

INSUFICIÊNCIA CORONÁRIA E HEPARINA

JOSÉ CARLOS NICOLAU, JOSÉ ANTONIO FRANCHINI RAMIRES

São José do Rio Preto/São Paulo, SP

O uso de anticoagulantes teve sua indicação no tratamento do Infarto Agudo do Miocárdio (IAM) endossada pela Associação Médica Americana em 1948, pois naquela época acreditava-se que a trombose era a causa da necrose miocárdica. No final da década de 60, com o advento da coronariografia e a demonstração de estreitamentos coronários ateroscleróticos, diminuiu a crença no papel da trombose como evento causador do IAM¹. A partir desta ocasião, o uso de anticoagulantes na prevenção ou no tratamento da isquemia miocárdica diminuiu. Porém, recentemente, demonstrou-se de forma definitiva, através de achados angiográficos, patológicos, angioscópicos e hematológicos, que a transição entre a doença arterial crônica e as síndromes isquêmicas agudas é usualmente mediada pela superposição de trombo em uma placa aterosclerótica fixa e ulcerada²⁻¹⁴.

A atividade anticoagulante da heparina tem sido explicada através da potenciação da atividade inibidora da antitrombina III, de ação pró-fibrinolítica atribuída ao aumento na concentração plasmática do ativador do plasminogênio tecidual¹⁵, e ainda, promovendo angiogênese¹⁶. Estas propriedades, entre outras, fazem deste composto uma droga bastante atraente no tratamento de pacientes em síndrome isquêmica aguda.

ANGINA INSTÁVEL

A angina instável é situação precária e imprevisível, evoluindo para IAM em até 28% dos casos, com perceptual de óbito entre 4 e 32%¹⁷. Além disso, o termo em si engloba espectro amplo de situações que vão desde a angina de início recente até episódios de isquemia prolongada e severa, que às vezes podem ser clinicamente indistinguíveis do IAM.

No início da década de 60 vários estudos clínicos demonstraram que, em grupos de pacientes com isquemia miocárdica, o uso de anticoagulantes como heparina diminuíram importante a mortalidade e a incidência de IAM¹. Entretanto, o protocolo destes trabalhos não preenchia critérios atualmente aceitos para este tipo de análise, no sentido de evitar vieses e introdução de variáveis que podem confundir os resultados. O primeiro trabalho “moderno” sobre o assunto foi publicado em 1981 por Telford e Wilson¹⁸, que aleatória e prospectivamente selecionaram 214 pacientes com angina instável, distribuídos de maneira duplo cega nos seguintes grupos: placebo, heparina, atenolol e heparina + atenolol. Após sete dias de tratamento, os investigadores encontraram prevalência de 3% da IAM nos grupos tratados com heparina, e 15% no grupo placebo ($p < 0,05$), sendo que a associação heparina e atenolol não mostrou benefício adicional em relação à heparina isolada. Apesar de representar grande avanço na avaliação clínica de pacientes com angina instável, este trabalho recebeu críticas quanto ao seu protocolo e análise¹⁹, principalmente porque dos 400 pacientes inicialmente selecionados praticamente a metade foi excluída, o que pode refletir algum tipo de viés por parte dos clínicos¹.

Outro estudo a favor do tratamento com heparina na angina instável foi feito por Williams e col²⁰. Estes autores selecionaram de forma aleatória e prospectiva 102 pacientes para tratamento duplo cego com anticoagulante (heparina IV por 48 h seguido de anticoagulante oral) ou não anticoagulante (grupo controle). Apenas “alguns pacientes foram excluídos”, mas não foi referido o número exato. Ao cabo de 6 meses de seguimento, encontraram 1 óbito e 3 pacientes com angina instável recorrente no grupo anticoagulante contra 4 óbitos e 10 pacientes com angina instável recorrente no grupo controle. No total, tiveram “maus resultados” (angina severa, IAM em óbito) em 34% dos pacientes no grupo controle contra 12% naqueles alocados para anticoagulante ($p < 0,05$).

Instituto de Moléstias Cardiovasculares (ICM) de São José do Rio Preto e Instituto do Coração (INCOR) de São Paulo.
São José do Rio Preto, SP.
Correspondência: José Carlos Nicolau – Rua Castelo D'Água no 3030 – IMC – 15015 – São José do Rio Preto, SP.

Em relação ao uso subcutâneo da droga: Seneri e col²¹ publicaram seus resultados no acompanhamento por 12 meses de 24 pacientes com angina espontânea que foram tratados por dois períodos consecutivos de 6 meses com heparina (12500 u. SC na parede abdominal e glúteo alternadamente), ou placebo (IM no glúteo), sempre às 8 h da manhã. Os achados mostraram diminuição significativa nos níveis plasmáticos de fibrinopeptídeo A (de $4,1 \pm 3,7$ para $2,3 \pm 1,8$ ng/ml, $p < 0,0001$) e na atividade clínica da angina. Durante o período de tratamento com heparina, a frequência de angina recorrente nos grupos importante e moderadamente sintomáticos diminuiu, respectivamente, 53% e 30% ($p < 0,001$) em relação ao grupo placebo. Na conclusão, admitiram que o controle na geração de trombina obtida com dose pequena de heparina afetou favoravelmente o grau de atividade anginosa em pacientes com angina espontânea. Duas críticas podem ser feitas a esta investigação, a primeira é que a amostra é muito pequena e a segunda que a terapêutica se iniciou após a alta hospitalar, o que pode ter levado a seleção de pacientes com menor atividade da doença²². Aliás, os próprios autores sugerem que se considere o estudo como “piloto”. Fuster e col.²³ são de opinião que a heparina em doses pequenas é vantajosa no tratamento de doença trombótica na circulação venosa. Entretanto, os substratos trombogênicos no lado arterial, que levam à angina instável e outras síndromes coronárias, são tão potentes que provavelmente sobrepujam a capacidade inibitória da heparina em pequena dose. Huber e col¹⁵ utilizaram heparina também de forma SC (7500 a 10000 u. 8/8 h) em 17 pacientes internados em terapia intensiva com angina instável, e compararam este grupo com 36 pacientes alocados para grupo controle. Todos os 53 pacientes receberam terapêutica com nitroglicerina IV e nifedipina VO. Os resultados com 3 dias de seguimento mostraram aumento de $7,2 \pm 0,9$ para $17,5 \pm 1,4$ ng/ml no nível plasmático de antígeno de t-PA, porém o número de episódios isquêmicos foi idêntico entre os dois grupos (41% no grupo heparina e 40% no controle). Os autores especulam que tal achado pode estar relacionado a aumento de 2 a 4 vezes no antígeno do t-PA, que pode ser muito moderado no sentido de reduzir formação e trombo em andamento.

A heparina tem sido comparada com outras drogas: em estudo duplo cego, randomizado e placebo-controlado, Theroux e col²⁴ alocaram 479 pacientes para 4 grupos: heparina (5000 u

IV “em bolo” seguida de 1000 u/h), aspirina (650 mg VO imediatamente, seguida de 325 mg 2x ao dia), heparina com aspirina (mesmas doses), e placebo. Os pacientes foram acompanhados em média por 6 dias, e os resultados em relação ao placebo revelaram: a) heparina: diminuição na incidência de angina refratária (RR = 0,31, $P = 0,002$), IAM (RR = 0,06, $P < 0,001$) e “qualquer evento” (RR = 0,29, $p < 0,001$). b) Aspirina: diminuição na incidência de angina refratária (RR = 0,67, $p = 0,21$), IAM (RR = 0,29, $P = 0,012$) e “qualquer evento” (RR = 0,56, $p = 0,066$). c) heparina com aspirina: diminuição na incidência de angina refratária (RR = 0,40, $p = 0,01$), IAM (RR = 0,12, $p = 0,0001$), “qualquer evento” (RR = 0,36, $p = 0,003$). Quando comparados entre si os grupos tratados, não se conseguiu demonstrar diferenças significativas, havendo entretanto tendência a melhores resultados com o uso de heparina isolada, seguido de heparina com aspirina, e por último aspirina isolada. Apesar de não fazer parte das metas principais de análise do trabalho, foi relatada ausência de óbito nos grupos, o que não contribuiu em nada para a análise diferencial. Em resposta a uma carta ao editor, o autor chama atenção para o fato de que 14% dos IAM no grupo placebo eram do tipo “sem onda Q”, contra 71% nos outros grupos, sugerindo que a heparina e a aspirina, além de diminuir a incidência de IAM, devem limitar a trombose coronária, desta maneira transformando alguns potenciais IAM “com onda Q” em IAM “sem onda Q”²⁵.

Schreier e col²⁵ estudaram aleatória e prospectivamente 25 pacientes com angina instável e isquemia subendocárdica ao ECG, que foram divididos em dois grupos: o primeiro foi submetido a terapêutica com uroquinase e heparina IV (início 4 h após o fibrinolítico, mantendo-se infusão contínua com TTP 1,5 a 2x o controle por 7 dias) e o segundo recebeu aspirina na dose de 325 mg VO também por 7 dias. Nas primeiras 24 h, houve menor ($p < 0,05$) progressão da isquemia no grupo uroquinase e aspirina (1/12) que no grupo com aspirina (7/13). Entretanto, ao cabo de 7 dias não houve diferenças significativas entre os grupos em nenhuma das análises principais (isquemia intratável necessitando intervenção mecânica, IAM e óbito). É óbvio que estes resultados têm que ser analisados com muita cautela, uma vez que o pequeno número de pacientes estudados por si só não permite conclusões de maior peso.

Charvat e col²⁷ em estudo aleatório e prospectivo, analisaram 266 pacientes que foram

divididos em 3 grupos de acordo com a terapêutica a que foram submetidos: heparina, aspirina com dipiridamol e placebo. O número de IAM nas primeiras 72 h de tratamento foi semelhante nos 3 grupos, porém o grupo heparina apresentou 3,2% de IAM com onda Q, contra 20% no aspirina e dipiridamol ($p = 0,005$) e 19% no placebo ($p = 0,006$); além disso, o tamanho do IAM avaliado pelo pico de CK, também foi significativamente menor no grupo heparina em relação aos outros dois.

Mais recentemente, Sernerer e col²³ publicaram seus resultados com a comparação entre heparina, aspirina e FPA em 97 pacientes com sintomatologia refratária a tratamento anti-anginoso convencional, de um total de 474 que haviam sido internados com diagnóstico de angina instável. Os pacientes foram distribuídos, de maneira aleatória e duplo cega em grupo heparina IV contínua (5000 u “em bolo” seguida de 1000 u/h mantendo-se o TTP 1,5 a 2x o controle), grupo heparina IV “em bolo” (6000 u 6/6 h ou 5000 u 6/6 h em pacientes pesando < 50 kg), e grupo aspirina (325 mg/dia). Comparando 3 dias de tratamento com o período pré-tratamento, encontraram no grupo heparina contínua diminuição significativa ($p < 0,001$) de 94% da incidência de angina, 71% nos episódios de isquemia silenciosa, 78% no total de episódios isquêmicos e 81% na duração da isquemia em minutos. Esta mesma análise não mostrou diferenças significativas nos grupos heparina intermitente e aspirina. Analisando-se ainda as mesmas variáveis, o grupo que utilizou heparina IV contínua apresentou resultados significativamente melhores quando comparados com os grupos heparina intermitente e aspirina ($p < 0,001$). Após o término desta primeira parte, os autores estudaram a melhor terapêutica utilizada (heparina IV contínua) em comparação com o t-PA, que foi infundido na dose de 0,75 mg/kg na primeira hora, 0,5 mg/kg nas próximas 4 h, e 0,5 mg/kg nas 7 h subseqüentes (1,75 mg/kg nas 12 h de infusão). Novamente aqui a heparina demonstrou diminuições significativas nas incidências das variáveis analisadas no grupo t-PA, onde se notou diminuição nos ataques anginosos apenas no dia de infusão da droga, com posterior retorno ao valor basal.

Finalizando, parece-nos apropriado lembrar que a grande maioria dos pacientes com angina instável necessita tratamento agressivo (cirurgia ou angioplastia, que eventualmente pode ir à cirurgia) sendo hoje aceito que a aspirina aumenta o sangramento pós-operatório²⁹, o que não ocorre com a heparina³⁰; pelos dados

aqui discutidos, não há vantagem adicional na associação heparina/aspirina, que pelo contrário leva a aumento na incidência de complicações hemorrágicas²⁴. Sendo a heparina pelo menos tão eficaz quanto a aspirina, parece-nos prudente, desde que haja infra-estrutura suficiente no local de internação do paciente, recomendar aquele composto ao invés deste no tratamento da angina instável.

INFARTO AGUDO DO MIOCÁRDIO

Sem fibrinolítico - A heparina tem sido estudada quanto ao seu mecanismo de ação na vigência de um IAM sob diversos aspectos.

Os níveis plasmáticos de fibrinopeptídeo A (t-PA) e de betatromboglobulina têm sido muito utilizados neste tipo de análise, pois se encontram elevados por ocasião do IAM^{31,33}, uma vez que são, respectivamente, índice da formação de fibrina *in vivo*^{34,35} e marcador de agregabilidade aumentada³⁶. Mombelli e col³⁷ demonstraram que a heparina diminui significativamente os níveis de t-PA em pacientes com IAM e, 2 h após suspensão da droga, observaram aumento exagerado desses níveis, em concordância aos achados de outros autores³⁸. Em relação à betatromboglobulina, a literatura aponta para ausência de alterações importantes nos níveis da mesma com o uso da droga^{38,39}.

Também o fibrinogênio plasmático encontra-se aumentado no IAM, sendo seus níveis diminuídos com o uso da heparina⁴⁰. Ruggiero e col⁴¹ demonstraram que fatores sangüíneos reológicos (tromboelastografia, adesividade plaquetária, viscosidade sangüínea total e número de plaquetas), aumentados em relação a valores normais, modificaram-se favoravelmente quando comparados 262 pacientes que foram submetidos a heparina em baixas doses (5000 μ SC 12/12 h) com 267 alocados a grupo controle. Finalmente, demonstrou-se ausência de alterações significativas nos níveis de ácidos graxos livres ou de arritmias com o uso de heparina^{42,43}, o mesmo ocorrendo em relação aos lípides séricos⁴⁴.

No final da década de 60 e início da de 70 foram relatados três importantes trabalhos clínicos sobre o assunto: a) multicêntrico inglês analisou os dados relativos a 1.427 pacientes estudados de maneira aleatória e cega, e que foram acompanhados por 28 dias. Este estudo consistiu de um grupo que recebeu heparina (15000 μ como “dose de ataque”, seguida de 10000 μ 6/6 h IV por 5 doses) com fenindiona

em dose alta, e de outro que recebeu apenas fenindiona em baixas doses (controle). Na comparação entre ambos encontraram-se a favor do grupo heparina diminuições não significativas na incidência de reinfarto (20%) e mortalidade (10%), e significativa (61%) em eventos tromboembólicos (principalmente embolia pulmonar e AVC). Entretanto, este grupo apresentou maior incidência de complicações hemorrágicas; b) “Bronx Municipal Hospital Study”, que analisou 1.136 pacientes nas primeiras 24 h de evolução de IAM, divididos aleatoriamente em grupo tratado (anticoagulante VO ou heparina 5000 u IV e 10000 u SC, seguido de 5 doses de 10000 u SC 8/8 h, e após anticoagulante oral), e grupo placebo. Encontrou-se diminuição significativa da mortalidade a favor do grupo tratado em pacientes do sexo feminino, não havendo diferenças entre os homens. Não houve diferença no que se refere a fenômenos tromboembólicos no global, porém houve diminuição na incidência de embolia pulmonar nos homens tratados e aumento significativo de complicações hemorrágicas no grupo tratado em relação ao placebo; c) “Veteran Administration”, que analisou 999 homens com IAM nas primeiras 72 h de evolução, alocados aleatoriamente para grupo tratado (heparina subcutânea a cada 8 – 12 h, com doses variadas no sentido de manter o tempo de coagulação 2x o normal, com anticoagulante oral) e grupo placebo. A heparina foi descontinuada no grupo tratado assim que o tempo de protrombina atingia 25 segundos, e após 28 dias de acompanhamento notou-se diferenças significativas entre os grupos apenas na incidência de eventos tromboembólicos (a favor do grupo tratado), mas não no que se refere a óbito ou reinfarto⁴⁵.

Em seguida temos o trabalho de Hurtado e col⁴⁶ que estudaram 300 pacientes, a metade utilizando heparina e anticoagulante oral, e não encontraram diferenças significativas em relação ao grupo controle no que se refere à angina persistente, arritmias, embolia pulmonar e reinfarto. Recentemente, estudo multicêntrico italiano⁴⁷ encontrou em 278 pacientes tratados entre 6 e 24 h após o início da dor precordial, mortalidade de 7,7% no grupo heparina (12500 µ SC 12/12/ h) e de 11,7% no grupo controle. Esta diferença não foi significativa, da mesma forma que em relação a isquemia recorrente e reinfarto não fatal.

Como se nota, os resultados acima citados, e outros aqui não discutidos, mostram isoladamente resultados pobres quanto ao tratamento anticoagulante no IAM. Entretanto, McMahon e col⁴⁸, realizando meta-análise que inclui 20 tra-

balhos randomizados na era pré-fibrinolítica, analisaram os dados de 5.700 pacientes alocados para tratamento com heparina (subcutânea ou endovenosa) ou que permaneceram em grupo controle. Os resultados mostraram, a favor do grupo tratado, diminuição significativa na mortalidade. Gulba e col⁷³ utilizaram associação de uroquinase com pro-uroquinase para tratar 18 pacientes que foram divididos em 2 grupos, conforme recebessem ou não heparina concomitantemente (5000 µ “em bolo” seguida de 1000 h/h); em cineangiocoronariografia realizada nos 90 minutos subsequentes, demonstrou que a coronária relacionada ao IAM estava patente em 1 dos 9 pacientes no grupo que não recebeu heparina contra 7 dos outros 9 pacientes submetidos ao tratamento anticoagulante ($p < 0,02$); interessante notar que dos 8 pacientes com artéria ocluída, novo tratamento agora incluindo-se heparina levou à recanalização em 7 deles nos próximos 40 minutos ($p < 0,01$). Os autores concluem que a heparina potencializa a ação da pro-uroquinase por sua ação antitrombina, uma vez que existem estudos “in vitro” sugerindo inativação da pro-uroquinase pela trombina.

Cercek e col⁷⁴, trabalhando com cães, demonstraram aumento de 250% na trombólise ao associarem t-PA com heparina em relação a t-PA isolado, sugerindo que algo semelhante ao descrito anteriormente pudesse ocorrer com o t-PA.

Clinicamente, Topol e col⁷⁵ dividiram 134 pacientes em dois grupos, e utilizaram no primeiro uma combinação de t-PA com heparina IV (10000 u “em bolo”), e no segundo t-PA isolado; na cine realizada 90 minutos após o início da terapêutica, constataram 79% de patência em ambos os grupos, e concluíram que a heparina da maneira utilizada não facilitou o efeito fibrinolítico inicial do t-PA.

Bleich e col⁷⁶, estudando 83 pacientes que foram da mesma forma alocados para receberem t-PA com heparina (5000 µ “em bolo” seguida de 1000 µ/h, mantendo-se o TTP 2x o controle) ou t-PA isolado, encontraram na cine realizada agora mais tardiamente (59 h no grupo tratado e 55 h no controle, pós infusão), um percentual de patência de 71% no primeiro grupo contra 44% no segundo ($p = 0,06$). A favor destes dados temos o estudo multicêntrico norte-americano “HART” (Heparin-Aspirin Reperfusion Trial), realizado na Baylor, Washington e Saint Louis, que randomizou 205 pacientes, os quais foram divididos em dois grupos, utilizando-se no primeiro heparina (5000 µ IV “em bolo” seguido de infusão contínua) e no segundo aspirina (80 mg/dia – 77). Todos os

pacientes receberam fibrinolítico (t-PA, 100 mg), e na cine realizada em média 18 h pós infusão encontraram um índice de patência de 82% no grupo heparina contra 52% no grupo aspirina ($p < 0,001$), concluindo que existe um nível de reoclusão precoce pós t-PA da ordem de 30% caso não se utilize heparina, ainda que se use aspirina⁷⁸. Recentemente de Bono⁷⁹ apresentou os resultados de um estudo cooperativo europeu realizado em 19 centros, que incluiu 652 pacientes alocados aleatoriamente para grupo heparina (5000 u IV com fibrinolítico e em seguida 1000 u/h em infusão contínua) ou placebo, de maneira duplo-cega. Todos receberam t-PA e aspirina (250 mg IV com o t-PA e em seguida 75-125 mg Vo 2/2 dias). Coronariografia realizada em média 81 h após, demonstrou diferença significativa no índice de patência a favor do grupo heparina; além disso, foi referida tendência a menor tamanho do IAM e menor recorrência precoce de isquemia, sem que, entretanto, fosse alcançada significância estatística.

Se analisarmos estes trabalhos em conjunto, e lembrarmos que a patência 90 min pós t-PA sem heparina é de 79%⁷⁵, podemos sugerir que provavelmente a heparina é essencial no sentido de manter a patência inicial; isto é corroborado pelo trabalho de Rapold e col⁸⁰, que demonstraram que, se não dermos a heparina precocemente, os níveis de fibrinopeptídeo A (um marcador da atividade da trombina e da reoclusão) aumenta importantemente, caindo novamente quando se introduz heparina, apesar de que, "in vitro", Gorog e col⁸¹ encontraram uma ação da heparina sobre o sistema fibrinolítico que ocorre na superfície das plaquetas, que faz com que, utilizada junto com t-PA ou estreptoquinase, a trombólise seja algo postergada.

Dois trabalhos multicêntricos compararam o efeito da heparina utilizada de forma subcutânea contra grupos controles. O primeiro deles foi o "SCATP" (Studio sulla Calciparina nell'Angina e nella Trombosi Ventricolare nell'Infarto): 711 pacientes foram incluídos no estudo, dos quais 433 receberam estreptoquinase, pois foram atendidos com até 6 h de evolução do IAM; destes, 218 foram alocados para tratamento com heparina (2000 u IV e após 9 h 12500 u da droga SC, repetida 12/12 h) e 215 serviram como grupo controle. Encontraram-se no grupo heparina, 14,2% de isquemia recorrente, 8,2% de IAM não fatal e 4,5% de óbitos, contra 19,6%, 9,7% e 8,8% respectivamente no grupo controle, sendo a diferença entre os percentuais de óbitos significativa ($p < 0,05$), o que se manteve na análise dos 711 paci-

entes estudados até 24 h de evolução (portanto com e sem estreptoquinase), com uma $p < 0,03$ ⁴⁷. O segundo estudo é o "GISSI 2", que se iniciou na Itália em fevereiro e 1988 e em outubro do mesmo ano foi internacionalizado, recebendo o nome de "The International Study Group". No global foram randomizados 20.891 pacientes com IAM de até 6 h e evolução (12.490 na Itália); foram analisados os resultados em relação a f-PA vs. estreptoquinase e heparina (12500 u SC, com início do tratamento de 12 h após o início da infusão do fibrinolítico) vs. não heparina; na ausência de contra indicações todos os pacientes recebiam aspirina (300-325 mg/ dia) e atenolol (5-10 mg IV). No global, encontraram-se incidências semelhantes nos grupos heparina e não-heparina no que se refere a óbito, reinfarto, fibrilação ventricular, choque cardiogênico e AVC (tanto hemorrágico quanto isquêmico), ocorrendo entretanto um aumento significativo (1% vs. 0,5%, 95% IC = 1,31-2,45) na incidência de sangramento importante no grupo tratado⁸². O GISSI 2 acrescenta ainda que os grupos tiveram incidências semelhantes de Insuficiência Cardíaca, Fração de Ejeção < 35%, segmentos miocárdicos lesados > 45% (estes 2 dados) extraídos do Eco, escore do QRS > 10, fibrilação ventricular, taquicardia ventricular sustentada, assistolia, BAVT e hipotensão persistente⁸³.

Em editorial recente, White³⁴ lembra que, apesar da heparina sub-cutânea ser absorvida rapidamente, existem evidências de que os pacientes podem estar inadequadamente anticoagulados nas primeiras 24 h; se, na ausência de heparina, o t-PA apresenta maior índice de reoclusão em relação à estreptoquinase, seria de se esperar no GISSI 2 um maior índice de reinfarto no grupo t-PA sem heparina, o que não ocorreu. Entretanto, isto deve ser visto com cautela, pois o GISSI 2 não tinha como meta principal a análise de reinfarto, e reelevações do segmento ST/reelevações enzimáticas podem ser de difícil detecção.

Dois trabalhos mais vão analisar o uso de heparina com fibrinolítico: a) o ISIS 3, que além de comparar t-PA vs. estreptoquinase vs. APSAC, compara heparina (sub-cutânea, de maneira similar ao GISSI 2), vs. não-heparina, e cujos resultados serão apresentados no próximo congresso do "American College" em março de 1991, e b) o "GUSTO", multicêntrico que pretende utilizar heparina IV + aspirina em todos os pacientes, que serão divididos de acordo com o uso de estreptoquinase ou t-PA, estando este estudo em sua fase inicial

Trombose ventricular e tromboembolismo – Trinta a 40% dos pacientes com IAM transmural de parede anterior desenvolvem trombo em ventrículo esquerdo, sendo que a incidência de acidente vascular cerebral na fase hospitalar é de 1,5% a 3%⁸⁵; por outro lado, Stratton e Resnick⁸⁶ examinaram o risco de embolismo sistêmico em 85 pacientes com trombo em ventrículo esquerdo demonstrado ecocardiograficamente, que foram comparados com um grupo controle que apresentava as mesmas características, exceto quanto à presença de trombo intracavitário após 22 meses de seguimento encontraram 13% de eventos embólicos no primeiro grupo contra 2% no segundo. A maioria dos fenômenos embólicos envolveram o sistema nervoso central.

Do ponto de vista fisiopatológico, admite-se que a estase sangüínea em áreas de miocárdio acinéticas ou hipocinéticas, alterações inflamatórias na superfície endocárdica, e um estado de hipercoagulação, predispõem à formação de trombo intracavitário, principalmente em pacientes com IAM de localização anterior⁸⁷. Assim sendo, a terapêutica para trombo de VE tem sido direcionada na prevenção de ambos, formação e posterior embolização.

Nordrehaug e col⁸⁸ estudaram 45 pacientes (de um total de 53) que tiveram IAM anterior confirmado e avaliações ecocardiográficas completas; destes, 24 estavam em grupo tratado com heparina IV (150 u/kg “em bolo” seguida de 400 u/kg/24 h) seguida de anticoagulação oral, e 21 em grupo placebo. O início do estudo se deu nas primeiras 12 h de evolução, e os resultados mostraram uma incidência de trombo intra ventricular esquerdo em 7 dos pacientes no grupo placebo e em nenhum no grupo tratado ($p < 0,005$). Gueret e col⁸⁸ analisaram os resultados obtidos em 90 pacientes admitidos em média $5,2 \pm 4,6$ h após o início dos sintomas de um primeiro IAM, e que foram randomizados para receberem heparina IV (dose média 23800 u/dia por 7 dias, em seguida SC até a realização da cine, entre 20 e 50 dias), e grupo controle; ecocardiogramas foram realizados no dia da internação, dia seguinte, entre o quarto e sétimo, e entre os dias 20 e 50. Nos 44 pacientes com IAM inferior não houve trombo; nos 46 com IAM anterior, o Eco inicial não visualizou trombo, e na seqüência houve aparecimento do mesmo em 38% dos 21 pacientes que receberam heparina e 52% no grupo controle (diferença de 27%, que entretanto não atingiu significância estatística), não havendo diferenças em outras variáveis analisadas, como por exemplo tamanho do IAM e função do VE.

Davis e col⁹⁰ estudaram 52 pacientes com IAM anterior nas primeiras 12 h de evolução, que foram randomizados para receberem heparina IV (10000 u “em bolo” e em seguida 1000 u/h) ou SC (5000 x 3x/dia); ambos os grupos receberam também anticoagulante oral, e Ecos seriados foram realizados nas primeiras 48 h, nos segundos dias por 4 dias e em seguida nos terceiros dias até a alta. Estes autores não encontraram diferenças na incidência de trombo intracavitário entre os grupos, porém referiram 3 casos de trombos salientes (“protuding”) no grupo heparina SC e nenhum no grupo heparina IV, sugerindo que este tipo de terapêutica altera favoravelmente o tipo morfológico do trombo, o que pode ter conseqüências a longo prazo, uma vez que trombo saliente e móvel ao Eco são os tipos que melhor se correlacionam com tromboembolismo^{91,92}.

Turpie e col⁹³ estudaram 221 pacientes com IAM de parede anterior, que foram randomizados de forma duplo-cega para fazerem uso de heparina SC em dose alta (12500 u de 12/12 h) ou baixa (5000 u de 12/12/ h) por 10 dias. No décimo dia de evolução, análise ecocardiográfica detectou trombo de VE em 11% no grupo “dose alta” e 32% no “dose baixa” ($p < 0,0004$); no grupo “dose alta” 1 paciente apresentou AVC não hemorrágico, 6 tiveram hemorragia, e não houve embolia, ao passo que no grupo “dose baixa” as incidências foram respectivamente 4 e 4 para AVC não hemorrágico e hemorragia, e 1 paciente faleceu por embolia pulmonar (estas diferenças não foram significativas). No grupo “alta dose” em que houve aparecimento de trombo, as concentrações plasmáticas de heparina foram menores ($p < 0,01$) e os TTPs mais curtos ($p < 0,02$), demonstrando assim as vantagens da utilização de doses maiores de heparina, em relação a menores⁹³⁻⁹⁵.

Interessante notar que a presença de derrame pericárdico não contra-indica a utilização da heparina: em 7 pacientes que apresentavam IAM anterior, trombo em VE e derrame pericárdico (discreto em 5 e moderado em 2), Khandheria e col⁹⁵ utilizaram heparina IV seguida de anticoagulação oral em 6 dos 7 pacientes, e nenhum deles apresentou aumento do derrame ou tamponamento ao Eco; além disso, em 5 casos repetiu-se o Eco 2 a 4 meses após o IAM, e destes, 4 não mais apresentavam trombo ou derrame pericárdico.

Alguns trabalhos analisaram a correlação heparina/trombo em pacientes tratados com fibrinolíticos^{47,83,97,98} Eigler e col⁹⁸ publicaram em

1984 suas observações em 22 pacientes com IAM de parede anterior, dos quais 12 foram tratados nas 3 primeiras horas de evolução com estreptoquinase e heparina IV, sendo que o grupo restante serviu de controle; discinesia apical foi encontrada em todos os pacientes do grupo tratado e em 9 dos 10 pacientes alocados para grupo controle, e apesar disso o estudo ecocardiográfico demonstrou trombo de VE em 70% dos “controles” e 8,3% dos “tratados” ($p < 0,005$). Estudo multicêntrico italiano analisou os dados relativos a 218 pacientes incluídos nas primeiras 24 h de um primo IAM de parede anterior (aqueles com até 6 h de evolução receberam também estreptoquinase), e demonstraram que o grupo que foi submetido a heparina (2000 u IV “em bolo” seguida de 12500 u sc 12/12 h) em comparação ao grupo controle, apresentaram maior incidência de trombo mural no Eco pré-alta (17,7% vs. 36,5%, $p < 0,01$); dos pacientes livres de trombo no Eco inicial, 5,7% desenvolveram o problema no grupo heparina, contra 26,5% no grupo controle ($p < 0,0002$); não houve diferenças significativas no que se refere a involução do trombo durante o período estudado, e as complicações relacionadas à heparina foram raras⁴⁷. Finalmente, o estudo do “GISSI 2” encontrou uma incidência de 0,5% de tromboembolismo no grupo heparina contra 0,9% no controle (RR 0,54, 95% IC 0,35 a 0,84)⁸³.

Prevenção secundária – Sernerer e col⁹⁹ relataram os resultados de estudo multicêntrico que randomizou 728 pacientes entre 50 a 75 anos de idade e que haviam sofrido IAM com onda Q entre 6 a 18 meses pré-recrutamento. Os pacientes foram alocados para grupo tratado (heparina SC 12500 u/dia) ou controle, tendo sido acompanhado o primeiro grupo por um tempo médio de 708 dias e o segundo 687; uma análise extensa mostrou os 2 grupos similares, exceto em relação ao uso de antiagregantes e pressão diastólica (maiores no grupo controle), e o acompanhamento semestral mostrou discreto excesso de controles recebendo beta bloqueadores aos 18 e 24 meses e antiagregantes aos 6, 12, 18 e 30 meses. Resultados: incidência de reinfarcto 63% menor que no grupo tratado, sendo as diferenças significativas tanto ao analisarmos os pacientes efetivamente tratados ($p < 0,05$) quanto levando em conta “intenção de tratamento” ($p < 0,05$); diminuição de 48% na mortalidade global cumulativa em análise de tratamento efetivo ($p < 0,05$) e de 34% em análise de intenção de tratamento ($p = NS$); eventos fatais relacionados a tromboembolismo (reinfarcto, AVC e embolia

pulmonar) significativamente menos frequentes no grupo heparina (1 vs. 7, $p < 0,05$). Comparando com dados de literatura, o mesmo autor conclui que heparina em baixas doses é tão efetiva quanto anticoagulante oral, segura, livre de risco, e não necessita de controle sanguíneo específico¹⁰.

Em resumo, apesar de alguns dados por vezes conflitantes, estamos de acordo com outros autores^{101,12} no sentido de que a heparina deve ser recomendada para tratamento de pacientes em IAM: a) naqueles com até 6 h de evolução não havendo contra-indicação, deve ser utilizada conforme o preconizado por Chesebro, Badimon e Fuster, com uma dose de ataque IV “em bolo” juntamente com um fibrinolítico, seguida de infusão contínua, inicialmente na dose de 1000 h/h, ajustada no sentido de manter o TTP em torno de 2 a 3x o controle, pois a heparina significativamente reduz a reoclusão, episódios isquêmicos recorrentes, mortalidade, e em IAM anteriores, a incidência de trombo mural em VE⁶⁵; e b) naqueles com mais de 6 h e IAM anterior sem contra-indicação para heparinização, nas mesmas doses acima.

Para finalizar, lembramos que há que se ter controle muito rigoroso dos níveis de anticoagulação quando se utilize heparina junto a nitroglicerina IV, pois existe demonstração de que este composto induz resistência à heparina, com queda nos níveis de TTP, podendo ainda ocorrer efeito “rebote” no TTP ao se suspender o vasodilatador¹⁰³, e de que devemos estar sempre atentos para a possibilidade de aparecimento de trombocitopenia, que principalmente na sua forma de início tardio (6-14 dias) pode desenvolver-se independentemente da fonte de heparina, da forma de administração e da dose, podendo levar a uma síndrome semelhante à coagulação intravascular disseminada.

AGRADECIMENTOS

Ao DPP (Departamento de Pesquisas e Publicações) da IMC Biomédica pelo apoio logístico.

REFERENCIAS

1. Hart LL, Middleton RK, McQueen KD Heparin in unstable angina. *The Annals of Pharmacotherapy*, 1990; 24: 385-6.
2. Holmes DR Jr, Hartzler GO, Smith HC, Fuster V Coronary artery thrombosis in patients with unstable angina. *Br Heart J*, 1981;45: 411 6.
3. Zack PM, Ischinger T, Aker UT, Dincer B, Kennedy HL – The occurrence of angiographically detected intracoronary thrombus in patients with unstable angina pectoris. *Am Heart J*, 1984: 108: 1408-12.

4. Ambrose JA, Winsters SL, Stern A et al – Angiographic morphology and the pathogenesis of unstable angina pectoris. *J Am Coll Cardiol*, 1985; 5: 609-16
5. Sherman CT, Livack F, Grundfest W et al – Coronary angiography in patients with unstable angina pectoris. *N Engl J Med*. 1986;315:913-9
6. Falk E – Unstable angina with fatal outcome: dynamic coronary thrombosis leading to infarction and/or sudden death: autopsy evidence of recurrent mural thrombosis with peripheral embolization culminating in total vascular occlusion. *Circulation*, 1985; 71: 699-708.
7. Davies MJ, Thomas AC – Plaque fissuring – the causa of acute myocardial infarction, sudden ischemic death and crescendo angina. *Br Heart J*. 1985; 53: 363-73.
8. Fitzgerald DJ, Roy L, Catella F, Fitzgerald GA – Platelet activation in unstable coronary disease. *N Engl J Med*. 1986; 315: 983-9.
9. Theroux P, Latour JO, Leger Gauthier C, De Lara J – Fibrinopeptide A and platelet factor levels in unstable angina pectoris. *Circulation*, 1987; 75: 156-62.
10. Kruskal JB, Commeford PI, Franks JJ, Kirsch HE – Fibrin and fibrinogen related antigens in patients with stable and unstable coronary artery disease. *N Engl J Med*. 1987; 317:1361-5.
11. Fuster V, Badimon L, Cohen M, Ambrose JA, Badimon J, Chesebro J – Insights into the pathogenesis of acute ischemic syndromes. *Circulation*, 1988; 77: 213-20
12. De Wood MA, Spores J, Notske R, Mouser LT, Burroughs R, Golden MS, Lang HT – Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1980; 303: 897-902
13. Ambrose JA, Winters SL, Arora RR et al – Coronary angiographic morphology in myocardial infarction: a link between the pathogenesis of unstable angina and myocardial infarction. *JACC*, 1985; 1233-8.
14. Ambrose JA, Hjemdahl Monsen CE, Borricco S, Gorlin R, Fuster V – Angiographic demonstration of a common link between unstable angina pectoris and non-Q wave acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*, 1985; 61: 244-7.
15. Huber K, Resch I, Rosc D, Probst P, Kaindl F, Binder BR – Heparin induced increase of T-PA antigen plasma levels in patients with unstable angina: no evidence for clinical benefit of heparinization during the initial phase of treatment. *Thromb Res*, 1989; 55: 779-84.
16. Fujha M, Sasayama S, Asanoi H, Nakahama H, Sakai O, Ohno A – Improvement of treadmill capacity and collateral circulation as a result of exercise with heparin pretreatment in patients with effort angina. *Circulation*, 1988; 77: 1022-9.
17. Epstein SC, Palmieri S – Mechanisms contributing to precipitations of unstable angina and acute myocardial infarction: implications regarding therapy. *Am J Cardiol*, 1984; 54: 1245-51.
18. Telford AM, Wilson C – Trial of heparin versus atenolol in prevention of myocardial infarction in intermediate coronary syndrome. *Lancet*, 1981; 1:25-8.
19. Yusuf S, Sleight P – Atenolol, heparin and the intermediate coronary syndrome. *Lancet*, 1981; 2:46.
20. Williams DO, Kirby MG, McPherson K, Phear DN – Anticoagulant treatment in unstable angina. *Br J Clin Pract*, 1986; 40: 114-7.
21. Serneri GGN, Abbate R, Prisco D et al – Decrease in frequency of anginal episodes by control of thrombin generation with low dose heparin: a controlled cross-over randomized study. *Am Heart J*. 1988; 115: 60-7.
22. Cohen M, Fuster V, Chesebro JH – Unstable angina: aspirin and anticoagulant use. *Curr Sci*, 1989; 4: 510-2.
23. Fuster V, Badimon L, Cohen M, Ambrose J, Badimon J, Chesebro JH – New insights into the pathogenesis of acute ischemic syndromes. *Circulations*, 1988; 77: 1213-20.
24. Theroux P, Ouimet H, McCans J et al – Aspirin, heparin or both to treat acute unstable angina. *N Engl J Med*. 1988; 17: 1105-11.
25. Theroux P – Aspirin, heparin or both to treat unstable angina (reply letter). *N Engl J Med*. 1989; 15: 1015.
26. Schreiber TL, Macina G, McNulty A et al – Urokinase plus heparin versus aspirin in unstable angina and non Q wave myocardial infarction. *Am J Cardiol*, 1989; 64: 840-4.
27. Charvat J, Kuruvilla T – Comparative study of heparin and antiplatelets in treatment of preinfarction angina. *Cardiologia*, 1989; 34: 149-54.
28. Serneri GG, Gensini GF, Poggesi L et al – Effect of heparin, aspirin, or alteplase in reduction of myocardial ischaemia in refractory unstable angina. *Lancet*. 1990; 335: 615-8.
29. Ferraris VA, Ferraris SP, Lough FC, Berry WR – Preoperative aspirin ingestion increases operative blood loss after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg*. 1988; 45: 71-4.
30. Torosian M, Michelson EL, Monganroth J, McVaugh H – Aspirin and coumadin related bleeding after coronary artery bypass graft surgery. *Ann Inter Med*, 1978; 89: 325-8.
31. Johnson H, Irinius E, Paul C – Fibrinopeptide A in patients with acute myocardial infarction. *Thromb Res*, 1979; 16: 255-60
32. Rasi V, Ikkala E, Torstila I – Plasma beta-thromboglobulin in acute myocardial infarction. *Thromb Res*, 1982; 25: 203-6
33. Gallino A, Haeberli A, Baur HR, Straub PW – Fibrin formation and platelet aggregation in patients with severe coronary artery disease. Relation with the degree of myocardial ischemia? *Circulation*, 1985; 75:27-31.
34. Nessel HL, Yudelma I, Canfield RE et al – Measurement of fibrinopeptide A in human blood. *J Clin Invest*, 1974; 54: 43-8.
35. Nessel HL – Radioimmunoassay of fibrinopeptides in relation to intravascular coagulation and thrombosis. *N Engl J Med*, 1976; 295: 428-32.
36. Bolton AK, Ludlam CA, Pepper DS, Moore S, Cash JD – Three approaches to the radioimmunoassay of beta-thromboglobulin. *BR J Haematol*, 1976; 33:323-6.
37. Mombelli G, Im Hof V, Haeberli A, Straub PW – Effect of heparin on plasma fibrinopeptide A in patients with acute myocardial infarction. *Circulation*, 1984; 69: 684-9.
38. Gallino A, Haeberli A, Hess T, Mombelli G, Straub PW – Fibrin formation and platelet aggregation in patients with acute myocardial infarction: effects of intravenous and subcutaneous low dose heparin. *Am Heart J*, 1986; 112: 285-90.
39. Hughes A, Daunt S, Vass G, Wickes J – In vivo platelet activation following myocardial infarction and acute coronary ischaemia. *Thromb Haemost*, 1982; 48: 133-5.
40. Ruggiero HA, Castellanos H, Caprissi LF, de Caprissi ES, Ruggiero LH – Heparin effect on plasma fibrinogen in the thrombotic syndrome. *Clin Cardiol*, 1983; 6: 212-6.
41. Ruggiero HA, Caprissi LF, Neuman J, de Caprissi ES – Treatment of acute myocardial infarction with subcutaneous heparin at low doses. *Clin Cardiol*, 1987; 10: 598-602.
42. Riemesma RA, Logan R, Russell DC, Smith JH, Simpson J, Oliver MF – Effect of heparin on plasma free fatty acid concentrations after acute myocardial infarction. *Br Heart J*, 1982; 48: 134-9.
43. Arnesen H, Skjaggestad O, WUK B – Plasma free fatty acids and the incidence of arrhythmias in acute myocardial infarction during treatment with small doses of subcutaneous heparin or warfarin. *Acta Med Scand*, 1980; 207: 21-5.
44. Moisson P, Goy J, Rozensztajn L, Loeper J – Evolution du taux des lipides sériques pendant les premières heures suivant la survenue d'un infarctus du myocarde. *Pathol Biol*, 1980; 28: 249-52.
45. Dinerman J, Lopez L, Mehta J – Myocardial infarction: short and long term use of anticoagulants. *Curr Sci*, 1989; 4:450-6.
46. Hurtado L, Adabache M, Lopez-Escarcega F, Cardenas M – Hospital course of acute myocardial infarction treated with or without anticoagulants. *Arch Inst Cardiol Mex*, 1984; 54: 463-70.
47. The SACTI Group – Randomised controlled trial of subcutaneous calcium heparin in acute myocardial infarction. *Lancet*, 1989; 182-6.
48. MacMahon S, Collins R, Knight C, Yusuf S, Peto R – Reduction in major morbidity and mortality by heparin in acute myocardial infarction. *Circulation*, 1988; 78: II98.
49. Saliba MJ Jr, Kuzman WJ, Marsh DG, Larsy JE – Effect of heparin in anticoagulant doses on the electrocardiogram and cardiac enzyme in patients with acute myocardial infarction. A clinical pilot study. *Am J Cardiol*, 1976; 37: 605-7.
50. Gritsiuk AI, Netiazhenko VZ, Amosova EN, Kidlai VD, Girina ON – Effectiveness of heparin in patients with acute myocardial infarction. *Kardiologia*, 1982; 22: 31-7.

51. Ejiri M, Fujita M, Miwa K et al – Effects of heparin treatment on collateral development and regional myocardial function in acute myocardial infarction. *Am Heart J*. 1990; 119: 248-53.
52. Golf SW, Temme H, Kempf KD et al – Systemic short-term fibrinolysis with high dose streptokinase in acute myocardial infarction: time course of biochemical parameters. *J Clin Chem Clin Biochem*, 1984; 22: 723-9.
53. Bassand JP, Faivre R, Becque O et al – Effects of early high dose streptokinase intravenously on left ventricular function in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*, 1987; 60: 435-9
54. Bassand JP, Faivre R, Becque O et al – Streptokinase intraveineuse versus heparine dans l'infarctus du myocarde aigu recent. Etude randomisee multicentrique Franc-Comtoise. *Arch Mal Coeur*, 1986; 79:4218.
55. Bossaert LL – Safety and tolerance data from the Belgian multicenter study of anisoylated plasminogen streptokinase activator complex versus heparin in acute myocardial infarction. *Drugs*, 1987; 33 suppl 3:287-92.
56. Taeyman Y, Materne P – Assessment of left ventricular function in a randomised study of intravenous anisoylated plasminogen streptokinase activator complex versus heparin in acute myocardial infarction. Preliminary results of the European Multicentre Study (Belgian Centers). *Drugs*, 1987; 33 suppl 3: 216-20.
57. Maublant JC, Peucelon P, Cardot JC, Verdenet F, Fragret D, Comet M – Value of myocardial defect size measured by the ilium 201 SPECT: results of a multicenter trial comparing heparin and a new fibrinolytic agent. *J Nucl Med*. 1988; 29: 1486-91.
58. Cassagnes J, Bassand JP, Machecourt J et al – Le complexe streptokinase plasminogene acyle a la phase aigue de l'infarctus du myocarde. Resultats d'une etude multicentrique en double aveugle versus heparine. *Arch Mal Coeur*, 1990; 83: 453-60.
59. Meinertz T, Kasper W, Schumacher W, Just H – The German multicenter trial of anisoylated plasminogen streptokinase activator complex versus heparin for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*, 1988; 62: 347-51.
60. Renkin J, Beys CC, Lavenne-Pardonge E, Pintens H, Col J – Analysis of coagulation and fibrinolysis after intravenous anisoylated plasminogen streptokinase activator complex or heparin in patients with acute myocardial infarction. A Belgian multicenter study. *Drugs*, 1987; 33 (suppl 3): 253-60.
61. Schroeder R, Neuhalls KL, Leizo RA, Linderer T, Tebbe U – A prospective placebo-controlled double-blind multicenter trial of intravenous streptokinase in acute myocardial infarction (ISAM): long-term mortality and morbidity. *J Am Coll Cardiol*, 1987; 9: 197-203.
62. Grupo Italiano per lo Studio della Streptokinase nell'infarto miocardico. – Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. *Lancet*, 1988; 1: 397-401.
63. ISIS 2 (Second International Study for Infarct Survival) Collaborative Group. – Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both or neither among 17187 cases of suspected acute myocardial infarction. *Lancet*, 1988; 2: 439-360.
64. Chesebro JH, Badimon L, Fuster V – New approaches to treatment of myocardial infarction. *Am J Cardiol*, 1990; 65: 12C-9C.
65. Nicolau JC, Ramires JA – Agregacao plaquetaria, insuficiencia coronaria e aspirina. *Arq Bras Cardiol*, 1990; 54:223-6.
66. Gold HK, Leinbach RC – Prevention of acute reocclusion after thrombolysis with intravenous recombinant tissue plasminogen activator. In: Sobel BE, Collen D, Grossbard EB (eds) – *Tissue Plasminogen Activator in Thrombolytic Therapy*. New York, Marcel Dekker Inc., 187 pp. 115-30.
67. Wilcox RG, Von Der-Lippe G, Olsson CG, Jensen G, Skene AM, Hampton JR – Trial of tissue plasminogen activator for mortality reduction in acute myocardial infarction. Anglo-Scandinavian.
71. Mahan EF, Chandler JW, Rogers WJ et al – Heparin and infarct coronary artery patency after streptokinase in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*, 1990; 65: 967-72.
72. ISIS (International Studies of Infarct Survival) pilot study – Randomized factorial trial of high dose intravenous streptokinase, of oral aspirin and of intravenous heparin in acute myocardial infarction. *Eur Heart J*. 1987; 8: 634-2.
73. Gulba DC, Barthels FM, Jost S et al – Potentiative effect of heparin in thrombolytic therapy of evolving myocardial infarction with natural pro urokinase. *Fibrinolysis*. 1989; 3: 165-73.
74. Cercek B, Lew AS, Hod H, Yano J, Reddy NKN, Ganz W – Enhancement of thrombolysis with tissue-ready plasminogen activator by pretreatment with heparin. *Circulation*. 1986; 74: 583-9.
75. Topol EJ, George BS, Kereiakes DJ et al – A randomized and early intravenous heparin in acute myocardial infarction. *Circulation*, 1990; 79:281-6.
76. Bleich SD, Nichols T, Schumacher R et al – The role of heparin in following coronary thrombolysis with tissue plasminogen activator (t-PA). *Circulation*, 1989;80: II 113
77. Ross AM, Hsia J, Hamilton W, Chaitman B, Roberts R, Kleiman N – Heparin versus aspirin after recombinant tissue plasminogen activator therapy in myocardial infarction randomized trial JACC, 1990; 15: 64A.
78. Ross AM Practical approaches to achieving sustained patency in acute myocardial infarction. In: *Anais do International Satellite Symposium of the XIIth European Congress of Cardiology "Thrombolysis and anti coagulation: From theory to clinical practice"*. Estocolmo, Suécia, 1990, pp 10
79. de Bono DP – Heparin after t PA: the European Cooperative Study Group Trial. In: *Anais do Sixth International Workshop "Thrombolysis and Interventional Therapy in Acute Myocardial Infarction"*. Dallas, EUA, 1990. pp. 18.
80. Rapold JH, Kuemmerli H, Weiss M et al – Monitoring of fibrin generation during thrombolysis therapy of acute myocardial infarction with recombinant tissue type plasminogen activator. *Circulation*, 1989; 79:980-9.
81. Gorog P, Ridler DC, Kovacs IB – Heparin inhibits spontaneous thrombolysis and the thrombolytic effect of both streptokinase and tissue type plasminogen activator. An in vitro study of the dislodgement of platelet rich thrombi formed from native blood. *J Inter Med*, 1990; 227: 125-32.
82. The International Study Group – In hospital mortality and clinical course of 20891 patients with suspected acute myocardial infarction randomised between alteplase and streptokinase with or without heparin. *Lancet*, 1990; 336: 71-5.
83. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico – A factorial randomized trial of alteplase versus streptokinase and heparin versus no heparin among 12.490 patients with acute myocardial infarction. *Lancet*, 1990; 336:65-71.
84. White HD – GISSI 2 and the heparin controversy (editorial) *Lancet*, 1990; 336:297-8.
85. Kaplan K – Prophylactic anticoagulation following acute myocardial infarction. *Arch Inter Med*, 1986; 146: 593-7.
86. Straton JR, Resnick AD – Increased embolic risk in patients with left ventricular thrombi. *Circulation*, 1987; 75: 1004-11.
87. Fuster V & Halperin JL – Left ventricular thrombi and cerebral embolism (editorial) *N Engl J Med*, 1989; 320: 392-4.
88. Nordrehaug JE, Johannessen KA, Von Der Lippe G – Usefulness of high-dose anticoagulants in preventing left ventricular thrombus in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*, 1985; 55: 1491-3.
89. Gueret P, Dubourg O, Ferrier A, Farcot JC, Rigaud M, Bourdarias JP – Effects of full-dose heparin anticoagulation on the development of left ventricular thrombosis in acute transmural myocardial infarction. *JACC*, 1986; 8: 419-26.
90. Davis MJE, Ireland MA – Effect of early anticoagulation on the frequency of left ventricular thrombi after anterior wall acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*, 1986; 57: 1244-7.
91. Haugland JM, Asinger RW, Mikell FL, Elsparger CCPT, Hodges M – Embolic potential of left ventricular thrombi detected by two-dimensional echocardiography. *Circulation*, 1984; 70: 588-98.
92. Visser CA, Kan G, Meltzer RS, Dunning AJ, Roelandt J – Embolic potential of left ventricular thrombus after myocardial infarction: a two dimensional echocardiographic study of 119 patients. *JACC*, 1985; 5: 1276-80.
93. Turpie AGG, Robinson JG, Doyle DJ et al – Comparison of high dose with low dose subcutaneous heparin to prevent left ventricular mural thrombosis in patients with acute transmural anterior myocardial infarction *N Engl J Med*, 1989; 320: 352-7.
94. Turpie AGG – Prevention of left ventricular mural thrombus. *Am J Cardiol*, 1989; 64: 41B-3B.
95. Turpie AGG – Anticoagulant therapy after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*, 1990; 65: 20C-3C
96. Khandheria BK, Shub C, Nishimura RA, Miller FA Jr, Seward JB, Tajik AJ – To anticoagulate or not: implications for the management of patients with acute myocardial infarction complicated

- by both left ventricular thrombus and pericardial effu sign. *Can J Cardiol*, 1987; 3: 173-6.
97. Sharma B. Carvalho A, Wueth R. Franciosa JA – Left ventricular thrombi diagnosed by echocardiography in patients with acute myocardial infarction treated with intracoronary streptokinase followed by intravenous heparin *Am J Cardiol*, 1985; 56:422-5.
98. Eigler N. Maurer G. Shah PK – Effect of early systemic thrombolytic therapy on left ventricular mural thrombus formation in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*, 1984; 54: 261-3.
99. Serneri GGN, Gensini GF, Carnovali M, Rovelli F. Pirelli S. Fortini A – Effectiveness of low-dose heparin in prevention of myocardial reinfarction. *Lancet*, 1987; 1: 937-42.
100. Serneri GGN, Gensini GF, Bonechi F – Blood clotting active drugs in long-term post myocardial infarction treatment. *J Cardiovasc Pharm*, 1989; 14: S72-S74.
101. Stein B. Fuster V – Antithrombotic therapy in acute myocardial infarction: prevention of venous, left ventricular and coronary artery thromboembolism. *Am J Cardiol*, 1989; 64: 33B-40B.
102. Davis MJE, Ireland MA – Heparin for mural thrombosis in anterior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1989; 321: 259-60.
103. Pizzulli L, Nitsch J, Luderitz B – Inhibition of the heparin effect by nitroglycerin *Dtsch Med Wochenschr*, 1988; 113: 1837-40.