

BIVALIRUDINA

Dr. Andrés R. Pérez Riera

A bivalirudina (Angiox) é indicada como anticoagulante em doentes adultos sujeitos a intervenção coronária percutânea (ICP), incluindo aqueles com IM e elevação do segmento ST (“STEMI - ST segment elevation myocardial infarction”) a ser sujeitos a ICP primária. Também é indicada para o tratamento de adultos com angina instável/IM sem elevação do segmento ST (“UA/NSTEMI - Unstable angina/non-ST segment elevation myocardial infarction”) propostos para intervenção urgente ou precoce. Em doentes com STEMI submetidos a ICP primária, a terapêutica padrão adjuvante pré-hospitalar deve incluir clopidogrel e pode incluir a administração precoce de heparina não fraccionada (HNF).

A bivalirudina é contraindicada em pacientes com insuficiência renal grave (TFG < 30 ml/min) Os doentes com insuficiência renal moderada (TFG 30-59 ml/min) sujeitos a ICP (quer sejam ou não tratados com bivalirudina para SCA) devem receber uma taxa mais baixa de perfusão de 1,4 mg/kg/h.

No estudo HORIZONS (Stone GW, Witzenbichler B, Guagliumi G, et al.; HORIZONS-AMI Trial Investigators. Bivalirudin during primary PCI in acute myocardial infarction. N Engl J Med. 2008 May 22;358(21):2218-30.), as hemorragias graves e ligeiras ocorreram frequentemente ($\geq 1/100$ a $< 1-10$) A incidência de hemorragias graves e ligeiras foi significativamente menor em doentes tratados com bivalirudina versus doentes tratados com heparina mais inibidor da GP IIb/IIIa. A trombocitopenia se observou em 1,6% dos doentes tratados com bivalirudina e em 67 (3,9%) dos doentes tratados com heparina mais um inibidor da GP IIb/IIIa. Todos os doentes tratados com bivalirudina receberam AAS concomitantemente, todos, com exceção de 1, receberam clopidogrel e 15 também receberam um inibidor da GP IIb/IIIa.

O Ensaio HORIZONS (Doentes com STEMI submetidos a ICP primária) estudou 1.800 doentes foram aleatorizados para bivalirudina em monoterapia, 1.802 foram aleatorizados para heparina mais inibidor da GP IIb/IIIa. As reações adversas graves foram notificadas mais frequentemente no grupo de heparina mais GP IIb/IIIa do que no grupo tratado com bivalirudina.

Um total de 55,1% dos doentes tratados com bivalirudina teve pelo menos um acontecimento adverso e 8,7% uma reação adversa medicamentosa. A incidência de trombose do stent nas primeiras 24 horas foi de 1,5% em doentes medicados com bivalirudina versus 0,3% em doentes medicados com HNF mais inibidor da GP IIb/IIIa. Ocorreram duas mortes após trombose aguda do stent, 1 em cada grupo do estudo. A incidência de trombose aguda do stent entre as 24 horas e os 30 dias foi de 1,2% em doentes medicados com bivalirudina versus 1,9% em doentes medicados com HNF e inibidor das GP IIb/IIIa. Ocorreu um total de 17 mortes após trombose subaguda do stent, 3 no grupo da bivalirudina e 14 no grupo da HNF mais GP IIb/IIIa. Não se observou uma diferença estatisticamente significativa nas taxas de trombose do stent entre os grupos de tratamento aos 30 dias.

O estudo conclui que em pacientes com infarto do miocárdio com elevação do segmento ST submetidos a ICP primária, a anticoagulação com bivalirudina isoladamente, em comparação com a heparina e os inibidores da glicoproteína IIb / IIIa, resulta em taxas significativamente reduzidas de 30 dias de hemorragia grave e eventos clínicos adversos líquidos.

Ensaio REPLACE-2(Lincoff AM, Bittl JA, Harrington RA, et al; REPLACE-2 Investigators. Bivalirudin and provisional glycoprotein IIb/IIIa blockade compared with heparin and planned glycoprotein IIb/IIIa blockade during percutaneous coronary intervention: REPLACE-2 randomized trial. JAMA. 2003 Feb 19;289(7):853-63.) Teve por objetivo determinar a eficácia da bivalirudina, com inibição da glicoproteína IIb / IIIa (Gp IIb / IIIa) numa base provisória para complicações durante a ICP, em comparação com a heparina mais o bloqueio Gp IIb / IIIa planejado no que se refere à proteção contra complicações isquémicas e hemorrágicas periprocedurais. O Estudo estudou 6.000 doentes submetidos a ICP, metade dos quais foram tratados com bivalirudina (REPLACE-2). Os acontecimentos adversos manifestaram-se com maior frequência em mulheres e idosos em ambos os grupos comparativos da bivalirudina e da heparina, relativamente aos doentes de sexo masculino ou mais novos. Cerca de 30% dos doentes que receberam bivalirudina tiveram pelo menos um acontecimento adverso e 3% referiram uma reação adversa ao medicamento. A bivalirudina com bloqueio Gp IIb / IIIa provisório é estatisticamente não inferior à heparina mais o bloqueio Gp IIb / IIIa planejado durante a ICP no que se refere à supressão dos pontos finais isquémicos agudos e está associado a menos sangramento.

Doentes sujeitos a ICP, incluindo doentes com IMSTEMI sujeitos a ICP primária

A dose recomendada de bivalirudina em doentes sujeitos a ICP é um bolo IV de 0,75 mg/kg peso, seguido de imediato por uma perfusão IV a uma taxa de 1,75 mg/kg peso/hora (h), durante pelo menos o tempo do procedimento. A

perfusão pode ser continuada até um máximo de 4hs após a ICP e a uma dose reduzida de 0,25 mg/kg de peso /h durante 4-12 hs. Em doentes com STEMI, a perfusão de 1,75 mg/kg de peso/h deve ser continuada até um máximo de 4 hs após a ICP e continuada a uma dose reduzida de 0,25 mg/kg de peso /h durante 4-12 hs adicionais. podem iniciar bivalirudina 30´ após interrupção da heparina não fracionada IV, ou 8 horas após interrupção da heparina de baixo peso molecular administrada por via subcutânea.

Doentes com angina instável/IM sem elevação do segmento ST (UA/NSTEMI)

A dose inicial de bivalirudina recomendada em doentes sob tratamento médico com SCA é um bolo IV i de 0,1 mg/kg seguido de uma perfusão de 0,25 mg/kg/h. Doentes sob cuidados médicos poderão continuar a perfusão de 0,25 mg/kg/h até às 72 horas. Caso se proceda a uma ICP em doentes sob tratamento médico, um bolo adicional de 0,5 mg/kg de bivalirudina deve ser administrado antes da cirurgia, e a perfusão aumentada para 1,75 mg/kg/h durante a cirurgia. Após a ICP, a dose de perfusão reduzida de 0,25 mg/kg/h pode ser retomada durante 4 a 12 horas.