

Uso do Tirofiban em pacientes de alto risco para insuficiência coronariana aguda, submetidos a angioplastia primária percutânea.

Idevaldo Floriano

Antonio Silvinato

Wanderley Marques Bernardo

INTRODUÇÃO

Insuficiência coronariana é umas das doenças mais prevalentes e com alta taxa de morbidade e mortalidade ⁽¹⁾, inclusa no grupo de doenças cardiovasculares (DCV). A taxa de mortalidade brasileira, por esse grupo de causas ⁽²⁾ (183,3/100.000) encontra-se entre as maiores do mundo.

A fisiopatogenia da síndrome coronariana aguda (SCA) tem como mecanismo principal: lesão de placas ateromatosa e formação de trombo arterial através da agregação plaquetária pela ativação da glicoproteína IIb/IIIa(GPIIb/IIIa), associada a cascata de coagulação. Com surgimento de novos medicamentos que bloqueiam receptores GPIIb/IIIa, associados a terapêutica convencional, poderiam otimizar o tratamento da SCA em pacientes com alto risco cardiovascular (com alta taxa de trombo) submetidos a intervenção coronária percutânea primária (ICPP).

O índice de gravidade dos pacientes com DCV interfere diretamente na morbidade, mortalidades e terapêutica. Com desenvolvimento do índice para classificação do risco em DCV pode-se orientar a terapêutica. O escore TIMI (the Thrombolysis in Myocardial Infarction) ^(3,4) foi desenvolvido para avaliação de risco na insuficiência coronariana, valores acima de 4 é considerado alto risco em um escore que varia de 0 a 8, sendo 0 o menor risco.

Entre os inibidores da GP IIb/IIIa temos disponíveis: Abciximabe(Fragmento de anticorpo monoclonal), Eptifibatide(peptídeo cíclico) e Tirofiban(Molécula peptídeo mimética).

OBJETIVO

O objetivo desta avaliação é identificar o benefício do uso de tirofiban associado à heparina na síndrome coronariana aguda, em pacientes com alto risco cardiovascular.

MÉTODO

A dúvida clínica é: **Qual a eficácia e segurança do Cloridrato de Tirofiban em pacientes com alto risco para doença cardiovascular submetidos à angioplastia primária?**

Os elementos de elegibilidade dos estudos são:

1. Paciente adulto com insuficiência coronariana instável e de alto risco para DCV;
2. Tratamento com tirofiban associado à heparina comparado ao tratamento convencional;
3. Desfechos - morte por qualquer causa, infarto agudo do miocárdio (IAM) e eventos adversos;
4. Excluídos os desfechos – elevação de marcadores de lesão miocárdica e diminuição de elevação de seguimento ST no eletrocardiograma.
5. Incluídos apenas ensaios clínicos randomizados (ECRs);
6. Sem limite de período;
7. Texto completo disponível para acesso.

A busca por evidência será realizada nas seguintes bases eletrônicas:

Medline/Pubmed utilizando a seguinte estratégia de busca:

((Coronary Balloon Angioplasty OR Transluminal Coronary Balloon Dilation OR Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty) AND (tirofiban) AND Random*). Data da busca 08/2019

CENTRAL / Cochrane utilizando a seguinte estratégia de busca:

Tirofiban AND Coronary Balloon Angioplasty. Data da busca 08/2019

Dos estudos serão extraídos os seguintes dados: nome do autor e ano de publicação, população estudada, métodos de intervenção e de comparação, número absoluto dos eventos morte, IAM, eventos adversos (hemorragia) e tempo de seguimento.

Os ECRs terão seu risco de vieses analisados segundo os seguintes critérios: randomização, alocação vendada, duplo cegamento, perdas, características prognósticas, presença do desfecho que importa, tempo para o desfecho, método de medida do desfecho, cálculo amostral, interrupção precoce, presença de outros vieses.

Os resultados serão expressos através da diferença do risco de morte e o nível de confiança utilizado será de 95%.

Os resultados dos estudos inclusos serão agregados e meta-analisados por meio do software RevMan 5.3⁽⁵⁾, sendo a diferença de risco global a medida final utilizada para sustentar a síntese da evidência que responderá à dúvida clínica desta avaliação.

Além disso, a qualidade da evidência será graduada em alta, moderada, baixa ou muito baixa pelo instrumento GRADE ⁽⁶⁾, levando-se em consideração o risco de vieses, a presença de inconsistência, imprecisão, evidência indireta e viés de publicação na meta-análise dos desfechos morte, IAM, risco de hemorragia grave (hemoglobina < 4mg/dl ou necessidade transfusão acima de dois concentrados de hemácias).

RESULTADOS

Na busca da evidência foram recuperados 234 estudos (202 Medline, 32 CENTRAL), sendo selecionados pelo título e resumo 12 estudos que avaliaram o uso de tirofiban/heparina em comparação com heparina. Dos quais foram acessados por atenderem aos critérios de elegibilidade 12 estudos para análise do texto completo. Dos 12 estudos foram selecionados para suportar esta avaliação 4⁽⁷⁻¹⁰⁾, sendo que os motivos de exclusão e a relação dos excluídos estão disponíveis nas referências, ANEXOS (Figura 6 e tabela 5).

A população incluída é de 4.661 pacientes (3 estudos) com SCA, submetidos à terapia com tirofiban (N = 2.317) comparada a heparina (N = 2.344) e seguidos para análise dos desfechos morte, IAM e eventos adversos em 30 dias; sendo que para os mesmos desfechos em 6 meses foram incluídos 1772 pacientes (2 estudos), 874 receberam tirofiban e 898 heparina.

Características dos estudos selecionados estão descritas abaixo (Tabela 1).

Tabela 1 – Descrição dos estudos incluídos

TABELA DESCRITIVA DAS CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS					
ESTUDO	População	Intervenção	Comparação	Desfecho	Tempo seguimento
RESTORE 1997	Foram selecionados 2212 pacientes com síndrome coronariana aguda (Angina instável ou infarto agudo do miocárdio) submetidos a angioplastia	1071 pacientes Tirofiban(10mcg/kg) seguido por infusão continua 0,15mcg/kg/min por 36h), Associado: Heparina (150mcg/kg para pacientes <70kg) mantendo TAP 300-400s) antes da angioplastia. AAS (325 mg)	1070 pacientes Heparina (150mcg/kg para pacientes <70kg) mantendo TAP 300-400s) antes da angioplastia AAS (325 mg)	1.Morte por qualquer causa. 2. IAM 3. Hemorragia	1 mês
PRISM-PLUS Théroux 1998	Selecionados 1915 pacientes com angina instável ou IAM não Q. Critérios de inclusão foram: angina prolongada, episódios repetidos de angina estável, angina durante mínimos esforços em 12 h, elevação segmento ST isquêmico transitório ou persistente no ECG e elevação de CPK e CKMB.	Primeira fase: 345 pacientes Tirofiban(0,6mcg/kg em 30min seguidos por 0,15mcg/kg/min por 48 a 96h, mais placebo. Ou 336 pacientes Tirofiban(0,4mcg/kg em 30min seguidos por 0,1mcg/kg/min por 48 a 96h. Associado a heparina dose ajustada. Segunda fase: 773 pacietnes Tirofiban(0,4mcg/kg em 30min seguidos por 0,1mcg/kg/min por 48 a 96h, associado a heparina dose ajustada e AAS (325 mg).	350 pacientes Heparina 5000ui seguido por 1000ui/h ajustada pelo TTPA mais tirofiban(placebo) . Segunda fase: 797 pacientes Heparina 5000ui seguido por 1000ui/h ajustada por TTPA mais tirofiban(placebo) e AAS (325 mg).	1.Morte por qualquer causa. 2. IAM 3. Hemorragia	1 mês e 6 meses

ADVANCE Valgimigli 2004	Selecionados 202 pacientes com os critérios de elegibilidade: Estenose coronariana \geq 70% passível de implante de stent e diabetes mellitus; implante de stent em vários vasos; Angina instável sem elevação de seguimento ST.	101 pacientes receberam: Tirofiban 25mcg/kg em 3 min, seguido por 0,15mcg/kg/min por 24 a 48h. Associado a heparina 50-70U/kg com bolus adicionais para manter TTPA em 200s. AAS (325 mg) Ticlopidina ou clopidogrel.	101 pacientes receberam: Placebo associado a heparina 100U/kg com bolus adicionais para manter TTPA em 300s. Ticlopidina ou clopidogrel.	1.Morte por qualquer causa. 2. IAM 3. Hemorragia	6 meses
ONTIME-2 Van't Hof 2008	Selecionados 984 pacientes com sintomas de IAM há mais de 30 min e menos que 24h associados a elevação de seguimento ST, no eletrocardiograma, em duas derivações com indicações de angioplastia primária coronariana.	491 pacientes receberam tirofiban pré-hospitalar na dose de 25mcg/kg em bolus e 0.15mcg/kg/min em manutenção por 18h. Associado a heparina não fracionada 5000UI bolus, AAS 500mg, 600mg de clopidogrel .	493 pacientes Receberam placebo. Associado a heparina não fracionada 5000UI bolus, AAS 500mg, 600mg de clopidogrel.	1.Morte por qualquer causa. 2. IAM 3. Hemorragia	1 mês

AVC = Acidente vascular cerebral, CPK = creatinofosfoquinase, CKMB = creatinofosfoquinase fração MB.

META-ANÁLISE

Três ECRs^(7,8,10) apresentam dados suficientes para permitir a realização de uma meta-análise, considerando resultados (nº de mortes, IAM e hemorragia) até 1 mês, comparando tirofiban/heparina com heparina.

Avaliação para o desfecho morte em 1 mês.

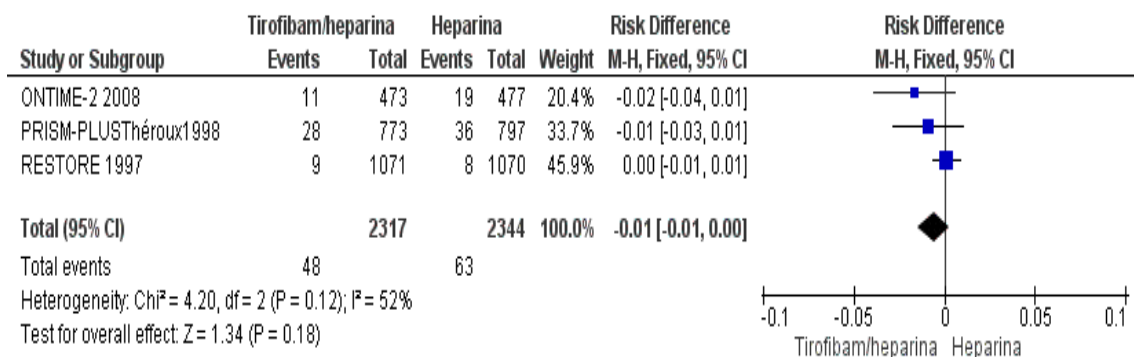


Figura 1. Forest plot da comparação: Tirofiban/heparina vs tratamento convencional, desfecho: Mortalidade em 1 mês.

O tirofiban não reduziu de morte em 1 mês P 0.18 - sem significância estatística. Figura 1.

Avaliação para o desfecho IAM em 1 mês.

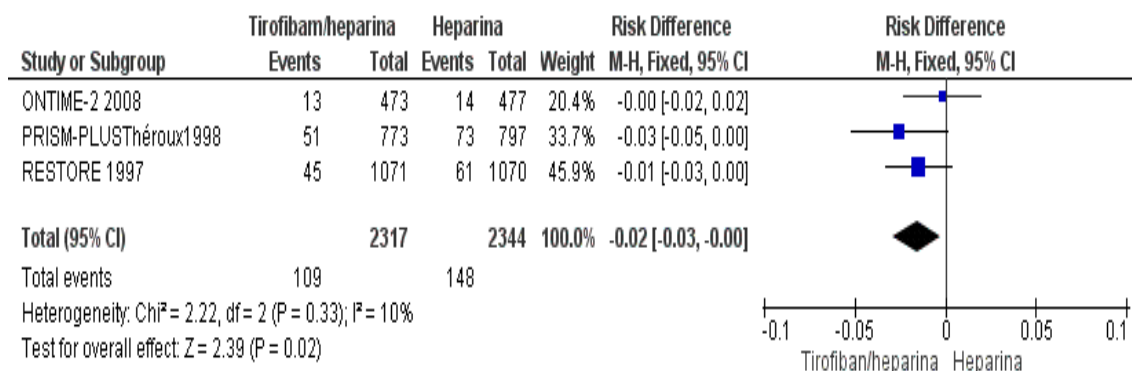


Figura 2. Forest plot da comparação: Tirofiban/heparina vs tratamento convencional, desfecho: IAM em 1 mês.

O tirofiban reduziu o risco de IAM em 2% durante seguimento de 1 mês comparado a tratamento convencional, em um seguimento de 1 mês [RRA = 2%; IC95% 0% a 3%; p = 0.02; I² = 10%, **NNT = 50** (IC95% 34 a 342)], Figura 2.

Avaliação para o desfecho hemorragia grave em 1 mês.

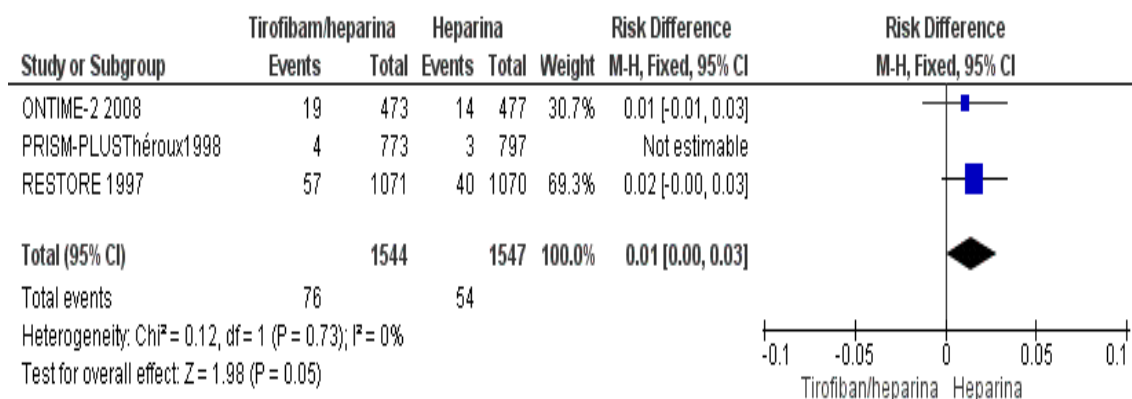


Figura 3. Forest plot da comparação: Tirofiban/heparina vs tratamento convencional, desfecho: hemorragia.

Não houve diferença para o desfecho hemorragia. Figura 3.

Dois ECRs^{8,9} apresentam dados suficientes para permitir a realização de uma meta-análise, considerando resultados (nº de mortes e IAM) até 6 meses, comparando tirofiban/heparina com heparina.

Avaliação para o desfecho morte em 6 meses.

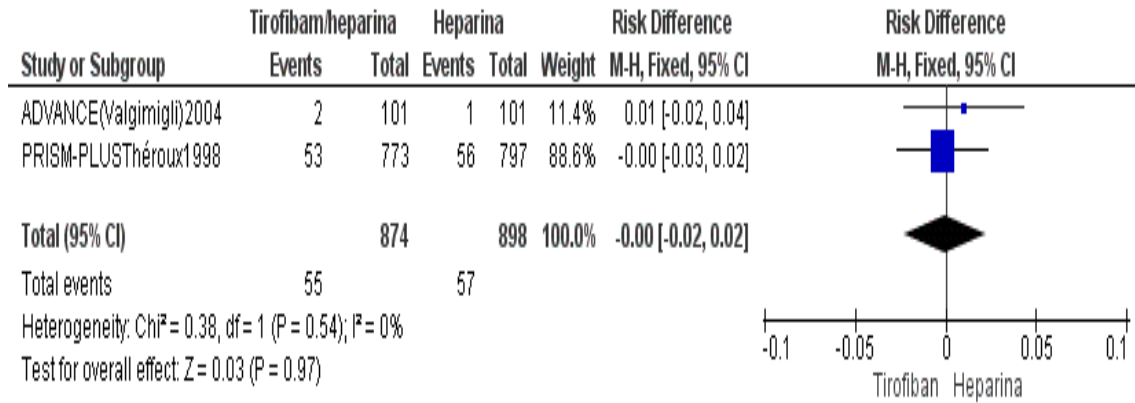


Figura 4. Forest plot da comparação: Tirofiban/heparina vs tratamento convencional, desfecho: Mortalidade em 6 meses.

Não houve diferença no risco de morte em 6 meses. Figura 4.

Avaliação para o desfecho IAM em 6 meses.

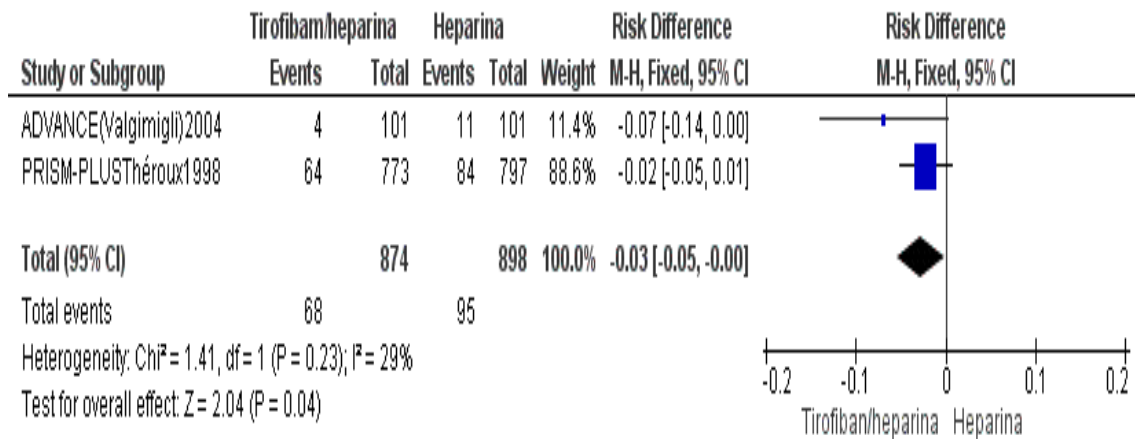


Figura 5. Forest plot da comparação: Tirofiban vs tratamento convencional, desfecho: IAM em 6 meses.

O tirofiban reduziu o risco de IAM em 3% durante seguimento de 6 meses comparado a tratamento convencional [RRA = 3%; IC95% -0.5% a 0%; p = 0.04; I² = 29%, **NNT = 34** (IC95% 18 a 878)], Figura 5.

QUALIDADE DA EVIDÊNCIA DOS DESFECHOS AVALIDOS:

Em relação ao risco de vieses dos 4 estudos incluídos, 1 deles não foi duplo cego⁽⁷⁾, podendo o risco global dos estudos ser considerado baixo (Tabela 3).

Tabela 3 – Descrição dos vieses dos estudos incluídos

Estudo e ano	Random	Alocação Vendada	Duplo cego	Perdas	Características prognóst.	Desfecho	Análise por AIT	Cálculo amostral
RESTORE 1997								
PRISM-PLUS Thérroux 1998								
ADVANCE Valgimigli 2004								
ONTIME-2 Van't Hof 2008								

AIT = análise por intenção de tratamento

Baixo risco de viés

Presença de viés

Pouco claro risco de viés

Tabela 4 – Análise da qualidade da evidência (GRADEpro Software)⁶

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efeito		Certainty	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Tirofiban	tratamento convencional	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

Morte até 1 mês

3	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	45/2317 (1.9%)	63/2344 (2.7%)	RR 0.78 (0.54 para 1.12)	1 mais por 100 (de 0 menos para 2 mais)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
---	-------------------------------	-----------	-----------	-----------	-----------	--------	----------------	----------------	--------------------------	---	--------------	------------

IAM até 1 mês

3	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	grave ^a	nenhum	109/2317 (4.7%)	148/2344 (6.3%)	RR 0.75 (0.59 para 0.95)	2 mais por 100 (de 0 menos para 3 mais)	⊕⊕⊕○ MODERADA	IMPORTANTE
---	-------------------------------	-----------	-----------	-----------	--------------------	--------	-----------------	-----------------	--------------------------	---	------------------	------------

Hemorragia

3	ensaios clínicos randomizados	não grave	muito grave ^b	não grave	muito grave ^c	nenhum	80/2317 (3.5%)	57/2344 (2.4%)	RR 1.41 (1.01 para 1.96)	1 menos por 100 (de 2 menos para 1 mais)	⊕○○○ MUITO BAIXA	IMPORTANTE
---	-------------------------------	-----------	--------------------------	-----------	--------------------------	--------	----------------	----------------	--------------------------	--	---------------------	------------

Morte até 6 meses

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efeito		Certainty	Importância
Nº dos estudos	Delimitação do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Tirofiban	tratamento convencional	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
2	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	muito grave ^a	nenhum	55/874 (6.3%)	57/898 (6.3%)	RR 0.99 (0.70 para 1.42)	0 menos por 100 (de 2 menos para 2 mais)	⊕⊕○○ BAIXA	IMPORTANTE

AM até 6 meses

2	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	grave ^a	nenhum	68/874 (7.8%)	95/898 (10.6%)	RR 0.74 (0.55 para 0.99)	3 mais por 100 (de 0 menos para 5 mais)	⊕⊕⊕○ MODERADA	IMPORTANTE
---	-------------------------------	-----------	-----------	-----------	--------------------	--------	---------------	----------------	--------------------------	---	------------------	------------

CI: Intervalo de confiança; RR: Risco relativo, a. NNT com amplo intervalo de confiança variando entre 34 e 342. b. Heretogeneidade 80%. c. Intervalo de confiança não significativo variando entre: IC95% -1% a 3%. d. Intervalo de confiança não significativo entre: IC 95% - 2% a 2%. e. NNT com amplo intervalo de confiança variando entre 18 a 878.

SÍNTESE DA EVIDÊNCIA

Em pacientes com insuficiência coronariana aguda associado a alto risco cardiovascular (TIMI >4) submetidos a angioplastia primária, o uso de tirofiban/heparina comparado ao tratamento convencional:

1. Morte em 1 mês: não reduziu risco.

A qualidade da evidência que suporta esse resultado é alta.

2. Morte em 6 meses: não reduziu risco.

A qualidade da evidência que suporta esse resultado é baixa.

3. IAM em 1 mês: houve redução de risco em 2%. NNT 50 (IC 95% 34 a 342).

A qualidade da evidência que suporta esse resultado é moderada.

4. IAM em 6 meses: houve redução de risco em 3%. NNT 34 (IC 95% 18 a 878).

A qualidade da evidência que suporta esse resultado é moderada.

5. Hemorragia grave (hemoglobina <4mg/dl ou necessidade de transfusão de dois concentrados de hemácia): não houve diferença.

A qualidade da evidência que suporta esse resultado é muito baixa.

DISCUSSÃO

Nesta revisão sistemática foi verificado a eficácia e segurança do tirofiban em uso durante angioplastia percutânea primária, nos pacientes de alto risco cardiovascular. Observa-se redução do risco de IAM em 30 dias e 6 meses, não havendo redução para o desfecho morte em 30 dias e 6 meses, porém sem aumento de hemorragia grave. Em revisão sistemática ⁽¹³⁾ anterior onde se obteve redução para os desfechos IAM, mortalidade por IAM e mortalidade total em 30 dias, não sustentada em 6 meses, sendo avaliados estudos clínicos, indistintamente do uso de três bloqueadores de GP IIb/IIIa (Abximabe, Eptifibatide e Tirofiban), não sendo realizada análise de subgrupo para cada medicamento, podendo responder a diferença de resultados obtidos, onde houve apenas redução em IAM para 30 dias e 6 meses.

Com referência a segurança do tirofiban: O risco de hemorragia grave não houve aumento, divergente de uma revisão sistemática anterior ⁽¹³⁾ onde foram avaliados 40 estudos clínicos com 31.430 pacientes e obteve-se aumento de 3.03% versus 2.23% do controle (OR 1.39, 95% IC 1.21 a 1.61; P <0.0001; I²=12%). Diferença que pode ser justificada pelo número de apenas 4 estudos clínicos avaliados com 4863 pacientes, nesta revisão.

Em uma revisão sistemática anterior ⁽¹⁴⁾ que comparou os três bloqueadores da GP IIb/IIIa, não houve diferença na comparação da eficácia entre Tirofiban e Abximabe, porém foi inconclusivo quando a comparação do Tirofiban e Eptifibatide.

Referências

1. Baena CP, Olandoski M, Luhm KR, Ortiz Costantini C, Guarita-Souza LC, Faria-Neto JR. Tendência de mortalidade por infarto agudo do miocárdio em Curitiba (PR) no período de 1998 a 2009. Arq Bras Cardiol 2012; 98(3):211-217.

2. Malta DC, Moura L, Prado RR, Schimdt MI, Duncan BB. Mortalidade por doenças crônicas não transmissíveis no Brasil e suas regiões, 2000 a 2011. *Epidemiol Serv Saúde* 2014; 23(4):599-608.

3. Morrow DA, Antman EM, Charlesworth A, Cairns R, Murphy SA, de Lemos JA at al. TIMI risk score for ST-elevation myocardial infarction: A convenient, bedside, clinical score for risk assessment at presentation: An intravenous nPA for treatment of infarcting myocardium early II trial substudy. *Circulation*. 2000 Oct 24;102(17):2031-7. DOI: 10.1161/01.cir.102.17.2031. PMID: 11044416.

4. Antman EM (1), Cohen M, Bernink PJ, McCabe CH, Horacek T, Papuchis G at al. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: A method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA*. 2000 Aug 16;284(7):876-8. DOI: 10.1001/jama.284.7.835. PMID: 10938172.

5. Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.3. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014.

6. GRADEpro GDT: GRADEpro Guideline Development Tool [Software]. McMaster University, 2015 (developed by Evidence Prime, Inc.). Available from gradepro.org.

7. Effects of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade with tirofiban on adverse cardiac events in patients with unstable angina or acute myocardial infarction undergoing coronary angioplasty. The RESTORE Investigators. Randomized Efficacy Study of Tirofiban for Outcomes and REstenosis. *Circulation*. 1997 Sep 2;96(5):1445-53. PubMed PMID: 9315530.

8. Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management in Patients Limited by Unstable Signs and Symptoms (PRISM-PLUS) Study Investigators. Inhibition of the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor with tirofiban in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1998 May 21;338(21):1488-97. Erratum in: *N Engl J Med* 1998 Aug 6;339(6):415. PubMed PMID: 9599103.

9. Valgimigli M, Percoco G, Barbieri D, Ferrari F, Guardigli G, Parrinello G, at al. The additive value of tirofiban administered with the high-dose bolus in the prevention of ischemic complications during

high-risk coronary angioplasty: the ADVANCE Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2004 Jul 7;44(1):14-9. PubMed PMID: 15234398.

10. Talarico GP, Brancati M, Burzotta F, Porto I, Trani C, et al. Glycoprotein IIb/IIIa inhibitor to reduce postpercutaneous coronary intervention myonecrosis and improve coronary flow in diabetics: the 'OPTIMIZE-IT' pilot randomized study. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2009 Mar;10(3):245-51. doi: 10.2459/JCM.0b013e32832180d9. PubMed PMID: 19262211.
11. Thérroux P, Ouimet H, McCans J, et al. Aspirin, heparin, or both to treat unstable angina. *N Engl J Med* 1988; 319:1105-11.
12. The RISC Group. Risk of myocardial infarction and death during treatment with low dose aspirin and intravenous heparin in men with unstable coronary artery disease. *Lancet* 1990; 336:827-30.
13. Bosch X, Marrugat J, Sanchis J. Platelet glycoprotein IIb/IIIa blockers during percutaneous coronary intervention and as the initial medical treatment of non-ST segment elevation acute coronary syndromes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Nov 8;(11):CD002130. doi: 10.1002/14651858.CD002130.pub4. Review. PubMed PMID: 24203004.
14. Lang H, Manning N, Armstrong N, Misso K, Allen A, Di Nisio, et al. Treatment with tirofiban for acute coronary syndrome (ACS): a systematic review and network analysis. *Curr Med Res Opin.* 2002 Mar;28(3):351-70. Doi: 10.1185/03007995.2012.657299. Epub 2012 Jan 31. PMID: 22292469.

ARTIGOS EXCLUÍDOS (motivos em Tabela 5 – ANEXOS)

Bonz AW, Lengenfelder B, Strotmann J, Held S, Turschner O, Harre K, et al. Effect of additional temporary glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibition on troponin release in elective percutaneous coronary interventions after pretreatment with aspirin and clopidogrel (TOPSTAR trial). *J Am Coll Cardiol.* 2002 Aug 21;40(4):662-8. PubMed PMID: 12204495.

Juergens CP, White HD, Belardi JA, Macaya C, Soler-Soler J, Meyer BJ, et al. A multicenter study of the tolerability of tirofiban versus placebo in patients undergoing planned intracoronary stent placement. *Clin Ther.* 2002 Aug;24(8):1332-44. PMID: 12240783

Cohen M, Gensini GF, Maritz F, Gurfinkel EP, Huber K, Timmerman A, The safety and efficacy of subcutaneous enoxaparin versus intravenous unfractionated heparin and tirofiban versus placebo in the

treatment of acute ST-segment elevation myocardial infarction patients ineligible for reperfusion (TETAMI): a randomized trial. *J Am Coll Cardiol*. 2003 Oct 15;42(8):1348-56. PMID: 14563573.

Martínez-Ríos MA, Rosas M, González H, Peña-Duque MA, Martínez-Sánchez C, Gaspar J, García H, et al. Comparison of reperfusion regimens with or without tirofiban in ST-elevation acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2004 Feb 1;93(3):280-7. PMID: 14759375.

Yan Z, Zhou Y, Zhao Y, Li Y, Nie X, Zhou Z, Jia D. Efficacy and safety of tirofiban in high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Clin Cardiol*. 2009 Sep;32(9): E40-4. doi: 10.1002/clc.20475. PMID: 19645039

Talarico GP, Brancati M, Burzotta F, Porto I, Trani C, De Vita M, et al. Glycoprotein IIB/IIIa inhibitor to reduce postpercutaneous coronary intervention myonecrosis and improve coronary flow in diabetics: the 'OPTIMIZE-IT' pilot randomized study. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2009 Mar;10(3):245-51. doi: 10.2459/JCM.0b013e32832180d9. PubMed PMID: 19262211.

Bhattacharya R, Pani A, Dutta D, Basak S, Gangopadhyay S, Das Baksi S, Sarkar RN. Randomised controlled trial evaluating the role of tirofiban in high-risk non-ST elevation acute coronary syndromes: An East Indian perspective. *Singapore Med J*. 2010 Jul;51(7):558-64. PMID: 20730395.

Berg JM, Van 't Hof AW, Dill T, Heestermans T, van Werkum JW, Mosterd A et al. Effect of early, pre-hospital initiation of high bolus dose tirofiban in patients with ST-segment elevation myocardial infarction on short- and long-term clinical outcome. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Jun 1;55(22):2446-55. doi: 10.1016/j.jacc.2009.11.091. PMID: 20510211.

DIAGRAMA DE FLUXO (Figura 6)

A SELEÇÃO DOS TRABALHOS RECUPERADOS NAS BASES VIRTUAIS DE INFORMAÇÃO CIENTÍFICA ESTÁ DETALHADA NO FLUXOGRAMA ABAIXO:

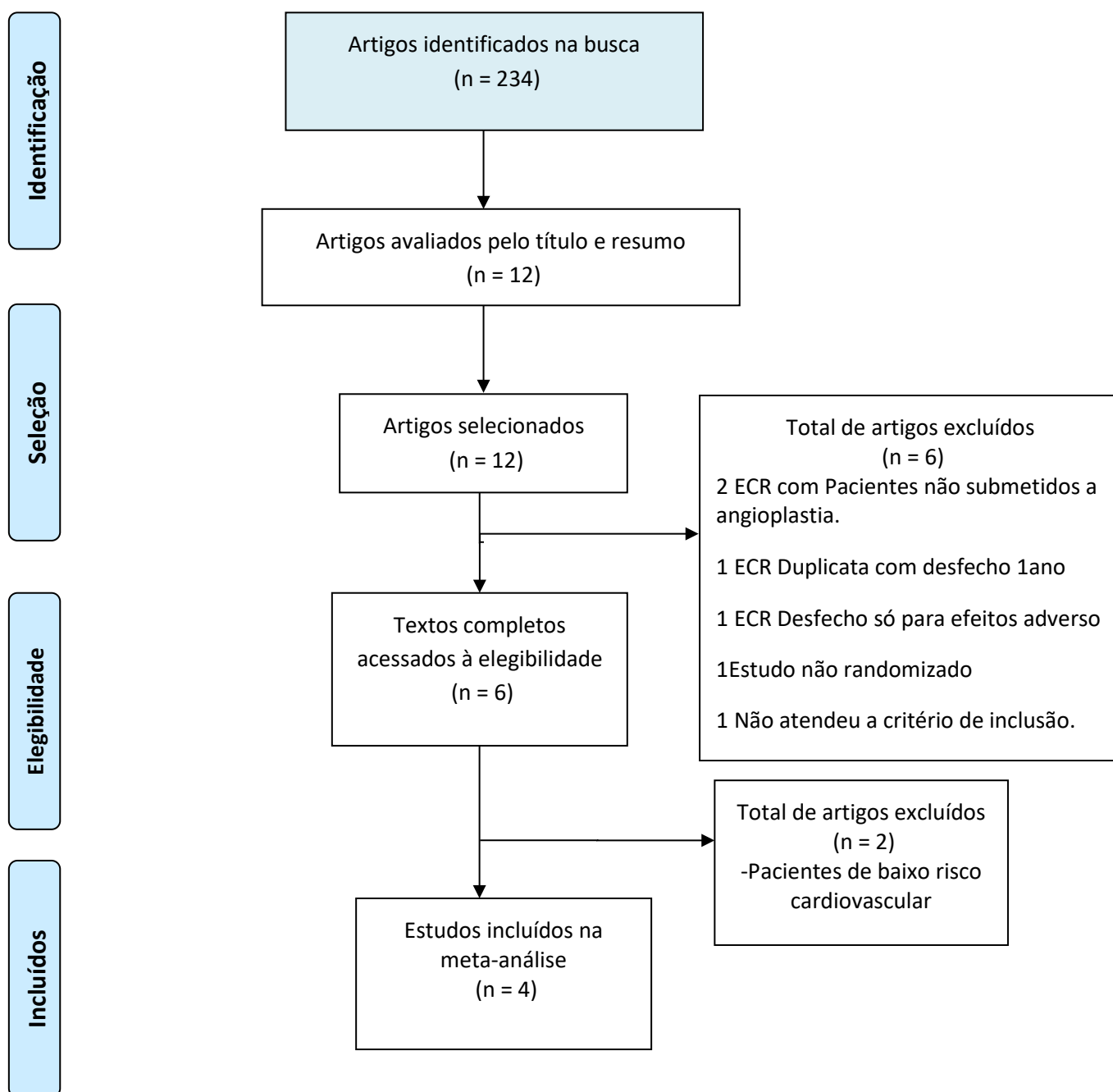


Tabela 5. Artigos excluídos e motivo da exclusão

Estudo	Motivo da exclusão
TOSPTAR, Bonz AW I. 2002	Pacientes com angina estável de baixo risco.
Juergens.2002	Desfecho hemorragia
Cohen. 2003	Intervenção sem angioplastia
Martínez-Ríos. 2004	Uso de tirofiban em angioplastia ou trombólise.
Yan. 2008	Estudo não randomizado
OPTOMOZE-IT, Talarico 2009	Pacientes com angina estável de baixo risco.
Bhattacharya, et al, 2010	Pacientes não submetidos a angioplastia
Berg. 2010	Desfecho para 1 ano