

SCA SEM SUPRA DE ST

Otimização da terapia anti-trombótica

Dra. Magda Heras
ICT, Hospital Clínic, Barcelona

ISHNE- ISCP 2007

Realizar o melhor ou mais efetivo uso da terapia antitrombótica

PREVENIR
Morte, IAM, revasc.

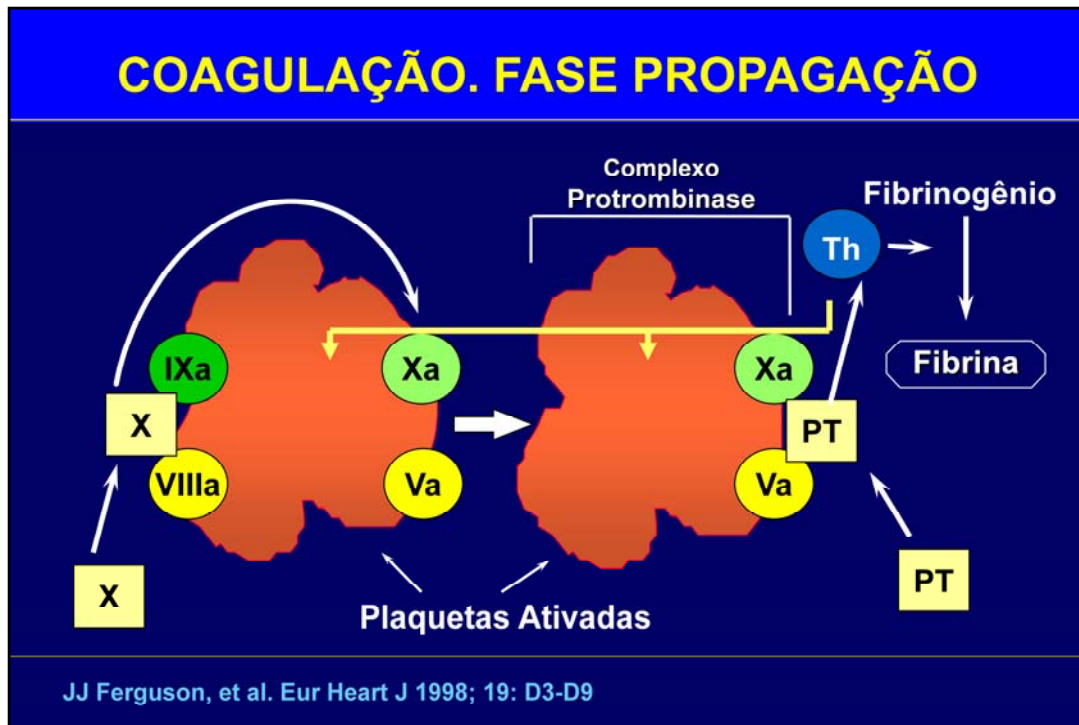
EVITAR
sangramento



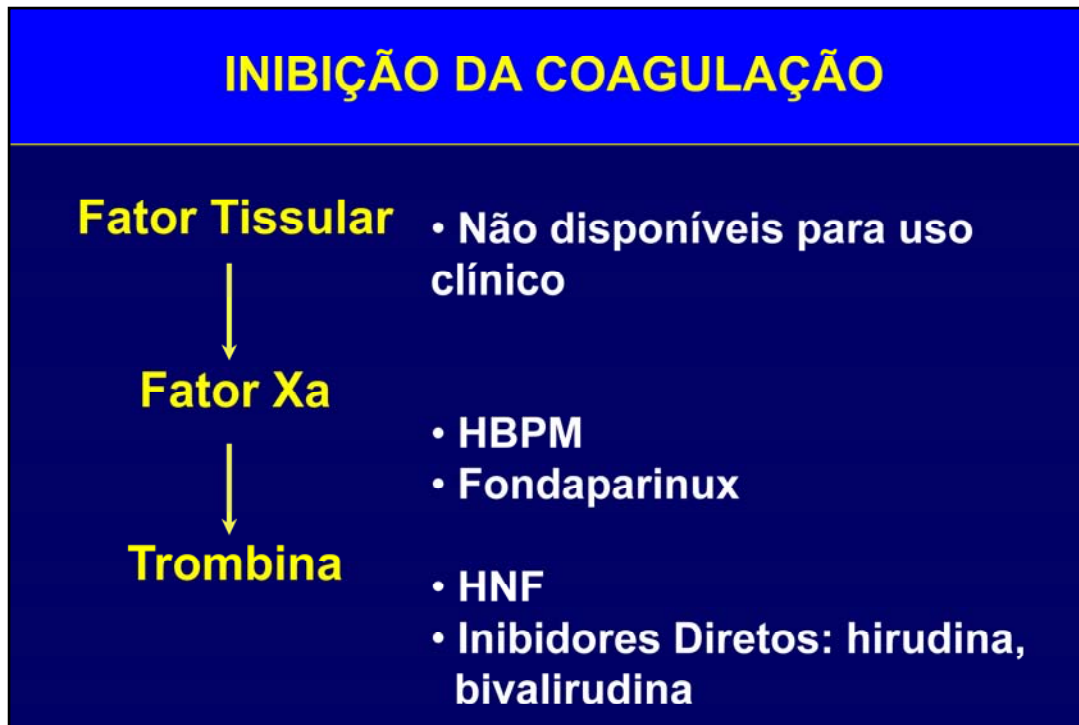
A definição de otimizar é: fazer o melhor do uso de...terapia antirombótica. Por isto entendemos que o peso do benefício, que é a prevenção de morte, IAM o nova revascularização deve superar hemorragia, com anemia aguda e sintomatica e insuficiencia renal

- ***DROGAS DISPONÍVEIS***
- ***SUBGRUPOS DE PACIENTES***
- ***SANGRAMENTO***
- ***CONCLUSÕES***

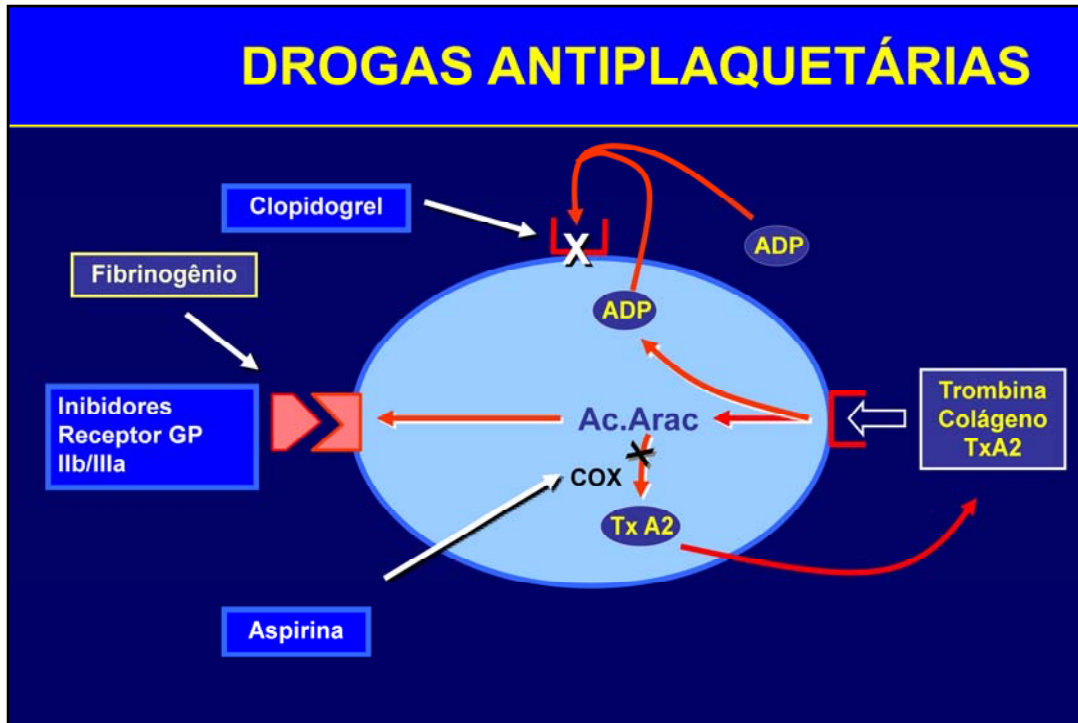
A apresentação seguirá este roteiro



A ruptura da placa aterosclerótica resulta na ativação de plaquetas e sistema de coagulação que leva a formação de trombo, com plaquetas e fibrina. É importante lembrar que a cascata de ativação acontece na superfície das plaquetas, pois a membrana de fosfolípidos é essencial cofator da ativação. Este desenho mostra a fase de propagação da cascata de coagulação intrínseca. FIXa surge na superfície das plaquetas como parte do complexo intrínseco de FIXa, FVIIIa e cálcio. Esta união ativa o fator Xa que também pode ser gerado através da ativação do fator tissular/FVII. Então o Fator Xa junto com o FVa, cálcio e plaquetas ativadas formam o complexo protrombinase que converte a protrombina em trombina, o produto final da coagulação. Este complexo acelera a atividade da trombina, que continua a ativar plaquetas, produzir os fatores V, VIII e IX e clivagem de fibrinogênio em fibrina. Então, se liga a fibrina onde permanece ativo.



Este slide mostra os anticoagulantes que têm sido testados em diferentes estudos clínicos sobre SCA sem supra de segmento ST para inibir a coagulação em três fases diferentes da cascata de coagulação. Os itens aqui listados estão disponíveis para uso clínico e foram testados em pacientes com doença coronariana. No entanto, neste momento, hirudina só foi aprovada para o tratamento de trombocitopenia induzida pela heparina (TIH). Para a fase inicial, não existe um medicamento disponível ainda. Para a fase de propagação, heparinas de baixo peso molecular e fondaparinux, ambos os medicamentos inibidores indiretos de FXA, foram estudados. Fondaparinux tem sido utilizado na fase III em estudos sobre SCA, o estudo OASIS 5 e 6. Em contraste direto, inibidores de FXA só foram testados em uma fase em dois estudos em doentes com doença arterial coronariana estável e não estão disponíveis para uso clínico. Para a prevenção da formação de fibrina, existem bloqueadores da trombina diretos e indiretos como a hirudina (apenas usada na TIH) e bivalirudina aprovados para pacientes com SCA sem supra de ST e HNF que inibe a trombina através da ativação da antitrombina III.



Este slide mostra agonistas da ativação plaquetária, principalmente TxA2 e ADP, com fibrinogênio sendo o ligante final do trombo plaquetário. Cada percurso pode ser bloqueado por uma droga ou seja, aspirina, thienopiridines (principalmente clopidogrel), e bloqueadores de receptores de GP IIb / IIIa abciximab, eptifibatide e tirofiban.

Está fora do âmbito desta apresentação rever em detalhes todas as pesquisas individuais sobre agentes anticoagulantes ou antiplaquetários.

AGENTES ANTIPLAQUETÁRIOS		
<u>DROGA</u>	<u>DOSE</u>	<u>DURAÇÃO</u>
Aspirina (1)	160-325 mg	Ataque
	75-100 mg	Manutenção
Clopidogrel (2)	300 mg (600?)	Ataque
	75 mg	1-12 meses
Abciximab (3)	0.25 mg/kg	Bolus
	0.125 µ/kg/m	12-24 h
Eptifibatide (3)	180 µ/kg/m	Bolus x 2
	2 µ/kg/m	72-96 h
Tirofiban (3)	0.4 µ/kg/m	30 minutos
	0.10 µ/kg/m	48-96 h

Estes fármacos antiagregantes plaquetários estão disponíveis para o tratamento de doentes com SCA sem supra de segmento ST. É importante conhecer a dose e a duração de cada fármaco. Para obter um rápido início de ação, existem diferentes dosagens que devem ser considerados: administrar uma dose maior via oral ou em bolus (e.v.) aumenta a concentração sanguínea. Os três tipos de drogas (inibidor de TxA₂, bloqueador de receptor ADP e bloqueador de receptores GP IIb / IIIa) podem ser associados se o risco de sangramento é baixo.

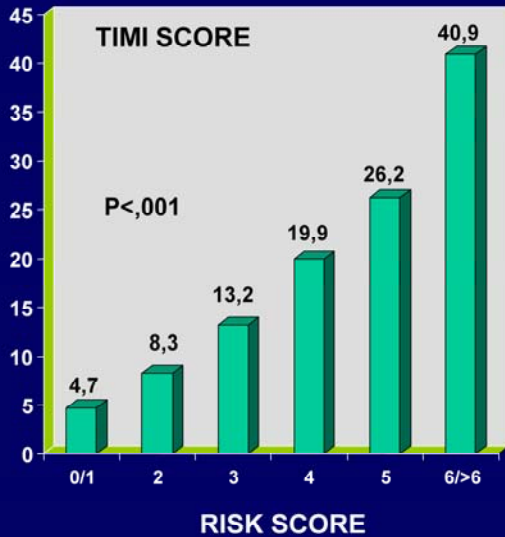
Um problema em termos de eficácia é que existem algumas incertezas na melhor dose a ser utilizada. Por exemplo, a melhor dose testada de clopidogrel é de 300 mg, mas alguns estudos têm utilizado 600 mg para alcançar um efeito mais rápido e mais uniforme, no entanto, a segurança desta dose é bem menos estabelecida. Da mesma forma, existem ainda alguns estudos avaliando o benefício de doses mais elevadas de tirofiban.

DROGAS ANTICOAGULANTES			
<u>DROGA</u>	<u>DOSE</u>	<u>DURAÇÃO</u>	<u>LAB HEMODINAMICA</u>
HNF	60 -70 UI / kg 12 - 15 UI / kg	Bolus ≥48h or revascul.	TCA quando uso GP IIb/IIIa
Enoxaparina	1 mg/kg/12 h	Alta ou revascularização	0.3 mg iv se ≥ 8h da dose prévia
Fondaparinux	2.5 mg / d	Alta ou revascularização	Adicionar HNF 50-70 UI/kg bolus
Bivalirudina	1 mg/kg 2.5 mg/kg/4h 0.2 mg/kg/20h	Bolus Até revascular.	Adic. 0.5 mg/kg ↑1.75mg/kg/h

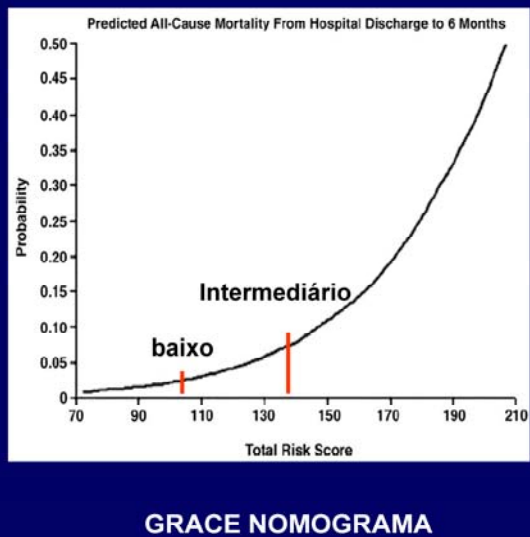
Estas são as drogas anticoagulantes disponíveis no tratamento de SCA sem supra de ST. Uma delas tem de ser associada ao sistema antiagregante mencionado no slide anterior. Existem vários fatos que têm de ser conhecidos, a fim de maximizar a eficácia e reduzir hemorragia: dose e duração. Se os pacientes são tratados com uma estratégia invasiva, as seguintes recomendações devem ser observadas: o controle das HNF pela TCA tem de ser ajustada dependendo da associação de GP IIb / IIIa. Se os pacientes foram tratados com Enoxaparina, um suplemento tem de ser administrado se a dose anterior foi dada há mais de 8 h. Aos pacientes que receberam Fondaparinux deve ser administrada HNF para evitar a coagulação no catéter; esta dose não foi testada em estudos prospectivos e é uma comunicação pessoal dos pesquisadores da OASIS 5. Bivaliridun, sem GP IIb / IIIa, oferece proteção antitrombótica semelhante e causou menos sangramento, mas só foi testado em pacientes submetidos à revascularização coronária.

TRATAMENTO BASEADO NO RISCO

Morte, IAM, revasc. 14 d



Mortalidade todas as causas - 6 meses



A intensidade do tratamento antitrombótico deve ser baseado no risco de morte e IAM. O slide mostra os escores de risco TIMI e GRACE para estratificar pacientes com SCA sem supra de ST.

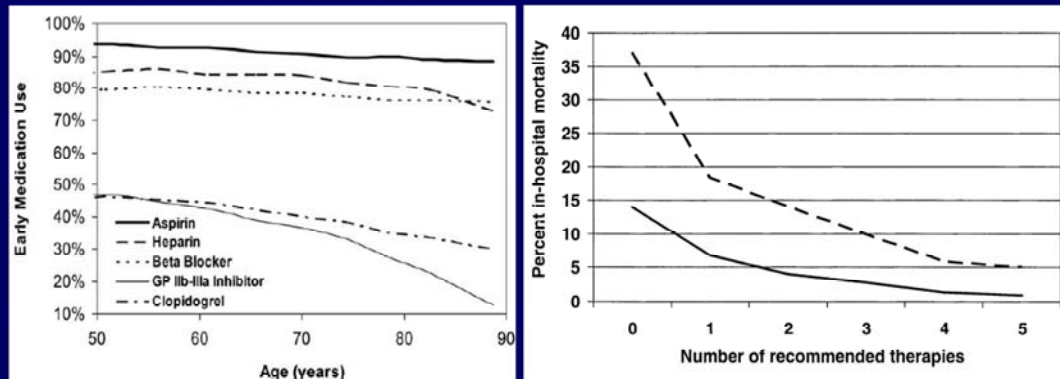
De acordo com os riscos existem duas estratégias principais: a conservadora aplicada em pacientes com baixo risco e as invasivas aplicadas na população de alto risco.

POPULAÇÃO EM ESTUDOS RANDOMIZADOS vs REGISTROS REAIS				
	ACUITY	ISAAR/REACT2	MASCARA	
			NST	Uncla
Idade	63 (23-91)	66±11	69±11	75±10
Homens (%)	70	76	70	61
Diabetes (%)	28	28	35	45
Insulina (%)	8	9	13	16
IRC (%)	19	N/A	14	19
AVC	N/A	excluded	9	9

Existem diferenças importantes nas características clínicas dos pacientes incluídos nos estudos clínicos e naqueles que são admitidos nos hospitais “do mundo real”. Esta tabela mostra a porcentagem de pacientes com alguns dos fatores de risco para eventos adversos e sangramento em dois estudos contemporâneos sobre a aplicação do tratamento antitrombótico intensivo e estratégias invasivas e o registro MASCARA, realizados ao mesmo tempo 2004-06 na Espanha. Estar ciente de que pacientes que não podem ser classificados (Uncla) porque o ECG de admissão mostra fibrilação atrial, marcapasso, bloqueio de ramos, etc, têm maior risco característico. “Pacientes do mundo real” com SCA sem supra de segmento ST são mais idosos, uma proporção mais elevada são do sexo feminino, e com maior porcentagem de diabetes, insuficiência renal e AVCs prévios.

ANTITROMBÓTICOS NO IDOSO

BASE DE DADOS CRUSADE (n=56,963)
35% > 75 a, 11% > 85 a

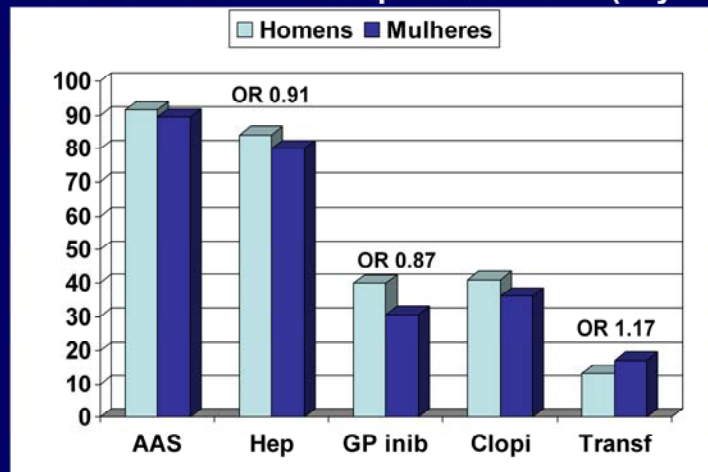


Alexander KP, et al. JACC 2005; 46: 1479

No banco de dados CRUSADE, com mais de 56000 pacientes, o uso de diretrizes com terapias recomendadas foram analisadas de acordo com a idade <65, 65-74, 75-85 e> 85 anos. Houve uma diminuição de terapias com a idade, especialmente o clopidogrel, bloqueadores de receptores GP IIb / IIIa e redução de tratamentos lipídicos, bem como o cateterismo e angioplastia. Mortalidade intra-hospitalar e taxas de complicações aumentaram com a avançar da idade, mas aqueles que receberam mais tratamentos recomendados apresentaram menor mortalidade, mesmo após o ajuste daqueles que não haviam recebido. Resultados similares foram encontrados no registro da Espanha DESCARTES. Portanto, a idade por si só não deve ser um critério de exclusão para tratamentos recomendados, mas a situação clínica como um todo, deve ser avaliada para evitar complicações.

ANTITROMBÓTICOS EM MULHERES

BASE DE DADOS CRUSADE (n= 35,875)
41% mulheres. Mais velhas que os homens (73y vs 65y)



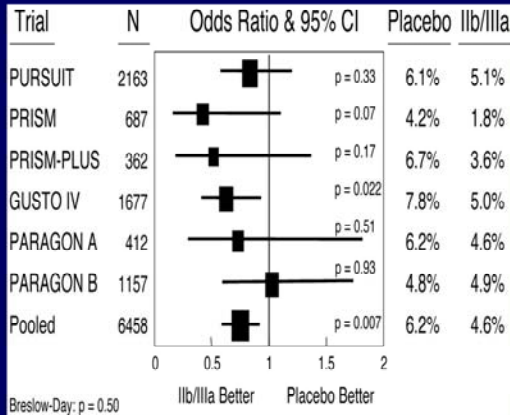
Blomkans AL, et al. JACC 2005; 45: 832

Informações sobre a questão do gênero foi descrita no registro CRUSADE. As mulheres eram mais velhas, com maior incidência de diabetes e hipertensão, mas tinham função renal e IMC semelhantes.

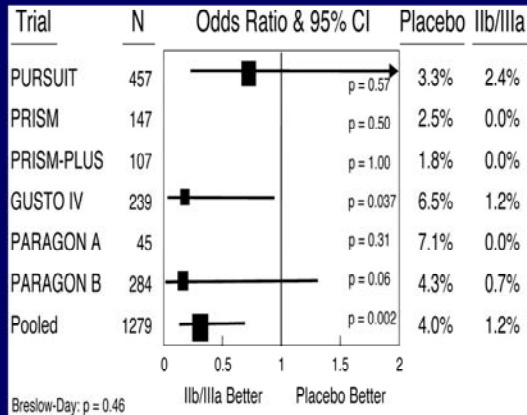
As mulheres eram menos propensas a receber heparina aguda, e inibidores da glicoproteína IIb / IIIa em pacientes com troponina positiva. Ainda, receberam com menos frequência aspirina, inibidores da enzima conversora de angiotensina e estatinas na alta hospitalar. O uso de cateterismo cardíaco e revascularização foi maior entre os homens, mas entre os pacientes com doença coronariana significativa, revascularização percutânea foi realizada em uma proporção semelhante em homens e mulheres. As mulheres tinham maior risco não ajustado para morte intra-hospitalar (5,6% vs 4,3%), reinfarto (4,0% vs 3,5%), insuficiência cardíaca (12,1% vs 8,8%), acidente vascular cerebral (1,1% vs 0,8%) e transfusão de glóbulos vermelhos (17,2% vs 13,2%), mas após a adaptação, só a transfusão foi maior nas mulheres. Assim, as mulheres receberam menos tratamento antitrombótico mas isso não causou impacto na mortalidade hospitalar ajustada, exceto aquelas acometidas e excesso de 17% de transfusões.

ANTITROMBÓTICOS EM DIABÉTICOS

Mort. 30 d. Tratamento Clínico



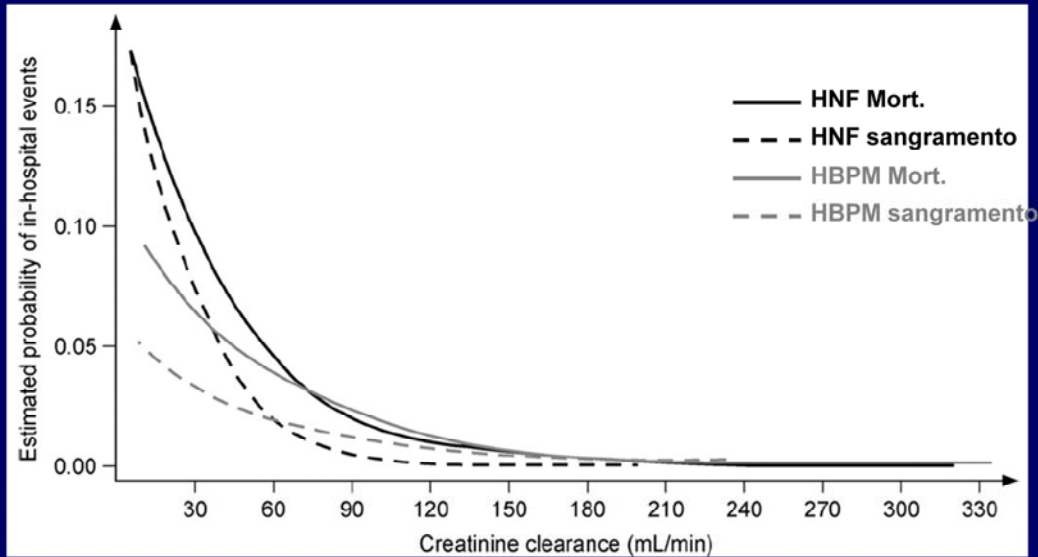
Mort. 30 d. ATC



Roffi M, et al. EHJ 2004; 25: 190-8

Os benefícios dos bloqueadores de receptores GP IIb / IIIa no tratamento da SCA sem supra de segmento ST têm sido modestos. No entanto, em 30 dias a redução da mortalidade foi demonstrada na metanálise que incluiu 6458 pacientes de 6 estudos. Houve uma redução de 26% na mortalidade (de 6,2% para 4,6%), sem diferenças entre os pacientes tratados com agentes antidiabéticos orais ou insulina. A redução da mortalidade foi ainda maior, de 70% (de 4% para 1,2%), em pacientes diabéticos que realizaram angioplastia durante a admissão. Isto provavelmente indica a interação entre drogas e diabetes, e pode ser devido à maior ativação plaquetária no diabetes, como foi demonstrado em estudos sobre agregação plaquetária.

ANTITROMBÓTICOS E FUNÇÃO RENAL



Collet JP, et al. Eur Heart J 2005; 26: 2285-93

Sangramento tem um forte impacto sobre o prognóstico. Em uma metanálise, a maioria das hemorragias foi associada a um aumento de quatro vezes o risco de morte, cinco vezes de IAM e três vezes no risco de acidente vascular cerebral.

Como se pode ver no slide, no registro GRACE o aumento do risco de hemorragia com o declínio da função renal paralelos ao aumento do risco de morte, como mostrado no slide. As linhas pretas mostram mortalidade e as linhas de cor cinza sangramentos, de acordo com o nível de clearance da creatinina. As linhas inteiras representam HNF enquanto as linhas tracejada HBPM. Quando o clearance da creatinina for <60 ml / min, a mortalidade intra-hospitalar e casos de hemorragia aumentam exponencialmente.

ANTITROMBÓTICOS E FUNÇÃO RENAL

CLEARANCE CREATININA (Cockcroft – Gault) TABELA MULHERES

PESO(kg)	CREATININA (mg/dl)											
	1,2	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85	90
45	44	42	40	38	35	33	31	29	27	24	22	20
50	49	47	44	42	39	37	34	32	30	27	25	22
55	54	51	49	46	43	41	38	35	32	30	27	24
60	59	56	53	50	47	44	41	38	35	32	30	27
65	64	61	58	54	51	48	45	42	38	35	32	29
70	69	65	62	59	55	52	48	45	41	38	34	31
75	74	70	66	63	59	55	52	48	44	41	37	33
80	79	75	71	67	63	59	55	51	47	43	39	35
85	84	79	75	71	67	63	59	54	50	46	42	38

Esta tabela nos lembra que, a função renal deve ser avaliada de acordo com o clearance de creatinina e não pelos níveis de creatinina no sangue. Aplicando a fórmula “Cockcroft Gault”, é fácil perceber que com o aumento da idade e baixo peso corporal, a creatinina é reduzida. Assim, se as doses não forem ajustadas, há o risco de superdosagem.

ANTITROMBÓTICOS NA INSUFICIÊNCIA RENAL

CLOPIDOGREL	Sem informação
ENOXAPARINA	Não indicado se CI Cr <30 mL/min
FONDAPARINUX	Nao indicado se CI Cr <30 mL/min
BIVALIRUDINA	Se Cr CI < 30 mL/min, ↓ infusão para 1mg/k/h
TIROFIBAN	↓ 50% dose se CI Cr < 30 mL/min
EPTIFIBATIDE	Se CI Clr< 50 mL/min ↓ iv 1µg/k/m Não indicado se CI Cr <30 mL/min
ABCIXIMAB	Sem recomendações específicas Cautela se Ins.renal!

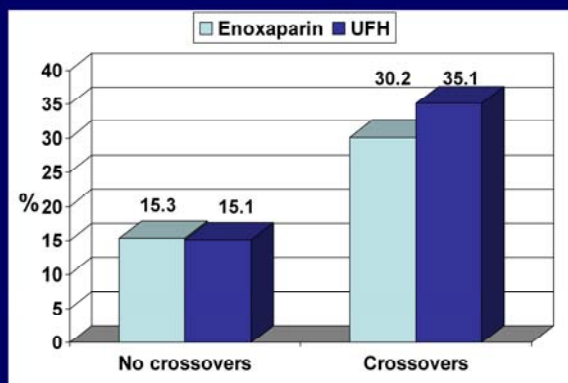
Bassand JP, et al. Eur Heart J 2007

A tabela lista os ajustes de agentes antitrombóticos que precisam ser feitos em pacientes com insuficiência renal.

ANTITROMBÓTICOS E SANGRAMENTO

<u>FATOR DE RISCO</u>	<u>OR</u>
Idade (\uparrow 10 a)	1.22
Mulher	1.36
Ins. Renal	1.53
Sangramento	2.18
Diuréticos	1.91
GP IIb/IIIa	1.86
Inotrópicos	1.88
ATC	1.63
VD kt	2.01

ESTUDO SYNERGY TRANSFUSÕES

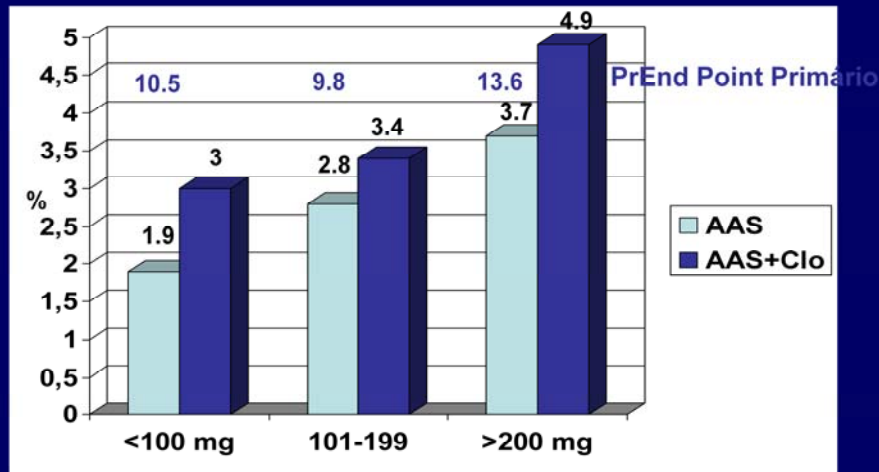


Synergy Investigators. JAMA 2004;292:45-54

A hemorragia é a complicação mais freqüente em SCA sem supra de segmento ST. A hemorragia é classificada como grave, com risco de morte, grandes ou pequenas. A freqüência de grandes hemorragias em estudos randomizados varia entre 2% e 8% e depende do tratamento antitrombótico, procedimentos invasivos e outros fatores, como listado na tabela. O estudo SYNERGY descreveu as mais importantes complicações hemorrágicas > 8%, em qualquer dos estudos de SCA; no entanto, as publicações podem apresentar taxas mais elevadas, que era de 15% em CRUSADE (elevadas taxas de tratamento invasivo), 5% em GRACE e 3% em MASCARA e são provavelmente em relação à porcentagem de intervenções invasivas. Como se pode ver no gráfico, a hemorragia que requer transfusão dobra quando os pacientes recebem dois tipos diferentes de anticoagulantes (randomizados para enox ou HNF e cruzamento de outra droga durante o estudo).

Antitrombóticos e sangramento

SANGRAMENTO MAIOR E DOSE AAS



Peters RJG, et al. *Circulation* 2003;108:1682-87

Este slide mostra o percentual de hemorragia em relação à dose de aspirina em pacientes que também receberam clopidogrel. Os pacientes foram divididos de acordo com as doses de aspirina: até 100 mg, 101 a 199 e 200 ou mais. A incidência de hemorragias maiores aumentou com o aumento da dose de aspirina, tanto no grupo clopidogrel placebo, de 1,9 para 2,8 até 3,7, quanto para o grupo clopidogrel, de 3 a 4,9%. No entanto, tal como demonstrado pelos números em azul, a incidência combinada de morte CV, IMA e acidente vascular cerebral foi semelhante nos três grupos de diferentes doses de aspirina; na verdade, doses mais elevadas de aspirina podem estar associadas com a maior taxa de eventos. Os benefícios do clopidogrel na redução grandes eventos cardiovasculares quando adicionado à aspirina não variam significativamente pela aspirina dose utilizada. Assim, a melhor dose diária de aspirina é provavelmente entre 75 a 100 mg, com ou sem o clopidogrel.

ANTITROMBÓTICOS E REVASCULARIZAÇÃO

Cirurgia RM

- Parar clopidogrel 5 dias antes
- Parar abciximab 24h, eptifibatide & tirofiban 4h antes
- Parar HBPM 12-24h, fondaparinux 24h, bivalirudin 3h

Stent Bare-metal

- Aspirina 162-325 mg / d por 1 mês. Então, 75-100 mg
- Clopidogrel 75 mg/d por 1 mês, idealmente por 1 a.

Stent Droga-Revestido

- Aspirina 162-325 mg / d por 3-6 meses. Então, 75-100 mg
- Clopidogrel 75 mg/d por pelo menos 1 a.
- Não colocar se anticoagulação a longo prazo / cir.necessária!

Esta tabela resume como preparar os pacientes que serão submetidos a RM, enquanto estão recebendo o tratamento antitrombótico intensivo, a fim de prevenir hemorragias.

Para pacientes com stents intracoronários, o tratamento antitrombótico recomendado deverá ser aplicado para evitar a trombose no stent. Um cuidado especial deve ser tomado antes de aplicar um tratamento antitrombótico "DES"* pois o tratamento antitrombótico duplo é recomendado por pelo menos 1 ano. Doentes idosos podem exigir concomitante anticoagulação ou necessidade de cirurgia no prazo de 12 meses e, portanto, deve ser evitada "DES".

*(DES) = Drug Eluting Stents

CONCLUSÕES

- Em SCASSST, terapia antitrombótica deve ser usada para prevenir morte, IAM, revasc.
- Agentes anticoagulantes e antiplaquetários devem ser usados simultaneamente; o número de drogas e sua combinação depende do risco e estratégia de tratamento
- Sangramento é uma preocupação. Sangramento maior interfere na evolução
- Guidelines são baseados em populações selecionadas. Os idosos, diabéticos, renais crônicos e mulheres estão em maior risco de eventos adversos/ sangramento
- Importante ajustar doses quando uso concomitante de drogas e conforme estratégia de tratamento

As conclusões de como otimizar o tratamento antitrombótico estão indicadas no slide acima.