

Resumo Executivo: Diretrizes da SBC sobre Angina Instável e Infarto Agudo do Miocárdio Sem Supradesnível do Segmento ST

SBC Guidelines on Unstable Angina and Non-ST-Elevation Myocardial Infarction: Executive Summary

Gilson Soares Feitosa-Filho¹, Luciano Moreira Baracoli², Carlos José Dornas G. Barbosa³, André Franci², Ari Timerman⁴, Leopoldo Soares Piegas⁴, José Antônio Marin-Neto⁵, José Carlos Nicolau²

Hospital Santa Izabel da Santa Casa de Misericórdia da Bahia – Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública¹, Salvador, BA; Instituto do Coração (InCor/HCFMUSP)², São Paulo, SP; Hospital do Coração³, Brasília, DF; Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia⁴, São Paulo, SP; Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP⁵, Ribeirão Preto, SP – Brasil

Parte I – Estratificação de risco e condutas nas primeiras 12 horas após a chegada do paciente ao hospital

Introdução

A angina instável (AI) continua sendo uma das maiores causas cardiovasculares de internação. E, durante a evolução, uma parte desses pacientes desenvolve elevações nos marcadores bioquímicos de dano miocárdico, configurando o quadro de infarto agudo do miocárdio (IAM) sem supradesnível do segmento ST. Essas duas entidades (AI e IAM), quando em conjunto, compõem as síndromes isquêmicas miocárdicas instáveis sem supradesnível do segmento ST (SIMISSST), objeto desta diretriz.

História clínica, exame físico e escores de risco

A história clínica e o exame físico apresentam papéis fundamentais na estratificação de risco de pacientes com SIMISSST. A classificação proposta por Braunwald, assim como sua atualização, incluindo a dosagem de troponina, permitem uma abordagem rápida do risco dos pacientes para desfechos isquêmicos maiores¹. Ferramentas matemáticas como os escores TIMI e GRACE podem fornecer informações prognósticas e orientar o tipo de estratificação, assim como a terapêutica antitrombótica^{2,3}. (Figura 1 e Tabela 1)

A ocorrência de um sangramento maior em pacientes com SIMISSST relaciona-se diretamente com eventos adversos (incluindo mortalidade), sendo que o emprego de escores de sangramento (CRUSADE e ACUITY/HORIZONS), que estimam o risco de complicações hemorrágicas, permite direcionar a terapêutica a fim de minimizar esses desfechos^{4,5}. (Tabelas 2 e 3)

Palavras-chave

Angina Instável / fisiopatologia; Infarto do Miocárdio / mortalidade; Troponina / uso terapêutico.

Correspondência: Gilson Soares Feitosa-Filho •

Comissão de Ensino do Hospital Santa Izabel - Santa Casa de Misericórdia da Bahia - Praça Cons Almeida Couto, 500, Nazaré. CEP 40050-410, Salvador, BA – Brasil

E-mail: gilsonfeitosafilho@yahoo.com.br

DOI: 10.5935/abc.20150118

Eletrocardiograma

Apesar de sua baixa sensibilidade para discriminar um IAM subendocárdico de um IAM transmural (através da onda Q), o Eletrocardiograma (ECG) é fundamental no manejo de pacientes com SIMISSST. Alterações transitórias do segmento ST (depressão ou elevação), assim como inversões da onda T, são importantes marcadores prognósticos para ocorrência de morte ou infarto. No entanto, um ECG normal não exclui o diagnóstico de SIMISSST. Tem grande importância prognóstica, sendo que no estudo GUSTO II, o ECG inicial teve relação com mortalidade precoce: bloqueio de ramo esquerdo, hipertrofia ventricular esquerda ou ritmo de marca-passo cursaram com mortalidade de 11,6%; depressão do segmento ST, com 8%; elevação do segmento ST, com 7,4%; e inversão da onda T ou ECG normal, com 1,2%⁶.

Marcadores bioquímicos de necrose miocárdica

Os marcadores bioquímicos modernos (troponina e CK-MB massa) são importantes ferramentas no diagnóstico e prognóstico dos pacientes com SIMISSST. Devem ser interpretados em conjunto com o quadro clínico e o ECG do paciente, visto que diversas situações não coronarianas podem levar à sua elevação⁷.

Os níveis dos marcadores de necrose após uma intervenção coronária percutânea (ICP) ou cirurgia de revascularização miocárdica (CRM) indicarão IAM quando corresponderem a uma elevação de 5x e 10x o valor de referência (pós-ICP e pós-CRM, respectivamente), interpretados em conjunto com os sintomas, alterações do ECG e/ou exames de imagem⁸. A mioglobina e as troponinas-US, devido ao seu elevado valor preditivo negativo após a sexta hora dos sintomas, podem ser consideradas em protocolos de descarte precoce no pronto-socorro⁹.

Eletrocardiograma de esforço

Os objetivos do teste ergométrico (TE) nas SIMISSST são: identificar eventual isquemia miocárdica, estimar prognóstico e orientar decisões clínicas adequadas, incluindo estratégias de tratamento. É recomendado nos pacientes de baixo risco como exame de primeira escolha por ser um procedimento de baixo custo, ter larga disponibilidade e apresentar muito baixo risco. O TE negativo, corretamente indicado em um paciente com boa capacidade funcional, permite a alta hospitalar imediata, pois tem alto valor preditivo negativo¹⁰.

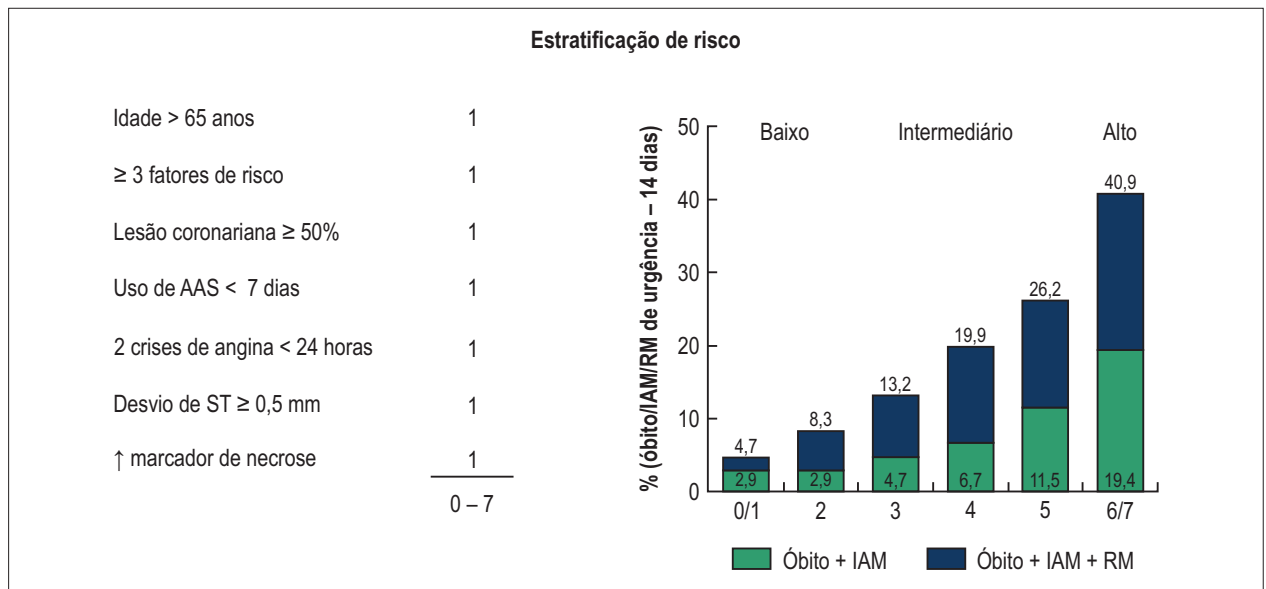


Figura 1 – AAS: Ácido acetilsalicílico; IAM: Infarto agudo do miocárdio; RM: Revascularização miocárdica.

Tabela 1 – Escore GRACE

Estratificação de risco		Risco	Pontos	% Morte hospitalar
Idade (anos)	– 0-100	Baixo	1-108	< 1
Frequência cardíaca	– 0-46	Intermediário	109-140	1-3
Pressão arterial sistólica (mmHg)	– 58-0	Alto	> 140	> 3
Creatinina (mg/dL)	– 1-28			
ICC (killip)	– 0-59			
Parada cardiopulmonar na admissão	– 39			
Desvio de ST	– 28			
Elevação dos marcadores de necrose	1 - 372			

ICC: Insuficiência cardíaca crônica.

Ecocardiografia

Apresenta grande utilidade nos pacientes com SIMISSST¹¹. A detecção de alterações da contração segmentar é um forte indicativo de doença arterial coronariana (DAC), pois pode simbolizar infarto, isquemia ou ambos. Também tem importante papel no diagnóstico diferencial da dor torácica (dissecção de aorta, estenose aórtica, embolia pulmonar, miocardiopatia hipertrófica e doença pericárdica) e na avaliação prognóstica através da avaliação da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE).

Cardiologia nuclear

Em pacientes com SIMISSST as informações obtidas através da cintilografia (perfusão miocárdica e função ventricular) já têm seu papel prognóstico bem estabelecido. A cintilografia miocárdica com estresse físico ou farmacológico é realizada em pacientes com SIMI de risco baixo ou intermediário após estabilização do quadro agudo (após 48/72 horas). No contexto de sala de emergência ou de dor aguda, a injeção do radiofármaco deve ser realizada apenas

no repouso, enquanto o paciente está ainda sintomático (excepcionalmente após o término dos sintomas), devendo as imagens ser obtidas em até 6 horas. Se considerada de baixo risco, determina uma probabilidade de eventos cardíacos subsequentes bastante reduzida^{12,13}.

Angiografia por tomografia computadorizada das artérias coronárias

Trata-se de uma importante ferramenta na avaliação de pacientes com dor torácica aguda, especialmente nos indivíduos de risco baixo e intermediário, sendo um método seguro para o diagnóstico de SIMISSST, capaz de reduzir a duração da internação hospitalar e, eventualmente, o custo global.

Crterios de alta para pacientes de baixo risco nas primeiras 12 horas de estratificação

Ausência de dor, estabilidade clínica, ECG normal ou sem alterações agudas, marcadores bioquímicos de necrose miocárdica normais, e teste provocativo de isquemia, se realizado, negativo.

Tabela 2 – Escore CRUSADE

Fator prognóstico	Escore
Hematócrito basal (%)	
< 31	9
31-33,9	7
34-36,9	3
37-39,9	2
> 40	0
Clearance de creatinina (ml/min)	
< 15	39
16-30	35
31-60	28
61-90	17
91-120	7
> 120	0
Frequência cardíaca (bpm)	
< 70	0
71-80	1
81-90	3
91-100	6
101-110	8
111-120	10
> 120	11
Sexo	
Masculino	0
Feminino	8
Sinais de IC na apresentação	
Não	0
Sim	7
Doença vascular prévia	
Não	0
Sim	6
Diabetes melito	
Não	0
Sim	6
Pressão arterial sistólica (mmHg)	
< 90	10
91-100	8
101-120	5
121-180	1
181-200	3
> 200	5

CRUSADE: Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the American College of Cardiology/guidelines; IC: insuficiência cardíaca. 1-20 risco muito baixo (3,1%); 21-30 risco baixo (5,5%); 31-40 risco moderado (8,6%); 41-50 risco alto (11,9%); 51-91 risco muito alto (19,5%).

Parte II – Condutas nos pacientes de risco intermediário e alto

Internação e alta da unidade coronária de terapia intensiva

Todos os pacientes com SIMI de risco intermediário e alto devem ser internados em unidade coronária de terapia intensiva (UCO) sempre que possível. Aqueles submetidos à ICP devem voltar à UCO após o procedimento; caso não ocorram complicações, devem receber alta da UCO no dia seguinte. Quando a opção de tratamento for CRM, o paciente deve idealmente permanecer na UCO até o momento da cirurgia. Os casos de tratamento clínico medicamentoso isolado devem receber alta da UCO no dia seguinte ao da tomada dessa decisão, desde que estável e sem necessidade de medicação intravenosa.

Oxigenoterapia

Evidência limitada e antiga sugere que a administração de oxigênio seja capaz de limitar a extensão da lesão isquêmica aguda¹⁴. Habitualmente a suplementação de oxigênio é mantida por até 4 horas após o desaparecimento da dor. Nas situações em que houver hipoxemia persistente comprovada, essa será mantida conforme a necessidade clínica. A administração desnecessária de oxigênio por tempo prolongado pode causar vasoconstrição sistêmica e mesmo ser prejudicial.

Analgesia e sedação

A dor precordial e a ansiedade presentes nas SIMI geralmente levam a hiperatividade do sistema nervoso simpático. Esse estado hiperadrenérgico, além de aumentar o consumo miocárdico de oxigênio, predispõe ao aparecimento de taquiarritmias atriais e ventriculares. Assim, recomenda-se a utilização de analgésicos potentes a pacientes com dor isquêmica intensa, refratários à terapêutica antianginosa¹⁵. O sulfato de morfina é o analgésico de eleição, sendo administrado por via intravenosa, na dose de 2 a 4 mg diluídos a cada 5 minutos até, no máximo, 25 mg, quando a dor não for aliviada com o uso de nitrato sublingual, ou nos casos de recorrência da dor apesar da adequada terapêutica anti-isquêmica, monitorando-se a pressão arterial.

Nitratos

O emprego de nitratos fundamenta-se em seu mecanismo de ação e na experiência clínica de muitos anos de uso. Não existem estudos clínicos controlados que tenham testado os efeitos dos nitratos em desfechos clínicos e mortalidade na AI, embora seu uso seja universalmente aceito^{16,17}. O tratamento é iniciado na sala de emergência, administrando-se o nitrato por via sublingual. Caso não haja alívio rápido da dor, esses pacientes podem se beneficiar da administração intravenosa de nitroglicerina. Os nitratos estão contraindicados na presença de hipotensão arterial importante (pressão arterial sistólica < 100 mmHg) ou uso prévio de sildenafil nas últimas 24 horas. O tratamento intravenoso deverá ser mantido por 24-48 horas após a última dor anginosa, devendo ser suspenso de forma gradual.

Tabela 3 – Escore ACUITY/HORIZONS

			Homens 0		Mulheres +8		Soma
Sexo							
Idade (anos)	< 50 0	50-69 +3	60-69 +6	70-79 +9			≥ 80 +12
Creatinina sérica (mg/dL)	< 1 0	1- +2	1,2- +3	1,4- +5	1,6- +6	1,8- +8	≥ 2 +10
Leucócitos totais (giga/ml)	< 10 0	10- +2	12- +3	14- +5	16- +6	18- +8	≥ 20 +10
Anemia			Não 0			Sim +6	
Apresentação da SCA	IAM com supra +6		IAM sem supra +2		Angina instável 0		
Medicações antitrombóticas			Heparina + IGP IIb/IIIa Bivalirudina 0 5				
							Valor total

IGP: Inibidor de glicoproteína. Algoritmo usado para determinar o escore de risco para sangramento: < 10 risco baixo (1,9%); 10-14 risco moderado (3,6%); 15-19 alto (6,0%); > 20 muito alto (13%). SCA: Síndrome coronariana aguda; IAM: Infarto agudo do miocárdio

Betabloqueadores adrenérgicos

Os betabloqueadores, ao reduzir a frequência cardíaca, a pressão arterial e a contratilidade miocárdica, provocam redução do consumo miocárdico de oxigênio. Apesar da inexistência de estudos randomizados em larga escala avaliando a ação sobre desfechos clínicos maiores, como mortalidade, esses fármacos, juntamente com os nitratos, são considerados agentes de primeira escolha no tratamento das SIMI¹⁸.

Devem ser iniciados na formulação oral, para pacientes sem contraindicação e estáveis, em doses pequenas, que devem ser gradualmente aumentadas para se manter a frequência cardíaca ao redor de 60 bpm. No caso de o paciente apresentar dor isquêmica persistente e/ou taquicardia (não compensatória de um quadro de insuficiência cardíaca), pode-se utilizar a formulação venosa.

Antagonistas dos canais de cálcio

Os efeitos benéficos dos bloqueadores dos canais de cálcio nas SIMISSST devem-se a uma combinação das suas ações, diminuindo o consumo miocárdico de oxigênio, a pós-carga, a contratilidade e a frequência cardíaca, além de aumentarem a oferta de oxigênio ao miocárdio pela vasodilatação coronária que promovem. Podem ser usados para tentar controlar sintomas isquêmicos refratários em pacientes já em uso de nitratos e betabloqueadores em doses adequadas, ou naqueles que não toleram o uso desses medicamentos (principalmente nos casos de contraindicação), ou, ainda, naqueles com angina variante (síndrome de Prinzmetal). Em pacientes com comprometimento da função ventricular esquerda e/ou alterações na condução atrioventricular, esses medicamentos devem ser evitados¹⁹.

Inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona

Não há evidências conclusivas de benefícios quando da utilização precoce dos mesmos em pacientes com SIMISSST, mas alguns estudos sugerem que possam ser úteis na fase crônica²⁰.

Agentes antiplaquetários

Ácido acetilsalicílico

A trombose coronária tem papel de destaque no desencadeamento e na progressão dos quadros de SIMI, sendo essencial o emprego de antitrombóticos no tratamento de pacientes com tais síndromes. O ácido acetilsalicílico (AAS) é o antiplaquetário de excelência, devendo ser sempre prescrito, exceto nos raros casos de reação alérgica grave previamente conhecida e na vigência de sangramentos digestivos ativos²¹.

Derivados tienopiridínicos

São fármacos antagonistas da ativação plaquetária mediada pelo difosfato de adenosina (ADP), que agem bloqueando o receptor P2Y₁₂ na plaqueta.

O clopidogrel está relacionado à redução de 20% no risco de óbito cardiovascular, IAM ou acidente vascular cerebral (AVC) quando utilizado em associação ao AAS na SIMISSST de risco intermediário e alto²². Quando testado em dose dobrada (600 mg de ataque, seguidos por 150 mg ao dia por 6 dias) foi associado à redução de 14% no risco de óbito cardiovascular, IAM ou AVC em pacientes submetidos a ICP (NNT 167). No entanto, houve aumento de 41% na ocorrência de sangramentos graves (NNH 200)²³. Como o número necessário de pacientes tratados para evitar

a ocorrência de um evento isquêmico é semelhante ao número de pacientes tratados que apresentarão um evento hemorrágico grave, recomendamos uma avaliação cautelosa e individualizada de cada caso.

A inibição da agregação plaquetária de pacientes em uso de clopidogrel tem mostrado grande variação intra- e interindividual. “Má resposta” e “resistência” ao clopidogrel são termos utilizados para caracterizar os pacientes que não atingem o nível de inibição plaquetária esperado. Dados consistentes associam a má resposta ao clopidogrel à maior incidência de eventos trombóticos, principalmente em pacientes submetidos a ICP com implante de *stent*. Diversas estratégias foram testadas na tentativa de reduzir a resistência ao clopidogrel, porém sem impacto positivo significativo na redução de eventos clínicos²⁴.

A associação de clopidogrel com inibidores de bomba de prótons (IBP), notadamente o omeprazol, tem sido relacionada à maior incidência de resistência ao clopidogrel. Apesar de dados conflitantes, sugere-se evitar o uso rotineiro de IBP e dar preferência aos inibidores dos receptores H₂ de histamina²⁵.

O prasugrel é um tienopiridínico de geração mais recente, que atinge níveis de inibição da agregação plaquetária maiores e mais consistentes. Quando comparado ao clopidogrel em pacientes com síndrome coronariana aguda (SCA) de alto risco submetidos à ICP, o prasugrel foi associado a uma redução de 19% na ocorrência de morte cardiovascular, IAM ou AVC. No entanto, o uso de prasugrel foi associado a um aumento de 32% na ocorrência de sangramentos graves. O prasugrel não deve ser prescrito para pacientes com ataque isquêmico transitório ou AVC prévios. O uso em pacientes > 75 anos ou < 60 kg deve ser individualizado²⁶.

Nos pacientes que serão submetidos a CRM, o clopidogrel deve ser suspenso pelo menos 5 dias antes do procedimento e o prasugrel 7 dias antes.

Derivados da ciclopentiltriazolopirimidina

O ticagrelor é uma ciclopentiltriazolopirimidina (CPTP) com meia-vida de 12 horas e que, ao contrário dos tienopiridínicos, exerce bloqueio reversível dos receptores P2Y₁₂ e não depende da metabolização hepática para o início de sua ação. Com essas características, o ticagrelor exerce efeito antiagregante plaquetário mais intenso, rápido e consistente em relação ao clopidogrel. Quando comparado ao clopidogrel em pacientes com SCA de risco intermediário e alto, o ticagrelor foi associado à redução significativa de 16% na ocorrência do desfecho composto de morte vascular, IAM ou AVC. Adicionalmente, houve redução de 21% na ocorrência de óbitos por causas vasculares e 22% na mortalidade por todas as causas. Não houve aumento significativo de eventos hemorrágicos maiores, sangramentos fatais ou necessidade de transfusão com o ticagrelor, porém ocorreu aumento de sangramentos maiores não relacionados à CRM. O uso do ticagrelor também foi associado à maior incidência de dispneia e pausas ventriculares transitórias, além do aumento dos níveis de creatinina e ácido úrico. Nos pacientes que serão submetidos a CRM, o ticagrelor deverá ser suspenso 5 dias antes do procedimento²⁷.

Antagonistas dos receptores da glicoproteína IIb/IIIa

Essa classe de medicamentos bloqueia a via final comum da agregação plaquetária, independentemente do estímulo inicial. Por meio do bloqueio dos receptores da glicoproteína (GP) IIb/IIIa presentes na superfície da plaqueta, impedem a ligação do fibrinogênio aos receptores ativados, bloqueando o processo de agregação plaquetária e a formação do trombo plaquetário.

No contexto de pacientes com SIMISSST submetidos à estratégia essencialmente “conservadora”, os bloqueadores GP IIb/IIIa tiveram seu uso fundamentado em estudos que utilizavam heparinização mais AAS^{28,29}. Embora os resultados desses estudos tenham sido bastante heterogêneos (de modo geral sugerindo benefício com o uso dos bloqueadores GP IIb/IIIa de pequena molécula, mas não com o abxímicabe), uma meta-análise³⁰ demonstrou redução de apenas 9% no risco relativo de óbito ou infarto aos 30 dias de seguimento ($p = 0,015$), sendo o benefício restrito aos pacientes de maior risco (troponina elevada e/ou com depressão do segmento ST e/ou submetidos a ICP).

Nos pacientes em uso de dupla antiagregação plaquetária oral conduzidos por estratégia invasiva precoce, a utilização dos inibidores da GP IIb/IIIa pode ser iniciada na sala de hemodinâmica, frente à ICP de alta complexidade, presença de alta carga trombótica, fenômeno de *no-reflow* ou múltiplos sítios de instabilidade de placas ateroscleróticas. O uso dos inibidores da GP IIb/IIIa deve ser sempre individualizado e não rotineiro.

Antitrombóticos

A terapia antitrombótica deve ser administrada em todos os pacientes com SIMI de moderado e alto risco, salvo contraindicações. As heparinas de baixo peso molecular (HBPM) de uma forma geral são pelo menos tão eficazes quanto a heparina não fracionada (HNF), entretanto, a enoxaparina aparentemente é superior à HNF^{31,32}. Nos pacientes que receberam enoxaparina para tratamento de SIMISSST e enviados para ICP em até 8 horas após a última dose subcutânea, não há necessidade de anticoagulação adicional. Naqueles que vão à ICP entre 8 e 12 horas, uma dose adicional de 0,3 mg/kg intravenosa deve ser administrada logo antes do procedimento. Por fim, sugere-se manter a heparina inicialmente utilizada durante todo o período de heparinização, evitando-se o uso de HBPM e HNF concomitante ou alternadamente. O fondaparinux mostrou-se equivalente à enoxaparina na redução de eventos isquêmicos, estando associado, porém, a uma importante redução de sangramentos graves³³.

Diagnóstico e estratificação de risco com métodos complementares

A estratificação de risco deve ser um processo contínuo, desde a avaliação clínica inicial, passando pelos exames subsidiários já discutidos nesta diretriz, e culminando com os métodos complementares expostos a seguir.

Existem, hoje, evidências consistentes do benefício da estratégia “intervencionista” ou “invasiva” precoce nas SIMISSST, na qual objetiva-se a realização do exame

cineangiografico habitualmente nas primeiras 24 horas da admissão do paciente³⁴. Vale assinalar que o benefício observado com a estratégia “intervencionista” tende a ser maior no seguimento de longo prazo, quando comparado à fase inicial, na qual, paradoxalmente, o risco com o emprego dessa estratégia pode ser maior³⁵. Também demonstra maior benefício quanto maior seja o risco de eventos isquêmicos do paciente. Ademais, adequado regime antitrombótico com antiplaquetários e antitrombóticos é fundamental para o sucesso dessa abordagem.

Estudo hemodinâmico e cineangiocardiógráfico

Em essência, permite a visualização direta da luz coronária, com avaliação da extensão e gravidade das obstruções, e análise das funções ventriculares sistólica e diastólica, globais e regionais. O exame pode ainda incluir avaliação do significado funcional das lesões anatomicamente detectadas, por mensuração direta da reserva fracionada de fluxo coronário (FFR). Entretanto, é importante ressaltar que, no contexto de SIMI, esse método complementar de avaliação é de aplicabilidade limitada, em face da mutabilidade intrínseca das obstruções (placas ateroscleróticas frequentemente ulceradas, complexas e com alta carga trombótica), não tendo sido ainda devidamente validado por estudos adequados.

Teste ergométrico

O TE pode constituir a abordagem de estratificação de risco inicial em pacientes com SIMI quando outros recursos não invasivos não estiverem disponíveis, nem houver indicação para a estratégia invasiva. Além de oferecer subsídios diagnósticos, tem reconhecido valor prognóstico. Testes positivos associam-se a maior incidência de eventos coronários em um ano, quando em comparação com testes negativos. É um procedimento econômico, seguro e de fácil aplicação. Seu valor preditivo negativo é muito elevado, de 98% a 100%, embora com valor preditivo positivo modesto, de aproximadamente 50%. O TE, com objetivo de estimar o prognóstico e auxiliar na decisão clínica, é indicado principalmente em pacientes de risco intermediário, nos quais pode ser realizado de 24 a 48 horas após completa estabilização clínica (estabilidade hemodinâmica, ausência de isquemia ativa clínica ou eletrocardiográfica, de novas ondas Q, de sinais clínicos de insuficiência cardíaca e marcadores de necrose miocárdica normais) e desde que haja capacidade para o exercício. Os testes devem ser realizados em esteira ou bicicleta ergométrica, em ambiente hospitalar e sempre limitados por sintomas³⁶.

Exames ecocardiográficos

Ecocardiografia com estresse

O ecocardiograma sob estresse permite a verificação das anormalidades regionais transitórias da contração, indicativas de isquemia induzida. O estresse farmacológico com dobutamina é seguro e eficaz nesse contexto, além de propiciar informações prognósticas. Aplicam-se, entretanto, a esse método as mesmas restrições de cautela e contra-indicações expostas para o TE. São consideradas

respostas indicativas de maior risco: incapacidade de aumentar a FE ou a diminuição da mesma > 5% ao esforço e defeitos regionais de contração durante o estresse. Respostas de melhora de contração segmentar em áreas dissinérgicas, com doses iniciais de dobutamina (5 a 10 mg/kg/min), identificam viabilidade miocárdica nessas regiões “atordoadas” pela isquemia progressiva.

Estudos com avaliação da perfusão miocárdica

O desenvolvimento de contrastes contendo microbolhas de menor diâmetro e maior estabilidade, associado a avanços tecnológicos, como a imagem harmônica intermitente e a imagem com baixo índice mecânico, permitiu o estudo da perfusão miocárdica pela ecocardiografia. O uso de contrastes ecocardiográficos durante a ecocardiografia sob estresse pela dobutamina com análise de imagem em tempo real permite uma avaliação simultânea da perfusão miocárdica e das alterações de motilidade segmentar.

Métodos de medicina nuclear

Cintilografia miocárdica de perfusão

A cintilografia miocárdica de perfusão (CMP) e a ventriculografia nuclear têm um grande valor diagnóstico e prognóstico nas coronariopatias agudas. A CMP é indicada fundamentalmente nos casos de impossibilidade de realização do TE e em pacientes nos quais há dificuldades para a interpretação adequada do ECG de esforço. Pacientes com diagnóstico de SIMI, que apresentam cintilografia normal durante o estresse, pertencem a um subgrupo com risco notadamente reduzido de eventos graves, de cerca de 1% em um ano, enquanto a detecção de defeitos reversíveis expressa prognóstico desfavorável, com taxa de eventos da ordem de 20% para o mesmo prazo de seguimento.

Angiocardiógrafia nuclear

Obtida por meio da sincronização do estudo cintilográfico tomográfico com o ECG (*gated* SPECT). Assim, é possível avaliar a função sistólica regional e estimar a FE ventricular, agregando mais informações diagnósticas e prognósticas.

Ressonância magnética cardiovascular

A ressonância magnética cardiovascular (RMC) é capaz de fornecer informações precisas sobre os aspectos morfológicos do coração, a quantificação dos volumes, a massa e a função ventricular global e regional; pode promover avaliação de isquemia miocárdica (pela análise da contratilidade segmentar sob estresse com dobutamina e sem uso de contraste ou pela técnica de perfusão miocárdica sob estresse com vasodilatadores como o dipiridamol ou a adenosina e com uso de gadolínio) e a avaliação da fibrose/necrose miocárdica pela técnica do realce tardio miocárdico. A técnica do realce tardio também permite a detecção de áreas de hipossinal (áreas escuras) no meio da área de hipersinal (infarto), o que se relaciona com áreas de obstrução microvascular (*no-reflow phenomenon*) e

também acrescenta informação prognóstica nessa população. Além dessas aplicações, a RMC é bastante útil na diferenciação das miocardiopatias isquêmicas das não isquêmicas, sendo utilizada para o diagnóstico de miocardite e Takotsubo. Ademais, na situação de elevação de marcadores de necrose miocárdica e cateterismo “normal”, a RMC pode confirmar a presença do infarto, que poderia estar relacionado com espasmo ou síndromes trombofílicas, entre outros³⁷.

Revascularização miocárdica

A estratégia de revascularização (cirurgia ou angioplastia) segue recomendações similares às dos pacientes com DAC estável. A principal diferença na abordagem dos pacientes com AI ou IAM sem supradesnível do seguimento ST ocorre em relação ao maior benefício da revascularização precoce naqueles com maior risco para desfechos isquêmicos.

Os pacientes com SIMI, em especial os classificados no segundo tercil do SYNTAX Score, devem ser avaliados pelo “Heart Team”, e a decisão sobre o tipo de revascularização, ou mesmo o tratamento clínico isolado, deve ainda considerar fatores circunstanciais relativos à experiência de cada centro.

Cirurgia de revascularização miocárdica

Apresenta maior possibilidade de se obter uma revascularização completa quando comparada à angioplastia. Seu benefício merece destaque nos subgrupos de pacientes diabéticos ou com disfunção ventricular.

Recentemente desenvolvido, o SYNTAX Score é uma ferramenta que auxilia na escolha da estratégia de revascularização, pois pacientes que apresentam SYNTAX Score > 22 apresentam melhores resultados ao longo prazo quando submetidos a CRM em detrimento da angioplastia³⁸.

Intervenção coronária percutânea

Nas últimas décadas, a ICP apresentou evolução em diversos aspectos: maior experiência dos cardiologistas intervencionistas, melhor qualidade dos equipamentos utilizados (catéteres, *stents*, balões) e medicações adjuvantes (antiagregantes e anticoagulantes) mais eficazes e seguras. Tais avanços permitiram contínuo e intenso crescimento numérico das indicações de ICP, promovendo assim seu emprego em situações de maior complexidade (lesões de tronco da coronária esquerda, pacientes multiarteriais e com disfunção do VE).

As principais recomendações e respectivos níveis de evidência na estratificação de risco e condutas nas primeiras

12 horas após a chegada do paciente ao hospital estão dispostas nas tabelas 4 a 9.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Obtenção de dados, Redação do manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Feitosa-Filho GS, Baracioli LM, Barbosa CJDC, Franci A, Timerman A, Piegas LS, Marin-Neto JA, Nicolau JC.

Potencial conflito de interesse

Dr. Gilson Soares Feitosa-Filho foi palestrante em eventos ou atividades patrocinadas pela Sanofi Aventis, Daiichi Sankyo e Astra Zeneca.

Dr. Luciano Moreira Baracioli participou de estudos clínicos e/ou experimentais subvencionados pelo InCor, Daiichi Sankyo, Lilly, Astra Zeneca e Bayer; Foi palestrante em eventos ou atividades patrocinadas pela Astra Zeneca e Daiichi Sankyo; Elaborou textos científicos em periódicos patrocinados pela Sanofi e Astra Zeneca.

Dr. Ari Timerman participou de estudos clínicos e/ou experimentais subvencionados pela Sanofi, Daiichi Sankyo e Bayer.

Dr. Leopoldo Soares Piegas recebeu auxílio pessoal ou institucional da Boehringer Ingelheim; Elaborou textos científicos em periódicos patrocinados pela Astra Zeneca.

Dr. José Carlos Nicolau participou de estudos clínicos e/ou experimentais subvencionados pela Lilly, AMGEN, Daiichi Sankyo, Bayer, Sanofi, AstraZeneca, GSK, Novartis, Roche, MSD; Foi palestrante em eventos ou atividades patrocinadas pela Astra Zeneca, Sanofi, Bayer, Daiichi Sankyo; Foi (é) membro do conselho consultivo ou diretivo da Astra Zeneca, Sanofi, Bayer; Participou de comitês normativos de estudos científicos patrocinados pela Lilly, AMGEN, Daiichi Sankyo, Bayer, Sanofi, Astra Zeneca, GSK, Novartis, Roche, MSD; Recebeu auxílio pessoal ou institucional da Astra Zeneca, Sanofi, Bayer; Elaborou textos científicos em periódicos patrocinados pela Astra Zeneca, Sanofi.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Tabela 4 – Estratificação de risco e condutas nas primeiras 12 horas após a chegada do paciente ao hospital

Estratificação clínica		
I (B)	Todos os pacientes devem ser avaliados e classificados em probabilidade alta, intermediária ou baixa de apresentarem SIMISSST	
I (B)	Todos os pacientes com SIMISSST devem ser estratificados e classificados em risco alto, intermediário ou baixo de desenvolverem eventos cardíacos maiores. É recomendável a classificação por mais de um método, e o pior cenário deve ser levado em conta nas decisões quanto a condutas	
I (B)	Todos os pacientes com SIMISSST devem ser estratificados e classificados em risco alto, intermediário ou baixo de desenvolverem sangramento	
Eletrocardiograma		
I (C)	Todos os pacientes com SIMI ou suspeita de SIMI devem realizar ECG. Idealmente o ECG deve ser realizado em até 10 minutos após a chegada do paciente ao hospital (nível de evidência: B). O ECG deve ser repetido nos casos não diagnósticos, pelo menos uma vez, em até 6 horas	
Marcadores bioquímicos de necrose		
I (B)	Marcadores bioquímicos de necrose miocárdica devem ser mensurados em todos os pacientes com suspeita de SIMI. Os marcadores devem ser medidos na admissão e repetidos pelo menos uma vez, 6-9 horas após (preferencialmente 9-12 horas após o início dos sintomas), caso a primeira dosagem seja normal ou discretamente elevada	IIb (B) CK-MB atividade isolada ou em associação a CK total pode ser utilizada se CK-MB massa ou troponina não estiverem disponíveis
		IIb (B) Para pacientes que chegam precocemente à emergência (antes de 6 horas do início dos sintomas), mioglobina e troponina ultrasensível podem ser consideradas em adição a um marcador mais tardio (CK-MB ou troponina)
I (A)	CK-MB massa e troponinas são os marcadores bioquímicos de escolha	III (B) Utilização de LDH, aspartato aminotransferase (TGO) ou BNP/pró-BNP para detecção de necrose miocárdica em pacientes com suspeita de SIMI
Teste ergométrico		
I (B)	Pacientes de risco baixo (clínica e ECG) e com marcadores bioquímicos normais devem ser encaminhados para TE após 9 horas, idealmente até 12 horas, em regime ambulatorial	
I (B)	Na impossibilidade de realização do TE ou nos casos de ECG não interpretável, o paciente pode ser estratificado com teste provocativo de isquemia com imagem	
I (B)	Protocolos em esteira rolante ou cicloergômetro devem ser adaptados às condições clínicas e biomecânicas de cada paciente	
Ecocardiograma		
I (C)	O ecocardiograma transtorácico deve ser realizado no diagnóstico diferencial com outras doenças, quando houver suspeita clínica de doenças de aorta, doenças do pericárdio, embolia pulmonar e valvopatias	IIa (B) Pacientes em vigência de dor torácica podem ser avaliados por ecocardiograma em repouso para determinar a origem isquêmica ou não da dor
I (C)	Nos casos de complicações decorrentes de SIMI, como comunicação interventricular e insuficiência mitral.	IIa (B) Pacientes com infarto não complicado de parede anterior a fim de determinar o tamanho exato da injúria isquêmica
I (B)	Ecocardiografia de estresse é uma alternativa para os pacientes com impossibilidade de realizarem o TE	
Cintilografia de perfusão miocárdica		
I (C)	Cintilografia de perfusão miocárdica em estresse e repouso é uma alternativa ao TE nos pacientes com impossibilidade para o mesmo	IIa (A) Pacientes em vigência de dor torácica podem ser avaliados pela cintilografia miocárdica de perfusão em repouso para determinar a origem isquêmica ou não da dor
Angiografia por tomografia computadorizada das artérias coronárias		
I (A)	Em pacientes com dor torácica aguda de risco baixo a intermediário, com ECG não diagnóstico e marcadores de necrose miocárdica negativos	

SIMISSST: Síndromes isquêmicas miocárdicas instáveis sem supradesnivel do segmento ST; ECG: Eletrocardiograma; TE: Teste ergométrico.

Tabela 5 – Terapêutica inicial nos pacientes de risco intermediário e alto

Internação em unidade coronária de terapia intensiva			
I (C)	Todos os pacientes com SIMI de risco intermediário e alto devem ser internados em unidade coronária de terapia intensiva até que a conduta definitiva para o seu caso seja tomada		
Oxigenoterapia			
I (C)	Oxigenoterapia em pacientes com risco intermediário e alto (2 a 4 l/min) por 4 horas, ou por tempos maiores na presença de dessaturação < 90%		
Analgesia e sedação			
I (C)	Administrar sulfato de morfina a pacientes de risco intermediário e alto	Ila (C)	Administrar benzodiazepínicos a pacientes de risco intermediário
I (C)	Administrar benzodiazepínicos a pacientes de alto risco		
Nitratos			
I (C)	Uso de nitrato em pacientes com risco intermediário e alto		
Betabloqueadores adrenérgicos			
I (B)	Administrar betabloqueadores VO a pacientes de risco intermediário e alto	Ilb (B)	Administrar betabloqueadores IV a pacientes de risco intermediário e alto
Antagonistas dos canais de cálcio			
I (B)	Pacientes com risco intermediário e alto. Uso de derivado não-diidropiridínico em casos de contraindicação aos betabloqueadores	Ila (B)	Diidropiridínicos de ação prolongada na presença de isquemia refratária para pacientes em uso adequado de nitratos e betabloqueadores e sem disfunção ventricular
		Ilb (B)	Derivados não diidropiridínicos de ação prolongada como substitutos dos betabloqueadores e derivados diidropiridínicos de início de ação rápido para pacientes de alto risco já em uso adequado de betabloqueadores
		III (B)	Derivados diidropiridínicos de início de ação rápido em pacientes sem uso adequado de betabloqueadores
Inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona			
I (A)	IECA para pacientes de risco intermediário e alto com disfunção ventricular esquerda, hipertensão ou diabetes mellitus	Ilb (B)	IECA a todos os pacientes de risco intermediário e alto
I (C)	Bloqueadores dos receptores da angiotensina para pacientes de risco intermediário e alto com contraindicação a IECA		

SIMI: Síndromes isquêmicas miocárdicas instáveis; IECA: Inibidores da enzima conversora da angiotensina.

Tabela 6 – Antiagregação e anticoagulação nos pacientes de risco intermediário e alto

Antiagregantes plaquetários orais		
I (A)	AAS, (162-300 mg em dose de ataque, com dose de manutenção de 81-100 mg/dia) em todos os pacientes, salvo contraindicações, independentemente da estratégia de tratamento, por tempo indeterminado	
I (B)	Tienopiridínicos em pacientes com contraindicação ao AAS	
I (B)	Uso de terapia antiplaquetária dupla por 12 meses após o evento agudo, salvo contraindicações	
I (A)	Clopidogrel (300 mg em dose de ataque, com dose de manutenção de 75 mg/dia) em adição ao AAS, em pacientes portadores de SIMISSST de risco intermediário ou alto por 12 meses	Ila (B) Clopidogrel (600 mg em dose de ataque seguidos por 150 mg/dia por 7 dias e dose posterior de 75 mg/dia), em adição ao AAS, em pacientes submetidos a ICP com alto risco de eventos isquêmicos e baixo risco de sangramento
I (B)	Ticagrelor (180 mg em dose de ataque seguidos por 90 mg duas vezes ao dia) em pacientes portadores de SIMISSST de risco intermediário ou alto, independente da estratégia de tratamento posterior (clínico, cirúrgico ou percutâneo), por 12 meses	Ila (B) Reinício de ticagrelor, prasugrel ou clopidogrel após cirurgia de revascularização miocárdica, assim que seguro
I (B)	Prasugrel (60 mg em dose de ataque seguidos por 10 mg ao dia) em pacientes portadores de SIMISSST de risco moderado ou alto, com anatomia coronária conhecida, tratados com ICP e sem fatores de risco para sangramento [idade ≥ 75 anos; com < 60 kg; AVC ou ataque isquêmico transitório prévios]	Ilb (B) Uso de testes de agregabilidade plaquetária ou testes genéticos (genotipagem) em casos selecionados III (C) Combinação de AAS com outros anti-inflamatórios não-esteroidais
Antagonistas da glicoproteína IIb/IIIa – estratégia intervencionista precoce		
I (A)	Abciximabe ou tirofiban em pacientes de alto risco quando se opta por não administrar tienopiridínicos	
I (B)	Adição de um inibidor da glicoproteína (GP) IIb/IIIa em pacientes com baixo risco hemorrágico, sob dupla antiagregação plaquetária, submetidos à ICP de alto risco (presença de trombos, complicações trombóticas da ICP)	III (A) Uso rotineiro dos inibidores da GP IIb/IIIa em pacientes em uso de dupla antiagregação plaquetária antes do cateterismo
Antagonistas da glicoproteína IIb/IIIa – estratégia conservadora		
		Ila (B) Tirofiban em pacientes de alto risco quando se opta por não administrar tienopiridínico
		Ila (C) Adição de inibidores da GP IIb/IIIa em pacientes que apresentam recorrência de sintomas isquêmicos na vigência de dupla antiagregação plaquetária oral e anticoagulação
		III (B) Uso de abciximabe de rotina em pacientes de alto risco
		III (A) Uso rotineiro dos inibidores da GP IIb/IIIa em pacientes sob uso de dupla antiagregação plaquetária antes do cateterismo
Antitrombóticos		
I (A)	HNF em todos os pacientes	
I (A)	Uso de heparina de baixo peso molecular em todos os pacientes	Ila (A) Uso de enoxaparina, preferencialmente à HNF, a não ser que cirurgia de revascularização miocárdica esteja planejada para as próximas 24 horas
I (B)	Uso de fondaparinux 2,5 mg SC uma vez ao dia por 8 dias ou até a alta hospitalar	Ila (C) Considerar interrupção da anticoagulação após a ICP, exceto se houver outra indicação para mantê-la
I (B)	Nos pacientes em uso de fondaparinux, administrar HNF 85 UI/kg EV, no momento da ICP, ou 60 UI/kg àqueles que estiverem recebendo inibidores da GP IIb/IIIa	III (B) Troca de heparinas (HNF e enoxaparina)

AAS: *Uso de ácido acetilsalicílico*; SIMISSST: *Síndromes isquêmicas miocárdicas instáveis sem supradesnível do segmento ST*; ICP: *Intervenção coronariana percutânea*; AVC: *Acidente vascular cerebral*; HNF: *Uso de heparina não fracionada*.

Tabela 7 – Estratificação de risco com métodos complementares nos pacientes de risco intermediário e alto

Estudo hemodinâmico e angiocardiógráfico		
I (A)	Realização precoce de estudo hemodinâmico e cineangiocardiógráfico de contraste radiológico em pacientes com risco intermediário e alto	III (C) Não se deve indicar a angiografia coronária de rotina – mesmo para pacientes com risco intermediário/alto – nas seguintes situações: pacientes com comorbidade importante e reduzida expectativa de vida, ou sem perspectiva de tratamento por revascularização miocárdica
Teste ergométrico		
I (B)	Realização de TE em pacientes de risco intermediário	IIb (C) Realização de TE em pacientes de alto risco após 48 horas III (C) Realização de TE em pacientes de alto risco antes de 48 horas
Ecocardiografia de estresse		
I (B)	Ecocardiografia de estresse em pacientes nos quais persistem dúvidas após serem submetidos a TE	IIa (B) Ecocardiografia de estresse como alternativa ao TE III (C) Ecocardiografia de estresse em pacientes de alto risco
Ecocardiografia com avaliação da perfusão		
		Ecocardiografia transtorácica contrastada para melhora do sinal Doppler em pacientes com imagem subótima ou ecocardiografia transtorácica contrastada para delineamento de margens endocárdicas durante a ecocardiografia de estresse em pacientes com imagens subótimas em repouso
		IIb (B) Ecocardiografia de estresse com microbolhas em pacientes com risco intermediário nos quais persistem dúvidas após a realização de TE
		III (B) Ecocardiografia de estresse com microbolhas em pacientes com alto risco
Cintilografia miocárdica de perfusão		
I (B)	Em pacientes com risco intermediário nos quais persistem dúvidas após a realização de TE, ou impossibilitados de submeter-se ao TE	IIb (B) Em pacientes com risco intermediário como primeira opção de estratificação
I (B)	Para identificação da presença/extensão de isquemia em pacientes que não podem realizar cateterismo, ou quando os resultados desse não são suficientes para o estabelecimento de condutas	III (C) Em pacientes de alto risco antes das primeiras 48 horas de estabilização
I (A)	Após o cateterismo, para identificação da artéria relacionada com o evento (região a ser revascularizada), e/ou estratificação complementar de risco	
I (A)	Em pacientes com regiões ventriculares discinéticas, em que se torna necessário comprovar ou excluir a presença de miocárdio viável para guiar a conduta terapêutica	
Ventriculografia radioisotópica		
I (A)	Em pacientes de risco intermediário e alto para avaliar as funções ventriculares esquerda e direita	IIa (C) Em pacientes de risco intermediário e alto para identificação de envolvimento do ventrículo direito
Ressonância nuclear magnética cardiovascular		
I (A)	Na avaliação da função ventricular, da presença/extensão da área de necrose e viabilidade	IIa (B) No diagnóstico diferencial de pacientes que apresentam quadro clínico compatível com coronariopatia aguda, porém com ECG apresentando alterações inespecíficas e marcadores bioquímicos de necrose negativos
I (A)	Na pesquisa de eventuais alterações mecânicas	IIb (B) Como adjuvante no diagnóstico de SIMI, principalmente nos pacientes com probabilidade intermediária ou alta

TE: Teste ergométrico; ECG: Eletrocardiograma; SIMI: Síndromes isquêmicas miocárdicas instáveis.

Tabela 8 – Revascularização miocárdica

Doença arterial coronária complexa		
I (C)	Equipe cardiológica multidisciplinar (<i>heart team</i> – clínico, cirurgião e hemodinamicista)	
I (B)	Conhecimento do risco cirúrgico do paciente (escore próprio da instituição e/ou STS Score e/ou Euroscore)	
I (B)	Conhecimento da anatomia coronária (SYNTAX Score)	
Lesão de tronco da coronária esquerda		
I (B)	CRM	Ila (B) Angioplastia: se paciente com alto risco para cirurgia ou se com angina instável ou infarto agudo do miocárdio sem supradesnível de ST e não candidato à cirurgia
Triarterial c/ ou s/ lesão em DA		
I (B)	CRM	Ila (B) Cirurgia tem maior benefício do que angioplastia, se SYNTAX Score > 22
		IIb (B) Angioplastia
Biarterial com lesão proximal em DA		
I (B)	CRM	Ila (B) Angioplastia
Biarterial sem lesão proximal em DA		
		Ila (B) CRM com uso da artéria torácica interna
		Ila (B) Angioplastia
Uniarterial sem lesão em DA proximal		
I ()	Angioplastia com grande área de miocárdio em risco	III () CRM
Estratégia de revascularização para alívio de angina		
I ()	Angioplastia ou CRM no caso de um ou mais vasos comprometidos e persistência da angina apesar do tratamento clínico otimizado	Ila () Cirurgia preferível em relação à angioplastia em pacientes com doença multiarterial complexa com ou sem DA proximal (SYNTAX Score > 22)
		III () Coronárias sem condições anatômicas para revascularização ou ausência de isquemia

CRM: Cirurgia de revascularização miocárdica; DA: Descendente anterior; IAM: Infarto agudo do miocárdio.

Tabela 9 – Prevenção secundária

Orientações gerais	
I (C)	Instruções detalhadas devem ser fornecidas aos pacientes com SIMISSST e incluir educação sobre medicamentos, dieta, esforço físico, retorno às atividades laborativas e encaminhamento para unidade de reabilitação cardíaca/programa de prevenção secundária. Pacientes tratados clinicamente de baixo risco e revascularizados devem ter seu primeiro retorno em 2 a 6 semanas, e aqueles de maior risco devem retornar dentro de 14 dias
Cessação do tabagismo	
I (B)	Recomendam-se a cessação do tabagismo e não exposição a ambientes com fumantes, tanto no trabalho quanto no lar. Acompanhamento no longo prazo, encaminhamento a programas específicos ou farmacoterapia (incluindo reposição de nicotina) são úteis quando associados às clássicas estratégias não farmacológicas
Abordagem lipídica	
I (C)	A abordagem terapêutica lipídica deve incluir a avaliação de perfil lipídico em jejum de todos os pacientes ainda nas primeiras 24 horas de hospitalização
I (A)	Para pacientes com SIMISSST e LDL-C ≥ 100 mg/dL, as estatinas devem ser utilizadas na ausência de contraindicações, visando alcanç�ar uma meta de LDL-C < 70 mg/dL

SIMISSST: Síndromes isquêmicas miocárdicas instáveis sem supradesnível do segmento ST.

Referências

1. Braunwald E. Unstable angina: a classification. *Circulation*. 1989;80(2):410-4.
2. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, McCabe CH, Horacek T, Papuchis G, et al. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: a method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA*. 2000;284(7):835-42.
3. Fox KA, Dabbous OH, Goldberg RJ, Pieper KS, Eagle KA, Van de Werf F, et al. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *BMJ*. 2006;333(7578):1091.
4. Subherwal S, Bach RG, Chen AY, Gage BF, Rao SV, Newby LK, et al. Baseline risk of major bleeding in non-ST-segment-elevation myocardial infarction: the CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress Adverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA Guidelines) Bleeding Score. *Circulation*. 2009;119(14):1873-82.
5. Mehran R, Pocock SJ, Nikolsky E, Clayton T, Dangas GD, Kirtane AJ, et al. A risk score to predict bleeding in patients with acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(23):2556-66.
6. Armstrong PW, Fu Y, Chang WC, Topol EJ, Granger CB, Betriu A, et al. Acute coronary syndromes in the GUSTO-IIb trial: prognostic insights and impact of recurrent ischemia. The GUSTO-IIb Investigators. *Circulation*. 1998;98(18):1860-8.
7. Galvani M, Ottani F, Ferrini D, Ladenson JH, Destro A, Baccos D, et al. Prognostic influence of elevated values of cardiac troponin I in patients with unstable angina. *Circulation*. 1997;95(8):2053-9.
8. Thygesen K, Alpert S, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD, et al; Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Universal Definition of Myocardial. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2012;33(20):2551-67.
9. Giannitsis E, Kurz K, Hallermayer K, Jarausch J, Jaffe AS, Katus HA. Analytical validation of a high-sensitivity cardiac troponin T assay. *Clin Chem*. 2010;56(2):254-61.
10. Gomez MA, Anderson JL, Karagounis LA, Muhlestein JB, Mooers FB. An emergency department-based protocol for rapidly ruling out myocardial ischemia reduces hospital time and expense: results of a randomized study (ROMIO). *J Am Coll Cardiol*. 1996;28(1):25-33.
11. Sabia P, Afrookteh A, Touchstone DA, Keller MW, Esquivel L, Kaul S. Value of regional wall motion abnormality in the emergency room diagnosis of acute myocardial infarction: a prospective study using two-dimensional echocardiography. *Circulation*. 1991;84(3 Suppl):185-92.
12. Better N, Karthikeyan G, Vitola J, Fatima A, Peix A, Novak MD, et al. Performance of rest myocardial perfusion imaging in the management of acute chest pain in the emergency room in developing nations (PREMIER trial). *J Nucl Cardiol*. 2012;19(6):1146-53.
13. Hoffmann U, Truong QA, Schoenfeld DA, Chou ET, Woodard PK, Nagurny JT, et al; ROMICAT-II Investigators. Coronary CT angiography versus standard evaluation in acute chest pain. *N Engl J Med*. 2012;367(4):299-308.
14. Maroko PR, Radvany P, Braunwald E, Hale SL. Reduction of infarct size by oxygen inhalation following acute coronary occlusion. *Circulation*. 1975;52(3):360-8.
15. Braunwald E, Jones RH, Mark DB, Brown J, Brown L, Cheitlin MD, et al. Diagnosing and managing unstable angina. Agency for Health Care Policy and Research. *Circulation*. 1994;90(1):613-22.
16. DePace NL, Herling IM, Kotler MN, Hakki AH, Spielman SR, Segal BL. Intravenous nitroglycerin for rest angina: potential pathophysiologic mechanisms of action. *Arch Intern Med*. 1982;142(10):1806-9.
17. Curfman GD, Heinsimer JA, Lozner EC, Fung HL. Intravenous nitroglycerin in the treatment of spontaneous angina pectoris: a prospective, randomized trial. *Circulation*. 1983;67(2):276-82.
18. Yusuf S, Wittes J, Friedman L. Overview of results of randomized clinical trials in heart disease. II. Unstable angina, heart failure, primary prevention with aspirin, and risk factor modification. *JAMA*. 1988;260(15):2259-63.
19. Held PH, Yusuf S, Furberg CD. Calcium channel blockers in acute myocardial infarction and unstable angina: an overview. *BMJ*. 1989;299(6709):1187-92.
20. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*. 2000;342(3):145-53. Erratum in: *N Engl J Med*. 2000;342(10):748, *N Engl J Med*. 2000;342(18):1376.
21. Theroux P, Ouimet H, McCans J, Latour JG, Joly P, Levy G, et al. Aspirin, heparin, or both to treat acute unstable angina. *N Engl J Med*. 1988;319(17):1105-11.
22. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK; Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med*. 2001;345(7):494-502. Erratum in: *N Engl J Med*. 2001;345(20):1506, *N Engl J Med*. 2001;345(23):1716.
23. Mehta SR, Bassand JP, Chrolavicius S, Diaz R, Eikelboom JW, Fox KA, et al; CURRENT-OASIS 7 Investigators. Dose comparisons of clopidogrel and aspirin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2010;363(10):930-42. Erratum in: *N Engl J Med*. 2010;363(16):1585.
24. Breet NJ, van Werkum JW, Bouman HJ, Kelder JC, Ruven HJ, Bal ET, et al. Comparison of platelet function tests in predicting clinical outcome in patients undergoing coronary stent implantation. *JAMA*. 2010;303(8):754-62. Erratum in: *JAMA*. 2010;303(13):1257. *JAMA*. 2011;305(21):2174. *JAMA*. 2011;305(21):2172-3.
25. Ho PM, Maddox TM, Wang L, Fihn SD, Jesse RL, Peterson ED, et al. Risk of adverse outcomes associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors following acute coronary syndrome. *JAMA*. 2009;301(9):937-44.
26. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, et al; TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2007;15;357(20):2001-15.
27. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, et al. PLATO Investigators. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009;361(11):1045-57.
28. A comparison of aspirin plus tirofiban with aspirin plus heparin for unstable angina. Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management (PRISM) Study Investigators. *N Engl J Med*. 1998;338(21):1498-505.
29. Simoons ML; GUSTO IV-ACS Investigators. Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor blocker abciximab on outcome in patients with acute coronary syndromes without early coronary revascularization: the GUSTO IV-ACS randomised trial. *Lancet*. 2001;357(9272):1915-24.
30. Boersma E, Harrington RA, Moliterno DJ, White H, Theroux P, Van de Werf F, et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: a meta-analysis of all major randomised clinical trials. *Lancet*. 2002;359(9302):189-98.
31. Cohen M, Demers C, Gurfinkel EP, Turpie AG, Fromell GJ, Goodman S, et al. A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for unstable coronary artery disease: efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Non-Q-Wave Coronary Events Study Group. *N Engl J Med*. 1997;337(7):447-52.
32. Ferguson JJ, Califf RM, Antman EM, Cohen M, Grines CL, Goodman S, et al; SYNERGY Trial Investigators. Enoxaparin vs unfractionated heparin in high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes managed with an intended early invasive strategy: primary results of the SYNERGY randomized trial. *JAMA*. 2004;292(1):45-54.
33. Mehta SR, Granger CB, Eikelboom JW, Bassand JP, Wallentin L, Faxon DP, et al. Efficacy and safety of fondaparinux versus enoxaparin in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: results from the OASIS-5 trial. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(18):1742-51.

34. Mehta SR, Granger CB, Boden WE, Steg PG, Bassand JP, Faxon DP, et al; TIMACS Investigators. Early versus delayed invasive intervention in acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2009;360(21):2165-75.
35. Bavry AA, Kumbhani DJ, Rassi AN, Bhatt DL, Askari AT. Benefit of early invasive therapy in acute coronary syndromes: a meta-analysis of contemporary randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48(7):1319-25.
36. Meneghelo RS, Araújo CG, Stein R, Mastrocolla LE, Albuquerque PF, Serra SM, et al; Sociedade Brasileira de Cardiologia. [III Guidelines of Sociedade Brasileira de Cardiologia on the exercise test]. *Arq Bras Cardiol.* 2010;95(5 supl.1):1-26.
37. Sara L, Szarf G, Tachibana A, Shiozaki AA, Villa AV, de Oliveira AC, et al; II Diretriz de Ressonância Magnética e Tomografia Computadorizada Cardiovascular da Sociedade Brasileira de Cardiologia e do Colégio Brasileiro de Radiologia. *Arq Bras Cardiol.* 2014;103(6 Suppl 3):1-86.
38. Mohr FW, Morice MC, Kappetein AP, Feldman TE, Stähle E, Colombo A, et al. Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomised, clinical SYNTAX trial. *Lancet.* 2013;381(9867):629-38.