua eficácia foi avaliada no estudo CURE<sup>13</sup>, que incluiu mais de 12.000 pacientes admitidos nas primeiras 24 horas com SCA SS-ST, divididos para receberem AAS isolado (75 a 325 mg) ou em associação com clopidogrel (dose de ataque de 300 mg e 75 mg de manutenção). Ao final de nove a 12 meses, o clopidogrel em associação com AAS promoveu redução relativa do risco (RRR) em até 20% do desfecho primário composto de morte CV, IAM e AVE, principalmente devido a baixas taxas de IAM e com benefícios tanto para pacientes que foram tratados clinicamente quanto para os que foram para revascularização cirúrgica ou percutânea (Tabela 1).

Além disso, a terapia combinada com clopidogrel foi associada a baixas taxas de isquemia refratária e desenvolvimento de insuficiência cardíaca intrahospitalar, mas com relativo aumento do risco significativo de até 38% nas taxas de sangramento maior. Não houve aumento significativo nas taxas de AVC hemorrágico ou de sangramento com risco de morte, entretanto, houve significativo aumento nas taxas de sangramento maior, menor e gastrintestinal. Porém, ao analisar os pacientes do estudo, incluindo os que foram tratados por via cirúrgica ou percutânea, os benefícios do clopidogrel na redução de eventos isquêmicos superam os riscos de sangramento.<sup>13</sup> Para os pacientes encaminhados para CRVM, a análise dos estudos CURE e CRUSADE<sup>14</sup> mostrou que não há aumento nas taxas de sangramento maior ou sangramento com risco de morte quando a cirurgia é realizada após cinco dias da suspensão do clopidogrel.

**Tabela 1** - Desfechos do estudo CURE<sup>13</sup> aos 12 meses

	Clopidogrel (%)	Placebo(%)	Risco Relativo (95%IC)	P
Primeiro desfecho primário*	9,3	11,4	0,80 (0,72-0,90)	<0,001
Segundo desfecho primário**	16,5	18,8	0,86 (0,79-0,94)	<0,001
Morte CV	5,1	5,5	0,93 (0,79-1,08)	
IAM	5,2	6,7	0,77 (0,67-0,89)	
AVC	1,2	1,4	0,86 (0,63-1,18)	
Isquemia refratária	8,7	9,3	0,93 (0,82-1,04)	
Sangramento maior	3,7	2,7	1,38 (1,13-1,67)	0,001

\*IAM não fatal, AVC ou morte por causas CV.

\*\* Primeiro desfecho primário ou isquemia refratária.

NS=não significativo.

O estudo CREDO<sup>15</sup> também avaliou os benefícios do clopidogrel, incluindo mais de 2.100 pacientes para intervenção coronária percutânea (ICP), sendo aproximadamente 1/3 com SCA SS-ST. Os pacientes receberam AAS e clopidogrel (300 mg de dose de ataque e 75 mg de manutenção) ou AAS e placebo três a 24 horas antes do procedimento. Todos os pacientes receberam clopidogrel por 28 dias para evitar trombose de *stent* e, após esse período, clopidogrel ou placebo foram administrados por um ano. Análise pré-especificada mostrou que o benefício do clopidogrel nos primeiros 28 dias foi visto apenas entre os pacientes que receberam a medicação seis horas antes da ICP, com mais benefícios para aqueles que receberam com mais de 24 horas de antecedência.<sup>16</sup>

Com o objetivo de avaliar a melhor dosagem de AAS e clopidogrel em pacientes admitidos com SCA, o estudo CURRENT OASIS-7<sup>6</sup> incluiu mais de 25.000 pacientes tratados com estratégia invasiva precoce (definição anatômica com coronariografia precoce seguida por revascularização percutânea ou cirúrgica) e randomizados para clopidogrel 600 mg de ataque seguidos por 150 mg por seis dias e manutenção com 75 mg diários a partir do sétimo dia ou clopidogrel 300 mg de ataque com 75 mg de manutenção, sendo que o intervalo médio entre a randomização e a ICP foi de 3,4 horas. Um dos fundamentos para justificar esse estudo seria o estudo ARMYDA 2<sup>17</sup>, que sugeria que a dose de 600 mg seria superior à dose de 300 mg em pacientes com angina estável/SCA SS-ST na redução de eventos isquêmicos. Entretanto, o estudo CURRENT OASIS 7 não obteve redução no desfecho primário composto de morte CV, IAM e AVC em 30 dias para a população em geral. Análise de subgrupo pré-especificada sugeriu que, no subgrupo de pacientes que foram para ICP, altas doses de ataque de clopidogrel foram associadas à redução do risco relativo de 16% no desfecho primário, além de

menor desfecho secundário de trombose de *stent* (independentemente do tipo de *stent* utilizado, convencional ou farmacológico). No entanto, se, por um lado, houve redução dos eventos isquêmicos nesse subgrupo, por outro lado, as doses mais altas de clopidogrel foram relacionadas a taxas mais elevadas de sangramento maior, tanto pelo critério TIMI<sup>18</sup> quanto pelo critério CURRENT.<sup>6</sup>

Com isso, observa-se efeito antiplaquetário mais rápido (até três horas) com dose de ataque de 600 mg em relação a 300 mg, mas com benefícios apenas para os pacientes com SCA SS-ST que são selecionados para uma estratégia invasiva ultraprecoce (coronariografia e ICP em até quatro horas). Para os pacientes nos quais a coronariografia é realizada nas primeiras 48 horas, pode-se optar pela dose de ataque de 300 mg, suficiente para adequado efeito antiplaquetário. Em relação à dose de manutenção, doses altas de 150 mg nos sete primeiros dias após uma SCA SS-ST podem ser utilizadas naqueles pacientes pós-ICP e com baixo risco de sangramento.<sup>6</sup>

Após a fase aguda, as diretrizes recomendam manter o clopidogrel por pelo menos 12 meses, independentemente se foram implantados ou não *stents* convencionais ou farmacológicos.<sup>5,19,20</sup>

Alguns autores utilizam estudos PCI-CURE<sup>21</sup>, CURE<sup>13</sup> e CREDO<sup>15</sup> para recomendarem o clopidogrel por mais de um ano em alguns cenários clínicos, tais como pacientes de mais alto risco (IAM prévio, doença vascular periférica, evento cérebro-vascular, ICP com *stent* farmacológico em tronco de coronária esquerda), porém as evidências são insuficientes para essa recomendação, além do fato de o estudo CHARISMA não ter mostrado benefício no desfecho primário em pacientes que utilizaram o clopidogrel por mais de um ano.

A observação de casos de trombose de *stent* em pacientes em uso correto de terapia antiplaquetária dupla com AAS e clopidogrel levantou a hipótese de variabi-

lidade de resposta ao clopidogrel, variando de discreta redução até ausência completa de resposta à droga. Essa baixa responsividade ao clopidogrel foi posteriormente observada em 20 a 30% dos pacientes<sup>22</sup>, sendo associada a aumento do risco de eventos cardiovasculares isquêmicos.<sup>23</sup> Dos muitos fatores responsáveis pela variabilidade de resposta ao clopidogrel, os polimorfismos genéticos, principalmente relacionados a enzimas do citocromo P450,<sup>24</sup> merecem destaque. Entre outros fatores, citam-se as diferenças individuais na absorção intestinal do clopidogrel e a maior reatividade plaquetária em alguns subgrupos de pacientes, tais como diabéticos, idosos e renais crônicos.<sup>25</sup> Entretanto, a utilização de testes genéticos de rotina não é recomendada e a tentativa de identificação dos maus respondedores ao clopidogrel a partir de testes de função plaquetária tem se mostrado controversa acerca do possível benefício clínico.<sup>26-27</sup> Deve-se lembrar que alguns inibidores da bomba de prótons, particularmente o omeprazol, diminuem o efeito antiplaquetário induzido pelo clopidogrel, mas ainda não há estudo comprovando a associação dessas drogas e o aumento de eventos isquêmicos.<sup>28-29</sup>

## Prasugrel

Considerado um tienopiridínico de terceira geração, esse inibidor do receptor P2Y<sub>12</sub> também é uma pró-droga, necessitando de metabolização hepática para produção da substância ativa que inibe a agregação plaquetária de maneira irreversível. Apresenta início de ação mais rápido, alto grau de inibição plaquetária e supressão da atividade plaquetária em maior número de pacientes em relação ao clopidogrel. Seus efeitos antiplaquetários não são afetados de maneira significativa pelos inibidores do citocromo P450 como omeprazol e não há perda de função de acordo com a variabilidade genética, assim como com o clopidogrel.

No estudo TRITON TIMI-38<sup>30</sup>, incluíram-se pacientes com SCA com e sem supradesnívelamento do segmento ST de moderado a alto risco, randomizados para prasugrel (60 mg de dose de ataque e 10 mg diários de manutenção) e clopidogrel (300 mg de ataque e 75 mg de manutenção), além do AAS e de outras medicações a critério do investigador. A duração média de tratamento foi de 14,5 meses. A administração das drogas ocorria após a coronariografia e definição da anatomia para evitar a administração da droga em pacientes potencialmente cirúrgicos, o que por si só já consiste um importante viés de seleção e impede a extensão dos resultados e administração da droga no momento da admissão hospitalar e diagnóstico da SCA. O desfecho primário composto de eficácia (morte CV, IAM não fatal e AVE não fatal) teve 19% menos de RRR em pacientes do grupo prasugrel, principalmente devido a baixas taxas de IAM não fatal, independentemente se os pacientes haviam sido tratados conservadoramente ou por via percutânea com implante de *stent*, resultando em número necessário tratar (NNT) do prasugrel de 46 pacientes.<sup>(30-31)</sup> A taxa de trombose de *stent* (convencionais e farmacológicos), tanto definitiva quanto provável, foi 52% mais baixa com o uso do prasugrel<sup>31</sup> (Tabela 2).

Entretanto, a redução de eventos isquêmicos acarretou também elevada taxa de sangramento. O desfecho de segurança definido como sangramento maior não relacionado à CRVM foi 32% maior no grupo prasugrel, bem como sangramentos com alto risco de morte (52%).<sup>32</sup> O aumento de 35 eventos de sangramento maior com prasugrel resultou em número necessário para causar dano (NNH) de 167 pacientes. A maior ocorrência de sangramentos na população tratada com prasugrel gera preocupações acerca do uso indiscriminado dessa droga, sendo necessária criteriosa seleção de qual paciente irá realmente se beneficiar do seu mais potente efeito antiplaquetário.

**Tabela 2** - Desfechos aos 15 meses – estudo TRITON TIMI-38<sup>30</sup>

	Prasugrel (%)	Clopidogrel (%)	Hazard Ratio	P
Desfecho primário*	9,9	12,1	0,81 (0,73-0,90)	< 0,001
Morte CV	2,1	2,4	0,89 (0,70-1,12)	0,31
IAM não fatal	7,3	9,5	0,76 (0,67-0,85)	< 0,001
Trombose <i>stent</i>	1,1	2,4	0,48 (0,36-0,64)	< 0,001
Sangramento maior/menor	5,0	3,8	1,31 (1,11-1,56)	0,002
Sangramento com transfusão	4,0	3,0	1,34 (1,11-1,63)	< 0,001
Sangramento maior – CRVM	13,4	3,2	4,73 (1,90-11,82)	< 0,001

\* Morte CV, IAM não fatal e AVC não fatal.

Análise pré-especificada do benefício clínico líquido mostrou redução relativa de 13% nas taxas de eventos (morte CV, IAM não fatal, AVE e sangramentos maiores não relacionados à CRVM) a favor do prasugrel. Não houve diferença significativa entre os grupos em relação à mortalidade (Tabela 2).

Análise *post hoc* do TRITON TIMI-38<sup>30</sup> identificou três fatores preditores de maior sangramento: idade acima de 75 anos, relato de AVE ou AIT prévios e peso abaixo de 60 kg (Tabela 3). Nos pacientes com história de AVE/AIT prévios o prasugrel se mostrou maléfico e, nas outras duas situações, não foram observados benefícios clínicos. Os pacientes diabéticos apresentaram mais benefício da droga, com redução de até 30% na incidência do desfecho primário composto e sem aumento das taxas de sangramento, resultando em NNT de 21 pacientes diabéticos tratados para prevenir um evento contra 71 pacientes não diabéticos.<sup>33</sup>

É importante salientar a forma de inclusão dos pacientes, que eram admitidos com SCA com ou sem supradesnívelamento do seguimento ST e que a terapia com o inibidor do receptor P2Y12 só poderia ser iniciada após a definição anatômica com a coronariografia diagnóstica precoce. Por isso, como a maioria dos centros brasileiros não realiza de rotina a coronariografia muito precoce (em até quatro horas) nos pacientes admitidos com SCA SS-ST, tal medicamento não deve ser utilizado no setor de emergência, sendo sua administração feita preferencialmente no laboratório de hemodinâmica após definição anatômica e afastamento da possibilidade cirúrgica em pacientes selecionados que por algum motivo não receberam clopidogrel à admissão. Ressalta-se, também, que a droga não deve ser administrada em pacientes com SCA SS-ST que são tratados com estratégia conservadora, já que a mesma não foi testada no estudo TRITON<sup>30</sup> e encontra-se em avaliação em outro estudo clínico.

A última diretriz da AHA/ACC e da ESCARDIO<sup>20</sup> preconiza o prasugrel na dose de ataque de 60 mg para pacientes admitidos com SCA SS-ST após a coronariografia diagnóstica e em que a ICP é planejada, com o paciente sendo de baixo risco de sangramento. Para os pacientes encaminhados para CRVM e que eventualmente estejam em uso do prasugrel, recomenda-se período de sete dias livres da droga.

## Cangrelor

Potente inibidor do receptor P2Y12 plaquetário de utilização endovenosa que não mostrou superioridade ao clopidogrel no estudo CHAMPION PCI e CHAMPION PLATFORM, não sendo aprovado para uso clínico.

## Ticagrelor

Trata-se de um inibidor do receptor P2Y12 que, ao contrário de clopidogrel e prasugrel, não é uma pró-droga, além de apresentar ligação reversível com as plaquetas, pertencendo a uma nova classe de antiplaquetários. Assim como o prasugrel, o ticagrelor possui início de ação mais rápido que o clopidogrel (30 minutos, ao contrário de duas a quatro horas), representando uma vantagem para os pacientes agudos que vão para intervenção percutânea precoce.

O estudo PLATO<sup>34</sup> incluiu mais de 18.000 pacientes com SCA com moderado a alto risco (60% com SCA SS-ST) para AAS (dose de ataque habitual de 325 mg), com ticagrelor (dose de ataque de 180 mg seguida por manutenção de 90 mg duas vezes ao dia) ou com clopidogrel (dose de ataque de 300 a 600 mg seguida por manutenção de 75 mg diários).

**Tabela 3 - Desfechos do Estudo PLATO<sup>(34)</sup>**

	Ticagrelor (%)	Clopidogrel (%)	Hazard Ratio (Ticagrelor)	P
Desfecho primário*	9,8	11,7	0,84 (0,77-0,92)	< 0,001
Morte CV	4,0	5,1	0,79 (0,69-0,91)	0,001
IAM	5,8	6,9	0,84 (0,75-0,95)	0,005
AVC	1,5	1,3	1,17 (0,91-1,52)	0,22
Trombose <i>stent</i>	1,3	1,9	0,67 (0,50-0,91)	0,009
SG/TO maior	11,6	11,2	1,04 (0,95-1,13)	0,43
AVC hemorrágico	0,3	0,2	1,87 (0,98-3,58)	0,06
Sangramento maior não relacionado a CRVM**	4,5	3,8	1,19 (1,02-1,38)	0,03

\*Morte por causas CV, IAM e AVC

\*\*Critério do estudo TRITON-TIMI 38

Pacientes com SCA SS-ST que foram conduzidos com estratégia conservadora também poderiam receber a droga do estudo, sendo que o mesmo não foi visto no estudo com prasugrel. Como critérios de inclusão em pacientes com SCA SS-ST, eram obrigatórias pelo menos duas características: marcadores de necrose miocárdica positiva, alterações isquêmicas ao ECG ou alterações clínicas de alto risco, tais como idade acima de 60 anos, diabetes, insuficiência renal crônica, doença vascular periférica ou cérebro-vascular, IAM ou CRVM prévios, aterosclerose coronariana com obstrução de mais de 50% em pelo menos dois vasos. Portanto, tais critérios de inclusão tornam essa população selecionada, mais grave e talvez os benefícios não tenham a mesma repercussão de efeito benéfico na prática clínica em populações que incluam pacientes menos graves. A duração do tratamento variou de seis a 12 meses.

Houve redução relativa de 16% no desfecho primário composto de morte cardiovascular, IAM e AVE aos 12 meses a favor do ticagrelor, resultando em NNT de 54 com redução de 21% nas taxas de morte cardiovascular e 16% nas taxas de IAM, não havendo diferenças nas taxas de AVE. Observou-se, também, redução nas taxas de morte por qualquer causa com o uso do ticagrelor, com NNT de 71,4. Pacientes mais graves, tais como aqueles com troponina positiva, tiveram mais benefícios em relação aos menos graves. Para os pacientes tratados com *stent*, constatou-se redução nas taxas de trombose definitiva de prótese, independentemente da utilizada (farmacológico ou convencional) (Tabela 3).

Não houve aumento nas taxas de sangramento maior entre os grupos, entretanto houve aumento relativo de 19% nas taxas de sangramento maior não relacionado à CRVM no grupo ticagrelor, de acordo com os critérios do estudo. Para os pacientes com necessidade de CRVM, a droga se mostrou segura sem aumentos nas taxas de sangramento maior e com redução nas taxas de mortalidade precoce e tardia. Em relação ao AVE hemorrágico, houve alta incidência com ticagrelor, porém sem significância estatística. Análise de subgrupo pré-especificada<sup>35</sup> mostrou importante diferença na ocorrência do desfecho primário composto de acordo com a região da randomização: pacientes tratados nos EUA apresentaram mais ocorrência de eventos, provavelmente devido a doses mais altas de AAS utilizadas a longo prazo.

Com isso, até que novos estudos comprovem ou neguem o possível efeito negativo do ticagrelor em associação com doses mais altas de AAS, é prudente man-

ter doses menores ou iguais a 100 mg a longo prazo, incluindo pacientes tratados com *stents* (tanto convencionais quanto farmacológicos). Observou-se também que três subgrupos pré-especificados apresentaram reduzidas taxas de ocorrência do desfecho primário com o ticagrelor, evidenciando benefício da droga. Destacam-se os pacientes com insuficiência renal crônica (*clearance* de creatinina  $< 60 \text{ mL/min/m}^2$ )<sup>36</sup>, pacientes submetidos a CRVM e que receberam ticagrelor até 7 dias antes da cirurgia<sup>37</sup> e pacientes com SCA SS-ST que foram tratados clinicamente.<sup>38</sup> Recomenda-se a suspensão da droga pelo menos cinco dias antes da CRVM, com o objetivo de reduzir a taxa de sangramento.

Em relação aos efeitos adversos, pacientes em uso de ticagrelor apresentaram alta incidência de dispneia de leve a moderada intensidade, com duração inferior a sete dias, etiologia não definida e sem alteração nas provas de função cardíaca ou pulmonar.<sup>34</sup> A maioria dos pacientes relatou dispneia na primeira semana de tratamento e com resolução espontânea, embora em alguns casos o sintoma permanecesse até o final do tratamento. Além disso, foram observadas elevações assintomáticas nas taxas de ácido úrico, creatinina (apenas no primeiro mês de tratamento) e aumento de pausas ventriculares noturnas ao ECG. É recomendado, portanto, não iniciar o medicamento em pacientes com bloqueio atrioventricular de segundo ou terceiro grau, bem como em pacientes com disfunção do nó sinusal que não estejam em uso de marcapasso.

### Inibidores da glicoproteína IIb/IIIa (IGp)

Constituem drogas de utilização endovenosa que inibem a via final comum da agregação plaquetária, com inibição mais potente das plaquetas. Destacam-se o abciximab, tirofiban e o eptifibatide, este último indisponível no Brasil. Grande parte dos estudos que comprovaram benefício dessas drogas foi feito na ausência dos inibidores do receptor P2Y<sub>12</sub>, por isso seu uso atual deve ser mais criterioso e limitado.

Estudos da era pré-tienopiridínicos, tais como EPIC<sup>39</sup> e CAPTURE,<sup>40</sup> que utilizaram abciximab em pacientes com SCA SS-ST, mostraram redução de até 60% no desfecho combinado composto de morte, IAM ou revascularização urgente do vaso tratado nos pacientes tratados com ICP. Entretanto, a utilização dessa droga em pacientes com SCA SS-ST que não foram tratados com revascularização não mostrou redução de eventos, como evidenciado no estudo

GUSTO 4 ACS<sup>41</sup>, comprovando que o abciximab não deve ser usado em pacientes em que não é planejada a revascularização.

Em relação ao tirofiban, inúmeros estudos citaram seu benefício em pacientes com SCA SS-ST tratados clinicamente, todos conduzidos também na era pré-inibidores do receptor P2Y<sub>12</sub>. Metanálise com mais de 29.000 pacientes tratados com IGp IIb/IIIa encontrou RRR de 9% no desfecho combinado de morte ou IAM não fatal, mas apenas nos pacientes tratados por via percutânea e com aumento nas taxas de sangramento maior.<sup>42</sup> O melhor momento para se iniciar IGpIIbIIIa em pacientes com SCA SS-ST que vão para uma estratégia invasiva precoce foi avaliado nos estudos AUCITY Timing<sup>43</sup> e EARLY ACS<sup>44</sup>, em que a porcentagem de pacientes utilizando tienopiridínicos foi mais alta. Tais estudos mostraram que o uso rotineiro do IGpIIbIIIa antes da definição anatômica não reduz eventos isquêmicos, além de aumentar a taxa de eventos hemorrágicos não relacionados à CRVM em 30 dias.

Com o advento dos inibidores do receptor P2Y<sub>12</sub> e a possibilidade de efeito antiplaquetário mais rápido e mais intenso, há dúvida sobre o real benefício dos IGpIIbIIIa. O estudo ISAR REACT 2,<sup>45</sup> que avaliou mais de 2.000 pacientes com SCA SS-ST submetidos à ICP com *stent*, investigou o regime de AAS com clopidogrel (dose de ataque de 600 mg pelo menos duas horas antes da ICP) com ou sem abciximab, mostrando significativa redução do desfecho primário composto de morte, IAM e revascularização do vaso alvo em 30 dias e 1 ano a favor da utilização do IGpIIbIIIa. Entretanto, análise posterior de subgrupos ressaltou benefício apenas em pacientes com troponina positiva, evidenciando que talvez essas drogas devam ser utilizadas para pacientes de mais alto risco. Em relação aos IGpIIbIIIa associados aos novos inibidores do receptor P2Y<sub>12</sub>, os estudos PLATO<sup>34</sup> e TRITON<sup>30</sup> destacaram que tanto ticagrelor quanto prasugrel reduziram os eventos isquêmicos compostos de morte CV, IAM e AVC, independentemente do uso dos IGpIIbIIIa. Alguns subgrupos foram identificados como sendo de alto risco de sangramento, tais como idosos, pacientes com insuficiência renal e mulheres.

Com isso, a melhor indicação para os IGpIIbIIIa, além da terapia antiplaquetária dupla, talvez seja para os pacientes de mais alto risco de infarto e morte e com baixo risco de sangramento, com grande carga trombótica na coronariografia, cujo risco de embolição distal de fragmentos de trombo é aumentado.

## Quais agentes antiplaquetários são mais adequados na realidade brasileira?

Com esse aumento na complexidade dessa escolha nos pacientes com SCA, a decisão sobre uma droga em detrimento ou em associação a outra dependerá da disponibilidade ou não de se realizar uma estratégia invasiva precoce, da gravidade clínica do paciente e de seu risco hemorrágico. Além disso, faz-se necessária interação entre o cardiologista clínico, que tem o primeiro contato com o paciente, o cardiologista intervencionista e o cirurgião, com formulação de protocolos clínicos envolvendo os diferentes antiplaquetários disponíveis na instituição e a melhor maneira e momento de utilizá-los.

É importante identificar se o paciente a que se atende está bem representado naquele estudo científico que validou a droga. A gravidade clínica dos pacientes, pelos critérios de inclusão, foi maior nos estudos PLATO e TRITON do que no estudo CURE. Pacientes com risco aumentado de sangramento foram explicitamente excluídos do estudo TRITON (que ainda assim apresentou taxas mais elevadas de sangramento) e pacientes com risco de bradicardia foram excluídos do estudo PLATO. Os do estudo CURE ficaram, a maioria, em tratamento conservador, enquanto que nos outros dois estudos a maioria se submeteu à angioplastia.

Nos casos de SCA em hospitais com serviço de hemodinâmica disponível, após o diagnóstico de SCA SS-ST e administração da dose de ataque de AAS (162 a 325 mg mastigado e deglutido), caso haja disponibilidade de estudo hemodinâmico imediato (até quatro horas), o clopidogrel deve ser desencorajado mesmo na dose de ataque de 600 mg, já que o seu benefício é limitado quando utilizado a menos de seis horas da intervenção percutânea. Como opção de inibidor do receptor P2Y<sub>12</sub> e respeitando as devidas contraindicações, têm-se o ticagrelor na admissão (180 mg de ataque) ou o prasugrel (60 mg de ataque), sendo este último apenas após a realização da coronariografia.

Caso a coronariografia possa ser realizada apenas entre quatro e 48 horas de admissão, a aspirina deve ser associada ao clopidogrel (300 mg) ou ao ticagrelor (180 mg), à admissão. Nesses casos, não se recomenda utilizar o prasugrel para que os pacientes não fiquem sem terapia antiplaquetária dupla por longo período. O ticagrelor, quando disponível, é a droga de preferência para os pacientes de alto risco, semelhantes àqueles incluídos no estudo PLATO, com melhores resultados

em termos de redução de desfechos isquêmicos. Casos selecionados, como, por exemplo, pacientes que mais provavelmente serão submetidos à cirurgia e que receberam apenas aspirina, podem receber IGpIIb/IIIa já na admissão, quando em alto risco, sendo que o tirofiban pode ser suspenso até quatro horas antes da cirurgia. A aspirina se mantém em todas essas opções, incluindo pacientes com indicação cirúrgica.

Nas SCA em hospitais sem serviço de hemodinâmica disponível, em hospitais sem disponibilidade dos novos inibidores do receptor P2Y12 ou de serviço de hemodinâmica, o clopidogrel em dose de ataque de 300 mg e manutenção de 75 mg é recomendado juntamente com a aspirina. Para os pacientes mais graves, semelhantes aos do estudo PLATO, em que se opta por transferir para estratégia invasiva, poderia ser utilizado o ticagrelor em preferência ao clopidogrel, observando-se o risco de bradicardia e de sangramento. Em se tratando de estratégia conservadora ou de retardo na intervenção, o prasugrel não é recomendado. A utilização dos IGpIIb/IIIa não é indicada para os pacientes tratados com terapia antiplaquetária dupla e que não são submetidos à estratégia invasiva.

Pacientes com baixo risco de morte ou infarto ou aqueles com alto risco de sangramento, tais como com AVC/AIT prévios, úlcera do trato digestivo ativa, baixo peso ou trombocitopenia leve, devem receber o clopidogrel na dose de 300 mg, uma vez que nos estudos PLATO<sup>34</sup> e TRITON TIMI 38<sup>30</sup> não foram incluídos pacientes de baixo risco de morte ou infarto e também porque os novos inibidores do receptor P2Y12 promovem elevadas taxas de sangramento.

Citando Dr. J Willis Hurst, “o bom médico conhece as diretrizes, o médico excelente conhece as exceções à aplicação das diretrizes”,<sup>46</sup> concluiu-se que é necessário escolher os esquemas de drogas antiplaquetárias para atender um paciente individual, de forma crítica e adaptada à gravidade da situação clínica, às condições do ambiente e ao perfil de risco hemorrágico.<sup>47</sup>

## REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Datasus. Sistema de informações de mortalidade. Óbitos por residência por ano do óbito segundo capítulo CID-10 [Citado em 2012 fev 11]. Disponível em: <http://www.datasus.gov.br>.
2. Polanczyk CA, Ribeiro JP. Coronary artery disease in Brazil: contemporary management and future perspectives. *Heart*. 2009; 95(11):870-6.
3. American Heart Association: 1999 Heart and Stroke Statistical Update. Dallas: American Heart Association; 1999.
4. Harrington RA, Becker RC, Cannon CP, *et al*. American College of Chest Physicians. Antithrombotic therapy for non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008; 133 (6 Suppl): 670S.
5. Wright RS, Anderson JL, Adams CD, *et al*. 2011 ACCF/AHA Focused Update of the Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction (Updating the 2007 Guideline): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2011; 123(18):2022-60.
6. Current OASIS 7 Investigators, Metha SR, Bassand JP, Chrolavicius S, *et al*. Dose comparisons of clopidogrel and aspirin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2010; 363(10):930-42.
7. CAPRIE Steering Committee. A Randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischemic events (CAPRIE). *Lancet*. 1996; 348 (9038):1329-39.
8. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*. 2002; 324(7329):71-86.
9. Garcia-Dorado D, Théroux P, Tornos P, *et al*. Previous aspirin use may attenuate the severity of the manifestation of acute ischemic syndromes. *Circulation*. 1995; 92(7):1743.
10. Borzak S, Cannon CP, Kraft PL, *et al*. Effects of prior aspirin and anti-ischemic therapy on outcome of patients with unstable angina. TIMI 7 investigators. Thrombin Inhibition in Myocardial Ischemia. *Am J Cardiol*. 1998; 81(6):678-81.
11. 2011 ACC/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *Circulation*. 2011; 124: e674-e651.
12. Balsano F, Rizzon P, Violi 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; 82:17-26.
13. Budaj A, Yusuf S, Metha SR, *et al*. Clopidogrel in Unstable angina to Prevent Recurrent ischemic Events (CURE) Trial. Benefit of Clopidogrel in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation in various risk groups. *Circulation*. 2004; 110 (10):1202-8.
14. Subherwal S, Bach RG, Chen AY, *et al*. Baseline risk of major bleeding in non-ST-segment-elevation myocardial infarction: the CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA Guidelines) Bleeding Score. *Circulation*. 2009; 119:1873-82.
15. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT 3rd, Fry ET, DeLago A, Wilmer C, Topol EJ; CREDO Investigators. Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2002; 288(19): 2411-20.

16. Steinhubl SR, Berger PB, Brennan DM, Topol EJ, CREDO Investigators, Optimal timing for the initiation of pre-treatment with 300 mg clopidogrel before percutaneous coronary intervention J Am Coll Cardiol. 2006; 47(5):939-45.
17. Patti G, Colonna G, Pasceri V, Pepe LL, Montinaro A, Di Sciascio G. Randomized trial of high loading dose of clopidogrel for reduction of periprocedural myocardial infarction in patients undergoing coronary intervention: results from the armyda-2 (antiplatelet therapy for reduction of myocardial damage during angioplasty) Study. Circulation. 2005; 111:2099-106.
18. Rao AK, Pratt C, Berke A, et al. Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Trial, phase I: hemorrhagic manifestations and changes in plasma fibrinogen and the fibrinolytic system in patients with recombinant tissue plasminogen activator and streptokinase. J Am Coll Cardiol. 1988; 11:1-11.
19. Nicolau JC, Timerman A, Piegas LS, Marin Neto JA, Rassi A.Jr. Guidelines for Unstable Angina and Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction of the Brazilian Society of Cardiology (II Edition, 2007). Arq Bras Cardiol. 2001; 89(4): e89-e131.
20. The Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology. ESC Guidelines for the Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Eur Heart J. 2011; 32:2999-3054.
21. Metha SR, Yusuf S, Peters RJ, et al. Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events Trial (CURE) Investigators. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. Lancet. 2011; 358 (9281):527.
22. Sofi F, Marcucci R, Gori AM, Giusti B, Abbate R, Gensini GF. Clopidogrel non-responsiveness and risk of cardiovascular morbidity: an updated meta-analysis. Thromb Haemost. 2010; 103:841-8.
23. Mega JL, Close SL, Wiviott SD, et al. Genetic variants in ABCB1 and CYP2C19 and cardiovascular outcomes after treatment with clopidogrel and prasugrel in the TRITON-TIMI 38 trial: a pharmacogenetic analysis. Lancet. 2010; 376:1312-9.
24. Mega JL, Close SL, Wiviott SD, et al. Cytochrome p-450 polymorphisms and response to clopidogrel. N Engl J Med. 2009; 360:354-62.
25. Taubert D, von Beckerath N, Grimberg G, et al. Impact of P-glycoprotein on clopidogrel absorption. Clin Pharmacol Ther. 2006; 80:486-501.
26. Breet N, van Werkum J, Bouman H, et al. Comparison of platelet function tests in predicting clinical outcome in patients undergoing coronary stent implantation. JAMA. 2010; 303:754-62.
27. Price MJ, Berger PB, Teirstein PS, et al. Standard- vs high-dose clopidogrel based on platelet function testing after percutaneous coronary intervention: the GRAVITAS randomized trial. JAMA. 2011; 305:1097-105.
28. Abraham NS, Hlatky MA, Antman EM, et al. ACCF/ACG/AHA 2010 Expert Consensus Document on the concomitant use of proton pump inhibitors and thienopyridines: a focused update of the ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. Circulation. 2010; 122:2619-33.
29. Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF et al. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. N Engl J Med. 2010; 363:1909-17.
30. Wiviott S, Braunwald E, McCabe C, et al. TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med. 2007; 357:2001-15.
31. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. TRITON-TIMI 38 Investigators. Intensive oral antiplatelet therapy for reduction of ischemic events including stent thrombosis in patients with acute coronary syndromes treated with percutaneous coronary intervention and stenting in the TRITON-TIMI 38 trial: a subanalysis of a randomized trial. Lancet. 2008 Apr 19; 371(9621):1353-63.
32. Antman EM, Wiviott SD, Murphy SA, et al. Early and late benefits of prasugrel in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: a TRITON-TIMI 38 (TRial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel-Thrombolysis In Myocardial Infarction) analysis. J Am Coll Cardiol. 2008 May 27; 51(21):2028-33.
33. Wiviott SD, Braunwald E, Angiolillo DJ, et al. TRITON-TIMI 38 Investigators. Greater clinical benefit of more intensive oral antiplatelet therapy with prasugrel in patients with diabetes mellitus in the Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcome by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel Thrombolysis in Myocardial Infarction 38. Circulation. 2008; 118:1626-36.
34. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med. 2009; 361(11):1045-57.
35. Mahaffey KW, Wojdyla DM, Carroll K, et al. Ticagrelor compared with clopidogrel by geographic region in the Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial. Circulation. 2011; 123(5):544-50.
36. James S, Budaj A, Aylward P et al. Ticagrelor versus clopidogrel in acute coronary syndromes in relation to renal function: results from the Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial. Circulation. 2010; 122(11):1056-67.
37. Held C, Asenblad N, Bassand JP, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes undergoing coronary artery bypass surgery: results from the PLATO (Platelet Inhibition and Patient Outcomes) trial. J Am Coll Cardiol. 2011; 57(6):672-84.
38. James SK, Roe MT, Cannon CP, et al. PLATO Study Group. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with coronary syndromes intended for non-invasive management: substudy from prospective randomized Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial. BMJ. 2011; 342:d3527.
39. Lincoff AM, Califf RM, Anderson KM, et al. Evidence for prevention of death and myocardial infarction with platelet membrane glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade by abciximab (c3E7 Fab) among patients with unstable angina undergoing percutaneous coronary revascularization, EPIC Investigators, Evaluation of 7E3 in Preventing Ischemic Complications. J Am Coll Cardiol. 1997; 30(1):149-56.
40. Randomised placebo-controlled trial of abciximab before and during coronary intervention in refractory unstable angina: the CAPTURE Study. Lancet. 1997; 349(9063):1429-35.
41. Simoons ML, GUSTO IV-ACS Investigators, Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor blocker abciximab on outcome in pa-

- tients with acute coronary syndromes without early coronary revascularization: the GUSTO IV-ACS randomized trial. *Lancet*. 2001;357(9272):1915-24.
42. Roffi M, Chew DP, Mukherjee D, et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition in acute coronary syndromes. Gradient of benefit related to the revascularization strategy. *Eur Heart J*. 2002;23:1441-8.
  43. Stone GW, Bertrand ME, Moses JW, et al, ACUITY Investigators. Routine upstream initiation vs deferred selective use of glycoprotein IIb/IIIa inhibition in acute coronary syndromes: the ACUTE Timing trial. *JAMA*. 2007;297(6):591-602.
  44. Giugliano RP, White JA, Bode C, et al. EARLY ACS Investigators. Early versus delayed, provisional eptifibatid in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009;360(21):2176-90.
  45. Kastrati A, Mehilli J, Neumann FJ, et al. Intracoronary Stenting and Antithrombotic: Regimen Rapid Early Action for Coronary Treatment 2 (ISAR-REACT 2) Trial Investigators. Abciximab in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention after clopidogrel pretreatment: the ISAR-REACT 2 randomized trial. *JAMA*. 2006;295(13):1531-8.
  46. Fuster V, Walsh R, Harrington R. *Hurst's the Heart*, 13th Edition. Nova York: McGraw-Hill Professional; 2010. 2500 p.
  47. Mehran R, Pocock SJ, Nikolsky E, et al. A risk score to predict bleeding in patients with acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Jun 8;55(23):2556-66.
-