



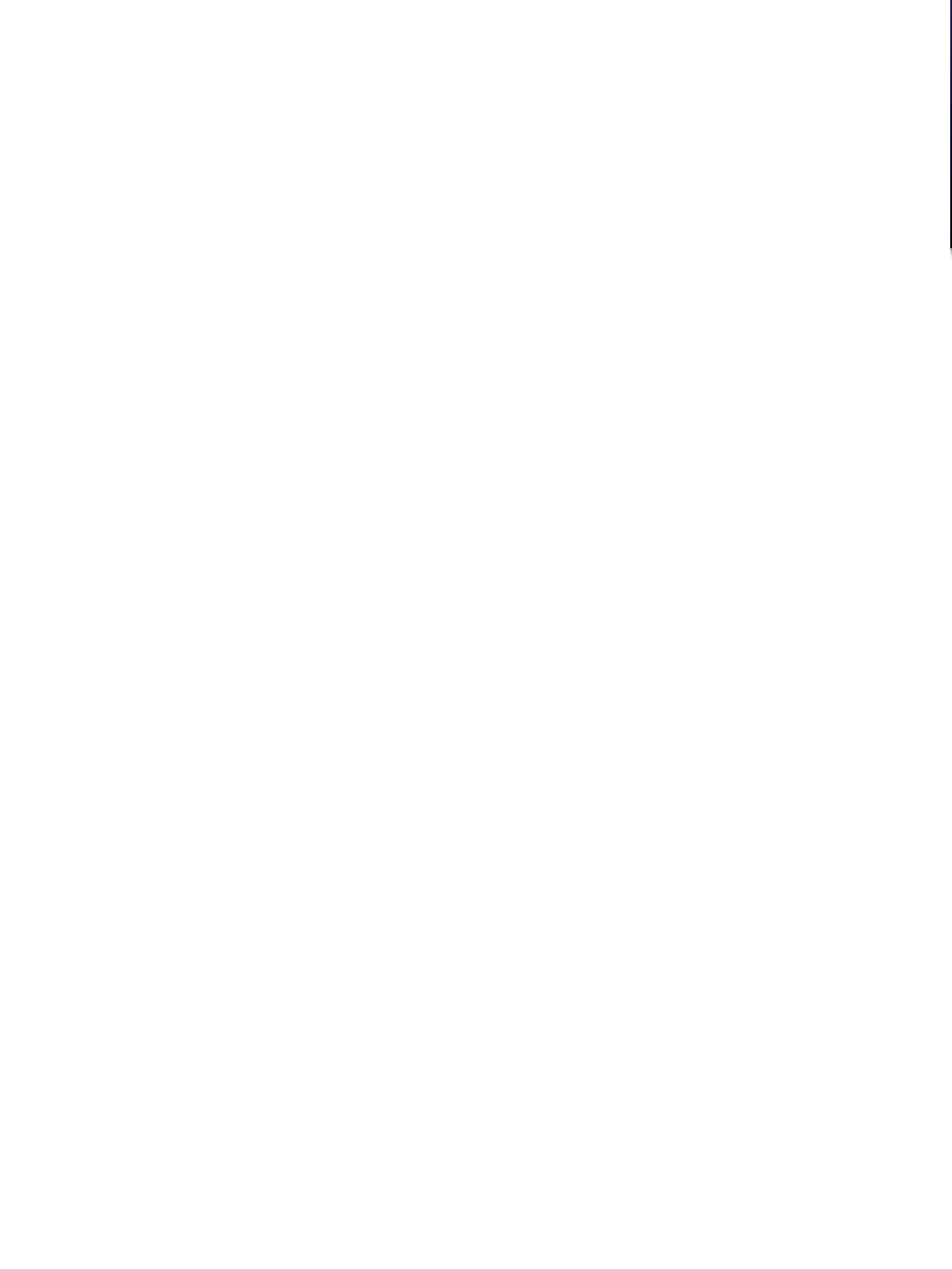
[www.cardiol.br](http://www.cardiol.br)

# Arquivos Brasileiros de Cardiologia

[www.arquivosonline.com.br](http://www.arquivosonline.com.br)

Sociedade Brasileira de Cardiologia • ISSN-0066-782X • Volume 102, Nº 3, Supl. 1, Março 2014

**DIRETRIZES DA SOCIEDADE  
BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA  
SOBRE ANGINA INSTÁVEL E  
INFARTO AGUDO DO MIOCÁRDIO  
SEM SUPRADESNÍVEL DO  
SEGMENTO ST  
(II EDIÇÃO, 2007) –  
ATUALIZAÇÃO 2013/2014**





www.cardiol.br

# Arquivos Brasileiros de Cardiologia

## **DIRETRIZES DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA SOBRE ANGINA INSTÁVEL E INFARTO AGUDO DO MIOCÁRDIO SEM SUPRADESNÍVEL DO SEGMENTO ST (II EDIÇÃO, 2007) – ATUALIZAÇÃO 2013/2014**

### **Autores da Diretriz:**

Nicolau JC, Timerman A, Marin-Neto JA, Piegas LS, Barbosa CJDG, Franci A, Avezum Jr. A, Carvalho ACC, Markman Filho B, Polanczyk CA, Rochitte CE, Serrano Júnior CV, Precoma DB, Silva Junior DG, Albuquerque DC, Stefanini E, Knobel E, Jatene FB, Feres F, Morcerf FAP, Ganem F, Lima Filho FA, Feitosa Filho GS, Ferreira JFM, Meneghetti JC, Saraiva JFK, Silva LS, Maia LN, Baracioli LM, Lisboa LAF, Dallan LAO, Bodanese LC, Andrade MD, Oliveira Júnior M, Dutra OP, Coelho OR, Leães PE, Albuquerque PF, Lemos P, Kalil R, Costa RVC, Esporcate R, Marino RL, Botelho RV, Meneghelo RS, Sprovieri SR, Timerman S, Mathias Júnior W





www.cardiol.br

# Arquivos Brasileiros de Cardiologia

www.arquivosonline.com.br

REVISTA DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA - Publicada desde 1948

## Diretora Científica

Maria da Consolação Vieira  
Moreira

## Editor-Chefe

Luiz Felipe P. Moreira

## Editores Associados

### Cardiologia Clínica

José Augusto Barreto-Filho

### Cardiologia Cirúrgica

Paulo Roberto B. Evora

### Cardiologia Intervencionista

Pedro A. Lemos

### Cardiologia Pediátrica/ Congênitas

Antonio Augusto Lopes

### Arritmias/Marcapasso

Maurício Scanavacca

### Métodos

#### Diagnósticos

#### Não-Invasivos

Carlos E. Rochitte

#### Pesquisa Básica ou Experimental

Leonardo A. M. Zornoff

#### Epidemiologia/Estatística

Lucia Campos Pellanda

### Hipertensão Arterial

Paulo Cesar B. V. Jardim

### Ergometria, Exercício e Reabilitação

Cardíaca  
Ricardo Stein

### Primeiro Editor

(1948-1953)

† Jairo Ramos

## Conselho Editorial

### Brasil

Aguinaldo Figueiredo de Freitas Junior (GO)  
Alfredo José Mansur (SP)  
Aloir Queiroz de Araújo Sobrinho (ES)  
Amanda G. M. R. Sousa (SP)  
Ana Clara Tude Rodrigues (SP)  
André Labrunie (PR)  
Andrei Sposito (SP)  
Angelo A. V. de Paola (SP)  
Antonio Augusto Barbosa Lopes (SP)  
Antonio Carlos C. Carvalho (SP)  
Antônio Carlos Palandri Chagas (SP)  
Antonio Carlos Pereira Barretto (SP)  
Antonio Cláudio L. Nóbrega (RJ)  
Antonio de Padua Mansur (SP)  
Ari Timerman (SP)  
Armênio Costa Guimarães (BA)  
Ayrton Pires Brandão (RJ)  
Beatriz Matsubara (SP)  
Brivaldo Markman Filho (PE)  
Bruno Caramelli (SP)  
Carisi A. Polaczyk (RS)  
Carlos Eduardo Rochitte (SP)  
Carlos Eduardo Suaide Silva (SP)  
Carlos Vicente Serrano Júnior (SP)  
Celso Amodeo (SP)  
Charles Mady (SP)  
Claudio Gil Soares de Araujo (RJ)  
Cláudio Tinoco Mesquita (RJ)  
Cleonice Carvalho C. Mota (MG)  
Clerio Francisco de Azevedo Filho (RJ)  
Dalton Bertolim Prêcoma (PR)  
Dário C. Sobral Filho (SP)  
Décio Mion Junior (SP)  
Denilson Campos de Albuquerque (RJ)  
Djair Brindeiro Filho (PE)  
Domingo M. Braille (SP)  
Edmar Atik (SP)  
Emilio Hideyuki Moriguchi (RS)

Enio Buffolo (SP)  
Eulógio E. Martinez Filho (SP)  
Evandro Tinoco Mesquita (RJ)  
Exedito E. Ribeiro da Silva (SP)  
Fábio Vilas-Boas (BA)  
Fernando Bacal (SP)  
Flávio D. Fuchs (RS)  
Francisco Antonio Helfenstein Fonseca (SP)  
Gilson Soares Feitosa (BA)  
Gláucia Maria M. de Oliveira (RJ)  
Hans Fernando R. Dohmann (RJ)  
Humberto Villacorta Junior (RJ)  
Ínes Lessa (BA)  
Iran Castro (RS)  
Jarbas Jakson Dinkhuysen (SP)  
João Pimenta (SP)  
Jorge Ilha Guimarães (RS)  
José Antonio Franchini Ramires (SP)  
José Augusto Soares Barreto Filho (SE)  
José Carlos Nicolau (SP)  
José Lázaro de Andrade (SP)  
José Péricles Esteves (BA)  
Leonardo A. M. Zornoff (SP)  
Leopoldo Soares Piegas (SP)  
Lucia Campos Pellanda (RS)  
Luís Eduardo Rohde (RS)  
Luís Cláudio Lemos Correia (BA)  
Luiz A. Machado César (SP)  
Luiz Alberto Piva e Mattos (SP)  
Marcia Melo Barbosa (MG)  
Maria da Consolação Moreira (MG)  
Mario S. S. de Azeredo Coutinho (SC)  
Maurício I. Scanavacca (SP)  
Max Grinberg (SP)  
Michel Batlouni (SP)  
Murilo Foppa (RS)  
Nadine O. Clausell (RS)  
Orlando Campos Filho (SP)  
Otávio Rizzi Coelho (SP)

Otoni Moreira Gomes (MG)  
Paulo Andrade Lotufo (SP)  
Paulo Cesar B. V. Jardim (GO)  
Paulo J. F. Tucci (SP)  
Paulo R. A. Caramori (RS)  
Paulo Roberto B. Évora (SP)  
Paulo Roberto S. Brofman (PR)  
Pedro A. Lemos (SP)  
Protásio Lemos da Luz (SP)  
Reinaldo B. Bestetti (SP)  
Renato A. K. Kalil (RS)  
Ricardo Stein (RS)  
Salvador Rassi (GO)  
Sandra da Silva Mattos (PE)  
Sandra Fuchs (RS)  
Sergio Timerman (SP)  
Sívio Henrique Barberato (PR)  
Tales de Carvalho (SC)  
Vera D. Aiello (SP)  
Walter José Gomes (SP)  
Weimar K. S. B. de Souza (GO)  
William Azem Chalela (SP)  
Wilson Mathias Junior (SP)

### Exterior

Adelino F. Leite-Moreira (Portugal)  
Alan Maisel (Estados Unidos)  
Aldo P. Maggioni (Itália)  
Cândida Fonseca (Portugal)  
Fausto Pinto (Portugal)  
Hugo Grancelli (Argentina)  
James de Lemos (Estados Unidos) João A.  
Lima (Estados Unidos)  
John G. F. Cleland (Inglaterra)  
Maria Pilar Tornos (Espanha)  
Pedro Brugada (Bélgica)  
Peter A. McCullough (Estados Unidos)  
Peter Libby (Estados Unidos)  
Piero Anversa (Itália)

## Sociedade Brasileira de Cardiologia

### Presidente

Angelo Amato V. de Paola

### Vice-Presidente

Sergio Tavares Montenegro

### Diretor Financeiro

Jacob Atié

### Diretora Científica

Maria da Consolação Vieira Moreira

### Diretor Administrativo

Emilio Cesar Zilli

### Diretor de Qualidade Assistencial

Pedro Ferreira de Albuquerque

### Diretor de Comunicação

Maurício Batista Nunes

### Diretor de Tecnologia da Informação

José Carlos Moura Jorge

### Diretor de Relações Governamentais

Luiz César Nazário Scala

### Diretor de Relações com Estaduais e Regionais

Abraão Afiune Neto

### Diretor de Promoção de Saúde Cardiovascular – SBC/Funcor

Carlos Costa Magalhães

### Diretor de Departamentos Especializados - Jorge Eduardo Asséf

### Diretora de Pesquisa

Fernanda Marciano Consolim Colombo

### Editor-Chefe dos Arquivos Brasileiros de Cardiologia

Luiz Felipe P. Moreira

### Assessoria Especial da Presidência

Fábio Sândoli de Brito

### Coordenadorias Adjuntas

#### Editoria do Jornal SBC

Nabil Ghorayeb e Fernando Antonio Lucchese

#### Coordenadoria de Educação Continuada

Estêvão Lanna Figueiredo

#### Coordenadoria de Normatizações e Diretrizes

Luiz Carlos Bodanese

#### Coordenadoria de Integração Governamental

Edna Maria Marques de Oliveira

#### Coordenadoria de Integração Regional

José Luis Aziz

#### Presidentes das Soc. Estaduais e Regionais

**SBC/AL** - Carlos Alberto Ramos Macias

**SBC/AM** - Simão Gonçalves Maduro

**SBC/BA** - Mario de Seixas Rocha

**SBC/CE** - Ana Lucia de Sá Leitão Ramos

**SBC/CO** - Frederico Somaio Neto

**SBC/DF** - Wagner Pires de Oliveira Junior

**SBC/ES** - Marcio Augusto Silva

**SBC/GO** - Thiago de Souza Veiga Jardim

**SBC/MA** - Nilton Santana de Oliveira

**SBC/MG** - Odilon Gariglio Alvarenga de Freitas

**SBC/MS** - Mércule Pedro Paulista Cavalcante

**SBC/MT** - Julio César De Oliveira

**SBC/NNE** - Jose Itamar Abreu Costa

**SBC/PA** - Luiz Alberto Rolla Maneschy

**SBC/PB** - Catarina Vasconcelos Cavalcanti

**SBC/PE** - Helman Campos Martins

**SBC/PI** - João Francisco de Sousa

**SBC/PR** - Osni Moreira Filho

**SBC/RJ** - Olga Ferreira de Souza

**SBC/RN** - Rui Alberto de Faria Filho

**SBC/RS** - Carisi Anne Polanczyk

**SBC/SC** - Marcos Venício Garcia Joaquim

**SBC/SE** - Fabio Serra Silveira

**SBC/SP** - Francisco Antonio Helfenstein Fonseca

**SBC/TO** - Hueverson Junqueira Neves

## Presidentes dos Departamentos Especializados e Grupos de Estudos

**SBC/DA** - José Rocha Faria Neto

**SBC/DECAGE** - Josmar de Castro Alves

**SBC/DCC** - José Carlos Nicolau

**SBC/DCM** - Maria Alayde Mendonça da Silva

**SBC/DCC/CP** - Isabel Cristina Britto Guimarães

**SBC/DIC** - Arnaldo Rabischoffsky

**SBC/DERC** - Nabil Ghorayeb

**SBC/DFCVR** - Ricardo Adala Benfati

**SBC/DHA** - Luiz Aparecido Bortolotto

**SOBRAC** - Luiz Pereira de Magalhães

**SBCCV** - Marcelo Matos Cascado

**SBHCI** - Helio Roque Figueira

**SBC/DEIC** - Dirceu Rodrigues Almeida

**GERTC** - Clerio Francisco de Azevedo Filho

**GAPQ** - Danielle Menosi Gualandro

**GEECG** - Joel Alves Pinho Filho

**GEECABE** - Mario Sergio S. de Azeredo Coutinho

**GECETI** - Gilson Soares Feitosa Filho

**GEMCA** - Alvaro Avezum Junior

**GECC** - Mauricio Wanjgarten

**GEPREC** - Gláucia Maria Moraes de Oliveira

**Grupo de Estudos de Cardiologia Hospitalar** - Evandro Tinoco Mesquita

**Grupo de Estudos de Cardio-Oncologia** - Roberto Kalil Filho

**GEEC** - Cláudio José Fuganti

**GECIP** - Gisela Martina Bohns Meyer

**GECESP** - Ricardo Stein

**GECN** - Ronaldo de Souza Leão Lima

**GERCPM** - Artur Haddad Herdy

# Arquivos Brasileiros de Cardiologia

Volume 102, Nº 3, Suplemento 1, Março 2014

Indexação: ISI (Thomson Scientific), Cumulated Index Medicus (NLM), SCOPUS, MEDLINE, EMBASE, LILACS, SciELO, PubMed



Av. Marechal Câmara, 160 - 3º andar - Sala 330  
20020-907 • Centro • Rio de Janeiro, RJ • Brasil

Tel.: (21) 3478-2700

E-mail: [arquivos@cardiol.br](mailto:arquivos@cardiol.br)

[www.arquivosonline.com.br](http://www.arquivosonline.com.br)

SciELO: [www.scielo.br](http://www.scielo.br)

## Departamento Comercial

Telefone: (11) 3411-5500  
e-mail: [comercialsp@cardiol.br](mailto:comercialsp@cardiol.br)

## Produção Editorial

SBC - Tecnologia da Informação e  
Comunicação  
Núcleo Interno de Publicações

## Produção Gráfica e Diagramação

SBC - Tecnologia da Informação e  
Comunicação  
Núcleo Interno de Publicações

Os anúncios veiculados nesta edição são de exclusiva responsabilidade dos anunciantes, assim como os conceitos emitidos em artigos assinados são de exclusiva responsabilidade de seus autores, não refletindo necessariamente a opinião da SBC.

Material de distribuição exclusiva à classe médica. Os Arquivos Brasileiros de Cardiologia não se responsabilizam pelo acesso indevido a seu conteúdo e que contrarie a determinação em atendimento à Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 96/08 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), que atualiza o regulamento técnico sobre Propaganda, Publicidade, Promoção e informação de Medicamentos. Segundo o artigo 27 da insígnia, "a propaganda ou publicidade de medicamentos de venda sob prescrição deve ser restrita, única e exclusivamente, aos profissionais de saúde habilitados a prescrever ou dispensar tais produtos (...)".

Garantindo o acesso universal, o conteúdo científico do periódico continua disponível para acesso gratuito e integral a todos os interessados no endereço: [www.arquivosonline.com.br](http://www.arquivosonline.com.br).



Filiada à Associação  
Médica Brasileira

APOIO



Ministério da  
Educação

Ministério da  
Ciência e Tecnologia



## Sumário

Definições das recomendações e evidências .....	página 1
Recomendações .....	página 1
Evidências .....	página 1
<b>Parte I – ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO E CONDUTAS NAS PRIMEIRAS 12 HORAS APÓS A CHEGADA DO PACIENTE AO HOSPITAL .....</b>	<b>página 2</b>
<b>Introdução .....</b>	<b>página 2</b>
<b>1. História clínica e exame físico .....</b>	<b>página 2</b>
História da doença atual/escores de risco para eventos isquêmicos .....	página 2
Escores de risco para eventos isquêmicos .....	página 2
Escores de risco para sangramento .....	página 3
Angina instável no idoso .....	página 3
História pregressa .....	página 4
<b>Pacientes submetidos a procedimentos de revascularização miocárdica-intervenção coronária percutânea e/ou cirurgia de revascularização miocárdica .....</b>	<b>página 4</b>
Fatores de risco para doença arterial coronariana .....	página 4
Exame físico .....	página 4
História clínica e exame físico – Sumário das recomendações e evidências .....	página 4
Recomendação classe I .....	página 5
<b>2. Utilização prévia de medicamentos .....</b>	<b>página 5</b>
Resumo .....	página 5
<b>3. Eletrocardiograma .....</b>	<b>página 5</b>
Angina instável .....	página 6
Monitorização contínua do eletrocardiograma .....	página 6
Angina variante de Prinzmetal .....	página 6
Eletrocardiograma de 12 derivações seriado .....	página 6
Prognóstico .....	página 6
Graus de alteração do segmento ST e evolução .....	página 7
Análise multivariada .....	página 7
Arritmias .....	página 7
Eletrocardiograma – Sumário das Recomendações e Evidências .....	página 7
Recomendação classe I .....	página 7
<b>4. Definição e classificação de IAM: marcadores bioquímicos de necrose miocárdica .....</b>	<b>página 7</b>
4.a. Definição e classificação .....	página 7
4.b. Marcadores bioquímicos de necrose miocárdica .....	página 8
Creatinoquinase, suas isoenzimas e isoformas .....	página 8
Troponinas .....	página 8
Mioglobina .....	página 9
4.c Peptídeos natriuréticos tipo B .....	página 10
Marcadores Bioquímicos – Sumário das Recomendações e Evidências .....	página 10
Recomendação classe I .....	página 10
Recomendação classe IIb .....	página 10
Recomendação classe III .....	página 10
<b>5. Ergometria .....</b>	<b>página 10</b>
Importância do teste ergométrico na estratificação de pacientes com dor torácica na emergência hospitalar .....	página 11



Indicações .....	página 11
Segurança e eficácia .....	página 11
Eletrocardiograma de esforço – Sumário das Recomendações e Evidências .....	página 11
Recomendação classe I .....	página 11
<b>6. Ecocardiografia</b> .....	página 11
Ecocardiografia de estresse .....	página 13
Ecocardiografia - Sumário das recomendações e evidências .....	página 13
Recomendação classe I .....	página 13
Recomendação classe IIa .....	página 13
<b>7. Cardiologia nuclear</b> .....	página 13
Introdução .....	página 13
Metodologia em cardiologia nuclear .....	página 14
Avaliação do paciente com dor torácica no setor de emergência .....	página 14
Avaliação do paciente com síndrome isquêmica miocárdica instável .....	página 14
Uso clínico da cardiologia nuclear nos pacientes com dor torácica ou síndrome isquêmica miocárdica instável sem supradesnível do segmento ST (SIMISSST) .....	página 14
Conclusão .....	página 14
Cardiologia nuclear - Sumário das Recomendações e Evidências .....	página 15
Recomendação classe I .....	página 15
Recomendação classe IIa .....	página 15
<b>8. Angiografia por tomografia computadorizada das artérias coronárias</b> .....	página 15
Angiografia por Tomografia Computadorizada das Artérias Coronárias – Sumário das Recomendações e Evidências .....	página 16
Recomendação classe I .....	página 16
<b>9. Cinecoronariografia e ressonância magnética cardiovascular</b> .....	página 16
Critérios de alta para pacientes de baixo risco nas primeiras 12 horas de estratificação .....	página 16
<b>Parte II – CONDUTAS NOS PACIENTES DE RISCO INTERMEDIÁRIO E ALTO</b> .....	página 23
<b>1. Internação e alta da unidade coronária de terapia intensiva</b> .....	página 23
Recomendação classe I .....	página 23
<b>2. Oxigenoterapia</b> .....	página 23
Oxigenoterapia – Sumário das recomendações e evidências .....	página 23
Recomendação classe I .....	página 23
<b>3. Analgesia e sedação</b> .....	página 23
Analgesia e sedação – Sumário das recomendações e evidências .....	página 23
Recomendação classe I .....	página 23
Recomendação classe IIa .....	página 23
<b>4. Nitratos</b> .....	página 23
Nitratos – Sumário das recomendações e evidências .....	página 24
Recomendação classe I .....	página 24
<b>5. Betabloqueadores adrenérgicos</b> .....	página 24
Betabloqueadores adrenérgicos - Sumário das recomendações e evidências .....	página 24
Recomendação classe I .....	página 24
Recomendação classe IIb .....	página 25

<b>6. Antagonistas dos canais de cálcio</b> .....	página 25
Antagonistas dos canais de cálcio – Sumário das recomendações e evidências .....	página 25
Recomendação classe I .....	página 25
Recomendação classe IIa .....	página 25
Recomendação classe IIb .....	página 25
Recomendação classe III .....	página 25
<b>7. Agentes antiplaquetários</b> .....	página 25
A) Ácido acetilsalicílico .....	página 25
Recomendação classe I .....	página 26
B) Derivados tienopiridínicos .....	página 26
C) Derivados da ciclopentiltriazolopirimidina .....	página 29
Recomendação classe I .....	página 30
Recomendação classe IIa .....	página 30
Recomendação classe IIb .....	página 30
Recomendação classe III .....	página 30
D) Antagonistas dos receptores glicoproteicos IIb/IIIa .....	página 30
Antagonistas dos receptores da glicoproteína IIb-IIIa – Sumário das Recomendações e Evidências .....	página 32
Estratégia intervencionista precoce .....	página 32
Recomendação classe I .....	página 32
Recomendação classe III .....	página 32
Estratégia conservadora .....	página 32
Recomendação classe IIa .....	página 32
Recomendação classe III .....	página 32
<b>8. Inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona</b> .....	página 32
Inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona – Sumário das recomendações e evidências .....	página 33
Recomendação classe I .....	página 33
Recomendação classe IIb .....	página 33
<b>9. Antitrombóticos</b> .....	página 33
Heparinas .....	página 33
Fondaparinux .....	página 35
Bivalirudina .....	página 35
Novos anticoagulantes orais (dabigatran, apixaban e rivaroxaban) .....	página 36
Antitrombóticos – Sumário das recomendações e evidências .....	página 36
Recomendação classe I .....	página 36
Recomendação classe IIa .....	página 36
Recomendação classe III .....	página 37
<b>10. Diagnóstico e estratificação de risco com métodos complementares</b> .....	página 37
A) Exames hemodinâmicos intravasculares, com realização de cinecoronariografia, ventriculografia de contraste radiológico e medida das pressões intracardíacas. ....	página 37
B) Exames não invasivos, como o teste ergométrico, o ecocardiograma e os exames nucleares. ....	página 37
Estudo hemodinâmico e cineangiográfico – Sumário das recomendações e níveis de evidência ....	página 38
Recomendação classe I .....	página 38
Recomendação classe III .....	página 38
Exames não invasivos para diagnóstico de isquemia e avaliação prognóstica .....	página 38
Teste ergométrico .....	página 38
Estudos clínicos e classificação de risco a partir das respostas ao teste ergométrico .....	página 39
Classificação de risco .....	página 39
Segurança .....	página 39
Risco intermediário .....	página 39

<i>Critérios de interrupção do teste</i> .....	página 39
<b>Marcadores prognósticos</b> .....	página 39
<b>Eletrocardiográficos</b> .....	página 39
<b>Hemodinâmicos</b> .....	página 40
<b>Clínicos</b> .....	página 40
<b>Teste ergométrico – Sumário das recomendações e evidências</b> .....	página 40
<b>Recomendação classe I</b> .....	página 40
<b>Recomendação classe IIb</b> .....	página 40
<b>Recomendação classe III</b> .....	página 40
<b>Exames ecocardiográficos</b> .....	página 40
<b>Recomendação classe I</b> .....	página 40
<b>Recomendação classe IIa</b> .....	página 40
<b>Ecocardiografia com estresse</b> .....	página 40
<b>Recomendação classe I</b> .....	página 40
<b>Recomendação classe IIa</b> .....	página 40
<b>Recomendação classe III</b> .....	página 40
<b>Estudos com avaliação da perfusão miocárdica</b> .....	página 40
<b>Recomendação classe IIa</b> .....	página 41
<b>Recomendação classe IIb</b> .....	página 41
<b>Recomendação classe III</b> .....	página 41
<b>Métodos de medicina nuclear</b> .....	página 41
<b>Cintilografia miocárdica de perfusão – Sumário das recomendações e evidências</b> .....	página 42
<b>Recomendações classe I</b> .....	página 42
<b>Recomendações classe IIb</b> .....	página 42
<b>Recomendações classe III</b> .....	página 42
<b>Angiocardiografia nuclear</b> .....	página 42
<b>Recomendação classe I</b> .....	página 42
<b>Recomendação classe IIa</b> .....	página 42
<b>Ressonância magnética cardiovascular</b> .....	página 42
<b>Ressonância magnética cardiovascular – Sumário das recomendações e evidências</b> .....	página 43
<b>Recomendação classe I</b> .....	página 43
<b>Recomendação classe IIa</b> .....	página 43
<b>Recomendação classe IIb</b> .....	página 43
<b>11. Revascularização miocárdica</b> .....	página 43
<b>A) Cirúrgica</b> .....	página 43
<b>B) Intervenção coronária percutânea</b> .....	página 43
<b>Revascularização miocárdica – Sumário das recomendações e evidências</b> .....	página 44
<b>Doença arterial coronária complexa</b> .....	página 44
<b>Lesão por trauma cranioencefálico</b> .....	página 44
<b>Lesão em três vasos com ou sem DA</b> .....	página 44
<b>Lesão de dois vasos com DA proximal</b> .....	página 44
<b>Lesão de dois vasos sem DA proximal</b> .....	página 44
<b>Lesão de um vaso com DA proximal</b> .....	página 44
<b>Lesão de um vaso sem DA proximal</b> .....	página 44
<b>12. Prevenção secundária e cessação do tabagismo</b> .....	página 44
<b>Prevenção secundária e cessação do tabagismo – Sumário das Recomendações e Evidências</b> .....	página 45
<b>Recomendações classe I</b> .....	página 45
<b>12.a. Abordagem lipídica</b> .....	página 45
<b>Abordagem lipídica – Resumo das Recomendações e Evidências</b> .....	página 46
<b>Recomendações classe I</b> .....	página 46
<b>Recomendação classe IIa</b> .....	página 46
<b>Referências</b> .....	página 46



# Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Angina Instável e Infarto Agudo do Miocárdio sem Supradesnível do Segmento ST (II Edição, 2007) – Atualização 2013/2014

---

## REALIZAÇÃO

Sociedade Brasileira de Cardiologia

---

## CONSELHO DE NORMATIZAÇÕES E DIRETRIZES

Alvaro Avezum Junior; Anis Rassi; Carisi Anne Polanczyk; Gilson Soares Feitosa

---

## COORDENADOR DE NORMATIZAÇÕES E DIRETRIZES

Luiz Carlos Bodanese

---

## EDITOR

José Carlos Nicolau

---

## EDITORES ASSOCIADOS

Ari Timerman; Leopoldo Soares Piegas; José Antonio Marin-Neto

---

## DEPARTAMENTO DE CARDIOLOGIA CLÍNICA DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA (SBC)

**GECETI:** Grupo de Estudos em Coronariopatias, Emergências e Terapia Intensiva do  
Departamento de Cardiologia Clínica da SBC

---

## COMITÊ DE REDAÇÃO

José Carlos Nicolau, Ari Timerman, José Antonio Marin-Neto, Leopoldo Soares Piegas, Carlos José Dornas G. Barbosa, Andre Franci

### Esta diretriz deverá ser citada como:

Nicolau JC, Timerman A, Marin-Neto JA, Piegas LS, Barbosa CJDG, Franci A, Sociedade Brasileira de Cardiologia. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Angina Instável e Infarto Agudo do Miocárdio sem Supradesnível do Segmento ST. Arq Bras Cardiol 2014; 102(3Supl.1):1-61

**Nota:** estas Diretrizes se prestam a informar e não a substituir o julgamento clínico do médico que, em última análise, deve determinar o tratamento apropriado para seus pacientes.

### Correspondência:

Sociedade Brasileira de Cardiologia  
Av. Marechal Câmara, 360/330 – Centro – Rio de Janeiro – CEP: 20020-907  
e-mail: scb@cardiol.br





## GRUPOS DE TRABALHO

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

**Coordenador:** Ari Timerman. **Participantes:** Antonio Carlos de Camargo Carvalho; Brivaldo Markman Filho; Carisi Anne Polanczyk; Carlos Rochitte; Fernando Ganem; Leonardo Sara; João Fernando M. Ferreira; Luciano Moreira Baracioli; Marianna Andrade; Mucio Oliveira Jr. ; Roberto Luiz Marino; Ricardo Vivacqua Cardoso Costa; Sandra Regina Sprovieri; Sérgio Timerman.

### GRUPO II – Condutas no paciente com angina instável de risco intermediário e alto

**Coordenadores:** Leopoldo Soares Piegas e José Antonio Marin-Neto. **Participantes:** Álvaro Avezum; Carlos Vicente Serrano Jr. ; Dalton Bertolin Precoma; Délcio Gonçalves da Silva Junior; Denílson Campos de Albuquerque; Edson Stefanini; Elias Knobel; Fábio B. Jatene; Fausto Feres; Fernando Antonio de Portugal Morcerf; Frederico Augusto de Lima Filho; Gilson Soares Feitosa Filho; José Cláudio Meneghetti; José Francisco Kerr Saraiva; Lilia Nigro Maia; Luis Lisboa ; Luiz Alberto Oliveira Dallan; Luiz Carlos Bodanese; Oscar Pereira Dutra; Otávio Rizzi Coelho; Paulo Ernesto Leães; Pedro Ferreira de Albuquerque; Pedro Lemos; Renato Kalil; Roberto Esporcate; Roberto Vieira Botelho; Romeu Sérgio Meneghelo; Wilson Mathias Jr. Definições das recomendações e evidências.

## Recomendações

**Classe I:** Condições para as quais há evidências conclusivas, ou, na sua falta, consenso geral de que o procedimento é seguro e útil/eficaz.

**Classe II:** Condições para as quais há evidências conflitantes e/ou divergência de opinião sobre segurança e utilidade/eficácia do procedimento.

**Classe IIa:** Peso ou evidência/opinião a favor do procedimento. A maioria aprova.

**Classe IIb:** Segurança e utilidade/eficácia menos bem estabelecidas, não havendo predomínio de opiniões a favor.

**Classe III:** Condições para as quais há evidências e/ou consenso de que o procedimento não é útil/eficaz e, em alguns casos, pode ser prejudicial.

## Evidências

**Nível A:** Dados obtidos a partir de múltiplos estudos randomizados de bom porte, concordantes e/ou de metanálise consistente de estudos clínicos randomizados.

**Nível B:** Dados obtidos a partir de metanálise menos consistente, de um único estudo randomizado ou de estudos não randomizados (observacionais).

**Nível C:** Dados obtidos de opiniões consensuais de especialistas.

Nota: medicamentos não comercializados no país (apesar de muitos terem sido incluídos no texto do documento) não constam nas recomendações.

## Parte I – ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO E CONDUTAS NAS PRIMEIRAS 12 HORAS APÓS A CHEGADA DO PACIENTE AO HOSPITAL

### Introdução

Nos Estados Unidos a angina instável (AI) é a causa cardiovascular mais comum de internação hospitalar, sendo também a responsável pela maioria das internações em unidades coronarianas<sup>1</sup>. Durante a evolução, uma parte destes pacientes desenvolve elevações nos marcadores bioquímicos de dano miocárdico, configurando o quadro de infarto agudo do miocárdio (IAM) sem supradesnível do segmento ST. Estas duas entidades (AI e IAM), quando em conjunto, compõem as síndromes isquêmicas miocárdicas instáveis sem supradesnível do segmento ST (SIMISSST), objeto desta Diretriz. O paciente com AI tem prognóstico variável quanto a eventos desfavoráveis como IAM, óbito, recorrência de angina e necessidade de revascularização miocárdica<sup>2</sup>. Em virtude da ampla variação das manifestações clínicas das SIMISSSTs, sua estratificação de risco ajuda a determinar estratégias para tratamento ambulatorial ou hospitalar<sup>3</sup>, propiciando uma adequação de custos em função de maior eficácia terapêutica<sup>4,5</sup>.

### 1. História clínica e exame físico

#### História da doença atual/escores de risco para eventos isquêmicos

A história clínica do paciente com SIMISSST desempenha importante papel na estratificação de risco. A classificação da AI mais utilizada é a proposta por Braunwald<sup>6,7</sup>. Seu valor prognóstico e terapêutico tem sido validado em numerosos estudos clínicos prospectivos, alcançando por isso alto grau de aceitação<sup>8,9</sup>. Ela leva em conta a gravidade dos sintomas anginosos, as circunstâncias clínicas de sua ocorrência e a intensidade do tratamento utilizado (Tabela 1). Esse mesmo autor propõe também uma classificação com base em critérios clínicos nos quais os pacientes são divididos em subgrupos de alto, intermediário e baixo risco para óbito ou IAM não fatal<sup>7</sup> (Tabela 2). A classificação de Braunwald evidencia as diferenças no prognóstico dos pacientes conforme o subgrupo em que ele se situa<sup>6</sup>. Entretanto alguns dos critérios dessa classificação não estão suficientemente apoiados em evidências clínicas disponíveis na literatura, ocorrendo também dificuldades do ponto de vista prático para a inclusão de certos pacientes em determinados subgrupos. Alguns estudos não têm encontrado boa correlação entre os diferentes subgrupos e a estimativa de risco para eventos cardíacos maiores<sup>10</sup>. van Miltenburg e cols.<sup>9</sup> observaram 417 pacientes com AI e os seguiram por seis meses. Óbito e IAM ocorreram mais frequentemente nos subgrupos de angina recente e com dor em repouso e nos pacientes com angina pós-infarto (classe C). Nesse estudo, os pacientes na classe C tiveram sobrevida significativamente menor (80%) em comparação com as classes A (97%) e B (89%). A sobrevida livre de infarto ou necessidade de intervenção foi maior na

classe II (72%), intermediária na classe I (53%) e menor na classe III (35%). A presença de alterações eletrocardiográficas, a necessidade de terapêutica antianginosa máxima e a presença de isquemia recorrente ou refratária, são também fatores de risco independentes para mau prognóstico. No estudo ECLA III<sup>11</sup>, a angina refratária foi o fator prognóstico independente mais importante para infarto e óbito. Os pacientes que tiveram alívio da angina após a admissão constituíram um subgrupo de risco muito baixo. Neste subgrupo, as incidências de IAM e óbito foram, respectivamente, de 1,8% e 1,5%; por outro lado, nos pacientes que evoluíram com angina refratária após tratamento clínico adequado, as incidências de IAM e óbito foram, respectivamente, de 15% e 14%. No Global Use of Strategies To Open Occluded Arteries in Acute Coronary Syndromes IIB (GUSTO IIB)<sup>12</sup>, dos 3.513 pacientes com IAM não Q analisados, 36% evoluíram com isquemia recorrente, sendo que 79% responderam a tratamento clínico. Aqueles com isquemia refratária apresentaram, em 30 dias de seguimento, incidências de reinfarto e óbito de 29% e 16%, respectivamente. No subgrupo com isquemia recorrente responsiva ao tratamento clínico, estas incidências foram de 12% e 6%, e no subgrupo que não apresentou isquemia, de 3% e 4,3%, respectivamente. Neste mesmo estudo incluíram-se 4.488 pacientes com AI. Destes, 34% tiveram isquemia recorrente, dos quais 82% responderam ao tratamento clínico. As incidências de IAM em até 30 dias nos subgrupos com isquemia recorrente refratária, com isquemia responsiva a tratamento clínico e sem isquemia recorrente foram de 22%, 7,2% e 2,3%, respectivamente; os casos de óbito foram de 8,2%, 2,9% e 1,6%, respectivamente. Os marcadores bioquímicos mais sensíveis de lesão miocárdica, como as troponinas, trouxeram subsídios importantes para o diagnóstico e o prognóstico das SIMISSSTs, levando a uma adaptação, adotada pelas diretrizes norte-americanas, da classificação original de Braunwald. Como se nota na Tabela 3, a alteração fundamental ocorreu no grupo IIIB, que foi subdividido em IIIB-troponina negativa e IIIB-troponina positiva. Obviamente, o subgrupo IIIB-troponina positiva apresenta pior prognóstico em relação àquele com troponina negativa<sup>13,14</sup>. Na AI, os fatores de risco para eventos adversos incluem idade, dor contínua em repouso, trombos intracoronarianos<sup>15</sup>, diabetes melito<sup>4</sup> e lesão coronariana complexa ou de múltiplos vasos.

#### Escores de risco para eventos isquêmicos

Antman e cols.<sup>16</sup>, a partir de uma análise do banco de dados do estudo Thrombolysis in Myocardial Infarction 11B (TIMI 11B), encontraram os seguintes marcadores independentes de pior prognóstico em pacientes com SIMISSST (“escore de risco do grupo TIMI”): idade  $\geq$  65 anos, elevação de marcadores bioquímicos, depressão do segmento ST  $\geq$  0,5 mm, uso de ácido acetilsalicílico (AAS) nos últimos sete dias, presença de três ou mais fatores de risco tradicionais para doença arterial coronariana (DAC) (hipertensão, hipercolesterolemia, diabetes melito, tabagismo, história familiar), DAC conhecida, angina grave recente (< 24 horas). Conferindo um ponto para cada um desses itens, o paciente é catalogado como: de baixo risco (escore de 0 a 2), risco intermediário (escore de 3 ou 4) ou alto risco (escore de 5 a 7). Esse escore de risco foi validado em outros estudos de SIMISSST, observando-se em



todos eles aumento na incidência de eventos (óbito, reinfarto e isquemia recorrente necessitando de revascularização) em proporção direta ao aumento no escore de risco (Figura 1).

O escore de risco Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) permite uma estratificação mais acurada, tanto na admissão quanto na alta hospitalar, graças ao seu bom poder discriminatório (Figura 2). Entretanto apresenta maior complexidade na sua implementação, com a necessidade da utilização de computador ou aparelho digital de uso pessoal para o cálculo do risco. Neste escore, nove variáveis prognósticas de mortalidade hospitalar foram identificadas, sendo o escore total de um determinado paciente obtido pela soma dos pontos de cada uma delas:

1. idade em anos – variando de 0 ponto (< 30) a 100 pontos (> 90);
2. frequência cardíaca (FC/bpm) – variando de 0 ponto (< 50) a 46 pontos (> 200);
3. pressão arterial sistólica (PAS/mmHg) – variando de 0 ponto (> 200) a 58 pontos (< 80);
4. níveis de creatinina (mg/dl) – variando de 1 ponto (< 0,40) a 28 pontos (> 4);
5. insuficiência cardíaca (classe Killip) – variando de 0 ponto (classe I) a 59 pontos (classe IV);
6. parada cardíaca na admissão – variando de 0 ponto (não) a 39 pontos (sim);
7. desvio do segmento ST – variando de 0 ponto (não) a 28 pontos (sim);
8. elevação dos níveis de marcadores de necrose cardíaca – variando de 0 ponto (não) a 14 pontos (sim).

Quando a soma dos pontos é menor que 108, o paciente é considerado de baixo risco para óbito hospitalar, cuja incidência fica abaixo de 1%, quando se situa entre 109 e 140 (risco intermediário), a mortalidade fica entre 1% e 3%; quando a soma é maior que 140 (alto risco), a mortalidade é superior a 3%<sup>17,18</sup>.

### Escore de risco para sangramento

O sangramento é associado a prognóstico adverso nas SIMISSTs e, sempre que possível, todos os esforços deveriam ser realizados para reduzi-lo. Algumas variáveis podem nos auxiliar a classificar os pacientes em diferentes níveis de risco para sangramento maior durante a hospitalização. Escores de risco de sangramento foram desenvolvidos com base em coortes de registros e de estudos clínicos no cenário de SIMI e intervenção coronariana percutânea. O escore Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the American College of Cardiology/American Heart Association Guidelines (CRUSADE) ([www.crusadebleedingscocre.org/](http://www.crusadebleedingscocre.org/)) foi desenvolvido a partir de uma coorte de 71.277 pacientes do registro de mesmo nome, posteriormente validado em coorte de 17.857 pacientes do mesmo registro<sup>19</sup> (Tabela 4a). A taxa de sangramento maior aumentou gradualmente com a elevação do escore de risco de sangramento. Esse escore tem uma acurácia relativamente alta para estimar o risco de sangramento por incorporar variáveis de admissão e de tratamento. Nesse escore, a idade não está listada entre os fatores prognósticos, mas está contida no cálculo do *clearance* de creatinina (ClCr).

Outro escore foi derivado dos estudos Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategY (ACUITY) e Harmonizing Outcomes with Revascularization and Stents (HORIZONS). Seis variáveis independentes (sexo feminino, idade avançada, creatinina séria elevada, contagem de glóbulos brancos, anemia, SIMI com ou sem elevação de ST) e uma variável relacionada com o tratamento (uso de heparina e inibidor de glicoproteína [IGP] IIb-IIIa no lugar de bivalirudina isolada) foram identificadas. Esse escore identificou pacientes em risco aumentado de sangramento não associado a cirurgia de revascularização do miocárdio (CRM) e mortalidade após um ano<sup>20</sup> (Tabela 4b).

Ambos os escores foram desenvolvidos de coortes nas quais o acesso femoral foi predominante ou exclusivamente utilizado. Seu valor prognóstico pode ser menor no cenário de acesso radial<sup>21</sup>.

Nenhum escore pode substituir a avaliação clínica, na verdade, eles representam uma ferramenta clínica objetiva para avaliar o risco de sangramento em pacientes de uma determinada população<sup>21,22</sup>.

### Angina instável no idoso

A Organização das Nações Unidas (ONU) estabelece que um indivíduo seja considerado idoso quando tiver 60 anos ou mais nos países em desenvolvimento e 65 anos ou mais nos países desenvolvidos<sup>20</sup>. As doenças cardiovasculares apresentam expressiva morbimortalidade na população idosa. Nos Estados Unidos, os idosos constituem 13% da população, entretanto são responsáveis por 65% das hospitalizações por doença cardíaca. Cerca de 85% das mortes por IAM ocorrem na população idosa<sup>23,24</sup>. Até os 65 anos a DAC é muito mais prevalente nos homens, mas a partir dos 80 anos sua prevalência é equivalente em ambos os sexos. Os idosos com SIMI geralmente apresentam perfil de risco diferente dos não idosos: têm maior prevalência de hipertensão arterial, diabetes melito, infarto do miocárdio prévio, angina, doença vascular periférica, acidente vascular encefálico (AVE), doença multiarterial e insuficiência cardíaca. Por outro lado, apresentam níveis menos elevados de colesterol e menor prevalência de tabagismo. Geralmente o idoso se apresenta para o atendimento médico mais tardiamente após o início dos sintomas. No caso das SIMIs, em vez de dor, frequentemente apresentam os chamados “equivalentes isquêmicos”, como dispneia, mal-estar, confusão mental, síncope ou edema pulmonar. Ainda em relação aos não idosos, têm menor elevação das enzimas cardíacas e maior ocorrência de IAM não Q<sup>25</sup>. Nas SIMIs, os idosos têm maior incidência de complicações, o que resulta na necessidade de tratamento mais intensivo. Entretanto, especialmente naqueles acima de 75 anos, frequentemente a terapêutica mais adequada, com betabloqueador, AAS, anticoagulante e hipolipemiante, não é utilizada. Ainda são menos utilizadas, nos idosos, a terapêutica trombolítica e a revascularização por angioplastia ou por cirurgia<sup>26,27</sup>. No registro do estudo TIMI III<sup>28</sup>, com 3.318 pacientes portadores de AI e IAM não Q, 828 pacientes tinham mais de 75 anos. Estes indivíduos receberam terapêutica anti-isquêmica e foram submetidos à cinecoronariografia em menor percentual em relação

aos mais jovens. Embora apresentassem DAC mais grave e extensa, foram menos frequentemente submetidos a procedimentos de revascularização miocárdica e tiveram mais eventos adversos em até seis semanas de evolução.

### História progressa

#### **Pacientes submetidos a procedimentos de revascularização miocárdica-intervenção coronária percutânea e/ou cirurgia de revascularização miocárdica**

A recorrência de angina após CRM ou intervenção coronária percutânea (ICP) pode significar o desenvolvimento de complicações agudas, novas lesões, trombose tardia do *stent* ou reestenose. Dor torácica até 48 horas após intervenção percutânea é indicativa de obstrução aguda, espasmo coronariano transitório, trombo não oclusivo, oclusão de ramo ou embolização distal. A dor torácica recorrente até seis meses depois do procedimento está mais provavelmente relacionada com reestenose; por outro lado, o aparecimento de angina após este período geralmente se associa a nova lesão coronariana. No caso da CRM, o aparecimento precoce de dor geralmente se associa à obstrução trombótica do enxerto; do primeiro mês até o primeiro ano pós-CRM, o mecanismo geralmente é o de hiperplasia fibrosa da íntima. Após este período, é indicativo de nova lesão aterosclerótica e/ou degeneração não trombótica do enxerto. Portanto, aos pacientes com sintomas sugestivos de AI que já tenham sido submetidos à revascularização miocárdica, especialmente nos que se apresentam com dor em repouso, está indicada a conduta intervencionista. O registro TIMI III comparou a incidência de óbito ou infarto não fatal entre pacientes que apresentaram AI e infarto não Q com ou sem CRM prévia. Os pacientes com CRM prévia tiveram taxas mais elevadas de complicações, tanto na análise de até 10 dias pós-admissão (4,5% no grupo com CRM prévia vs. 2,8% no grupo sem CRM), quanto na análise após 42 dias (7,7% vs. 5,1%, respectivamente)<sup>29</sup>.

#### **Fatores de risco para doença arterial coronariana**

Embora a presença de fatores de risco como hipertensão arterial sistêmica, diabetes melito, dislipidemia, história familiar e tabagismo estejam associados a maior probabilidade de DAC, não há uma correlação bem definida de sua importância na evolução clínica de pacientes admitidos com SIMI. Em alguns estudos há, inclusive, observações paradoxais indicativas de melhor evolução entre os tabagistas<sup>30,31</sup>. Por outro lado, Antman e cols.<sup>16</sup> demonstraram que a presença de três ou mais destes fatores em conjunto constitui marcador independente de pior prognóstico.

#### **Exame físico**

Habitualmente o exame físico no contexto das SIMIs é pouco expressivo. De fato, pode-se dizer que o exame físico normal é a regra para as situações de AI e IAM sem supradesnível de ST. A avaliação inicial do paciente consiste em um exame físico geral com medida da pressão arterial (PA) e da FC. Habitualmente o paciente com dor por insuficiência coronariana apresenta-se tenso, desassossegado, com fácies de dor, muitas vezes com sudorese e taquipneico. Pacientes queixando-se de dor precordial e descontraídos,

conversando sem preocupação e sem sinais de desconforto, não possuem o substrato mais adequado para se valorizar uma hipótese de SIMI. Como regra, a avaliação isolada do exame físico normal ou com discretas alterações é insuficiente para a estratificação de risco, porque mesmo pacientes com lesões multiarteriais ou de tronco de coronária esquerda podem apresentar exame físico normal<sup>6,32-34</sup>. No entanto, quando presentes, as alterações no exame físico podem ter implicações importantes na categorização do paciente como de alto risco. Entre estes marcadores de mau prognóstico destacam-se:

1. A presença de sopro mitral, holossistólico ou não, transitório ou não, com ou sem irradiação, com primeira bulha normo ou hipofonética. A constatação de sopro durante os episódios dolorosos ou a intensificação de sopro preexistente reforça sobremaneira o diagnóstico de isquemia ou mesmo rotura de músculo papilar. Quando existe isquemia de músculo papilar com insuficiência mitral pouco importante, via de regra se consegue o controle clínico inicial do paciente, e a própria insuficiência mitral tende a involuir. Entretanto a presença de rotura de músculo papilar com importante regurgitação mitral configura uma situação por vezes dramática, na qual a estratificação invasiva imediata se impõe. De qualquer modo, está bem demonstrado que a presença de nova insuficiência mitral, ou piora de uma preexistente, é um marcador de mau prognóstico em pacientes com SIMI<sup>35,36</sup>;

2. A presença de taquicardia (FC > 100 bpm), taquipneia, hipotensão, sudorese, pulsos finos, terceira bulha e estertores pulmonares durante os episódios dolorosos indica grande comprometimento miocárdico, levando à falência cardíaca, e também seleciona uma população de alto risco. O exame físico é útil não apenas na estratificação do risco, mas também no próprio diagnóstico das SIMIs, quando existem dúvidas. Assim, sopro carotídeo uni ou bilateral, diminuição de pulsos periféricos, xantelasma ou xantomias e aneurisma de aorta abdominal reforçam o diagnóstico de doença aterosclerótica coronariana. Por outro lado, a presença de atrito pericárdico sugere pericardite aguda, atrito pleural sugere embolia com infarto pulmonar, diminuição de murmúrio vesicular sugere pneumotórax, assimetria de pulsos e/ou insuficiência aórtica sugerem dissecação de aorta, *clicks* ou sopros mesotelessistólicos mitral sugerem prolapso de válvula mitral, sopro sistólico ejetivo paraesternal sugere miocardiopatia hipertrófica e onda A gigante e segunda bulha hiperfonética sugerem hipertensão arterial pulmonar.

### **História clínica e exame físico – Sumário das recomendações e evidências**

#### **Recomendação classe I**

#### **Nível de evidência: B**

- Todos os pacientes devem ser avaliados e classificados em probabilidade alta, intermediária ou baixa de apresentarem SIMISSST (Tabela 5).

- Todos os pacientes com SIMISSST devem ser estratificados e classificados em risco alto, intermediário ou baixo de desenvolverem eventos cardíacos maiores (Tabela 3). É recomendável a classificação por mais de um método, e o pior cenário deve ser levado em conta nas decisões quanto a condutas.
- Todos os pacientes com SIMISSST devem ser estratificados e classificados em risco alto, intermediário ou baixo de desenvolverem sangramento.

## 2. Utilização prévia de medicamentos

A terapia prévia parece influenciar a evolução e a resposta terapêutica dos pacientes admitidos por SIMI. Aqueles admitidos com uso prévio de AAS apresentam mais frequentemente o diagnóstico final de angina instável do que os com diagnóstico de IAM e evoluem mais comumente com menor área de infarto e sem desenvolvimento de onda Q<sup>37-39</sup>. Na fase de registro do estudo TIMI III observou-se que, apesar da alta prevalência de DAC prévia em pacientes admitidos por angina instável ou IAM sem supradesnível de ST, apenas 45% deles usavam AAS e 27% utilizavam betabloqueadores, enquanto nitratos e antagonistas dos canais de cálcio eram empregados por cerca de 45% dos pacientes. Em análise multivariada, o uso prévio de nitratos correlacionou-se com um risco 1,6 vez maior de óbito ou infarto no primeiro ano subsequente (intervalo de confiança [IC] 95% = 1,16-2,20;  $p = 0,004$ )<sup>40</sup>. Entretanto, no estudo TIMI IIIB, apesar de as mulheres terem recebido com maior frequência nitratos, betabloqueadores e bloqueadores de canais de cálcio e menos aspirina, sua evolução foi semelhante à dos homens e correlacionou-se apenas com outros marcadores de gravidade da doença<sup>41</sup>. Em análise multivariada do estudo Platelet Glycoprotein IIb/IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy (PURSUIT), os subgrupos em uso prévio de betabloqueadores, antagonistas dos canais de cálcio ou nitratos apresentaram um risco relativo de óbito ou óbito + infarto do miocárdio não fatal de 15% a 40% maior quando em comparação com pacientes que não utilizavam estes medicamentos. Pacientes com ICP prévia apresentaram melhor sobrevida, mas o oposto ocorreu com aqueles submetidos à CRM<sup>42</sup>. Este mesmo tipo de interação foi observado no estudo Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management in Patients Limited by Unstable Signs and Symptoms (PRISM-PLUS). A CRM prévia aumentou em 46% e a angioplastia reduziu em 32% a incidência de trombo residual após a infusão de tirofiban, sendo que o efeito benéfico do tirofiban foi significativamente maior entre os pacientes em terapia prévia com betabloqueadores. Constatou-se ainda uma tendência à melhor evolução entre os usuários de AAS<sup>43,44</sup>. Por outro lado, em análise retrospectiva dos estudos TIMI IIB e Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Non-Q wave Coronary Events (ESSENCE), observou-se que o uso prévio de AAS e betabloqueadores representou importante fator de risco para eventos isquêmicos<sup>16</sup>.

## Resumo

O uso prévio de AAS é um fator de maior gravidade em pacientes com suspeita ou diagnóstico confirmado de SIMI sem supradesnível do segmento ST.

O uso prévio de betabloqueadores, nitratos e bloqueadores dos canais de cálcio está associado a pior evolução.

Nota: obviamente esses dados não indicam que esses medicamentos não devam ser utilizados; apenas sinalizam que se a instabilização clínica ocorreu a despeito do uso prévio dos mesmos. Em geral, as condições subjacentes são de maior gravidade.

## 3. Eletrocardiograma

Dados de necropsia têm demonstrado que o eletrocardiograma (ECG) não tem sensibilidade e especificidade suficientes para permitir uma diferenciação confiável entre infarto transmural ou subendocárdico, pois pacientes com infartos transmuralis podem não desenvolver ondas Q, e ondas Q podem ser vistas em pacientes com achado de autópsia de infarto subendocárdico (não transmural)<sup>45</sup>. Entretanto a categorização de pacientes em grupos com ondas Q e sem ondas Q com base no ECG é útil, porque os IAMs com ondas Q são em geral associados a maior dano miocárdico, maior tendência para expansão e remodelamento do infarto e, conseqüentemente, maior mortalidade<sup>46</sup>. Onda Q no ECG significa atividade elétrica anormal, mas não é sinônimo de dano miocárdico irreversível. Por outro lado, a ausência de onda Q pode simplesmente refletir a falta de sensibilidade do ECG convencional de 12 derivações, especialmente na zona posterior do ventrículo esquerdo. Em casos de IAM subendocárdicos confirmados à necropsia são observadas depressões do segmento ST e/ou alterações na onda T em apenas 50% das vezes<sup>47</sup>. No IAM sem elevação do segmento ST observa-se maior incidência de obstrução subtotal do vaso coronariano culpado e de maior fluxo colateral para a zona infartada. Além disso, os pacientes são, na média, mais idosos e apresentam maior prevalência de IAM prévio<sup>45</sup>. Alterações no segmento ST e na onda T não são específicas e podem ocorrer numa série de condições que incluem: angina estável e instável, hipertrofia ventricular, pericardite aguda e crônica, miocardite, repolarização precoce, alteração eletrolítica, choque, desordem metabólica e efeito digitalítico. O ECG seriado pode ter um considerável valor na diferenciação dessas condições com o IAM não Q. Alterações transitórias favorecem angina ou distúrbios eletrolíticos, enquanto alterações persistentes favorecem IAM se outras causas, como choque, digital ou desordens metabólicas, puderem ser descartadas. Em última análise, o diagnóstico de IAM não transmural se baseia mais na combinação de achados clínicos e na elevação das enzimas séricas do que no ECG. Pacientes com IAM não Q podem apresentar depressão do segmento ST, inversão da onda T ou até mesmo um ECG de 12 derivações sem uma anormalidade bem definida.

## Angina instável

Desvios transitórios do segmento ST (depressão ou elevação) e/ou inversão das ondas T ocorrem comumente na AI, mas não sempre. Alterações dinâmicas no segmento ST (depressão ou elevação do ST) ou inversões da onda T durante episódio doloroso, que se resolvem pelo menos parcialmente quando os sintomas são aliviados, são importantes marcadores de prognóstico adverso, isto é, subsequente IAM ou morte<sup>48</sup>. Uma manifestação eletrocardiográfica sutil e infrequente de AI é a presença de onda U invertida transitória<sup>49</sup>. Pacientes com alterações de ST em derivações anteroseptais comumente apresentam estenose significativa da artéria coronária descendente anterior e constituem um grupo de alto risco<sup>50</sup>. A acurácia diagnóstica de um ECG anormal aumenta quando se dispõe de um traçado de ECG prévio para comparação. Em geral, essas alterações de ECG se revertem completa ou parcialmente, com alívio da dor. A persistência dessas alterações por mais de 12 horas pode sugerir IAM não Q. Se o paciente tem um histórico típico de angina estável ou DAC estabelecida (IAM prévio, documentação angiográfica de lesão coronariana ou teste ergométrico prévio positivo), o diagnóstico de AI pode basear-se na presença de sintomas clínicos, mesmo na ausência de alterações eletrocardiográficas. É no subgrupo de pacientes sem evidências de DAC prévia e sem alterações de ECG associadas à dor que o diagnóstico se torna mais difícil.

## Monitorização contínua do eletrocardiograma

A dor torácica isquêmica não é um marcador confiável ou sensível de isquemia aguda miocárdica transitória. Episódios de redução primária do fluxo coronariano podem se associar a alterações variáveis e mínimas do ECG que precedem os sintomas de dor ou desconforto. Antes do uso disseminado do AAS e da heparina constatou-se, por monitorização contínua do ECG, que 60% dos pacientes com AI apresentavam episódios assintomáticos de depressão do segmento ST<sup>51</sup>. Esses episódios diminuíram para níveis entre 5% e 20%, em anos mais recentes, com o uso de AAS e heparina<sup>50</sup>. A presença de isquemia ao Holter é um excelente marcador de evolução clínica desfavorável, tanto em curto quanto em longo prazo<sup>52-54</sup>.

## Angina variante de Prinzmetal

Os dados mais característicos para o diagnóstico de angina variante são a elevação do segmento ST na presença de dor e a regressão do supradesnível com o alívio do sintoma. Em alguns pacientes, episódios de depressão do ST podem seguir os de elevação do ST e são associados a alterações da onda T. A alternância do segmento ST e da onda T é o resultado do retardo isquêmico na condução do estímulo, podendo estar associada a arritmias ventriculares potencialmente letais. Por outro lado, crescimento da onda R pode estar associado à ocorrência de arritmias ventriculares<sup>50</sup>. Muitos pacientes exibem múltiplos episódios de elevação assintomática do segmento ST (isquemia silenciosa). Os desvios do segmento ST podem estar presentes em qualquer derivação. A presença concomitante de elevação do ST nas derivações anteriores e inferiores (refletindo isquemia extensa) se associa a maior

risco de morte súbita<sup>50</sup>. Distúrbios transitórios da condução do estímulo podem ocorrer durante episódios de isquemia. A atividade ectópica ventricular é mais comum durante episódios mais longos de isquemia e está frequentemente associada a alterações do segmento ST e da onda T, guardando relação com pior prognóstico. Rouan e cols.<sup>54</sup> demonstraram que pacientes com ECG inicial normal ou com alterações mínimas e não específicas apresentaram taxas de 3% de IAM e 6% de mortalidade, que salta para 12% em pacientes já com evidência inicial de IAM no ECG. Dos 1.009 pacientes com IAM, 80% apresentaram onda Q, novas alterações do segmento ST ou inversão da onda T, e 10% exibiam bloqueio de ramo esquerdo ou ritmo de marca-passo (MP), dificultando o diagnóstico eletrocardiográfico. Os restantes 10% tinham ECG normal ou com alterações mínimas não específicas. Esses dados sustentam o estudo de Brush e cols.<sup>55</sup>, no qual as complicações com risco de morte em pacientes com evidência de infarto, isquemia, hipertrofia de ventrículo esquerdo (VE), bloqueio de ramo esquerdo (BRE) ou ritmo de MP foram 23 vezes maiores em relação a pacientes com ECG normal ou com alterações inespecíficas. Novos e aperfeiçoados métodos de aquisição e de interpretação computadorizada do ECG têm melhorado a utilidade desse método em acessar o sinal elétrico cardíaco<sup>56</sup>.

## Eletrocardiograma de 12 derivações seriado

Cerca de 50% dos pacientes com IAM avaliados em pronto atendimento apresentam ECG de 12 derivações normal ou não diagnóstico. Durante a fase inicial de hospitalização aproximadamente 20% desses pacientes desenvolvem alterações consistentes com lesão transmural. Assim, o ideal nesta fase é realizar ECGs seriados. Por meio de monitorização seriada do ST, Krucoff e cols.<sup>56</sup>, ao analisarem critérios de reperfusão ao ECG (comprovada angiograficamente), demonstraram sensibilidade de 89% e especificidade de 82%. Outra forma de medir a onda elétrica cardíaca consiste em utilizar 22 eletrodos de superfície e um programa de computação, no sentido de evidenciar a variação do sinal em cada derivação por amostra de alta frequência. Com esta metodologia, Justis e Hession<sup>57</sup> notaram que pacientes com isquemia por oclusão coronariana parcial parecem ter variabilidade de onda elétrica emanando do miocárdio afetado. A sensibilidade para IAM foi de 83% em comparação com o ECG convencional, enquanto a especificidade foi reduzida para 76%, em comparação com 99% do ECG convencional.

## Prognóstico

No estudo GUSTO II, o ECG de apresentação dos pacientes com SIMI teve importância prognóstica em relação à mortalidade precoce<sup>12</sup>.

Bloqueio de ramo esquerdo, hipertrofia ventricular esquerda ou ritmo de MP 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%. No Estudo complementar com ECG do registro TIMI III<sup>45</sup>, em 1.416 pacientes com AI ou IAM não Q, as seguintes formas de apresentação do ECG foram observadas: desvio do segmento ST  $\geq 1$  mm em 14,3%, BRE em 19%, inversão isolada da onda T em 21,9% e ausência dessas alterações em 54,9%.

As seguintes conclusões foram relatadas: pacientes com AI e desvio de ST  $\geq 1$  mm tinham pior prognóstico; pacientes com desvio de ST  $\geq 1$  mm eram mais velhos; pacientes com inversão isolada da onda T tinham características semelhantes àqueles sem alterações no ECG; doença multiarterial foi encontrada em 66% dos pacientes com alteração de ST, em comparação com 40% naqueles sem alteração de ECG ( $p < 0,001$ ). Ausência de estenose coronariana significativa variou de 10%, em pacientes com alterações de ST, a 29% naqueles sem alterações do ECG e 34% em pacientes com BRE; a incidência de IAM não Q variou de 19%, em pacientes sem alterações no ECG inicial, a 39% naqueles com alterações do segmento ST  $\geq 1$  mm ( $p < 0,001$ ). Nos pacientes com BRE foi de 32%, e naqueles com inversão da onda T isolada, de 31%, sendo a média geral de 24,8%. A mortalidade hospitalar foi de 1% e de 2% a 5% em 42 dias, sendo que em um ano a mortalidade se elevou para 9,8% nos pacientes com alterações de ST  $\geq 1$  mm, em comparação com uma mortalidade de 5,5% nos pacientes com alterações na onda T ou sem alterações no ECG ( $p < 0,001$ ) (Tabelas 6 e 7).

#### Graus de alteração do segmento ST e evolução

Um total de 187 pacientes (13% do grupo total) tinha alterações do segmento ST  $\geq 0,5$  mm<sup>45</sup>. O resultado clínico na evolução foi similar ou até mesmo pior para os pacientes com ST desviado em 0,5 mm em relação àqueles com desvio  $\geq 1$  mm (Tabela 8).

#### Análise multivariada

Foram identificadas sete variáveis como fatores prognósticos independentes de morte ou de IAM em um ano. As duas variáveis relacionadas ao ECG foram o BRE e o desvio do ST  $\geq 0,5$  mm (Tabela 5)<sup>45</sup>. Em outro modelo, o desvio de ST  $\geq 1$  mm foi um fator prognóstico independente, mas tinha um poder discriminatório menor em relação ao desvio de 0,5 mm. Usando o critério de BRE ou alteração do ST  $\geq 0,5$  mm, a taxa de morte ou de IAM em um ano foi de 15,8%. O Código de Minnesota não foi utilizado nesse estudo, pois foi considerado complexo e sem aplicação clínica. Por outro lado, pacientes com IAM com depressão do segmento ST representavam 11% dos casos do estudo de Mahon e cols.<sup>58</sup>, no qual foi utilizado o Código de Minnesota. Os pacientes com depressão do segmento ST eram mais idosos, em relação ao restante do grupo e apresentavam maior prevalência de IAM prévio (40% vs. 25%) e doença multiarterial (71% vs. 47%). O grupo com depressão de ST apresentou maior mortalidade hospitalar (31% vs. 17%,  $p < 0,01$ ) e após 36 meses (56% vs. 32%,  $p < 0,001$ ). Cohen e cols.<sup>59,60</sup> verificaram, em pacientes com IAM Q e AI, que a depressão do segmento ST tinha valor prognóstico para óbito ou IAM. Farkouh e cols.<sup>61</sup>, comparando 424 pacientes admitidos em unidade da dor torácica com pacientes internados em hospital, não encontraram diferenças significativas nos achados de ECG entre os dois grupos (Tabela 9).

#### Arritmias

Paciente com taquicardia (FC  $> 100$  bpm) e com bradicardia (FC  $< 50$  bpm) têm pior prognóstico. Extrapolando os dados do estudo GUSTO I, em pacientes com IAM com onda

Q<sup>62</sup>, a fibrilação atrial (FA), embora não seja comum no IAM, é um marcador de pior prognóstico. A taquicardia e a fibrilação ventricular (FV) ocorrem em até 20% de pacientes com IAM e ambos são associados a pior prognóstico. No estudo GUSTO I 10,2% tinham taquicardia ventricular sustentada, FV ou ambos. Idade avançada, hipertensão arterial, IAM prévio, IAM de parede anterior e fração de ejeção (FE) diminuída estiveram associados a risco maior de taquicardia ventricular sustentada e FV. Essas arritmias ventriculares se associaram a maior mortalidade hospitalar nos acompanhamentos de 30 dias e de um ano<sup>63</sup>.

#### Eletrcardiograma – Sumário das Recomendações e Evidências

##### Recomendação classe I

- 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 (nível de evidência: C).

Obs.: na presença de ECG prévio, o mesmo deve ser utilizado para comparação. Qualquer alteração nova ou presumidamente nova do segmento ST ou onda T está associada a maior chance de doença coronariana. Presença de infradesnível de ST  $> 0,5$ mm está associada a alto risco de eventos cardíacos em pacientes com SIMI. Indivíduos com inversão da onda T  $> 2$ mm ou ondas Q patológicas apresentam risco intermediário de eventos (nível de evidência 2). Alterações dinâmicas do segmento ST (depressão ou elevação do ST  $\geq 1$  mm, e/ou inversões da onda T que se resolvem pelo menos parcialmente quando os sintomas são aliviados são marcadores de prognóstico adverso (nível de evidência A).

Arritmias: taquicardia (FC  $> 100$  bpm), bradicardia (FC  $< 50$ bpm) ou bloqueio completo de ramo novo ou presumidamente novo são marcadores de pior prognóstico. Presença de ondas Q patológicas novas ou antigas no ECG implicam risco intermediário (nível de evidência B).

Monitorização contínua do ECG: sempre que possível, recomenda-se a monitorização contínua do ECG durante o período de observação do paciente com suspeita de coronariopatia aguda no setor de emergência.

## 4. Definição e classificação de IAM: marcadores bioquímicos de necrose miocárdica

### 4.a. Definição e classificação

O termo IAM<sup>64</sup> deve ser utilizado quando há evidência de necrose miocárdica em um contexto clínico de isquemia com elevação de marcadores de necrose miocárdica (preferencialmente troponina) acima do percentil 99 do limite máximo de referência e, pelo menos, um dos seguintes parâmetros: 1) sintomas sugestivos de isquemia

miocárdica; 2) desenvolvimento de novas ondas Q no ECG; 3) novas ou presumivelmente novas alterações significativas no segmento ST, na onda T, ou BRE novo; 4) evidência, em exame de imagem, de perda de miocárdio viável ou de nova alteração segmentar de contratilidade ventricular; 5) identificação de trombo intracoronariano por angiografia ou necropsia O diagnóstico diferencial entre IAM com ou sem supradesnível do segmento ST depende exclusivamente do aparecimento ou não deste tipo de alteração ao ECG; o diagnóstico diferencial do IAM sem supradesnível de ST e angina instável depende da presença (IAM sem supra) ou não (AI) de marcadores de necrose miocárdica elevados. Por outro lado, o IAM pode ser classificado de acordo com a Tabela 9, que contempla as situações contemporâneas relacionadas com o desenvolvimento da síndrome.

Deve-se considerar IAM relacionado com ICP quando houver aumento de pelo menos cinco vezes acima do percentil 99 da troponina; no caso de IAM associado a CRM, este valor deve ultrapassar 10 vezes.

Finalmente, é importante recordar que, frequentemente, o paciente com SIMI se apresenta ao hospital sem dor, mas com a presença de outros sinais e sintomas (“equivalentes isquêmicos”), sendo os mais comuns dispneia/cansaço súbito e intenso, tontura, estado confusional, desconforto gastrointestinal, síncope e sinais ou sintomas de AVE. O aparecimento desses equivalentes isquêmicos é mais comum em idosos, diabéticos, mulheres e portadores de insuficiência cardíaca.

#### 4.b. Marcadores bioquímicos de necrose miocárdica

Marcadores bioquímicos são úteis para auxiliar tanto no diagnóstico quanto no prognóstico de pacientes com SIMI. Tradicionalmente, eram mensuradas as enzimas creatinoquinase (CK) total e desidrogenase láctica (LDH). Entretanto, atualmente, outros marcadores bioquímicos, constituintes proteicos da célula muscular e sem função enzimática, também têm sido utilizados para este propósito. O conjunto destas macromoléculas liberadas para a corrente sanguínea tem sido denominado de marcadores bioquímicos de lesão miocárdica. Quando as células miocárdicas são irreversivelmente danificadas, suas membranas celulares perdem a integridade, as enzimas se difundem no interstício e vão para os linfáticos e capilares. Ainda um tema controverso se a liberação de proteínas é sempre um indicador de lesão irreversível. Existem evidências, em modelos animais, de que a atividade elevada de CK no plasma não ocorre com dano reversível miocárdico, como o induzido por isquemia, mas somente quando a lesão miocárdica é irreversível, como no infarto. Por outro lado, estudos recentes, também experimentais, sugerem que dano miocárdico reversível libera pequenas quantidades de proteínas citoplasmáticas solúveis (incluindo as troponinas solúveis). Após a lesão miocárdica, a cinética dos marcadores depende de diversos fatores: do compartimento intracelular das proteínas, do tamanho das moléculas, dos fluxos regionais linfático e sanguíneo e da taxa de depuração do marcador. São estes fatores, em conjunto com as características de cada marcador, que diferenciam o desempenho diagnóstico de cada um para IAM<sup>65</sup>. Em pacientes que se apresentam com quadro sugestivo de SIMI, nos quais o diagnóstico de infarto do miocárdio não está estabelecido, os marcadores bioquímicos

são úteis para confirmar o diagnóstico de infarto. Além disso, os mesmos fornecem importantes informações prognósticas, visto que existe uma direta associação entre a elevação dos marcadores séricos e o risco de eventos cardíacos a curto e médio prazos<sup>66</sup>. Os resultados dos marcadores de necrose devem estar disponíveis em 60 minutos a partir da coleta. Caso o laboratório central não consiga esta meta, as tecnologias *point of care* devem ser consideradas<sup>67</sup>.

#### Creatinoquinase, suas isoenzimas e isoformas

A creatinoquinase MB (CK-MB) é o marcador tradicionalmente utilizado, embora tenha diversas limitações conhecidas. Idealmente, a CK-MB deve ser mensurada por meio de imunoensaio para dosagem da sua concentração no plasma (CK-MB massa) em vez da sua atividade. Esta mudança no padrão de aferição se deve, em parte, a estudos que demonstraram maiores sensibilidade e especificidade para IAM com o uso de CK-MB massa<sup>68</sup>. Metanálises de diagnósticos retrospectivos de infarto do miocárdio demonstram sensibilidade de 97% e especificidade de 90%<sup>69</sup>. A CK-MB massa apresenta como principal limitação elevar-se após dano em outros tecidos não cardíacos (falsos positivos), especialmente após lesão em músculos liso e esquelético. As subformas da CK-MB têm surgido como marcadores precoces (menos de 6 horas) de lesão miocárdica. Alguns estudos demonstraram que uma relação de CK-MB2/MB1 é mais sensível para o diagnóstico de infarto do miocárdio na admissão e 6 horas após, quando em comparação com CK total, CK-MB atividade, CK-MB massa e mioglobina<sup>70,71</sup>. Sua menor especificidade e a dificuldade técnica para reprodução dos resultados são limitações das subformas de CK-MB, justificando sua pequena penetração no mercado. Mesmo com a utilização da dosagem de CK-MB massa, podem acontecer resultados falsos positivos, nos quais a CK-MB é positiva e a troponina é negativa em cerca de 4% dos pacientes<sup>72</sup>. Isto pode ser explicado por trauma, rabdomiólise, convulsões ou miopatias, em que a CK-BB se eleva, mas na maioria dos casos acontece esta detecção sem causa aparente e a presença de outras moléculas que mitigam a CK-MB, como as moléculas irregulares ou macro CKs<sup>73,74</sup>.

Nos casos em que a CK-MB está elevada e a troponina está normal, ambas dentro de sua janela cinética, deve-se basear a decisão clínica no resultado da troponina.

#### Troponinas

As troponinas são proteínas do complexo de regulação miofibrilar que não estão presentes no músculo liso. Existem três subunidades: troponina T, troponina I e troponina C. A troponina C é coexpressa nas fibras musculares esqueléticas de contração lenta e não é considerada um marcador específico cardíaco. Na última década foram desenvolvidas técnicas de imunoensaios com anticorpos monoclonais específicos para troponinas T cardíaca (TnTc) e troponina I cardíaca (TnIc). Os novos ensaios para troponinas cardíacas (TnIc e TnTc) têm sido comparados com CK-MB massa em diversos estudos. Acredita-se que estes ensaios têm duas principais vantagens em relação à CK-MB: maior especificidade para lesão miocárdica, posto que a CK-MB é encontrada em tecidos não cardíacos, e habilidade em detectar pequenas quantidades de lesão miocárdica, não detectáveis pelos ensaios de CK-MB. A maioria dos estudos demonstra que troponinas e CK-MB

massa têm sensibilidade semelhante para diagnóstico de IAM nas primeiras 24 horas, sempre ressaltando um número elevado de pacientes com TnTc e TnIc anormal entre os pacientes sem infarto. Metanálises demonstraram que TnIc tem sensibilidade e especificidade clínica para o diagnóstico de IAM na ordem de 90% e 97%, respectivamente. Levando-se em consideração as limitações em se estabelecer um padrão ouro para o diagnóstico de infarto, estima-se que a CK-MB massa e as troponinas tenham um desempenho diagnóstico semelhante para o infarto nas primeiras 12 a 24 horas de evolução. As troponinas cardíacas permanecem elevadas por tempo mais prolongado, portanto, após 24 horas do início dos sintomas. TnIc e TnTc são significativamente mais sensíveis que CK-MB massa. É estimado que em torno de 30% a 40% dos pacientes com angina instável apresentem troponinas elevadas. São escassas as evidências histológicas para definir se este grupo de pacientes tem efetivamente necrose miocárdica. Existe uma tendência forte, na comunidade científica internacional em se acreditar que indivíduos com troponinas elevadas e CK-MB normal tenham “microinfartos” ou algum grau de necrose. Os dados que auxiliam a resolver este impasse são os inúmeros estudos prospectivos demonstrando que pacientes sem diagnóstico de infarto, mas com troponinas elevadas, têm um risco maior de óbito e de outros eventos cardiovasculares maiores a curto e médio prazos, semelhantes àquele de pacientes com infarto do miocárdio sem onda Q<sup>75,76</sup>. Elevações desses marcadores são fatores indicativos de pior prognóstico após ajuste para características clínicas, ECG e teste de esforço<sup>66,75,76</sup>. Embora as troponinas sejam um importante fator prognóstico de risco, elas não devem ser utilizadas isoladamente para definir o risco de pacientes com SIMI. A maior parte dos pacientes que desenvolvem complicações apresenta troponinas normais. Nenhum marcador bioquímico é perfeitamente acurado para determinar dano miocárdico<sup>77</sup>. Por outro lado, níveis anormais de marcadores bioquímicos, incluindo as troponinas, não traduzem obrigatoriamente diagnóstico de IAM<sup>75,78</sup>. Apesar da identificação acurada de necrose miocárdica pelas troponinas, ela não informam a(s) causa(s) de necrose, as quais podem ser múltiplas, incluindo etiologias não coronarianas, como taquiarritmias, trauma cardíaco por intervenções ou acidente de veículo, insuficiência cardíaca, hipertrofia de VE, miocardite e pericardite, ou, ainda, condições não cardíacas graves, como sepsis, queimadura, falência respiratória, doenças neurológicas agudas, embolia pulmonar, hipertensão pulmonar, toxicidade medicamentosa, quimioterapia para tratamento de câncer e insuficiência renal<sup>79</sup>. Assim, principalmente naqueles casos em que a apresentação clínica não é típica de SIMI, devem ser buscadas outras causas de lesão cardíaca relacionadas com aumento de troponinas. As troponinas também têm valor na avaliação de pacientes com alterações isquêmicas no ECG ou com clínica sugestiva de dor anginosa (Tabelas 3 e 4). Pacientes com troponinas elevadas apresentam risco aumentado de eventos cardíacos nos primeiros dias de internação, havendo aparentemente benefício especial de manuseio invasivo nesta população<sup>80</sup>. A maior limitação das troponinas convencionais é sua baixa sensibilidade quando o paciente tem um tempo de início do quadro inferior a 6 horas<sup>81,82</sup>. Com a introdução das troponinas de alta sensibilidade (Trop-US) passou a ser possível a detecção de níveis mais baixos de troponina e em menor tempo após início do quadro isquêmico e consequente menor

tempo para detecção do IAM<sup>83,84</sup>. Enquanto a unidade usada para expressar os valores da troponina convencional é em ng/ml, nas Trop-US os valores podem ser expressos em ng/l, com poder de detecção 10 a 100 vezes maior que as troponinas convencionais. O termo troponina “negativa” deve ser usado com cuidado.

Nos pacientes que chegam ao serviço de emergência com menos de 3 horas do início do quadro, as Trop-US são significativamente mais sensíveis que a troponina convencional para diagnóstico de SIMI (Figura 3), melhorando em 61% o poder diagnóstico de SIMI naquele momento e em 100% se colhido 6 horas após o início do quadro<sup>84</sup>. Entretanto o impacto das Trop-US ainda é incerto na melhora da detecção de IAM. Além disso, ainda há divergência acerca do valor de corte na estratificação de risco.

### Mioglobina

A mioglobina é um marcador muito precoce de necrose miocárdica, precedendo a liberação de CK-MB em 2 a 5 horas. Como é uma molécula pequena, é liberada na circulação dentro de 1 hora após a morte da célula miocárdica, com valores de pico sendo atingidos em 5 a 12 horas. A mioglobina não é específica para o músculo cardíaco e pode ser liberada em diversas condições, que incluem dano muscular esquelético, distrofia muscular, insuficiência renal, uremia grave, choque, trauma e após cirurgias. Por não ser um marcador cardioespecífico, a principal vantagem deste marcador parece ser a detecção de IAM nas primeiras horas de evolução. Entretanto um valor alterado nas primeiras horas do início dos sintomas não determina definitivamente o diagnóstico de infarto agudo, necessitando de confirmação com outros marcadores. Por outro lado, pela elevada sensibilidade precocemente, a mioglobina normal pode auxiliar a afastar o diagnóstico de infarto (elevado valor preditivo negativo)<sup>65,85</sup>. Embora estes marcadores (CK-MB massa, troponinas e mioglobina) sejam importantes fatores prognósticos de eventos cardíacos a curto e longo prazos, eles não necessitam ser mensurados em conjunto em todos os pacientes com suspeita de SIMI<sup>86</sup>. A mioglobina é um marcador precoce que pode auxiliar em algumas situações específicas quando o paciente apresenta-se precocemente à emergência (antes de 4 horas do início dos sintomas) e as troponinas substituem a LDH para detecção de infarto com mais de 24 horas a sete dias de evolução.

Nota: do ponto de vista de marcadores bioquímicos de necrose miocárdica, o diagnóstico de IAM deve ser feito de acordo com os seguintes critérios<sup>87</sup>:

1. Troponina T ou I: aumento acima do percentil 99 em pelo menos uma ocasião nas primeiras 24 horas de evolução;
2. Valor máximo de CK-MB, preferencialmente massa, maior do que o limite superior da normalidade em duas amostras sucessivas; valor máximo de CK-MB acima de duas vezes o limite máximo da normalidade em uma ocasião durante as primeiras horas após o evento. Na ausência de CK-MB ou troponina, CK total acima de duas vezes o limite superior pode ser utilizada, mas este biomarcador é consideravelmente menos satisfatório do que a CK-MB.

#### 4.c Peptídeos natriuréticos tipo B

O peptídeo natriurético tipo B (BNP) e o fragmento N-terminal do pró-BNP (NT-proBNP) são liberados no sangue quando há aumento de tensão parietal ou estiramento de fibras dos miócitos e também quando há ruptura das células consequente à necrose do miocárdio. São excelentes marcadores de diagnóstico e progressão da insuficiência cardíaca, mas nas síndromes coronarianas agudas (SCAs) não houve demonstração de benefício adicional ao uso dos marcadores de necrose tradicionais. Comparado com troponina pela ROC, o BNP foi inferior na sensibilidade e especificidade para diagnóstico de IAM em pacientes com dor torácica<sup>88</sup>.

#### Marcadores Bioquímicos – Sumário das Recomendações e Evidências

##### Recomendação classe I

- 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 (nível de evidência: B).
- CK-MB massa e troponinas são os marcadores bioquímicos de escolha (nível de evidência: A).

Obs.: Idealmente, caso estejam disponíveis, troponina e/ou CK-MB massa devem ser dosadas em todos os pacientes com suspeita clínica de SIMI.

##### Recomendação classe IIb

- CK-MB atividade isolada ou em associação a CK total pode ser utilizada se CK-MB massa ou troponina não estiverem disponíveis (nível de evidência: 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) (nível de evidência: B).

##### Recomendação classe III

- Utilização de LDH, aspartato aminotransferase (TGO) ou BNP/proBNP para detecção de necrose miocárdica em pacientes com suspeita de SIMI (nível de evidência: B).

## 5. Ergometria

A realização de teste ergométrico (TE) precocemente constitui um conceito há algum tempo revisto na avaliação de pacientes com SIMI (após estabilização), auxiliando no prognóstico e na conduta terapêutica subsequente. Trata-se de procedimento seguro e devem-se utilizar protocolos individualizados e adequados às condições clínicas e biomecânicas do paciente, como os de Rampa, Naughton ou Sheffield (Bruce modificado) em esteira rolante. Também podem ser realizados em cicloergômetro, utilizando-se cargas progressivas atenuadas

e individualizadas (15 W/min). Além de seguros, contribuem para a determinação mais precisa dos níveis máximos de consumo de oxigênio miocárdico mediante os valores do “duplo-produto” ( $PAS_{máx} \times FC_{máx}$ ) e do desprendimento calórico (volume máximo de oxigênio [ $VO_2máx$ ]) em ml/kg/min ou equivalentes metabólicos (METs), que podem desencadear isquemia miocárdica, ou seja, o “limiar isquêmico”<sup>34,61,89-95</sup>. A monitorização eletrocardiográfica e os registros durante o teste devem ser realizados com as 12 derivações simultâneas tradicionais. Os critérios de interpretação são os mesmos utilizados no teste ergométrico convencional. A positividade do TE é caracterizada por alterações do segmento ST, no mínimo em duas derivações consecutivas (infradesnível  $\geq 1,5$  mm ou supradesnível  $\geq 2$  mm)<sup>96</sup>. Os infradesnívelamentos do segmento ST traduzem isquemia subendocárdica eletrocardiográfica. Geralmente consideram-se menos relevantes para diagnóstico de isquemia miocárdica induzida pelo esforço os infradesnívelamentos de convexidade superior. Em indivíduos assintomáticos e sem aparente cardiopatia, este achado é provavelmente resultado falso positivo para lesão arterial coronariana obstrutiva e implica bom prognóstico<sup>97</sup>. Os supradesnívelamentos do segmento ST são infrequentes, podendo traduzir a ocorrência de grave isquemia miocárdica, espasmo coronariano ou discinesia ventricular<sup>98,99</sup>.

Na ausência de onda Q, salvo em V1 e aVR, os supradesnívelamentos do segmento ST representam isquemia transmural e sempre estão associados a lesões graves proximais da artéria descendente anterior, trauma cranioencefálico (TCE) ou espasmo coronariano. Quando presentes em D2, D3 e aVF, representam comprometimento da artéria coronária direita, achado mais infrequente. Quando o supradesnívelamento ocorre em derivações nas quais existe onda Q resultante de infarto do miocárdio prévio, este achado se deve à ocorrência de anormalidade da contratilidade ventricular (discinesia, acinesia, presença de zona aneurismática) ou à viabilidade miocárdica residual<sup>99</sup>. O supradesnívelamento do segmento ST na derivação aVR tem sido correlacionado com a presença de lesão obstrutiva na artéria descendente anterior, especialmente se ele ocorre em concomitância com infradesnívelamento na derivação MC5<sup>100,101</sup>.

A presença de dor precordial (angina), a redução da PAS e o “déficit” cronotrópico<sup>102</sup> com a progressão do exercício reforçam o diagnóstico e apontam para maior gravidade da doença. A ergoespirometria, ou teste de exercício cardiorrespiratório, pode ser aplicada nestes pacientes e os resultados obtidos pelos parâmetros metabólicos, ventilatórios e hemodinâmicos permitem detectar a presença de disfunção ventricular esquerda:

1. Consumo de oxigênio no pico do esforço ( $VO_2máx$ ) = reduzido;
2. Cinética de oxigênio avaliada em cicloergômetro: ( $VO_2/Carga$  [l/min/W]) = reduzida;
3. Pulso de oxigênio: consumo de oxigênio/batimento cardíaco (ml/bat), relacionado com o volume sistólico, em platô durante o exercício ou reduzido no pico do esforço. Precedendo angina e/ou alteração de ST, corresponde à “cascata isquêmica”<sup>103</sup>.



Estas variáveis, quando presentes, permitem concluir que as alterações de ST observadas durante o exercício são funcionalmente significativas. Estudos têm demonstrado a seguinte acurácia diagnóstica deste teste para a presença de DAC: sensibilidade: 73%; especificidade: 92%; valor preditivo positivo: 61%; valor preditivo negativo: 95%. Observa-se uma acurácia diagnóstica muito boa para excluir os pacientes que possam ter apresentado quadro de angina instável, estabilizada, com redução no tempo de hospitalização.

### Importância do teste ergométrico na estratificação de pacientes com dor torácica na emergência hospitalar

Em 1983, no Hospital St. Agnes (hospital geral) em Baltimore (EUA), o Dr. Raymond Bahr introduziu a primeira Unidade de Dor Torácica (UDT) com um laboratório de ergometria acoplado. Desde então o conceito se espalhou por todo o mundo, visando um atendimento mais eficaz, mais rápido, mais seguro e menos dispendioso aos pacientes, principalmente àqueles que procuram hospitais gerais. Em 1996, o Hospital Pró-Cardíaco (RJ) iniciou o Projeto Dor Torácica executado pelo *staff* da unidade de emergência, com importante participação do Laboratório de Medicina do Exercício, que estabeleceu um regime de sobreaviso de seus médicos ergometristas, diariamente até 22 horas, incluindo sábados, domingos e feriados<sup>34</sup>. Os objetivos dos testes são identificar eventual isquemia miocárdica, estimar prognóstico e tomar decisões clínicas adequadas, incluindo estratégias de tratamento. As diretrizes recomendam o TE como exame de primeira escolha para a estratificação de risco em pacientes que possam fazer exercício, por ser um procedimento de baixo custo, ter larga disponibilidade e apresentar muito baixo risco<sup>96</sup>.

### Indicações

- Ausência de anormalidades no ECG basal que possam interferir na interpretação do TE, como depressão do segmento ST  $\geq 1$  mm ou sua elevação. Ausência de hipertrofia ventricular esquerda, bloqueio de ramo esquerdo, arritmias complexas, síndrome de Wolff-Parkinson-White ou outra variante de pré-exitação, uso de MP ou efeito de digoxina.
- Ausência de angina, dispneia ou sinais indicativos de doença da aorta, de miocardite, pericardite e de tromboembolismo pulmonar.
- Níveis normais dos marcadores de necrose miocárdica em 6 e 12 horas depois do início dos sintomas.
- Completa estabilidade hemodinâmica e ausência de limitações físicas ou psicológicas.

Se o resultado do TE for normal, tornam-se desnecessários outros procedimentos diagnósticos<sup>104</sup>, em virtude do seu alto valor preditivo negativo, principalmente se o paciente foi capaz de exercer uma boa capacidade funcional. Essa condição permite que o paciente receba alta de imediato da UDT. Para os testes anormais justificam-se as admissões hospitalares e condutas complementares<sup>105</sup>. Dessa forma, a utilização do TE como estratégia não invasiva nas UDTs evita que os pacientes permaneçam internados por períodos prolongados, com enormes demandas econômicas, como também evita as altas inapropriadas<sup>106</sup>.

### Segurança e eficácia

Estudos têm demonstrado segurança e utilidade do TE realizado após 8 a 12 horas de observação em UDT em pacientes de baixo risco para eventos, com sensibilidade de 90% e especificidade de 50% para o diagnóstico de SCA, sem efeito adverso decorrente do teste. Para os testes positivos a frequência de eventos cardíacos (morte, infarto e revascularização) ou o diagnóstico de DAC é de 29%; para os testes não diagnósticos, 13%; e para os negativos, 0,5%. O estudo Rapid Rule-Out of Myocardial Ischemia Observation (ROMIO)<sup>107</sup> demonstrou claramente as vantagens relacionadas com o tempo de permanência e o custo hospitalar quando se utiliza o TE em protocolos otimizados para avaliação de pacientes com dor torácica suspeita de isquemia miocárdica. Nesse estudo, 93% dos TEs foram negativos e não apresentaram qualquer complicação em 30 dias de seguimento. Vários outros estudos publicados<sup>106,108</sup> utilizando o TE nas UDTs exibiram elevados valores preditivos negativos (acima de 98%), possibilitando uma eficiente e segura alta hospitalar.

### Eletrcardiograma de esforço – Sumário das Recomendações e Evidências

#### Recomendação I

#### Nível de evidência: B

- Pacientes de risco baixo (clínica e ECG) e com marcadores bioquímicos normais devem ser encaminhados para teste ergométrico após 9 horas, idealmente até 12 horas, em regime ambulatorial.
- Na impossibilidade de realização do teste ergométrico ou nos casos de ECG não interpretável, o paciente pode ser estratificado com teste provocativo de isquemia com imagem.
- Protocolos em esteira rolante ou cicloergômetro devem ser adaptados às condições clínicas e biomecânicas de cada paciente.

## 6. Ecocardiografia

A ecocardiografia é um método complementar de grande utilidade na avaliação da dor torácica na admissão hospitalar<sup>109-111</sup>. É um exame não invasivo e a informação diagnóstica é disponibilizada em curto espaço de tempo<sup>112-115</sup>. Quando o ecocardiograma é realizado durante um episódio de dor precordial, a ausência de anormalidade de contração segmentar ventricular é uma evidência contrária à isquemia como causa do sintoma. Embora o ecocardiograma não seja capaz de garantir se a alteração segmentar é recente ou preexistente, a presença de anormalidades de contração segmentar reforça a probabilidade de DAC, sendo indicativa de infarto, isquemia ou ambos, embora possa também ser evidenciada em casos de miocardites<sup>116-119</sup>. Além disso, etiologias não menos importantes de dor torácica, como dissecação aórtica, estenose aórtica, miocardiopatia hipertrófica e doença pericárdica podem ser avaliadas pelo método. Doença coronariana importante é habitualmente encontrada em pacientes com AI. Estes pacientes são geralmente identificados

pela história clínica, e alterações eletrocardiográficas reversíveis podem ser detectadas, concomitantes aos episódios de dor. Quando a história e o ECG não são confiáveis, a documentação de anormalidade da contração segmentar ao ecocardiograma, durante ou imediatamente após um episódio doloroso, geralmente confirma o diagnóstico<sup>120</sup>. Sem qualquer risco para o paciente, o ecocardiograma avalia ainda a presença e a extensão da disfunção ventricular e, se presente, a gravidade de anormalidades valvares (insuficiência mitral, frequentemente associada à etiologia isquêmica). Estudos realizados na década de 1980 já confirmavam a utilidade do ecocardiograma na estratificação de risco de pacientes com dor torácica aguda<sup>116,121</sup>. Sabia e cols.<sup>111</sup> estudaram 185 pacientes com pelo menos 30 minutos de dor torácica ou sintomas equivalentes, de provável etiologia cardiovascular. Disfunção ventricular esquerda foi encontrada em 107 pacientes. Após considerar o impacto da idade, história, exame físico e anormalidades eletrocardiográficas, a presença de disfunção ventricular esquerda ao eco duplicou a informação prognóstica disponível<sup>111</sup>. Fleischman e cols.<sup>122</sup> avaliaram a capacidade do ecocardiograma na estratificação prognóstica de 513 pacientes que realizaram o exame nos primeiros 30 dias após atendimento em emergência cardiológica. Alterações isquêmicas ao ECG estavam presentes em 48% dos casos. A presença de disfunção ventricular esquerda (risco relativo [RR] = 3,8) e insuficiência mitral importante (RR = 2,4) foi superior em termos de informação prognóstica independente quando em comparação com os dados de anamnese, exame físico e ECG. Mohler e cols.<sup>123</sup> investigaram 92 pacientes com uma taxa de eventos de 60%, que é típica de uma população de alto risco de IAM. Infarto foi diagnosticado por meio de enzimas e/ou ECG. A AI foi identificada em 15 pacientes por meio da dosagem de troponina T ou dor precordial típica com duração superior a 30 minutos. Com base neste critério, a AI pode ter sido diagnosticada em excesso, levando a um baixo valor preditivo negativo do eco em afastar a doença. A peculiaridade do estudo é que os ecocardiogramas só foram considerados positivos quando as anormalidades contráteis presentes estavam recentes, quando em comparação com as evidenciadas em ecos anteriores. Os ecocardiogramas foram anormais em 15 dos 18 pacientes com IAM e em 12 dos 37 com angina instável. No grupo de AI, cinco pacientes apresentaram alterações contráteis semelhantes aos ecos anteriores e foram, portanto, considerados negativos. No grupo de IAM, dois pacientes de três que não foram detectados ao eco receberam terapêutica trombolítica. Todos os pacientes com alteração da contratilidade segmentar recente sofreram um evento cardíaco, resultando em um valor preditivo positivo de 100% para a ecocardiografia. O valor preditivo negativo foi de 57%, demonstrando que 43% dos pacientes com eventos não foram detectados pelo método. Os protocolos existentes para estratificação de risco em pacientes com AI são dirigidos à identificação de pacientes de alto risco para eventos cardíacos adversos. Fundamentam-se na avaliação do paciente por meio de dados de história, exame físico e eletrocardiográficos<sup>6,8,124-129</sup>. Contudo esses protocolos não observam que a taxa de eventos adversos é relativamente pequena, mesmo para uma população de alto risco<sup>127,130,131</sup>. Além do mais, parâmetros clínicos associados a alto risco possuem especificidade e

valor preditivo positivo baixos, ou seja, muitos pacientes classificados como sendo de alto risco não apresentam eventos adversos<sup>127,131</sup>. Numa época em que análises de custos vêm adquirindo importância crescente, atenção também deve ser dirigida ao diagnóstico dos pacientes de baixo risco, que podem receber alta hospitalar precoce, com conseqüente diminuição nos gastos financeiros. Isto requer definição de parâmetros diagnósticos com alta especificidade para detecção destes pacientes, que são aqueles nos quais a chance de eventos é muito improvável. Neste contexto, o ecocardiograma realizado na admissão hospitalar é mais sensível e específico para o diagnóstico de isquemia miocárdica<sup>129,130,132-135</sup>. Stein e cols.<sup>133</sup> analisaram 66 pacientes admitidos com diagnóstico de angina instável que foram submetidos a ecocardiograma nas primeiras 24 horas da internação hospitalar com os seguintes objetivos: identificar pacientes de baixo risco para eventos cardíacos adversos intra-hospitalares e diferenciar os pacientes de baixo risco dos de alto risco. Foram identificados três fatores preditivos ecocardiográficos para eventos adversos: índice de movimentação parietal < 0,2, FEVE < 40% e grau da insuficiência mitral. Um ou mais fatores preditivos ecocardiográficos estiveram presentes em 32 pacientes (48%). Estes fatores preditivos foram específicos, apresentaram alto valor preditivo positivo para identificação de pacientes de alto risco e alto poder de discriminação para pacientes de alto e de baixo riscos no que tange ao aparecimento de eventos adversos (óbito, IAM, insuficiência cardíaca congestiva [ICC] e taquiarritmias ventriculares) durante a hospitalização.

Outro aspecto importante diz respeito à estimativa do tamanho do infarto pelo fato de o ECG corresponder à extensão real do infarto. Um trabalho recente de Bandevali e cols.<sup>134</sup> demonstrou que, no IAM com supradesnivelamento do segmento ST da parede anteroseptal (V1-V3), que historicamente tem sido considerado um infarto de menor tamanho que o anterior extenso (V1-V6, D1 e aVL), o ecocardiograma pode auxiliar em uma estratificação de risco mais adequada. Demonstraram, ao avaliar 65 pacientes com IAM, sendo 30 anteroseptais e 35 anteriores extensos, que não houve diferença na extensão do infarto entre os dois grupos. Ainda verificaram que a única diferença residiu no segmento apical da parede inferior, comumente acometida nos com IAM anterior extenso.

Outro índice com valor prognóstico que tem sido destacado na literatura é o índice de *performance* miocárdica (IPM). Biering-Sorensen e cols.<sup>135</sup> avaliaram o Doppler tecidual colorido, simultâneo ao modo-M do ecocardiograma direcionado para o folheto anterior da valva mitral. Esta técnica permite a obtenção dos intervalos de tempo cardíaco em uma única medida, eliminando as variações que podem acontecer batimento a batimento, de forma que, por meio desses intervalos, calcula-se o IPM, mesmo nos pacientes com fibrilação atrial. Essa técnica para medir o IPM, quando efetuada precocemente (média de dois dias), nos pacientes submetidos à intervenção coronariana percutânea para tratamento de IAM com supradesnível do segmento ST (IAMCSST), reveste-se de valor prognóstico independente, sendo o pior reservado aos pacientes com IPM  $\geq 0,57$ .

Ainda que em uma população mista de pacientes com IAM com e sem supradesnívelamento do segmento ST, Mads Ersbøll e cols.<sup>136</sup> estudaram pacientes com infartos e FEVEs > 40% dentro de 48 horas da admissão para a angiografia coronariana de forma prospectiva. Todos os pacientes foram submetidos a ecocardiografia com medição semiautomatizada de Strain Global Longitudinal (SGL). De um total de 849 pacientes, 57 (6,7%) tiveram eventos cardíacos graves. O valor prognóstico significativo encontrado para  $SGL \geq 14\%$  foi associado a um aumento de três vezes no risco de eventos.

### Ecocardiografia de estresse

A ecocardiografia de estresse vem adquirindo aceitação crescente na avaliação de pacientes no departamento de emergência, e precocemente após internação hospitalar<sup>137</sup>. Investigação em 26 pacientes de baixo risco revelou anormalidades da contração segmentar em apenas três pacientes, nenhum dos quais apresentou evento cardíaco<sup>138</sup>. Recentemente, 108 pacientes foram observados por 4 horas com enzimas seriadas e ECG, sendo posteriormente submetidos a teste ergométrico ou a eco de estresse com dobutamina. Dez pacientes evidenciaram positividade ao TE. O mesmo aconteceu com oito pacientes ao eco de estresse. Os exames foram concordantes em quatro pacientes. Todos os pacientes com eco de estresse sem evidência de isquemia estiveram livres de eventos cardíacos ao final de 12 meses de seguimento, bem como 97% daqueles com TEs negativos<sup>139</sup>. Sitges e cols.<sup>140</sup> estudaram 132 pacientes com diagnóstico de AI por ecocardiografia de estresse com dobutamina-atropina no terceiro dia de internação hospitalar. Não houve complicações maiores relacionadas com o exame. Os pacientes de alto risco não faziam parte da amostra estudada. Após um ano, a sobrevivência livre de eventos foi de 91% para os que apresentaram eco de estresse negativo, em comparação com 57% para os que evidenciaram positividade ao exame ( $p < 0,0001$ ). Disfunção ventricular esquerda ( $p = 0,01$ ), IAM prévio ( $p = 0,03$ ) e eco de estresse positivo ( $p = 0,04$ ) foram preditores independentes de eventos cardíacos durante o seguimento.

Em conclusão, o diagnóstico de AI engloba um grupo heterogêneo de pacientes com prognósticos diferentes a curto e longo prazos. Portanto torna-se imprescindível a estratificação de risco destes pacientes, visando a racionalização da terapêutica e a diminuição dos custos relacionados com internações hospitalares prolongadas. Variáveis clínicas e eletrocardiográficas encontram-se bem definidas classificando os pacientes em baixo, intermediário e alto risco de morte ou IAM não fatal em curto prazo<sup>6</sup>. E, mais recentemente, a incorporação da dosagem de troponinas à prática clínica permitiu identificar pacientes com risco elevado de complicações, implicando estratificação mais segura destes em relação à incidência de eventos, tanto durante a fase hospitalar quanto após esta fase<sup>68</sup>. Por ser um exame acessível, rápido, não invasivo e de baixo custo, a ecocardiografia tem a capacidade de oferecer informação prognóstica adicional aos parâmetros anteriormente citados por meio da avaliação da função ventricular global e regional, além da identificação de valvopatia associada, podendo ser utilizada rotineiramente na investigação destes pacientes.

A ecocardiografia de estresse provou ser um método seguro e que pode ser disponibilizado para os pacientes de baixo e médio riscos que se encontrem clinicamente compensados há 24/48 horas, orientando a conduta a ser seguida de acordo com o resultado do teste, não devendo ser empregado nos pacientes de alto risco.

### Ecocardiografia - Sumário das recomendações e evidências

#### Recomendação classe I

- 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 (nível de evidência: C).
- Nos casos de complicações decorrentes de SIMI, como comunicação interventricular e insuficiência mitral (nível de evidência: C).
- Ecocardiografia de estresse é uma alternativa ao teste ergométrico nos pacientes com impossibilidade de o realizarem (nível de evidência: B).

#### Recomendação classe IIa

- Pacientes em vigência de dor torácica podem ser avaliados por ecocardiograma em repouso para determinar a origem isquêmica ou não da dor (nível de evidência: B).
- Pacientes com infarto não complicado de parede anterior a fim de determinar o tamanho exato da injúria isquêmica (nível de evidência: B).

## 7. Cardiologia nuclear

### Introdução

A cardiologia nuclear desempenha papel definitivamente estabelecido na avaliação diagnóstica, funcional e prognóstica de pacientes com suspeita ou sabidamente portadores de cardiopatias. Ao longo dos últimos 30 anos, especialmente naqueles indivíduos com DAC, as imagens da perfusão miocárdica pelas técnicas de medicina nuclear têm proporcionado uma contribuição fundamental para o conhecimento e a avaliação da doença isquêmica do coração. As informações adicionais provenientes da função ventricular global, da detecção de alterações na contratilidade segmentar e da reserva funcional do miocárdio ventricular esquerdo também estão claramente estabelecidas. Estes dados integrados possibilitam um melhor manuseio de pacientes em investigação e/ou tratamento para cardiopatias nas quais a perfusão coronariana e a função cardíaca possam estar afetadas direta ou indiretamente<sup>141-143</sup>. No âmbito das SIMIs, a cintilografia miocárdica de perfusão (CMP) desponta como um instrumento importante na estimativa do significado funcional das estenoses coronarianas angiográficas, na avaliação da eficácia de intervenções terapêuticas e na estratificação do risco após o infarto do miocárdio. Contudo a capacidade da cardiologia nuclear em prever a ocorrência de fenômenos agudos (fissura/rotura da placa aterosclerótica com trombose)

é ainda limitada, embora venha sendo alvo de novas e intensas pesquisas<sup>144-147</sup>. Diversas publicações têm demonstrado o valor diagnóstico e prognóstico, como também a favorável relação custo-benefício da CMP nas SIMIs. Estudos da perfusão miocárdica estão sendo incluídos nos algoritmos para triagem e manuseio dos pacientes nessas circunstâncias. Atualmente, em diversos serviços ao redor do globo, médicos em unidades de emergência cada vez mais utilizam a cardiologia nuclear no auxílio à tomada de decisão em pacientes que são atendidos com dor torácica de origem indeterminada, sendo demonstrada alta sensibilidade do método na identificação de IAM em centros de dor torácica<sup>148-154</sup>.

### Metodologia em cardiologia nuclear

A cardiologia nuclear pode avaliar o coração enfocando os aspectos de perfusão miocárdica, integridade celular, metabolismo miocárdico, contratilidade miocárdica e função ventricular global ou segmentar, como evidenciado no Quadro I. Habitualmente, todas essas avaliações são realizadas mediante vários exames. Ultimamente, com a incorporação aos recursos da cardiologia nuclear de equipamentos de última geração (detectores digitais duplos), novos radiofármacos e programas de computador mais sofisticados, essas avaliações podem ser obtidas com apenas um único exame. Em nosso meio os fatores limitantes mais importantes destes métodos são os equipamentos (gama-câmeras) e os radiotraçadores (p. ex., tálio-201, tecnécio-99m, isonitrila, tetrofosmina) por serem produzidos fora do Brasil e importados para o nosso meio<sup>155</sup>. Estes problemas envolvendo o aspecto de custo-benefício restringem a utilização em larga escala dos métodos nucleares<sup>32,156-158</sup>. A disponibilidade e os detalhes dos diversos métodos estão resumidamente expostos no Quadro II. Notem-se, em itálico, aquelas técnicas em desenvolvimento, ou não disponíveis, ou disponíveis em apenas alguns centros do Brasil, ainda não podendo ser consideradas procedimentos de rotina. A interpretação dos resultados dos exames, análise qualitativa e quantitativa, bem como os protocolos específicos, em função do radiofármaco utilizado, fogem ao escopo desta revisão e são discutidos em diretriz específica sobre cardiologia nuclear<sup>159-161</sup>.

### Avaliação do paciente com dor torácica no setor de emergência

Estima-se que 6 milhões de pacientes/ano procuram atendimento de emergência em hospitais nos EUA por quadros de dor torácica aguda. Embora cerca de 50% destes pacientes sejam internados em unidades coronarianas para definição diagnóstica, somente 10% a 15% deles efetivamente têm IAM. Entre estes últimos, 2% a 8% são liberados inadequadamente do hospital, acarretando sérios problemas médico-legais. Vários estudos publicados demonstram que indivíduos com uma cintilografia miocárdica em repouso considerada de baixo risco, realizada de emergência, determina um risco de eventos cardíacos subsequentes bastante reduzido. Por outro lado, pacientes com uma CMP de alto risco têm probabilidade muito aumentada de desenvolverem infarto agudo, serem revascularizados (cirurgia ou angioplastia) ou de apresentarem lesões coronarianas obstrutivas à coronariografia<sup>146-148,162-164</sup>. No estudo Emergency Room

Assessment of Sestamibi for Evaluation of Chest Pain (ERASE), no qual foram avaliadas estratégias de atendimento de pacientes com SIMI com ECG normal ou não diagnóstico ainda na sala de emergência, observou-se taxa de admissão de 54% para os que realizaram CMP e de 63% para os outros, sugerindo que a estratégia inicial com estudo cintigráfico ao repouso é um bom estratificador de risco<sup>153,162</sup>.

### Avaliação do paciente com síndrome isquêmica miocárdica instável

Alguns estudos têm avaliado a utilização da CMP em repouso e sob estresse em pacientes com AI e após o IAM (com ou sem supradesnível de ST). Também neste contexto, indivíduos com imagens normais, negativas para isquemia ou com pequenos defeitos de perfusão, tiveram um prognóstico melhor do que os pacientes com imagens consideradas anormais. A informação simultânea da perfusão miocárdica e da função ventricular mediante cintigrafia sincronizada com o ECG (*gated single photon emission computerized tomography* [SPECT]) são muito importantes, pois tanto o valor absoluto da FEVE como a extensão do defeito de perfusão têm acentuado valor preditivo para ocorrência de eventos cardíacos futuros<sup>152,164,165</sup>.

### Uso clínico da cardiologia nuclear nos pacientes com dor torácica ou síndrome isquêmica miocárdica instável sem supradesnível do segmento ST (SIMISSST)

Em centros médicos no exterior, a CMP é utilizada para melhorar a capacidade de identificar e estratificar o risco de pacientes no setor de emergência com dor torácica aguda e, especialmente, naqueles com ECG normal ou não diagnóstico. A injeção do radiofármaco deve ser realizada em repouso, enquanto o paciente está sintomático (excepcionalmente após o término dos sintomas), e as imagens, obtidas até 6 horas após. Estas premissas fazem que raras instituições médicas no Brasil possam oferecê-la, já que pressupõem a disponibilidade de material radioativo, de pessoal técnico treinado e de equipe médica experiente na interpretação das imagens. A CMP, objetivando definição de diagnóstico e consequente conduta, dentro das primeiras 12 horas de chegada do paciente ao hospital, deve ser realizada com injeção do radiofármaco em repouso e aquisição imediata de imagens durante episódios sintomáticos, sendo indicada para casos de dor torácica com ECG normal ou inespecífico. A CMP com administração do radiofármaco durante o estresse físico ou estímulo farmacológico, nos pacientes com SIMI de risco baixo ou intermediário, seria após estabilização do quadro agudo (após 48/72 horas)<sup>161</sup>. As condições clínicas e hemodinâmicas estáveis são primordiais em ambas as situações. Algumas das limitações mencionadas anteriormente também se aplicam a estes protocolos no Brasil.

### Conclusão

A busca por isquemia miocárdica ou alteração de perfusão rotineiramente por meio de métodos de imagem radioisotópicos em pacientes com dor típica, atípica ou indeterminada, com ou sem história prévia de doença coronariana, atendidos em unidades de emergência não é atualmente justificada sob os aspectos clínicos e de custo-benefício. Devem ser consideradas

as informações clínicas, fatores de risco para doença coronariana, dados do exame físico, dados laboratoriais já estabelecidos definitivamente (ECG e marcadores bioquímicos) e a possibilidade de etiologia alternativa para o quadro clínico de dor torácica. No entanto existem dados de literatura que sugerem a necessidade de avaliação alternativa ou adicional pela CMP nos pacientes atendidos em setor de emergência com dor torácica aguda e ECG normal ou não diagnóstico. A probabilidade de ocorrência de doença coronariana, em função dos fatores de risco presentes e dados clínicos prévios e evolutivos dos pacientes, bem como as informações da reserva de perfusão miocárdica, deve fazer parte do algoritmo de decisão visando a orientação diagnóstica adicional e/ou terapêutica. Embora ainda não existam dados suficientes publicados na literatura especializada, a possibilidade de obtenção simultânea de informações sobre a reserva de perfusão e função ventricular esquerda (FEVE e contratilidade segmentar) mediante um único exame, a CMP sincronizada com o ECG (*gated SPECT*) parece atraente num cenário no qual o diagnóstico diferencial da origem isquêmica da dor torácica é fundamental. Estudos prospectivos em larga escala são necessários, objetivando determinar as contribuições únicas alcançadas pela cardiologia nuclear no contexto de avaliação da dor torácica ou SIMI no setor de emergência.

#### Cardiologia nuclear - Sumário das Recomendações e Evidências

##### Recomendação classe I

- Cintilografia miocárdica de perfusão em estresse e repouso é uma alternativa ao teste ergométrico nos pacientes com impossibilidade para o mesmo (*nível de evidência: C*).

##### Recomendação classe IIa

- 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 (*nível de evidência: A*).

## 8. Angiografia por tomografia computadorizada das artérias coronárias

Dor torácica sugestiva de insuficiência coronariana aguda continua sendo uma das queixas mais frequentes em indivíduos que procuram atendimento de emergência. Apesar de muito comum, em hospitais gerais somente uma pequena parte deles apresenta coronariopatia aguda ou outro problema cardíaco significativo, levando a um grande volume de internações desnecessárias, com elevado custo<sup>90,166</sup>. Mesmo assim, a porcentagem dos pacientes que têm o diagnóstico de SIMISSST negligenciado não é desprezível<sup>159,167</sup>, muito em virtude das limitações dos protocolos de atendimento e das ferramentas diagnósticas utilizadas<sup>168-170</sup>.

Nos últimos anos, avanços técnicos na tomografia computadorizada com múltiplos detectores (TCMD) permitiram a avaliação da luz das artérias coronárias de maneira não invasiva. A acurácia da angiografia por tomografia computadorizada das artérias coronárias (ATCCor) para o diagnóstico de estenose coronariana, quando em comparação com a angiografia convencional, já está bem demonstrada, com destaque para seu alto valor preditivo negativo<sup>171-173</sup>. Vários estudos demonstram que a ATCCor é 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 e reduzindo a taxa e a duração da internação hospitalar e, eventualmente, o custo global<sup>174</sup>.

A utilização da ATCCor na avaliação da dor torácica aguda foi inicialmente investigada em diferentes estudos unicêntricos, demonstrando-se alta sensibilidade para detecção de estenose coronariana, alto valor preditivo negativo para afastar síndromes coronarianas agudas e valor preditivo positivo moderado<sup>175-185</sup>.

Mais recentemente, três grandes estudos multicêntricos, controlados e randomizados avaliaram o uso da ATCCor na dor torácica atendida em unidades de emergência. O estudo multicêntrico Coronary Computed Tomographic Angiography for Systematic Triage of Acute Chest Pain Patients to Treatment (CT-STAT) randomizou 699 pacientes com dor torácica de baixo risco para estratégias de estratificação utilizando a angiogramia (ângio-TC) de coronárias ou a cintilografia miocárdica de repouso e estresse<sup>186</sup>. A estratégia com a ângio-TC reduziu em 54% o tempo para o diagnóstico e em 38% os custos da internação, sem que houvesse diferença na taxa de eventos adversos com relação à estratégia com a cintilografia. O estudo ACRIN-PA teve como objetivo primário avaliar a segurança da utilização da ângio-TC na avaliação de pacientes com dor torácica de risco baixo e intermediário em comparação com a abordagem tradicional<sup>187</sup>. Nenhum dos pacientes com ângio-TC negativa apresentou o desfecho primário analisado, composto de morte cardíaca ou infarto nos primeiros 30 dias após a admissão. Além disso, os pacientes do grupo ângio-TC tiveram maior taxa de alta das unidades de emergência (49,6% vs. 22,7%) e menos dias de internação (18 horas vs. 24,8 h,  $p < 0,001$ ), sem diferenças significativas nas incidências de coronariografias ou revascularizações em 30 dias. Finalmente, o estudo Rule Out Myocardial Infarction by Cardiac Computed Tomography II (ROMICAT II) avaliou, em grupos semelhantes de pacientes, tempo de permanência na emergência e custos hospitalares<sup>188</sup>. O estudo incluiu mil pacientes com idade média de 54 anos (46% do sexo feminino). O tempo de permanência no hospital foi significativamente menor nos pacientes estratificados para ATCCor quando em comparação com o grupo submetido à avaliação tradicional (23,2 ± 37 horas vs. 30,8 ± 28 horas;  $p = 0,0002$ ). O tempo até a exclusão do diagnóstico de SIMI também foi menor no grupo submetido a ATCCor (17,2 ± 24,6 horas

vs. 27,2 ± 19,5 horas;  $p < 0,0001$ ). Em relação às metas de segurança, não houve diferença significativa entre os grupos. No grupo estratificado pela ATCCor houve um aumento significativo dos pacientes que receberam alta hospitalar diretamente da emergência (46,7% vs. 12,4%;  $p = 0,001$ ), mas o uso de testes diagnósticos foi significativamente maior no grupo submetido à ATCCor (97% vs. 82%,  $P < 0,001$ ). Apesar do custo mais elevado associado à realização de ATCCor e de uma tendência a maior número de cateterismos

e revascularizações, os custos globais foram similares entre os dois grupos ( $p = 0,65$ ).

Em resumo, a utilização da angiografia por TC de artérias coronárias é uma estratégia segura na avaliação de pacientes com dor torácica aguda de risco baixo e intermediário, reduzindo a incidência, o tempo de internação e, provavelmente, os custos<sup>174</sup>. Seu impacto sobre o número de procedimentos invasivos e das taxas de revascularização ainda são conflitantes<sup>189</sup>. Sua aplicação em pacientes com dor torácica aguda de risco baixo/intermediário está preconizada como alternativa ao teste de isquemia em várias diretrizes internacionais<sup>190,191</sup>.

**Tabela 1 – Classificação de Braunwald para angina instável<sup>7</sup>**

<b>1. Gravidade dos sintomas</b>
Classe I – Angina de início recente (menos de dois meses), frequente ou de grande intensidade (três ou mais vezes ao dia), acelerada (evolutivamente mais frequente ou desencadeada por esforços progressivamente menores).
Classe II – Angina de repouso subaguda (um ou mais episódios em repouso nos últimos 30 dias, o último episódio ocorrido há mais de 48 horas).
Classe III – Angina de repouso aguda (um ou mais episódios em repouso nas últimas 48 horas).
<b>2. Circunstâncias das manifestações clínicas</b>
Classe A – Angina instável secundária (anemia, febre, hipotensão, hipertensão não controlada, emoções não rotineiras, estenose aórtica, arritmias, tireotoxicoses, hipoxemia etc.).
Classe B – Angina instável primária.
Classe C – Angina pós- infarto do miocárdio (mais de 24 horas e menos de duas semanas).
<b>3. Intensidade do tratamento</b>
Classe 1 – Sem tratamento ou com tratamento mínimo.
Classe 2 – Terapia antianginosa usual.
Classe 3 – Terapia máxima.

### Angiografia por Tomografia Computadorizada das Artérias Coronárias – Sumário das Recomendações e Evidências

#### Recomendação classe I

- Em pacientes com dor torácica aguda de risco baixo a intermediário, com ECG não diagnóstico e marcadores de necrose miocárdica negativos (nível de evidência: A).

## 9. Cinecoronariografia e ressonância magnética cardiovascular

A utilização destes métodos será discutida exclusivamente na parte II do presente documento).

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

- Sem dor, clinicamente estável, ECG normal ou sem alterações agudas, marcadores bioquímicos não elevados. Caso seja submetido a teste provocativo de isquemia, este deve se mostrar negativo.

**Tabela 2 – Estratificação de risco na angina instável<sup>7</sup>**

Risco alto	Risco intermediário	Risco baixo
Deve estar presente pelo menos um dos seguintes achados:	Nenhum achado de alto risco, mas deve ter qualquer um dos seguintes:	Nenhum achado de risco alto ou intermediário, mas deve ter qualquer um dos seguintes:
Dor em repouso prolongada (> 20 minutos) e contínua	Angina em repouso ausente no momento da avaliação, mas sem baixa probabilidade de DAC	Angina aumentada em frequência, gravidade ou duração
Edema pulmonar	Angina de repouso (> 20 minutos ou melhorada com repouso ou nitroglicerina)	Angina desencadeada com limiar baixo de esforço
Angina associada a sopro de insuficiência mitral	Angina noturna	Angina de início recente no intervalo de duas semanas a dois meses
Angina com 3ª bulha à ausculta cardíaca ou estertores	Angina de início recente grau III ou IV (CCS) nas últimas duas semanas, mas com baixa probabilidade de DAC	ECG normal ou não alterado
Angina com hipotensão	Ondas Q ou depressão de ST ≥ 1 mm em várias derivações	
	Idade > 65 anos	
Angina em repouso com alterações dinâmicas de ST (≥ 1 mm)	Angina com alterações dinâmicas da onda T	

DAC: doença arterial coronariana; CCS: Canadian Cardiovascular Society; ECG: eletrocardiograma.

Tabela 3. Estratificação de risco de morte ou infarto em pacientes com síndrome isquêmica aguda sem supradesnível do segmento ST<sup>14</sup>

	Alto	Moderado	Baixo
Variável prognóstica	Pelo menos uma das características seguintes deve estar presente:	Nenhuma característica de alto risco, mas com alguma das seguintes:	Nenhuma característica de risco intermediário ou alto, mas com alguma das seguintes:
História	Agravamento dos sintomas nas últimas 48 horas. Idade > 75 anos	Idade 70-75 anos Infarto prévio, doença cerebrovascular ou periférica, diabetes melito, cirurgia de revascularização, uso prévio de AAS	
Dor precordial	Dor prolongada (> 20 min) em repouso	Angina de repouso > 20 min, resolvida, com probabilidade de DAC moderada a alta. Angina em repouso ≤ 20 min, com alívio espontâneo ou com nitrato.	Novo episódio de angina classe III ou IV da CCS nas últimas duas semanas sem dor prolongada em repouso, mas com moderada ou alta probabilidade de DAC
Exame físico	Edema pulmonar, piora ou surgimento de sopro de regurgitação mitral, B3, novos estertores, hipotensão, bradicardia ou taquicardia		
Eletrocardiograma	Infradesnível do segmento ST ≥ 0,5 mm (associado ou não a angina), alteração dinâmica do ST, bloqueio completo de ramo, novo ou presumidamente novo. Taquicardia ventricular sustentada	Inversão da onda T > 2 mm; ondas Q patológicas.	Normal ou inalterado durante o episódio de dor
Marcadores séricos de isquemia*	Acentuadamente elevados (p. ex., TnTc > 0,1 ng/ml)	Discretamente elevados (p. ex., TnTc entre 0,03 e 0,1 ng/ml)	Normais

\*Troponina I cardíaca (TnIc), Troponina T cardíaca (TnTc) ou creatinoquinase MB (CK-MB) (preferencialmente massa) elevados = acima do percentil 99; elevação discreta = acima do nível de detecção e inferior ao percentil 99.

AAS: ácido acetilsalicílico; DAC: doença arterial coronariana; CCS: Canadian Cardiovascular Society;

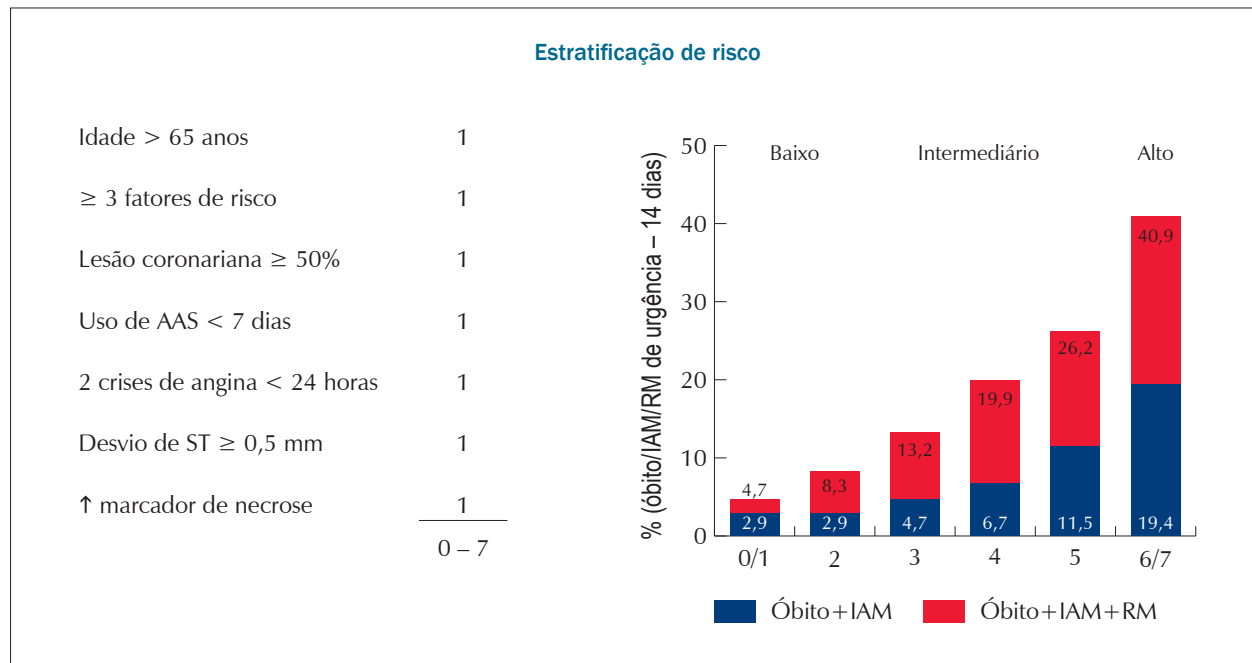


Figura 1 – Escore de risco TIMI<sup>16</sup>

**Estratificação de risco**

Idade (anos)	–	0-100
Frequência cardíaca	–	0-46
PA sistólica (mmHg)	–	58-0
Creatinina (mg/dl)	–	1-28
ICC (Killip)	–	0-59
PCR na admissão	–	39
Desvio de ST	–	<u>28</u>
Elevação dos marcadores de necrose		1 - 372

Risco	Pontos	% Morte hospitalar
Baixo	1-108	< 1
Intermediário	109-140	1-3
Alto	> 140	> 3

Figura 2 – Escore de risco GRACE<sup>18</sup>

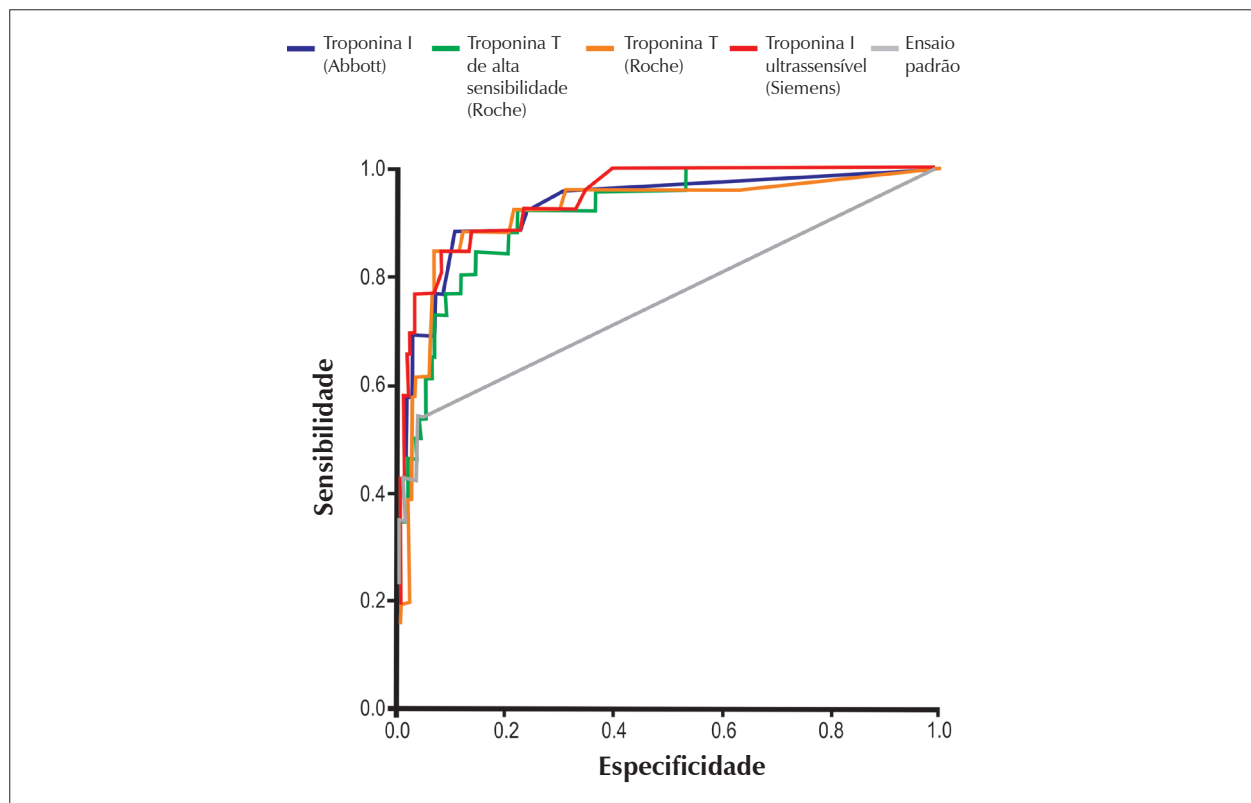


Figura 3 – Curva receiver-operating-characteristic (ROC) demonstra a performance de quatro Trop-US em comparação com a troponina convencional em pacientes que chegaram com sintomas de menos de 3 horas<sup>84</sup>.



**Tabela 4a – Escore de risco de sangramento CRUSADE<sup>19</sup>**

Algoritmo usado para determinar o escore de risco CRUSADE para sangramento maior intra-hospitalar

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

Fator prognóstico	Escore
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%)

**Tabela 4b – Escore de risco de sangramento proposto por Mehran e cols.<sup>20</sup>**

Sexo	Homens		Mulheres		Soma		
	0	+8	0	+8			
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 0	+ IGP IIb/IIIa	Bivalirudina -5			
<b>Valor total</b>							

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%).

**Tabela 5 – Probabilidade de os sinais e sintomas serem devidos a síndromes isquêmicas miocárdicas instáveis secundárias a doença obstrutiva coronariana**

Variáveis	Probabilidade alta	Probabilidade intermediária	Probabilidade baixa
História	Sintomas sugestivos de isquemia miocárdica prolongada (> 20 minutos), em repouso, ou dor similar a quadro anginoso prévio. História de DAC, incluindo IAM	Sintomas sugestivos de isquemia miocárdica como principal manifestação. Idade > 70 anos. Diabetes melito. Doença vascular periférica	Sintomas não sugestivos de isquemia miocárdica. Uso recente de cocaína
Exame físico	IC transitória, hipotensão, sudorese, edema pulmonar ou estertores		Desconforto torácico reproduzido pela palpação
ECG	Infradesnível do segmento ST (> 0,5 mm) novo ou presumivelmente novo, ou inversão da onda T > 2 mm com sintomas	Presença de ondas Q. Segmento ST ou ondas T anormais antigas	Achatamento ou inversão da onda T em derivações com ondas R predominantes. ECG normal
Marcadores bioquímicos	TnT, TnI ou CK-MB elevados.	Marcadores normais	Marcadores normais

DAC: doença arterial coronariana; IAM: infarto agudo do miocárdio; IM: insuficiência mitral; ECG: eletrocardiograma; TnT: troponina T; TnI: troponina I; CK-MB: creatinoquinase MB; ECG: eletrocardiograma.

**Tabela 6 – Eletrocardiograma e evolução intra-hospitalar<sup>12</sup>**

Fatores	Todos n(1416)	BRE n (127)	Alt ST ≥ 1 mm n (202)	Alt T isolada n (310)	Sem alt. ECG n (777)	p dos 4	Alt ST (+ ou -)
Cate realizado	62,4	45,4	66,6	65,6	62,5	0,003	0,03
Vaso 0	24	33,5	10,4	16,7	29,1		
Vaso 1	30,1	29,6	23,3	32,9	30,7	< 0,001	< 0,001
Vaso 2	22,2	14,7	32,7	25,8	19,1		
Vaso 3	23,7	22,2	33,9	24,6	21,1		
Lesão em tronco	7,4	4,7	15,3	7,6	5,7	0,016	0,019
ATC	20,3	5,8	23,5	22,4	20,6	0,045	0,582
Cirurg. – RM	11,5	7,6	21,8	14,6	8,7	< 0,001	< 0,001
Evento hosp.							
Morte	0,6	0,3	1,4	1,0	0,4	0,112	0,033
IAM	1,4	0,4	1,7	1,3	1,5	0,4	0,3
Morte ou IAM	1,8	0,8	2,6	1,6	1,6	0,2	0,09
Isquemia c/ alt. ECG	9,5	5,6	18,2	11,4	7,5	< 0,001	< 0,001
Morte/IAM/alt. ECG	10,5	6,4	20,2	12,6	8,3	< 0,001	< 0,001
Isquemia s/ alt. ECG	31,6	37,0	31,2	31,6	31	0,3	0,93

BRE: bloqueio de ramo esquerdo; ECG: eletrocardiograma; ATC: angioplastia transluminal coronariana; RM: ressonância magnética; IAM: infarto agudo do miocárdio.

Tabela 7 – Eventos em 42 dias e 1 ano<sup>12</sup>

	Todos os pacientes (n = 1416)	BRE (n = 127)	Alt ST ≥ 1 mm (n = 202)	Alt T isolada (n = 310)	Sem alt. ECG (n = 777)	Quatro vias	Alt. St x s/ alt. ST
42 dias							
Morte	2,4	5,2	2,5	2,8	1,8	0,198	0,091
IAM	2,2	1,8	1,5	2,4	2,3	0,725	0,41
Morte ou IAM	4	6,6	3,6	3,7	3,7	0,443	0,123
Re-hosp. por angina	5,3	6,7	7,3	5,6	4,5	0,13	0,032
Morte/IAM isq. recor.	16,1	14,2	23,6	17,9	13,9	< 0,001	< 0,001
ATC	20,7	3,4	24,9	23,9	20,4	0,024	0,538
Cir. RM	13,4	10,5	25,8	16,3	10,7	< 0,001	< 0,001
ATC ou cir. RM	33,4	12,6	50,8	39,3	30,4	< 0,001	0,001
Um ano							
Morte	7,2	18,2	9,8	5,6	5,5	< 0,001	< 0,001
IAM	4	6,3	6	3,7	3,5	0,446	0,13
Morte/IAM	9,5	22,9	11	6,8	8,2	< 0,001	0,001
Re-hosp. por angina	15,9	13,4	17,7	16,8	15,4	0,753	0,293
Morte /IAM ou isq. recor.	28,3	34	36,1	30,4	25,5	0,003	0,001
ATC	22,9	7,6	25,3	26,2	22,8	0,037	0,621
Cir. RM	16,1	10,8	27,2	17,9	14,3	0,004	0,002
ATC ou cir. RM	36,4	16,6	51,1	42,3	33,9	< 0,001	0,001

BRE: bloqueio de ramo esquerdo; ECG: eletrocardiograma; IAM: infarto agudo do miocárdio; ATC: angioplastia transluminal coronariana; RM: ressonância magnética.

Tabela 8 – Grau de desvio de ST e evolução<sup>12</sup>

	Grau de desvio ST				p
	≥ 2 mm (n = 63)	1 mm (n = 139)	0,5 mm (n = 187)	Nenhum (n = 900)	
Óbito em 42 dias	0,8	3	7,1	1,1	0,002
Óbito ou IAM 42 dias	2,8	3,4	10,7	2,4	0,001
Óbito/IAM/isq. rec. 42 dias	19,5	22,7	25,8	13	< 0,001
Óbito ou IAM em 1 ano	14,9	9,7	16,3	6,1	< 0,001

IAM: infarto agudo do miocárdio.

Tabela 9 – Análise multivariada. Fatores prognósticos (óbito ou IAM em 1 ano com 1.411 pacientes)<sup>12</sup>

Característica	RR (95% IC)	p
Idade (década)	1,43 (1,26-1,61)	< 0,001
Trombólise – semana prévia	9,40 (2,94-30,01)	< 0,001
BRE	2,80 (1,81-4,32)	< 0,001
ST ≥ 0,5 mm	2,45 (1,74-3,45)	< 0,001
Outra doença maior	1,94 (1,33-2,84)	< 0,001
Exclusão TIMI IIIb	5,61 (1,74-18,06)	0,004
Nitrato – semana prévia	1,60 (1,16-2,20)	0,004

RR: risco relativo; BRE: bloqueio de ramo esquerdo; TIMI: Thrombolysis in Myocardial Infarction.

Tabela 10 – Classificação do IAM segundo as situações contemporâneas relacionadas com o seu desenvolvimento<sup>84</sup>

Classificação	Descrição
1	IAM espontâneo relacionado com a isquemia devido a evento coronariano como ruptura, fissura ou dissecação de placa aterosclerótica coronariana
2	IAM secundário a isquemia por inadequação de oferta/demanda de oxigênio pelo miocárdio, como em espasmo coronariano, anemia, arritmias, hipotensão e hipertensão
3	Morte cardíaca súbita. Diagnóstico obtido em necropsia
4a	IAM associado a intervenção coronariana percutânea
4b	IAM associado a trombose documentada de <i>stent</i>
5	IAM associado a cirurgia de revascularização miocárdica

**Quadro I – Parâmetros de uso clínico em Cardiologia Nuclear**

<p><b>Ventriculografia com radionuclídeos</b></p> <p><u>Parâmetros (função de bomba)</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• contratilidade segmentar</li><li>• FEVE (repouso)</li><li>• variação da FEVE (repouso/estresse)</li><li>• volume sistólico/diastólico final</li></ul>
<p><b>Cintigrafia miocárdica</b></p> <p>Perfusão</p> <p><u>Parâmetros (isquemia e viabilidade)</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• extensão do déficit de perfusão</li><li>• número de segmentos com hipoperfusão</li><li>• defeitos únicos ou múltiplos</li><li>• reversibilidade dos defeitos de perfusão<ul style="list-style-type: none"><li>• defeitos fixos (fibrose)</li><li>• defeitos reversíveis (isquemia)</li></ul></li><li>• intensidade da hipocaptação do radiotraçador</li><li>• dilatação transitória do VE</li><li>• hiperfixação pulmonar do radiotraçador</li><li>• território da artéria coronária envolvida</li></ul> <p>Metabolismo</p> <p><u>Parâmetros (metabolismo)</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• hiperfixação</li></ul>

FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo.

**Quadro II – Metodologias para uso clínico em cardiologia nuclear**

<p><b>Reserva coronária (fluxo) e miocárdica (metabolismo)</b></p> <p><u>Cintigrafia miocárdica de perfusão</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• convencional (planar)<ul style="list-style-type: none"><li>• tomográfica (SPECT)<ul style="list-style-type: none"><li>• Tálcio-201</li><li>• Tecnécio-99m isonitrila (MIBI)/tetrofosmin</li></ul></li></ul></li><li>• Tecnécio-99m nitroimidazol</li><li>• Tecnécio-99m glucarato</li></ul>
<p><b>Tomografia miocárdica do metabolismo (PET)*</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Flúor-18 deoxiglicose</li></ul>
<p><b>Reserva do ventrículo esquerdo (contratilidade)</b></p> <p><u>Ventriculografia</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• equilíbrio (sincronizada com ECG)</li><li>• primeira passagem</li></ul> <p><u>Cintigrafia miocárdica de perfusão (gated SPECT)</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Tálcio-201</li><li>• Tecnécio-99m isonitrila (MIBI)/tetrofosmin</li></ul>

SPECT: tomografia computadorizada por emissão de fóton único; PET: emissão de pósitrons; MIBI: metoxi-isobutil isonitrila.

## Parte II – CONDUITAS NOS PACIENTES DE RISCO INTERMEDIÁRIO E ALTO

### 1. 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. Idealmente, o paciente deve permanecer na UCO pelo menos até que a conduta definitiva para o seu caso seja tomada. Caso seja encaminhado para uma intervenção coronária percutânea (ICP), deve voltar à UCO após o procedimento. Caso não ocorram complicações, como, por exemplo, desconforto significativo, instabilidade hemodinâmica e/ou elevação de marcadores bioquímicos de lesão miocárdica, deve receber alta da UCO no dia seguinte. Quando a opção de tratamento for revascularização miocárdica direta cirúrgica, o paciente deve idealmente permanecer na UCO até o momento da cirurgia. Nos casos aos quais o tratamento clínico medicamentoso for o indicado, deve receber alta da UCO no dia seguinte ao da tomada desta decisão, desde que estável e sem necessidade de medicação intravenosa. **Recomendação classe I.** (Nível de evidência: C.)

### 2. Oxigenoterapia

Na AI pode aparecer hipoxemia durante episódios prolongados de isquemia miocárdica devido a alterações da relação ventilação-perfusão secundárias a *shunt* arteriovenoso pulmonar (consequente ao aumento da pressão diastólica final do VE) e, além disso, formação de edema intersticial e/ou alveolar pulmonar. A hipoxemia, por sua vez, agrava a isquemia miocárdica, aumentando a lesão do miocárdio.

Evidência limitada e antiga sugere que a administração de oxigênio é capaz de limitar a extensão da lesão isquêmica aguda<sup>192,193</sup>. A administração de oxigênio a 100% (3 l/min), habitualmente por meio de cateter ou máscara nasal, constitui prática rotineira durante os episódios de dor isquêmica prolongada em repouso. Em casos de hipoxemia grave torna-se necessário monitorar a saturação sanguínea de oxigênio pela oximetria de pulso ou determinação da gasimetria arterial, administrando-se oxigênio de acordo com esses resultados.

A oxigenoterapia deve ser cuidadosa para não eliminar o estímulo respiratório hipóxico na presença de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) ou de outras causas de hipercapnia. Pacientes com congestão pulmonar, cianose, hipoxemia arterial comprovada ou insuficiência respiratória associadas devem receber suplementação de oxigênio e ser cuidadosamente acompanhados com gasimetrias seriadas. Habitualmente a suplementação de oxigênio é mantida por até 4 horas após o desaparecimento da dor. Naquelas 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.

### Oxigenoterapia – Sumário das recomendações e evidências

#### Recomendação classe I

- Oxigenoterapia em pacientes com risco intermediário e alto (2 a 4 l/min) por 3 horas, ou por tempos maiores na presença de dessaturação < 90% (nível de evidência C)

### 3. Analgesia e sedação

A dor precordial e a ansiedade costumeiramente associada presentes nas SIMIs 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 antianginosa<sup>6</sup>. 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. A administração em pequenos incrementos tem por objetivo evitar efeitos adversos como hipotensão e depressão respiratória. Devem-se evitar derivados da morfina, a não ser em casos de hipersensibilidade a esta, que, nessa situação (de hipersensibilidade) pode ser substituída pelo sulfato de meperidina em doses fracionadas de 20-50 mg por via intravenosa (IV).

O emprego rotineiro de ansiolíticos tem sido prática comum em nosso meio. Parece muitas vezes ser dispensável, devendo ser reservado para situações especiais. Estudo clínico randomizado<sup>194</sup>, duplo-cego e envolvendo 131 pacientes do sexo masculino com IAM observou que o grau de ansiedade, PA, FC e desconforto precordial não diferiram, quer os pacientes tenham sido tratados com diazepam ou com placebo. Os derivados diazepínicos têm sido os mais utilizados nessa indicação.

### Analgesia e sedação – Sumário das recomendações e evidências

#### Recomendação classe I

- Administrar sulfato de morfina a pacientes de risco intermediário e alto (nível de evidência C).
- Administrar benzodiazepínicos a pacientes de alto risco (nível de evidência: C).

#### Recomendação classe IIa

- Administrar benzodiazepínicos a pacientes de risco intermediário (nível de evidência: C).

### 4. Nitratos

O emprego de nitratos fundamenta-se em seu mecanismo de ação e na experiência clínica de muitos anos de uso e no qual, entre outras ações, nota-se eficácia na melhora do

sintoma doloroso. Não existem estudos clínicos controlados que tenham testado os efeitos dos nitratos em desfechos clínicos e mortalidade na angina instável, embora seu uso seja universalmente aceito. Os estudos em AI que os avaliaram foram pequenos e do tipo observacional<sup>195-197</sup>. Portanto não existem informações conclusivas dos benefícios proporcionados por essa classe de medicamentos no alívio dos sintomas e na redução de eventos adversos graves (infarto do miocárdio e óbito).

Os benefícios terapêuticos dos nitratos estão relacionados com os seus efeitos na circulação periférica e coronária. O seu efeito venodilatador, diminuindo o retorno venoso ao coração e o volume diastólico final do VE, reduz o consumo de oxigênio pelo miocárdio. Adicionalmente observam-se efeitos de vasodilatação de artérias coronárias, normais ou ateroscleróticas, redirecionamento de fluxo intercoronariano, com aumento da circulação colateral e inibição da agregação plaquetária. Além do efeito sintomático, os nitratos agem reduzindo a congestão pulmonar, principalmente pela redução do retorno venoso sistêmico.

Podem ser usados por via oral (VO), sublingual, IV e transdérmica. As vias sublingual e intravenosa são as mais utilizadas para o tratamento dos casos agudos pela facilidade do ajuste de doses. Pequenos estudos que compararam as vias de administração não conseguiram estabelecer diferenças significativas entre as vias sublingual e IV<sup>198, 199</sup>. O tratamento é iniciado na sala de emergência, administrando-se o nitrato por via sublingual (nitroglicerina, mononitrato ou dinitrato de isossorbida). Caso não haja alívio rápido da dor, esses pacientes podem se beneficiar com a administração intravenosa (nitroglicerina e mononitrato de isossorbida são os disponíveis em nosso meio).

Os nitratos estão contraindicados na presença de hipotensão arterial importante (PAS < 100 mmHg) ou uso prévio de sildenafil nas últimas 24 horas. O uso sublingual de nitroglicerina (0,4 mg/comp.), dinitrato de isossorbida (5 mg/comp.) ou mononitrato de isossorbida (5 mg/comp.) não deve ultrapassar três comprimidos, separadas as administrações por intervalos de 5 minutos. A nitroglicerina IV é empregada na dose de 10 µg/min com incrementos de 10 µg a cada 5 minutos até obter-se melhor sintomática ou redução da pressão arterial (queda da PAS não deve ser superior a 20 mmHg ou PAS não atingindo < 110 mmHg), ou então aumento da FC (> 10% da basal). É de se esperar o aparecimento de tolerância aos efeitos hemodinâmicos do medicamento após 24 horas de uso. O fenômeno de tolerância tem sido atribuído à depleção dos radicais sulfidríla existentes na parede arterial. Esses radicais são responsáveis pela conversão dos nitratos orgânicos em óxido nítrico. Quando se estiver utilizando a via oral, a tolerância poderá ser reduzida com o emprego de doses menores e espaçadas (no mínimo 8 horas); já com a via IV será necessário o incremento periódico das doses administradas. O tratamento intravenoso deverá ser mantido por 24-48 horas depois da última dor anginosa e sua suspensão, feita de forma gradual.

#### Nitratos – Sumário das recomendações e evidências

##### Recomendação classe I

- Uso de nitrato em pacientes com risco intermediário e alto (nível de evidência C).

## 5. Betabloqueadores adrenérgicos

Assim como com os nitratos, a experiência clínica controlada do emprego de betabloqueadores na AI é limitada, embora maior. A evidência de efeitos benéficos baseia-se em seu mecanismo de ação, em estudos clínicos controlados de pequeno porte e na extrapolação de resultados de estudos em AI e IAM. Os betabloqueadores inibem competitivamente os efeitos das catecolaminas circulantes. Na angina instável seus benefícios estão relacionados com sua ação nos receptores beta-1. Diminuem a frequência cardíaca, a pressão arterial e a contratilidade miocárdica, provocando redução do consumo de oxigênio pelo miocárdio. Apesar da inexistência de estudos randomizados em larga escala avaliando a ação sobre desfechos clínicos graves como mortalidade, estes fármacos, juntamente com os nitratos, são considerados agentes de primeira escolha no tratamento das SIMIs. Na AI foram poucos e de pequeno porte os estudos que compararam betabloqueadores com placebo<sup>200-202</sup>. Apesar da ausência de efeito redutor de mortalidade, metanálise de cinco pequenos estudos<sup>203</sup> avaliando a utilização da terapêutica betabloqueadora em 4.700 pacientes com AI mostrou redução de 13% no risco relativo de progressão para IAM.

Apesar de desenvolvido em pacientes com IAM com supradesnível do segmento ST, o Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial (COMMIT) sugere que a utilização rotineira de dose elevada de betabloqueador IV seguido de administração oral pode aumentar a incidência de choque cardiogênico, principalmente quando utilizado nas primeiras 24-48 horas de evolução e em pacientes com quadro clínico de disfunção ventricular esquerda<sup>204</sup>. Assim, recomenda-se o uso rotineiro de betabloqueador oral aos pacientes sem contraindicação, devendo-se iniciar sua utilização com o paciente estável, em doses pequenas, aumentando-se as mesmas gradualmente no sentido de se manter a FC 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. São usados vários regimes terapêuticos na dependência do betabloqueador selecionado. Não existem evidências de superioridade de um betabloqueador sobre outro.

O esquema a seguir relaciona as doses de metoprolol e atenolol, os mais usados em nosso país com essa indicação. Metoprolol: IV – 5 mg (1-2 min) a cada 5 min até completar a dose máxima de 15 mg.

VO – 50-100 mg a cada 12 h, iniciado 15 min após a última administração IV.

Atenolol: IV – 5 mg (1-2 min) a cada 5 min até completar a dose máxima de 10 mg.

VO – 25-50 mg a cada 12 h, iniciado 15 min após a última administração IV.

Durante a administração IV deverão ser monitorados, cuidadosamente, a FC, a PA, o ECG e a ausculta pulmonar.

#### Betabloqueadores adrenérgicos - Sumário das recomendações e evidências

##### Recomendação classe I

- Administrar betabloqueadores VO a pacientes de risco intermediário e alto (nível de evidência B)

### Recomendação classe IIb

- Administrar betabloqueadores IV a pacientes de risco intermediário e alto (nível de evidência B).

## 6. Antagonistas dos canais de cálcio

Os antagonistas dos canais de cálcio, embora considerados um grupo singular, na verdade constituem grupo heterogêneo de fármacos que possuem em comum ação vasodilatadora. Esse grupo de fármacos com ação anti-ischêmica diminui o influxo de cálcio através da membrana celular, reduzindo a contratilidade miocárdica e o tônus vascular, a velocidade de condução atrioventricular (AV) e a atividade do nó sinusal. Existem três grupos de antagonistas dos canais de cálcio disponíveis comercialmente, que são quimicamente distintos e com efeitos farmacológicos diferentes: os derivados di-hidropiridínicos (o protótipo da primeira geração é a nifedipina e, como derivado de terceira geração, o anlodipino), as fenilalquilaminas (verapamil) e os benzodiazepínicos (diltiazem). Agem bloqueando os canais de cálcio tipo L.

Esses agentes se diferenciam em relação à sua capacidade de produzir vasodilatação arterial, reduzir a contratilidade miocárdica e retardar a condução AV. Os efeitos benéficos nas SIMISSTs se devem a uma combinação das suas ações, diminuindo o consumo miocárdico de oxigênio, a pós-carga, a contratilidade e a FC, além de aumentarem a oferta de oxigênio ao miocárdio, pela vasodilatação coronária que promovem. A vasodilatação coronária originada é semelhante e independe do agente usado. Os di-hidropiridínicos ocasionam mais vasodilatação arterial periférica e tendem a produzir taquicardia reflexa (mais evidente com a nifedipina de ação curta); o verapamil e o diltiazem tendem a causar bradicardia por deprimirem o cronotropismo e o dromotropismo, podendo levar a bloqueios atrioventriculares (mais evidente com verapamil). Em pacientes com comprometimento da função ventricular esquerda e/ou alterações na condução AV, esses medicamentos devem geralmente ser evitados. Outro efeito colateral, mas que costuma aparecer apenas após uso prolongado desses agentes, é a retenção hídrica.

Para controlar os sintomas<sup>205,206</sup>, os antagonistas do influxo de cálcio são tão eficientes quanto os betabloqueadores, entretanto não reduzem a incidência de angina refratária, infarto ou óbito; ao contrário, parecem acentuar a incidência dessas complicações, como sugerido por metanálise<sup>207</sup>. Até o momento foram avaliados na AI apenas os representantes de primeira geração. Essas ações deletérias foram observadas com todas as classes de antagonistas do cálcio<sup>202,203,208</sup> testados nessa indicação, mas inexistem dados conclusivos em relação aos di-hidropiridínicos mais recentes. Por outro lado, em casos de infarto do miocárdio sem supradesnível do segmento ST, existem evidências de que o diltiazem e o verapamil (que não se associam a taquicardia reflexamente induzida) possam ter efeito protetor<sup>209,210</sup>. Podem ser usados para tentar controlar sintomas isquêmicos refratários em pacientes já em uso de nitratos e betabloqueadores em doses adequadas, ou em pacientes que não toleram o uso destes medicamentos (principalmente nos casos de contra-indicação), ou, ainda,

nos casos de angina variante (síndrome de Prinzmetal). Deve-se ressaltar que há contingente expressivo de pacientes com placas ateroscleróticas instáveis que manifestam vasoconstricção lábil e que respondem muito bem à adição de um antagonista dos canais de cálcio à terapia básica com betabloqueador adrenérgico (essa associação de fármacos evitando a taquicardia reflexa). Entretanto não é recomendado o emprego rotineiro de antagonistas dos canais de cálcio, sendo contra-indicado, em particular, o uso isolado da nifedipina de ação rápida.

A dose padrão da nifedipina, de preferência de ação prolongada, é de 10-20 mg três vezes ao dia, verapamil 80-120 mg três vezes ao dia, diltiazem 60 mg três a quatro vezes ao dia. Na angina instável, o diltiazem tem sido o bloqueador de cálcio mais utilizado.

### Antagonistas dos canais de cálcio – Sumário das recomendações e evidências

#### Recomendação classe I

- Pacientes com risco intermediário e alto. Uso de derivado não di-hidropiridínico em casos de contra-indicação aos betabloqueadores (nível de evidência: B).
- Pacientes com angina variante (Prinzmetal) (nível de evidência: B).

#### Recomendação classe IIa

- Di-hidropiridínicos de ação prolongada na presença de isquemia refratária para pacientes em uso adequado de nitratos e betabloqueadores e sem disfunção ventricular (nível de evidência: B).

#### Recomendação classe IIb

- Derivados não di-hidropiridínicos de ação prolongada como substitutos dos betabloqueadores e derivados di-hidropiridínicos de início de ação rápida para pacientes de alto risco já em uso adequado de betabloqueadores (nível de evidência: B).

#### Recomendação classe III

- Derivados di-hidropiridínicos de início de ação rápida em pacientes sem uso adequado de betabloqueadores (nível de evidência: B).

## 7. Agentes antiplaquetários

### A) 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 AAS é o antiplaquetário de excelência, devendo ser sempre prescrito, exceto nos raros casos de reação alérgica grave previamente conhecida (prevalência estimada em menos de 0,5% da população) e na vigência de sangramentos digestivos ativos, em especial naqueles relacionados com as úlceras gástricas, em que o efeito irritativo gástrico direto

do composto associado ao efeito antiplaquetário pode ocasionar quadros hemorrágicos graves. Para pacientes com reações de hipersensibilidade relacionadas com o AAS (reações cutâneas e respiratórias) existem protocolos eficazes e seguros de dessensibilização ao fármaco, recentemente testados inclusive na vigência de SIMI<sup>211-214</sup>.

O AAS bloqueia a formação de tromboxano A<sub>2</sub> (substância vasoconstritora e pró-trombótica), interferindo no metabolismo do ácido araquidônico e inibindo a formação da ciclo-oxigenase 1 (COX-1), enzima fundamental no processo de agregação plaquetária.

A importância do AAS no tratamento das SIMIs sem supradesnível de ST está embasada, fundamentalmente, em estudos publicados na década de 1980<sup>215,216</sup>. Na maioria são trabalhos com número relativamente pequeno de pacientes, com baixa incidência de desfechos, mas que de forma geral evidenciaram nítido impacto tanto na redução de IAM não fatal quanto de mortalidade no curto e médio prazos.

Em referência à posologia preconizada, o AAS deve ser administrado na dose de ataque de 150 a 300 mg, seguido por uma dose de manutenção de 75 a 100 mg ao dia. O estudo CURRENT OASIS-7<sup>217</sup> testou, em um de seus braços, a hipótese do uso de dose alta de manutenção do AAS em pacientes com SIMI (cerca de 70% de pacientes com SIMISSST). Não houve diferença entre a dose de manutenção habitual (75 a 100 mg ao dia) e a dose elevada (300 a 325 mg/dia) na ocorrência de eventos cardiovasculares graves (mortalidade, IAM não fatal ou AVE,  $p = 0,61$ ). Também não houve diferença em relação à ocorrência de sangramentos graves ( $p = 0,90$ ).

#### Recomendação classe I

- Uso de AAS (162-300 mg em dose de ataque, com dose de manutenção de 81-100 mg/dia) em todos os pacientes, salvo contra-indicações, independente da estratégia de tratamento, continuando por tempo indeterminado (nível de evidência: A).

#### B) Derivados tienopiridínicos

São fármacos antagonistas da ativação plaquetária mediada pelo difosfato de adenosina (ADP), que agem bloqueando o receptor P2Y<sub>12</sub> plaquetário. Também reduzem o nível de fibrinogênio circulante e bloqueiam parcialmente os receptores de glicoproteína IIb/IIIa, dificultando sua ligação ao fibrinogênio e ao fator de von Willebrand. A indicação inicial destes fármacos foi como substitutos preferenciais do AAS em casos de intolerância ou alergia a este. A ticlopidina foi o primeiro tienopiridínico utilizado no tratamento das SIMIs e também como complemento ao AAS no contexto da intervenção coronária por via percutânea, entretanto é muito pouco prescrito atualmente devido ao longo tempo entre o início de ação e seu efeito pleno, além da maior incidência de efeitos colaterais (fundamentalmente dores abdominais, náuseas, vômitos, neutropenia e/ou trombocitopenia e, raramente, púrpura trombocitopênica idiopática).

Atualmente, os tienopiridínicos mais utilizados são o clopidogrel e, mais recentemente, o prasugrel. Em relação ao clopidogrel, este foi testado em comparação com o AAS inicialmente em pacientes com DAC crônica, no

estudo Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events (CAPRIE)<sup>218</sup>. Neste estudo, o clopidogrel foi marginalmente superior ao AAS, demonstrando diminuição do risco relativo de eventos graves superiores a 8,7% ( $p = 0,043$ ) ao final de aproximadamente dois anos de seguimento. Já no contexto das SIMISSSTs, o estudo Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE)<sup>219</sup> testou o papel do clopidogrel em adição ao AAS em mais de 12 mil pacientes com SIMISSST acompanhados por três a 12 meses (média de nove meses). Ao final do seguimento demonstrou-se diminuição de 20% (RR 0,80; 95% IC 0,72-0,89;  $p = 0,00005$ ) na incidência dos eventos (óbito cardiovascular, IM e AVE) a favor do grupo clopidogrel + AAS em relação ao grupo AAS + placebo, à custa de um aumento na incidência de sangramentos no grupo clopidogrel + AAS (RR 1,38,  $p = 0,001$ ). Interessantemente, os efeitos benéficos com a utilização do clopidogrel ocorreram tanto em pacientes de alto risco como naqueles de risco intermediário ou baixo. Análises subsequentes sugerem que existe benefício adicional com a utilização do clopidogrel após o primeiro mês e até um ano após o evento agudo<sup>220</sup>, além de demonstrarem que o clopidogrel é particularmente útil no subgrupo submetido a ICP durante o período de internação hospitalar<sup>221</sup> e que o aumento de sangramento com a utilização de AAS + clopidogrel ocorre fundamentalmente com o uso de doses maiores de AAS<sup>222</sup>.

Quando os pacientes com SIMISSST são tratados com ICP, o duplo bloqueio da agregação plaquetária torna-se imperativo, tanto com base em estudo que focalizou primariamente o contexto da ICP<sup>223</sup> como também em trabalhos que abordaram as SIMI *per se*. Nesta última condição se inserem o subestudo do CURE (PCI-CURE), prospectivamente desenvolvido<sup>221</sup>, e o estudo Center for Research on Education Outcomes (CREDO)<sup>224</sup>.

Por conta das importantes limitações do clopidogrel, relacionadas fundamentalmente com o seu metabolismo e interações medicamentosas, como será visto na sequência, o fármaco foi testado também com dose dobrada no estudo CURRENT OASIS-7<sup>225</sup>. Neste estudo, 25.086 pacientes com SIMI (71% com SIMISSST) e programação de estratificação invasiva foram randomizados para receber dose em dobro do clopidogrel (600 mg de ataque seguido por 150 mg ao dia por seis dias e 75 mg ao dia após a primeira semana) ou a posologia habitual (300 mg de ataque seguidos por 75 mg ao dia). Ao final de 30 dias, não houve diferença significativa na ocorrência do desfecho primário composto de óbito cardiovascular, infarto do miocárdio não fatal ou AVE (HR 0,94; 4,2% x 4,4%,  $p = 0,30$ ). No entanto a dose dobrada de clopidogrel foi associada a aumento significativo na incidência de sangramentos maiores (HR 1,24; 2,5% x 2%,  $p = 0,01$ ). Em análise pré-especificada<sup>217</sup> considerando-se apenas os pacientes submetidos à ICP ( $n = 17.263$ ), demonstrou-se redução de 14% na incidência do desfecho composto primário do estudo aos 30 dias de evolução (HR 0,86; 3,9% x 4,5%,  $p = 0,039$ , número necessário para tratar [NNT] = 167), além de redução significativa de trombose definitivamente comprovada de *stents* (HR 0,54; 0,7% x 1,3%,  $p = 0,0001$ ), porém à custa de maior incidência de



sangramentos graves (HR 1,41; 1,6% x 1,1%,  $p = 0,009$ , NNH = 200). Considerando a necessidade de tratar 167 pacientes com dose dobrada de clopidogrel para evitar a ocorrência de um evento isquêmico em 30 dias ao custo de um sangramento grave e potencialmente fatal a cada 200 pacientes tratados com esse regime (benefício e risco praticamente se compensam mutuamente), recomenda-se a avaliação cautelosa de o risco individual prévio de sangramento para guiar uma decisão de dose no contexto desse importante dilema clínico.

Um ponto importante em relação ao clopidogrel que tem ganhado destaque e motivado um elevado número de publicações científicas refere-se à grande variabilidade intra e interindividual na resposta a esse composto, o que se observa aparentemente em escala muito menor com antiplaquetários mais modernos. A “má resposta” (ou “resistência” para alguns) ao clopidogrel, expressão utilizada para caracterizar os pacientes que não atingem o nível de inibição plaquetária esperado, é identificada por meio de ensaios laboratoriais *in vitro* que quantificam a intensidade da agregabilidade plaquetária mediada pela via do ADP. Dados consistentes associam a má resposta ao clopidogrel à maior incidência de eventos trombóticos, principalmente em pacientes submetidos à ICP com implante de *stent*<sup>226-228</sup>. Atualmente, três principais fatores estão relacionados com a má resposta ao clopidogrel: 1) variabilidade genética, caracterizada por polimorfismos associados às enzimas do citocromo P450 envolvidas no processo de metabolização hepática, notadamente CYP2C19 e CYP3A4<sup>229</sup>; 2) alteração no processo de absorção intestinal do medicamento relacionado com a expressão da glicoproteína P nas células epiteliais intestinais<sup>230</sup>; 3) utilização concomitante de outros fármacos que podem interferir no metabolismo hepático mediado por enzimas do citocromo P450, como, por exemplo, o cetoconazol (que inibe o citocromo P450 e reduz a ação do clopidogrel) e a rifampicina (que estimula o citocromo P450 e acentua a ação do clopidogrel).

A associação dos inibidores de bomba de prótons (IBP) ao clopidogrel merece destaque. Diversos estudos *in vitro* indicam a ocorrência de redução na inibição plaquetária induzida por clopidogrel quando da associação deste ao IBP e sugerem que isso seria especialmente frequente com o omeprazol<sup>231-234</sup>. Entretanto os estudos que analisaram essa associação (de clopidogrel com IBP) com a ocorrência de eventos isquêmicos mostraram resultados conflitantes<sup>235-237</sup> e encontraram correlação entre aumento de eventos isquêmicos e uso concomitante de clopidogrel + IBP; já uma subanálise do estudo Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel Thrombolysis in Myocardial Infarction (TRITON) não encontrou qualquer correlação<sup>239</sup> e, interessantemente, subanálise similar do estudo Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO)<sup>239</sup> encontrou aumento na incidência de eventos isquêmicos tanto no grupo clopidogrel quanto no grupo ticagrelor, quando utilizados em conjunto com IBP. O único estudo clínico randomizado que testou diretamente tal hipótese, o Clopidogrel and the Optimization of Gastrointestinal Events (COGENT)<sup>240</sup>, avaliou 3.761 pacientes com indicação de dupla terapia antiagregante por pelo menos 12 meses (um grupo recebendo clopidogrel e omeprazol

contra um grupo recebendo clopidogrel e placebo). Entretanto tal estudo foi interrompido precocemente por questões de financiamento e não teve o seguimento previsto dos pacientes (consequentemente obteve-se número bastante reduzido de eventos), o que comprometeu de forma importante seu poder estatístico. De qualquer modo, até a finalização do número de pacientes arrolados e randomizados no estudo não foi verificada diferença na incidência de eventos isquêmicos (4,9% no grupo clopidogrel + omeprazol x 5,7% no grupo clopidogrel + placebo,  $p = 0,96$ ). Como esperado, demonstrou-se maior incidência de sangramentos digestivos no grupo placebo (2,9% x 1,1%, com  $p < 0,001$ ). Assim, um contingente apreciável de médicos e pesquisadores sugere que, em princípio, o uso de IBP (principalmente omeprazol) em conjunto com o clopidogrel deva ser evitado. Os pacientes com maior risco de sangramento gastrointestinal (antecedente de hemorragia digestiva, úlcera péptica diagnosticada, infecção por *H. pylori*, idade  $\geq 65$  anos, uso concomitante de anticoagulantes ou esteroides) podem empiricamente receber, bloqueadores dos receptores H2 (p. ex., ranitidina). Caso seja necessário o uso de um IBP, sugere-se o pantoprazol, cujo metabolismo via CYP P450 é menos pronunciado.

Dois estudos clínicos randomizados buscaram demonstrar o impacto clínico de terapias antiplaquetárias diferenciadas em pacientes com má resposta ao clopidogrel. O estudo Gauging Responsiveness With A VerifyNow Assay-Impact On Thrombosis And Safety (GRAVITAS)<sup>241</sup> avaliou se uma dose elevada de clopidogrel (600 mg de ataque seguidos por 150 mg/dia de manutenção) seria superior à terapia padrão (75 mg/dia sem dose de ataque adicional) na prevenção de eventos cardiovasculares após a ICP e implante de *stent* farmacológico. Os pacientes a serem randomizados foram selecionados de acordo com a presença de elevada reatividade plaquetária com o uso do clopidogrel, avaliada pelo método laboratorial do VerifyNow® P2Y<sub>12</sub>; dos 5.429 pacientes avaliados inicialmente, 2.214 (40,8%) apresentaram hiper-reatividade plaquetária (pela via ADP) e foram incluídos no estudo (40% com diagnóstico de SIMISST). Apesar de uma redução absoluta de 22% no número de pacientes que mantinham hiper-reatividade plaquetária ( $P2Y12$  reaction unit [PRU]  $\geq 230$ ), o tratamento com dose alta de clopidogrel não foi capaz de reduzir o risco de óbito por causas cardiovasculares, infarto do miocárdio não fatal ou trombose de *stent* em seis meses de evolução após a ICP (HR 1,01, IC 95% 0,58 a 1,76,  $p = 0,97$ ). Tampouco houve aumento de hemorragias graves na comparação entre os grupos.

No estudo ARCTIC<sup>242</sup>, 2.440 pacientes com programação de ICP e implante de *stent* farmacológico (27% com SIMISST) foram randomizados para duas distintas estratégias de antiagregação plaquetária: uma convencional, em que a administração de AAS e inibidores dos receptores P2Y<sub>12</sub> utilizava a posologias habitualmente empregadas, e outra na qual as doses eram ajustadas de acordo com os resultados da agregabilidade plaquetária obtidos pelo método laboratorial do VerifyNow® Aspirin and P2Y<sub>12</sub>. A randomização, a avaliação da reatividade plaquetária e a intervenção, quando indicadas ao grupo de terapia monitorizada, foram realizadas antes do procedimento programado para implante

do *stent*. A incidência de hiper-reatividade plaquetária nos pacientes em uso de clopidogrel foi de 34,5% e a resistência ao AAS-foi observada em 7,6% dos mesmos. No grupo de terapia monitorizada, nova avaliação da função plaquetária foi realizada duas e quatro semanas após o implante do *stent* e novos ajustes terapêuticos foram realizados quando necessário. Nessa nova avaliação houve redução significativa de aproximadamente 50% (15,6% vs. 34,5% no momento da ICP;  $p < 0,001$ ) no número de pacientes com hiper-reatividade plaquetária definida como valor de PRU  $\geq 235$  ou 15% ou menos de inibição plaquetária em comparação com valores de controle. No entanto, o desfecho primário composto de óbito por qualquer causa, infarto do miocárdio, AVC, ataque isquêmico transitório (AIT), revascularização coronária de urgência ou trombose de *stent* em até um ano foi de 34,6% nos pacientes que receberam terapia monitorizada e 31,1% naqueles tratados de forma convencional (HR 1,13; IC 95% 0,98 a 1,29;  $p = 0,10$ ). A taxa de eventos hemorrágicos graves também não diferiu significativamente entre os grupos.

Portanto o uso do clopidogrel está indicado para as SIMISSTs de risco moderado e alto para novos eventos isquêmicos. A administração consiste em uma dose de ataque de 300 mg e manutenção com 75 mg ao dia. Em pacientes submetidos à ICP e com baixo risco de sangramento, pode-se considerar a dose de ataque de 600 mg, com manutenção de 150 mg nos primeiros seis dias e 75 mg ao dia após esse prazo. O tempo de uso do medicamento deve ser de 12 meses, independentemente do tratamento recebido (clínico, percutâneo ou cirúrgico). Esta conduta é especialmente preconizada quando os pacientes tiverem sido tratados por ICP com implante de *stents* farmacológicos. Quando houver indicação de revascularização cirúrgica, o fármaco deverá ser suspenso pelo menos cinco dias antes do procedimento devido ao risco de sangramento grave peroperatório. Em condições de emergência, deve-se recorrer à transfusão de plaquetas. Não há demonstração de que o ajuste da terapia antiplaquetária guiada por métodos de avaliação da agregabilidade plaquetária seja superior à terapia antiplaquetária padrão, portanto esta estratégia não deve ser utilizada rotineiramente, sendo reservada para situações especiais.

Por conta das limitações do clopidogrel, novos fármacos vêm sendo desenvolvidos no sentido de se obterem bloqueios de agregação plaquetária mais rápidos, mais efetivos e mais homogêneos.

O prasugrel é tienopiridínico de geração mais recente e que cumpre tais objetivos. Isso ocorre basicamente porque esse medicamento possui um metabolismo muito mais simples em relação ao clopidogrel, com apenas uma fase de metabolização hepática, já que a primeira fase de seu metabolismo ocorre no plasma por ação de esterases. Como consequência, seu metabólito ativo atinge pico plasmático em apenas 30 minutos, além de apresentar menor interação com medicações metabolizadas pelo citocromo P450<sup>238,243</sup>.

O estudo TRITON<sup>244</sup> randomizou 13.608 pacientes com SIMI, sem uso recente de tienopiridínico, anatomia coronariana conhecida e ICP planejada. Desses pacientes, 74% se apresentaram com SIMISST e estratificação de risco

moderado ou alto para complicações isquêmicas/trombóticas. Foram excluídos indivíduos plaquetopênicos, anêmicos ou com risco alto de sangramento. Os pacientes foram randomizados para clopidogrel (ataque de 300 mg e manutenção de 75 mg ao dia) ou prasugrel (60 mg de ataque e manutenção de 10 mg ao dia) após realização da coronariografia e indicação de ICP; o seguimento médio da população foi de 14,5 meses.

O desfecho primário de eficácia do estudo foi composto de óbito cardiovascular, (re)infarto e AVE. O grupo tratado com prasugrel apresentou redução de 19% neste desfecho (RR 0,81; 12,1% x 9,9%,  $p < 0,001$ ), em comparação com o grupo tratado com clopidogrel. Com relação aos desfechos secundários de eficácia, o grupo tratado com prasugrel apresentou 24% de redução de IAM (RR 0,76; 9,5% x 7,3%,  $P < 0,001$ ), 34% de diminuição da necessidade de revascularização urgente (RR 0,76; 3,7% x 2,5%,  $p < 0,001$ ) e 52% de redução de trombose de *stent* (RR 0,48; 2,4% x 1,1%,  $p < 0,001$ ).

A análise dos desfechos de segurança do TRITON revelou, no grupo prasugrel, aumento de 32% na incidência de sangramento grave não relacionado com a cirurgia de revascularização pelo critério TIMI (RR 1,32; 1,8% x 2,4%,  $p = 0,03$ ), 52% de aumento de sangramento ameaçador à vida (RR 1,52; 0,9% x 1,4%,  $p = 0,01$ ), além de um aumento significativo de sangramentos fatais (RR 4,1; 0,1% x 0,4%,  $p < 0,002$ ).

O benefício líquido do estudo mostrou que o prasugrel foi inferior ao clopidogrel em indivíduos com passado de AVE ou AIT prévio (RR 1,54,  $p = 0,04$ ), foi neutro em indivíduos com  $> 75$  anos ou  $< 60$  kg e superior em indivíduos sem passado de AVE ou AIT, com  $< 75$  anos e  $> 60$  kg (RR 0,8;  $p < 0,001$ )<sup>244</sup>.

Aplicando a nova classificação de IAM ao material científico do TRITON-TIMI 38, Morrow e cols.<sup>245</sup> demonstraram que o prasugrel se mostrou mais eficaz do que o clopidogrel em todos os cenários de IAM.

Subanálises do estudo evidenciaram resultados favoráveis ao prasugrel em pacientes diabéticos<sup>246</sup> e também naqueles submetidos a cirurgia de revascularização miocárdica<sup>247</sup>.

O prasugrel também foi avaliado no estudo TarGeted platelet Inhibition to cLarify the Optimal strateGy (TRILOGY), que incluiu 9.326 pacientes com SIMISST e um fator de risco adicional (idade mínima de 60 anos, diabetes melito, antecedente de IAM, ICP ou revascularização miocárdica), submetidos ou não a coronariografia, mas com indicação específica de tratamento clínico e não de revascularização miocárdica após o evento índice para entrada no estudo. Os pacientes foram randomizados para clopidogrel (300 mg de ataque com 75 mg ao dia de manutenção) ou prasugrel (30 mg de ataque com manutenção de 10 mg ao dia se idade  $< 75$  anos, ou 5 mg ao dia se idade  $\geq 75$  anos ou peso  $< 60$  kg), tendo sido acompanhados em média por 17 meses – o tempo médio de uso da medicação do estudo foi de 15 meses.

Com relação ao desfecho primário de eficácia, composto de morte cardiovascular, IAM ou AVE, não houve diferença significativa entre os grupos prasugrel e clopidogrel ( $p = 0,21$ ). Tampouco foram detectadas diferenças significativas entre os grupos no que se refere aos desfechos principais de

segurança (sangramento grave ou ameaçador à vida pelo critério GUSTO ou sangramento grave pelo critério TIMI). Análise de subgrupos mostrou interação a favor do grupo tratado com prasugrel nos indivíduos tabagistas ( $p$ -interação  $< 0,001$ ), assim como nos pacientes em uso de inibidores de bomba de prótons ( $p$ -interação =  $0,02$ ). Interessantemente, houve clara separação entre as curvas a partir do primeiro ano, demonstrando-se, nos pacientes  $< 75$  anos, diminuição significativa na incidência de eventos, a favor do prasugrel, entre 360 e 900 dias de seguimento (HR =  $0,72$ , 95% IC  $0,54$ - $0,97$ ). Análise estatística *post hoc* destes resultados mostrou “tendência” de interação da redução de eventos em pacientes  $< 75$  anos com o tratamento com prasugrel após 12 meses ( $p = 0,07$ )<sup>248</sup>.

Finalmente, no TRILOGY, aproximadamente um terço dos pacientes foi submetido a análises de agregabilidade plaquetária e, apesar de um claro bloqueio mais efetivo da agregabilidade plaquetária no grupo prasugrel, não se conseguiu demonstrar significativa associação entre reatividade plaquetária e ocorrência de eventos isquêmicos/trombóticos<sup>249</sup>.

Assim como para o clopidogrel, o prasugrel, caso indicado, deve ser em princípio continuado por 12 meses. Salienta-se a necessidade de suspensão do tienopiridínico com antecedência mínima de pelo menos cinco dias para o clopidogrel e a ticlopidina e sete dias para o prasugrel, caso o paciente vá submeter-se a revascularização miocárdica cirúrgica de rotina, dado o risco de sangramento grave peroperatório. Em condições de emergência, deve-se recorrer à transfusão de plaquetas.

### C) Derivados da ciclopentilriazolopirimidina

Dois fármacos desta classe foram estudados clinicamente: ticagrelor e cangrelor.

O ticagrelor também é inibidor da agregação plaquetária induzida por ADP, via bloqueio do receptor  $P2Y_{12}$ , porém não pertence à classe dos tienopiridínicos. O ticagrelor é uma ciclopentilriazolopirimidina (CPTP) com meia-vida de cerca de 12 horas e que, ao contrário dos tienopiridínicos, exerce bloqueio reversível dos receptores  $P2Y_{12}$  e não depende da metabolização hepática para o início de sua ação. Com estas características, o ticagrelor exerce efeito antiagregante plaquetário mais intenso, rápido e consistente em relação ao clopidogrel.

No estudo PLATO<sup>250</sup>, mais de 18 mil pacientes admitidos por SIMI de risco intermediário e alto com até 24 horas do início dos sintomas foram randomizados para receber ticagrelor (180 mg de ataque seguidos por 90 mg a cada 12 horas de manutenção) ou clopidogrel (300 mg de ataque seguidos por 75 mg ao dia de manutenção). Os pacientes que foram submetidos à ICP receberam dose adicional de 90 mg de ticagrelor e poderiam, a critério do investigador, receber dose adicional de 300 mg de clopidogrel. Todos os pacientes, exceto se houvesse contra-indicação, receberam AAS e a medicação do estudo foi mantida durante 12 meses, independentemente da estratégia de tratamento empregada (revascularização percutânea, cirúrgica ou tratamento clínico exclusivo). Nos pacientes com indicação de CRM, o clopidogrel deveria ser suspenso cinco dias antes do

procedimento e o ticagrelor, em um intervalo de 24 a 72 horas antes da cirurgia. O desfecho primário de eficácia do estudo foi composto de óbito por causas vasculares, (re)infarto do miocárdio não fatal ou AVE em 12 meses; o desfecho primário de segurança foi a ocorrência de sangramento grave pelo critério do próprio estudo.

Do número total de pacientes incluídos, a prevalência de SIMISSST foi de aproximadamente 60%, sendo cerca de 43% dos pacientes com IAM sem supradesnível de ST e 17% daqueles com angina instável de risco intermediário e alto. A mediana de idade dos pacientes incluídos foi de 62 anos e 15% tinham mais de 75 anos. Aproximadamente 64% dos pacientes foram submetidos à ICP e 10%, à CRM, permanecendo os demais em tratamento clínico exclusivo.

Ao final do estudo, o uso do ticagrelor foi associado à redução significativa de 16% na incidência do desfecho primário composto de eficácia (RR  $0,84$ ;  $9,8\% \times 11,7\%$ ,  $p < 0,001$ ). Nas análises isoladas dos componentes do desfecho composto (metas secundárias principais), evidenciaram-se reduções significativas nas incidências de infarto do miocárdio (RR  $0,84$ ;  $5,8\% \text{ vs. } 6,9\%$ ,  $p = 0,005$ ) e óbitos por causas vasculares (RR  $0,79$ ;  $4,0\% \times 5,1\%$ ,  $p < 0,001$ ), não havendo diferenças significativas em relação à incidência de AVE ( $p = 0,22$ ). Adicionalmente, observou-se redução significativa de 22% na mortalidade por todas as causas (RR  $0,78$ ;  $4,5\% \times 5,9\%$ ,  $p < 0,001$ ). Em relação ao desfecho primário de segurança, não se observou diferença significativa na incidência de sangramento grave avaliado tanto pelo critério elaborado pelo próprio estudo (HR =  $1,04$ ;  $p = 0,43$ ) quanto pelo critério TIMI (HR =  $1,03$ ,  $p = 0,57$ ). Apesar de não haver diferença na incidência de sangramento fatal (HR =  $0,87$ ;  $p = 0,66$ ) ou na necessidade de transfusões (HR =  $1$ ;  $p = 0,96$ ), o uso de ticagrelor foi associado a aumento discreto, mas significativo, na incidência de sangramento intracraniano fatal ( $0,1 \text{ vs. } 0,01$ ;  $p = 0,02$ ) e na incidência de sangramento grave não relacionado à CRM ( $4,5\% \text{ vs. } 3,8\%$ ,  $p = 0,03$ ). Outros efeitos adversos apresentaram maior incidência no grupo ticagrelor. Houve aumento significativo na ocorrência de dispnéia (RR  $1,84$ ;  $13,8\% \times 7,8\%$ ,  $p < 0,001$ ), que em geral foi transitória e levou à suspensão do medicamento em menos de 1% dos pacientes. Admite-se que este efeito colateral tenha relação com um aumento na adenosina circulante, que guarda relação com o metabolismo do ticagrelor e poderia explicar parte dos efeitos benéficos do medicamento, além do bloqueio da agregação plaquetária<sup>251,252</sup>. Também houve aumento na incidência de bradicardia transitória, com elevação significativa na ocorrência de pausas ventriculares  $> 3$  segundos nos primeiros sete dias de uso da medicação ( $5,8\% \times 3,6\%$ ,  $p = 0,01$ ), mas que perde tal significância após 30 dias de utilização do medicamento ( $2,1\% \times 1,7\%$ ,  $p = 0,52$ )<sup>253</sup>. As pausas raramente foram associadas a sintomas e não houve diferença entre os grupos, no global da população estudada, quanto à necessidade de implante de MP, ocorrência de síncope ou bloqueio cardíaco. Outros efeitos adversos de menor relevância clínica foram os aumentos significativos nos níveis de creatinina ( $10\% \text{ vs. } 8\%$ ) e de ácido úrico ( $14\% \text{ vs. } 7\%$ )<sup>253</sup> com o ticagrelor, que foram revertidos um mês após o final do tratamento.

O banco de dados do PLATO propiciou a publicação de diversas análises de subgrupos pré-especificados, como, por exemplo: pacientes diabéticos ou não<sup>254</sup>, com ou sem disfunção renal<sup>255</sup>, com ou sem AVE prévio<sup>256</sup>, utilizando ou não bloqueadores de bomba de prótons<sup>239</sup>, com intenção de tratamento intervencionista invasiva ou não invasiva<sup>257</sup>, subgrupo submetido a cirurgia de revascularização miocárdica<sup>258</sup> ou com AVE prévio<sup>256</sup>, recorrência de eventos<sup>259</sup>, custo-efetividade<sup>260</sup>, entre outros. De forma resumida, sugere-se que o ticagrelor seja é custo-efetivo e que os resultados das subanálises realizadas ficaram muito próximos aos demonstrados na publicação original, com toda a população incluída<sup>250</sup>. O medicamento deve ser suspenso pelo menos cinco dias antes de um procedimento cirúrgico de revascularização miocárdica.

O cangrelor é antiagregante plaquetário da mesma classe e tem similar modo de ação em relação ao ticagrelor, porém sua utilização se faz por via IV. Quando um *bolus* de cangrelor é administrado, o efeito antiplaquetário é imediato e pode ser mantido por meio de infusão contínua do medicamento. A meia-vida plasmática do mesmo é de 3 a 5 minutos, e a função plaquetária basal é restabelecida após 1 hora da sua suspensão. O cangrelor foi testado previamente em dois estudos (CHAMPION-PCI<sup>261</sup> e CHAMPION PLATFORM<sup>262</sup>) e, apesar de não ter sido demonstrada redução significativa no desfecho primário de eficácia nesses trabalhos, houve redução na incidência de desfechos secundários, o que motivou a implementação de um protocolo no qual se avaliou a incidência de complicações isquêmicas em pacientes submetidos à ICP. Neste estudo, recentemente publicado<sup>263</sup>, mais de 11 mil pacientes com indicação de ICP eletiva ou de urgência foram randomizados para receber infusão intravenosa de cangrelor ou clopidogrel VO – em cerca de 26% desses pacientes a apresentação clínica foi de SIMI sem elevação do segmento ST. O regime de administração do cangrelor foi o de um *bolus* inicial de 30 µg/kg seguido por infusão contínua de 4 µg/kg por minuto durante um período mínimo de 2 horas ou até o final do procedimento (o que ocorresse primeiro). Neste grupo, após o término da infusão do cangrelor, era administrada dose de ataque de 600 mg de clopidogrel seguidos de 75 mg ao dia de manutenção. No grupo clopidogrel, este foi administrado na dose de ataque de 300 ou 600 mg (a critério do investigador) seguidos por 75 mg uma vez ao dia por pelo menos 48 horas, quando este poderia ser substituído por outro inibidor do receptor P2Y<sub>12</sub> também a critério do investigador. O desfecho primário composto de eficácia (incidência de óbito, infarto do miocárdio, revascularização guiada por isquemia ou trombose aguda de *stent* nas 48 horas após a randomização) foi reduzido em 22% no grupo cangrelor (OR 0,78; IC 95% 0,66 a 0,93,  $p = 0,005$ ), principalmente à custa de redução na ocorrência de trombose aguda de *stent* (OR 0,62;  $p = 0,01$ ) e infarto do miocárdio (OR 0,80;  $p = 0,02$ ). Não houve aumento significativo na incidência de eventos hemorrágicos graves (OR 1,50;  $p = 0,44$ ) e, como esperado o grupo que recebeu cangrelor apresentou aumento significativo na ocorrência de dispneia transitória (1,2% vs. 0,3%,  $p < 0,001$ ). O cangrelor ainda não está disponível comercialmente no Brasil.

Em princípio, poderia vir a ser agente de escolha para pacientes com perspectiva concreta de revascularização miocárdica cirúrgica, seja por características clinicamente avaliadas, seja após o exame coronariográfico.

#### Recomendação classe I

- Tienopiridínicos em pacientes com contraindicação ao AAS (nível de evidência: B).
- Uso de terapia antiplaquetária dupla por 12 meses após o evento agudo, salvo contraindicações (nível de evidência: 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 (nível de evidência: A).
- Ticagrelor (180 mg de ataque seguidos por 90 mg duas vezes ao dia) em pacientes portadores de SIMI sem elevação do ST de risco intermediário ou alto, independente da estratégia de tratamento posterior (clínico, cirúrgico ou percutâneo), por 12 meses (nível de evidência: B).
- Prasugrel 60 mg de ataque seguidos por 10 mg ao dia em pacientes portadores de SIMI sem elevação do ST de risco moderado ou alto, com anatomia coronária conhecida, tratados com ICP e sem fatores de risco para sangramento (idade  $\geq 75$  anos; com  $< 60$  kg; AVE ou AIT prévios) (nível de evidência: B).

#### Recomendação classe IIa

- Clopidogrel (600 mg em dose de ataque seguidos por 150 mg ao dia por sete dias e dose posterior de 75 mg ao dia), em adição ao AAS, em pacientes submetidos a ICP com alto risco de eventos isquêmicos e baixo risco de sangramento (nível de evidência: B).
- Reinício de ticagrelor, prasugrel ou clopidogrel após cirurgia de revascularização miocárdica, assim que seguro (nível de evidência: B).

#### Recomendação classe IIb

- Uso de testes de agregabilidade plaquetária ou testes genéticos (genotipagem) em casos selecionados (nível de evidência: B).

#### Recomendação classe III

- Combinação de AAS com outros anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) (nível de evidência: C).

#### D) Antagonistas dos receptores glicoproteicos IIb/IIIa

Esta classe de medicamentos bloqueia a via final comum da agregação plaquetária, independentemente do estímulo inicial. A ativação dos receptores existentes na superfície das plaquetas (ao redor de 80 mil para cada plaqueta), denominados de glicoproteína IIb/IIIa, constitui o mecanismo final e obrigatório de agregação plaquetária, em consequência de alteração morfológica sofrida pelo receptor, que aumenta a sua afinidade para ligar-se à molécula de fibrinogênio, elemento que funciona como ponte de ligação entre duas plaquetas. Esse processo

denomina-se *agregação plaquetária*. Os mesmos receptores atuam, mediante ligação de fibrinogênio ao fator de Von Willebrand, no desencadeamento do processo de adesão plaquetária às superfícies endotelial e subendotelial (quando exposta), fenômeno usualmente prévio à própria agregação plaquetária. Os antagonistas desses receptores impedem a ligação do fibrinogênio aos receptores ativados, bloqueando o processo de agregação plaquetária e a formação do trombo plaquetário. Esses fármacos têm sido utilizados em situações clínicas com grande potencial de ativação plaquetária, como, por exemplo, intervenções coronárias percutâneas complexas e SIMI com e sem supradesnível do segmento ST, situações de *no-reflow* após angioplastia primária.

Dos compostos desta classe, todos utilizados em formulação IV, apenas dois estão disponíveis comercialmente no Brasil (abciximabe e tirofiban). Embora pertencendo à mesma categoria, esses agentes possuem propriedades estruturais, farmacocinéticas e farmacodinâmicas muito diferentes entre si.

O abciximabe é um anticorpo monoclonal que atua como bloqueador não competitivo e irreversível dos receptores de GP IIb/IIIa. Tem meia-vida plasmática curta, de 5-10 min, pois a molécula rapidamente se liga aos receptores plaquetários. Sua meia-vida biológica é de 6-12 horas após a injeção de um bolo isolado. Com essas doses terapêuticas consegue-se o bloqueio de 80%-90% dos receptores de superfície. Cinquenta por cento desses receptores ainda permanecem bloqueados uma semana após sua utilização. A dose recomendada é de 0,25 mg/kg em *bolus*, seguido da administração de 0,125 µg/kg durante 12 horas.

Por outro lado, o tirofiban é um derivado sintético, não peptídico, de molécula pequena, que possui em sua estrutura molecular a sequência RGD (arginina-glicina-aspartato), sítio de reconhecimento das integrinas, e presente nas proteínas adesivas do tipo fibrinogênio, fator von Willebrand e vetronectina, entre outras. A capacidade da GP IIb/IIIa de enlaçar as proteínas adesivas é decorrente da presença dessa sequência comum. O tirofiban também age competitivamente no receptor celular IIb/IIIa, impedindo sua ligação ao fibrinogênio. A dose recomendada é de 0,4 µg/kg/min por 30 minutos seguida da dose de manutenção de 0,1 µg/kg/min por 48-96 horas. No caso de se iniciar a utilização do medicamento na sala de hemodinâmica, deve-se iniciar com a dose de 10 µg/kg administrada em *bolus* em 3 min, seguida de 0,15 µg/kg/min durante 48-96 horas.

Com relação à eficácia, o abciximabe e o tirofiban apresentam resultados comparáveis quando o tirofiban é empregado com *bolus* elevado, de 25 µg/kg, porém o abciximabe mostrou-se superior ao tirofiban quando este foi empregado com a dose *bolus* habitual de 10 µg/kg<sup>264,265</sup>.

Finalmente, o eptifibatide (integrilina), não disponível comercialmente no Brasil, é um heptapeptídeo cíclico sintético derivado do veneno de víboras. Pertence à família das desintegrinas, possui em sua molécula a sequência KGD (lisina-glicina-aspartato), que mimetiza a estrutura do fibrinogênio, atuando como antagonista competitivo e reversível do receptor GP IIb/IIIa. O eptifibatide apresenta rápida dissociação e *clearance* aumentado, diminuindo os riscos de

sangramento. Devido ao pequeno tamanho de sua molécula, não causa imunogenicidade, permitindo novas administrações subsequentes, caso necessário. A dose empregada no estudo Enhanced Suppression of the Platelet IIb/IIIa Receptor with Integrilin Therapy<sup>266</sup> (ESPRIT), em 2.064 pacientes submetidos a implante de *stents* eletivo ou de emergência, foi de dois *bolus* de 180 µg/kg, separados por um intervalo de 10 min, e administração de 2 µg/kg/min a partir do término do primeiro *bolus* durante 18-24 horas.

Genericamente, os bloqueadores GP IIb/IIIa tendem a aumentar o risco de hemorragia, sendo a trombocitopenia complicação rara, mas que não deve ser negligenciada.

No contexto de pacientes com SIMISSST submetidos à estratégia essencialmente “conservadora” (não realização rotineira de procedimentos intervencionistas precoces), os bloqueadores GP IIb/IIIa tiveram seu uso fundamentado em estudos nos quais, além de heparinização, a ativação plaquetária era antagonizada, sistematicamente, apenas pelo AAS<sup>44,267-271</sup>. 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 abciximabe), metanálise que incluiu > 30 mil pacientes demonstrou redução de apenas 9% no risco relativo de óbito ou infarto aos 30 dias de seguimento ( $p = 0,015$ )<sup>272</sup>, sendo o benefício restrito aos pacientes de maior risco, fundamentalmente com tronopina elevada e/ou com depressão do segmento ST e/ou submetidos a ICP (24% aos 30 dias de seguimento).

Diversos estudos testaram o papel dos bloqueadores GP IIb/IIIa no contexto de pacientes submetidos a estratégia intervencionista precoce, com realização de ICP sempre que factível<sup>273-280</sup>. Os resultados desses estudos são mais homogêneos, demonstrando invariavelmente benefício com o uso destes medicamentos, porém à custa de aumento na incidência de sangramento. Saliente-se que esses estudos foram desenvolvidos sem o uso rotineiro de tienopiridínico quando da chegada do paciente ao hospital. Metanálise que incluiu estudos que analisaram o papel dos bloqueadores IIb/IIIa em pacientes com SIMI sem ou com supradesnível de ST demonstrou, além de diminuições significativas nas incidências de óbito ou (re)infarto ( $p < 0,0001$ ), também diminuição de 21% (IC de 95%: 0,64-0,67) no risco relativo de óbito aos seis meses de seguimento<sup>281</sup>. Essa metanálise também realçou o conceito de que, quando se usa essa classe de medicamentos, é fundamental ter muita cautela com doses e período de utilização de heparinas. Assim, verificou-se risco mais elevado de sangramento no grupo bloqueador IIb/IIIa em relação ao grupo placebo apenas quando a heparina foi mantida após a ICP, mas não quando sua utilização se restringia ao momento do procedimento.

Não existem estudos em que a dupla antiagregação plaquetária com AAS + bloqueadores GP IIb/IIIa tivesse sido comparada diretamente com a dupla antiagregação plaquetária oral (AAS adicionado a clopidogrel, prasugrel ou ticagrelor). Por outro lado, o emprego de uma tripla antiagregação (dupla antiagregação oral + um bloqueador GP IIb/IIIa) tem sido avaliado em diversos trabalhos com o objetivo de se determinar o momento ideal, assim como a população que mais se beneficiaria com essa estratégia de tríplice bloqueio.

O estudo Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen – Rapid Early Action for Coronary Treatment 2 (ISAR-REACT-2) envolveu 2.022 pacientes com SIMI sem supradesnível de ST sob dupla antiagregação com AAS e clopidogrel submetidos a estratificação invasiva precoce que foram randomizados para o uso adicional de abciximabe ou placebo. Nesse estudo o emprego do abciximabe associou-se a menor incidência do desfecho composto de óbito, IAM e revascularização urgente (RR 0,75; IC 0,58-0,97;  $p = 0,03$ ), sem aumentar a incidência de desfechos hemorrágicos graves ou não graves. Vale ressaltar que o benefício do emprego do abciximabe só foi encontrado nos indivíduos que apresentavam elevação de troponina<sup>280</sup>.

Os resultados do ISAR-REACT-2 não se reproduziram em outros estudos que avaliaram a estratégia de antiagregação plaquetária tripla.

O estudo ACUITY-TIMING, com 9.207 pacientes, avaliou qual o melhor momento para o emprego do bloqueador GP IIb/IIIa, randomizando os pacientes para o emprego rotineiro de tirofiban ou eptifibatide contra uma estratégia seletiva (na qual os bloqueadores da GP IIb/IIIa eram iniciados apenas durante a angioplastia). Nesse trabalho o emprego rotineiro dos bloqueadores GP IIb/IIIa não foi capaz de reduzir os desfechos isquêmicos e ainda redundou em maior incidência de eventos hemorrágicos<sup>282</sup>.

Resultados semelhantes foram encontrados no EARLY-ACS, em que 9.492 pacientes com SIMISSST foram randomizados para emprego de antiagregação plaquetária tripla (AAS, clopidogrel e eptifibatide) iniciado antes do cateterismo ou em casos selecionados antes da angioplastia (com base em aspectos angiográficos). Novamente, a estratégia de uso rotineiro do bloqueador da GP IIb/IIIa não foi capaz de reduzir complicações isquêmicas, contudo resultou em aumento na incidência de sangramentos e necessidade de transfusões<sup>283</sup>.

Com base no conjunto dessas evidências, o emprego dos bloqueadores da GP IIb/IIIa, como um terceiro antiagregante plaquetário, deve ser reservado para pacientes que não apresentem alto risco hemorrágico e que possuam alto risco isquêmico/trombótico clínico (marcadores de necrose positivos, isquemia recorrente ou refratária, infradesnível do segmento ST). Pode-se também concluir que seu uso possa ser geralmente restrito a cenários em que a ICP complexa seja parte integrante do tratamento dos pacientes (p. ex., quando há carga trombótica coronária elevada, múltiplos sítios de instabilização de placas).

### Antagonistas dos receptores da glicoproteína IIb-IIIa – Sumário das Recomendações e Evidências

#### Estratégia intervencionista precoce

##### Recomendação classe I

- Abciximabe ou tirofiban em pacientes de alto risco quando se opta por não administrar tienopiridínicos (nível de evidência: A).
- Adição de um inibidor da 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) (nível de evidência A).

##### Recomendação classe III

- Uso rotineiro dos inibidores da GP IIb/IIIa em pacientes sob uso de dupla antiagregação plaquetária antes do cateterismo (nível de evidência A).

#### Estratégia conservadora

##### Recomendação classe IIa

- Tirofiban em pacientes de alto risco quando se opta por não administrar tienopiridínico (nível de evidência: B).
- Adição de inibidores da GP IIb/IIIa em pacientes que apresentam recorrência de sintomas isquêmicos na vigência de dupla antiagregação plaquetária oral e anticoagulação (nível de evidência C).

##### Recomendação classe III

- Uso de abciximabe de rotina em pacientes de alto risco (nível de evidência B).
- Uso rotineiro dos inibidores da GP IIb/IIIa em pacientes sob uso de dupla antiagregação plaquetária antes do cateterismo (nível de evidência A).

Obs.: quando indicado, o abciximabe deve ter sua infusão iniciada o mais próximo possível do início do procedimento.

## 8. Inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona

São fármacos muito utilizados no tratamento de hipertensão arterial, insuficiência cardíaca e alguns grupos de pacientes com DAC. Não há evidências conclusivas de benefícios quando da utilização precoce dos mesmos em pacientes com SIMISSST, mas alguns estudos sugerem que podem ser úteis na fase crônica após o episódio agudo. O estudo The Heart Outcomes Prevention Evaluation<sup>284</sup> (HOPE) evidenciou que pacientes de alto risco para eventos cardiovasculares, frequentemente com doença arterial aterosclerótica importante (geralmente atingindo o território coronário) e independentemente da fase em que se encontravam, beneficiavam-se com o uso de ramipril (dose alvo de 10 mg/dia) em longo prazo. Em cinco anos de seguimento observou-se redução do risco relativo de óbito de 26% ( $p < 0,001$ ); infarto, 20% ( $p < 0,001$ ); e AVE, 32% ( $p < 0,001$ ). Resultados similares também foram demonstrados em pacientes com coronariopatia crônica pelo uso de perindopril<sup>285</sup>. Por outro lado, o estudo Prevention of Events with Angiotensin Converting Enzyme Inhibition (PEACE), que testou o trandolapril, não mostrou benefício na população geral (admite-se que a amostra populacional nesse estudo tinha muito baixo risco cardiovascular); apenas houve observação de menor incidência de eventos com o uso do trandolapril na subpopulação com valor de filtração glomerular estimada  $< 60\text{mg/ml/min}/1,73\text{m}^2$ <sup>286,287</sup>.

## Inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona – Sumário das recomendações e evidências

### Recomendação classe I

- Administrar inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECAs) a pacientes de risco intermediário e alto com disfunção ventricular esquerda, hipertensão ou diabetes melito (nível de evidência: A).
- Administrar bloqueadores dos receptores da angiotensina II a pacientes de risco intermediário e alto com contraindicação aos IECAs (nível de evidência: C).

### Recomendação classe IIb

- Administrar IECA a todos os pacientes de risco intermediário e alto (nível de evidência B).

## 9. Antitrombóticos

### Heparinas

Embora houvesse, no passado, alguma discordância<sup>288</sup>, predomina hoje o conceito de que a erosão (fissura) ou a rotura da placa aterosclerótica sejam mecanismos essenciais que disparam os eventos fisiopatológicos que se exteriorizam clinicamente como AI e IAM sem ou com supradesnível do segmento ST, respectivamente<sup>289-291</sup>. Com a fissura mais ou menos extensa da placa aterosclerótica, os elementos figurados do sangue, bem como os fatores de coagulação, são expostos ao contato com o material subendotelial. Isso leva a secreção, ativação, adesão e agregação plaquetária e à geração acelerada de trombina, como mecanismos essenciais de trombose subsequente localizada no local da fissura/rotura. Esses dois mecanismos (plaquetário e trombínico) atuam de forma sinérgica, potenciando-se mutuamente para a manutenção e ampliação do processo de trombose. Entre outros efeitos, a trombina é um potente ativador plaquetário, assim como o fator Xa da cascata coagulante; além disso, a ativação da cascata trombínica pelos fatores Va e Xa ocorre ao nível da membrana plaquetária. Além desses distúrbios fisiopatológicos que ocorrem nos locais de lesão vascular detonadora do evento clínico, há evidências convincentes de que, em pacientes com SIMI, um estado protrombótico transitório, muitas vezes intenso e de características sistêmicas, esteja presente<sup>292,293</sup>.

Finalmente, deve ser considerado que o incremento da atividade trombínica em pacientes com SIMI tem conotação prognóstica negativa<sup>294,295</sup>. Por todos esses aspectos, é bastante justificável a utilização de fármaco antitrombótico padrão (heparina não fracionada [HNF]) em concomitância com a terapêutica antiplaquetária para o tratamento rotineiro de pacientes com as diversas modalidades de SIMI. Embora por mecanismo indireto, o principal efeito anticoagulante da heparina depende de sua ligação específica à antitrombina, que ocorre mediante atuação de uma sequência pentassacarídica presente em cerca de um terço das moléculas de heparina. O complexo heparina-antitrombina altera-se do ponto de vista estereotático, permitindo o acoplamento simultâneo tanto à trombina como ao fator Xa, assim neutralizados.

Essa alteração conformacional da molécula do complexo heparina-antitrombina somente é possível quando a heparina contém um mínimo de 18 unidades polissacarídeas, correspondendo a moléculas com cerca de 6.000 daltons. Metanálise de seis estudos randomizados realizados até 1996 referenda a conduta virtualmente generalizada durante as décadas passadas de se tratar pacientes com SIMISSST com a combinação de AAS e HNF<sup>296</sup>. Nesses estudos, o regime de heparinização mais utilizado foi o convencional, com injeção endovenosa inicial de 5.000 UI seguida de infusão de 1.000 UI/h e ajuste do tempo parcial de tromboplastina ativada (TTPa) para dobrar o valor controle. Embora seja teoricamente recomendável ajustar as doses pelo peso do paciente, de forma a permitir anticoagulação mais efetiva em termos do valor de TTPa desejado<sup>297</sup>, não há demonstração de vantagens clínicas com esse regime terapêutico. Já as injeções intermitentes de HNF mostraram-se efetivas apenas em um relato da literatura, mas não no estudo Relationship between Insulin Sensitivity and Cardiovascular disease (RISC) nem em outro ensaio menor, pregresso<sup>298</sup>. Rotina bastante generalizada é a de ajustar o regime de heparinização para valores de TTPa entre 1,5-2 vezes o controle laboratorial (50 a 70 s), de acordo com a estratégia do estudo TIMI-III(1).

Durante investigações para melhor compreensão da estrutura da heparina convencional (HNF), verificou-se que suas cadeias de polissacarídes podem ser despolimerizadas por meio de vários processos físicos e químicos, de forma a se obterem compostos também heterogêneos, porém de mais baixo peso molecular, que recebem o nome genérico de heparinas fracionadas ou de baixo peso molecular (HBPM)<sup>299,300</sup>. Por definição, uma HBPM deve ter peso molecular médio < 8.000 daltons, e com pelo menos 60% de suas moléculas também atendendo a esse critério<sup>301</sup>. Tipicamente, são obtidos compostos com peso molecular entre 2.000 e 10.000 daltons, a partir da HNF que possui de 5.000 a 30.000 daltons. As HBPMs têm como característica comum, embora em grau variável, a capacidade de ligar-se preferencialmente ao fator Xa (e menos ao fator II), inativando-o. Esta característica confere-lhes a singular capacidade de exercer efeito antitrombótico sem alterar substancialmente (a não ser em altas doses) os testes de coagulação usualmente empregados para monitorar o efeito terapêutico da HNF.

Outra diferença marcante é derivada do fato de as HBPMs não se ligarem às proteínas plasmáticas nem às superfícies celulares (plaquetas, macrófagos e osteoblastos) e ao endotélio de forma tão intensa como a HNF. Dessa forma, a HBPM, quando administrada por via subcutânea, apresenta maiores biodisponibilidade e meia-vida em relação à HNF.

Três HBPMs estão disponíveis no Brasil para uso clínico, todas testadas em estudos internacionais, multicêntricos, prospectivamente desenhados para comparar sua eficácia clínica com a da HNF no tratamento de pacientes com SIMI: a nadroparina, a dalteparina e a enoxaparina.

O estudo FRAXiparin in Ischaemic Syndrome (FRAXIS) demonstrou que a nadroparina é similar à HNF e que não existe ganho adicional com a utilização mais prolongada do produto, além da fase de hospitalização<sup>302</sup>.

Três estudos testaram a dalteparina no contexto das SIMISSTs e demonstraram que este composto é melhor do que placebo e similar à HNF, além de corroborar a evidência prévia da não utilidade do uso do medicamento por tempo mais prolongado<sup>303-307</sup>.

Na mesma época, dois estudos foram publicados comparando a enoxaparina com a HNF, em termos de eficácia clínica e segurança, no tratamento de pacientes com AI e IAM sem supradesnível de ST. Em resumo, demonstraram pela primeira vez que uma HBPM (no caso a enoxaparina) era superior à HNF, além de corroborar os anteriormente citados, no sentido de que não existe benefício adicional com a utilização do medicamento após a fase de hospitalização. Talvez mais importante, a análise conjunta dos dois estudos demonstrou diminuição significativa na incidência de eventos “duros”, óbito ou (re)infarto, a favor da enoxaparina em relação à HNF, sendo essas vantagens ainda perceptíveis um ano após o tratamento inicial<sup>308-313</sup>.

Concluindo, os estudos anteriormente citados evidenciaram que a fraxiparina e a nadroparina são similares à HNF, sendo a enoxaparina superior a este composto. Entretanto estes estudos foram desenvolvidos em população de risco relativamente baixo, não necessariamente submetida a terapêuticas antiplaquetárias agressivas ou a estratificação e tratamento invasivos precoces. Por conta disso, diversos estudos foram desenvolvidos com o objetivo de avaliar se, com o tratamento contemporâneo das SIMs sem supradesnível de ST, os benefícios anteriormente demonstrados se manteriam.

Os estudos iniciais, relativamente pequenos, testaram fundamentalmente o papel da enoxaparina, em relação à HNF, em populações tratadas com bloqueadores IIb/IIIa e submetidas à estratificação invasiva precoce. De modo geral, foram favoráveis à HBPM, com exceção do estudo A-to-Z, que mostrou similaridade entre as heparinas<sup>314-316</sup>. Para uma resposta definitiva sobre o assunto, desenvolveu-se o estudo Superior Yield of the New Strategy of Enoxaparin, Revascularization, and Glycoprotein IIb/IIIa inhibitors (SYNERGY)<sup>315</sup>, que incluiu 10.027 pacientes de alto risco (pelo menos dois dos seguintes marcadores de alto risco: idade > 60 anos, marcadores bioquímicos de necrose elevados, infradesnível ou supradesnível transitório de ST) submetidos a tratamento clínico intensivo e estratégia invasiva precoce. Nos grupos enoxaparina e HNF o uso de bloqueadores IIb/IIIa ocorreu em 56% e 58% dos casos, respectivamente. Coronariografia foi realizada em 92% da população global, em média 21 horas após a chegada ao hospital; ICP foi realizada em 46% e 47% e cirurgia de revascularização miocárdica, em 19% e 18%, respectivamente. Do ponto de vista de eficácia, a meta principal do estudo foi o desfecho de óbito ou (re)IAM aos 30 dias, que teve incidência de 14% e 14,5%, respectivamente, nos grupos enoxaparina e HNF ( $p = 0,396$ ). Tampouco houve diferenças significativas em relação a cada um dos parâmetros isoladamente, mas todas as análises atingiram as metas de não inferioridade. Ainda, quando se analisou especificamente a população submetida à ICP, demonstrou-se que a enoxaparina foi tão eficaz quanto a HNF nos diversos parâmetros analisados, que incluíram insucesso do procedimento, oclusão aguda ou

necessidade de cirurgia de revascularização miocárdica de emergência. Do ponto de vista de sangramento importante, houve incidência significativamente maior no grupo enoxaparina quando se levou em consideração o critério TIMI (9,1% vs. 7,6%,  $p = 0,008$ ), mas não quando se levou em conta o critério GUSTO (2,9% vs. 2,4%,  $p = 0,106$ ) ou transfusão sanguínea (17% vs. 16%,  $p = 0,155$ ). A incidência de hemorragia cerebral foi < 0,1% em ambos os grupos. Aproximadamente um terço da população analisada utilizou ambas as heparinas testadas durante o período de internação; isso era permitido por protocolo em situações específicas e, em aproximadamente 800 casos, ocorreu por causa de *crossover* injustificado (portanto com falha do investigador). Analisando-se especificamente a população com terapêutica “consistente” (que utilizou apenas uma das heparinas testadas –  $n = 6.138$ ), os autores demonstraram benefício a favor da enoxaparina (incidências de óbito ou IAM aos 30 dias de 12,8% vs. 15,6%, respectivamente,  $p = 0,0029$ ). Finalmente, analisando os pacientes que tiveram ou não *crossover*, encontraram aumento nas incidências de sangramento no grupo *crossover*, sem que houvesse qualquer benefício em termos de eficácia. Entretanto é importante salientar que essas análises foram *post-hoc*, o que de certo modo limita suas conclusões. Mahaffey e cols.<sup>317</sup> publicaram o seguimento de seis meses (óbito/IAM) e um ano (óbito) da população analisada, demonstrando fundamentalmente que os resultados iniciais foram mantidos no período de acompanhamento. Petersen e cols.<sup>318</sup>, analisando em conjunto seis estudos randomizados que compararam enoxaparina com HNF ( $n = 21.946$ ), encontraram diminuições significativas nas incidências de óbito/IAM aos 30 dias, a favor da HBPM, com razões de probabilidade de 0,91 (95% IC 0,83 a 0,99) na população global (NNT = 107), e de 0,81 (95% IC 0,71 a 0,94) na população com “terapêutica consistente” (NNT = 72). Não houve diferenças significativas em termos de sangramento importante ou transfusões sanguíneas entre os grupos.

No sentido de minimizar-se o problema de sangramento, a enoxaparina deve ter sua dose de manutenção diminuída em 25% (0,75 mg/kg de 12/12 horas, em vez de 1 mg/kg de 12/12 horas) em idosos, e em 50% em pacientes com  $ClCr \leq 30$  (1mg/kg uma vez ao dia). A monitorização de seu efeito anticoagulante rotineiramente não se faz necessária e se reserva apenas para situações especiais (como obesidade e insuficiência renal), nas quais deve ser realizada a dosagem da atividade anti-Xa sempre que possível (alvo terapêutico de 0,6 a 1 UI/ml)<sup>319</sup>.

As diferenças clínicas entre diversas HBPMs têm sido explicadas por peculiaridades inerentes às mesmas, relacionadas com diferentes processos de manufatura, que em última análise explicam perfis diversos atribuíveis aos seus pesos moleculares, tempos de absorção e de eliminação, ativação plaquetária e ação sobre fatores como o de von Willebrand<sup>300,320-325</sup>.

Assim, pode-se concluir que as HBPMs de uma forma geral são pelo menos tão eficazes quanto a HNFs<sup>326-329</sup>, entretanto a enoxaparina aparentemente é superior à HNF<sup>331</sup>. Nos pacientes que receberam enoxaparina para tratamento



de SIMISSST e são enviados para ICP em até 8 horas após a última dose SC, não há necessidade de anticoagulação adicional. Naqueles que vão à ICP entre 8 e 12 horas, uma dose adicional de 0,3 mg/kg IV deve ser administrada imediatamente antes do procedimento<sup>315</sup>. Finalmente, sugere-se manter a heparina inicialmente utilizada durante todo o período de heparinização, evitando-se o uso de HBPM e HNF concomitante ou alternadamente. É importante recordar que, ao paciente de alto risco submetido a tratamento com bloqueadores IIb/IIIa e estrofinização invasiva precoce, deve-se dar preferência à utilização da HNF ou da enoxaparina, já que são as heparinas com estudos específicos nesta situação.

### Fondaparinux

Pentassacarídeo sintético que se liga seletivamente à antitrombina, leva à inibição indireta do fator Xa. Devido à sua discreta interação com componentes do plasma, possui ação previsível e pouca variabilidade individual. Apresenta boa biodisponibilidade subcutânea, atinge seu pico plasmático em 2 horas, possui meia-vida de 17 horas, tem excreção renal (contraindicado se ClCr < 20 ml/min), não induz trombocitopenia e não necessita de monitoramento da ação sobre a cascata de coagulação.

No contexto da SIMISSST, foi o fármaco testado no estudo de fase 2 (Pentassacarídeo in Unstable Angina [PENTUA]). Esse trabalho avaliou quatro doses e constatou que a dose de 2,5 mg SC uma vez ao dia possuía bom perfil de segurança e eficácia<sup>331</sup>.

Já o estudo OASIS 5, de fase 3, randomizou 20.078 pacientes com diagnóstico clínico de SIMI sem supradesnível de ST e pelo menos dois dos seguintes critérios: idade > 60 anos, alterações isquêmicas ao ECG e alteração dos marcadores de necrose miocárdica. A randomização contemplou o uso de fondaparinux 2,5 mg ao dia ou enoxaparina 1 mg/kg de 12/12 horas (em caso de ClCr < 30ml/min, a dose foi de 1 mg/kg uma vez ao dia). Foram excluídos do estudo pacientes com AVE hemorrágico recente, com indicação prévia de anticoagulação ou com Cr > 3 mg/dl.

O desfecho primário de eficácia foi composto de óbito, (re)IAM ou isquemia refratária aos nove dias de seguimento, e o desfecho primário de segurança foi sangramento maior também até nove dias. O tempo médio de uso das medicações em estudo foi cerca de cinco dias, o seguimento máximo foi de 180 dias e apenas 34% dos pacientes em cada grupo foram submetidos à ICP durante a hospitalização inicial. Com relação ao desfecho primário de eficácia, o fondaparinux se mostrou equivalente à enoxaparina (5,8% x 5,7%; RR 1,01;  $p = 0,007$  para não inferioridade); já em relação ao desfecho primário de segurança ocorreu uma importante redução de sangramentos graves com o emprego do fondaparinux (2,2% x 4,1%; RR 0,52;  $p < 0,001$ ). Esses resultados se refletiram em um benefício líquido (composto de óbito, IAM, isquemia refratária e sangramento grave em nove dias) favorável ao uso do fondaparinux (7,3% x 9%; RR 0,81;  $p < 0,001$ ). Aos 30 dias de seguimento foi detectada diminuição significativa da mortalidade a favor do fondaparinux (2,9% x 3,5%, RR = 0,83,  $p = 0,02$ ), que se manteve aos seis meses de forma mais atenuada

(5,8% x 6,5%, RR = 0,89  $p = 0,05$ ). Esse benefício foi atribuído à redução de sangramentos graves<sup>332</sup>.

Subanálises do estudo foram publicadas na sequência, sendo a principal aquela que analisou os 12.715 pacientes submetidos à angiografia durante a hospitalização (6.238 tratados por ICP). Durante o andamento do OASIS 5<sup>333</sup> (após relatos de alguns centros sobre a incidência de trombose de cateteres) ocorreu uma emenda ao protocolo que orientava a lavagem dos cateteres de hemodinâmica com 200 UI de HNF previamente ao procedimento. Entre os pacientes submetidos à ICP o fondaparinux mostrou eficácia similar à enoxaparina para o desfecho primário em nove dias (6,2% x 6,3%; RR 1,09;  $p = 0,79$ ), com redução na incidência de sangramentos graves (10,4% x 8,2%; RR = 0,78;  $p = 0,004$ ); entretanto registrou-se maior incidência de trombose de cateteres (0,4% x 0,9%), sendo essa complicação associada a taxas mais elevadas de AVE e IAM<sup>330</sup>. Por outro lado, outra subanálise do OASIS 5 mostrou que, enquanto na população com ClCr > 30 ml/min o NNT para prevenir um sangramento grave foi de 55, na população com ClCr < 30 ml/min esse número foi de apenas 13, mostrando importante influência da função renal no benefício relacionado com o medicamento.

A dose ideal de HNF a ser utilizada em pacientes tratados com fondaparinux durante a ICP foi avaliada no estudo FUTURA OASIS 8<sup>334</sup>. Neste estudo, 2.026 pacientes em uso de fondaparinux foram randomizados para HNF 50 UI/kg (independente do uso de IGP's IIb/IIIa) ou 85 UI/kg (reduzido para 60 UI/kg no caso de uso concomitante de IGP IIb/IIIa), administrada previamente à ICP. Em relação ao desfecho primário (composto por sangramento maior, sangramento menor ou complicações vasculares), os grupos não diferiram de forma significativa. No entanto o benefício líquido (sangramento grave em 48 horas e revascularização do vaso alvo em 30 dias) foi favorável ao grupo com a dose mais alta de HNF (*odds ratio* [OR] 1,51;  $p = 0,05$ ). Um ponto importante desse trabalho é que, com o emprego do *bolus* de 85 UI/kg de HNF, a incidência de trombose de cateter foi de somente 0,1%.

### Bivalirudina

Trata-se de um inibidor direto da trombina utilizado por via endovenosa e ainda não disponível no Brasil. No contexto das SIMISSSTs, o fármaco foi avaliado nos estudos REPLACE-2<sup>335</sup> e ACUTY.

O REPLACE-2 incluiu 6.010 pacientes a serem submetidos à ICP (35% com diagnóstico de AI e 85% em uso de clopidogrel), randomizados para três grupos de tratamento: HNF com IGP IIb/IIIa rotineiramente, HNF isoladamente e bivalirudina com uso seletivo de IGP's IIb/IIIa. Nesse estudo a bivalirudina com emprego de IGP's IIb/IIIa apenas em casos selecionados (7%) mostrou-se superior à HNF isolada e não inferior a HNF + IGP IIb/IIIa em relação à incidência dos desfechos isquêmicos, com menor incidência de eventos hemorrágicos

Já no estudo ACUTY foram randomizados 13.819 pacientes com SIMISSST de moderado ou alto risco para o emprego de bivalirudina isoladamente, bivalirudina com IGP's IIb/IIIa ou heparina (HNF ou enoxaparina) com IGP's IIb/IIIa. A comparação do grupo bivalirudina com IGP's IIb/IIIa e heparina com IGP's

IIb/IIIa mostrou a não inferioridade da bivalirudina com IGP IIb/IIIa para desfechos isquêmicos e similaridade com relação aos desfechos hemorrágicos. A análise dos pacientes nos quais se utilizou bivalirudina isoladamente em comparação com o emprego de heparina com IGPs IIb/IIIa mostrou não inferioridade para desfechos isquêmicos e marcante redução na incidência de sangramentos graves (RR 0,53;  $p < 0,001$ ). Vale ressaltar que o emprego, como “resgate”, de IGPs IIb/IIIa nos pacientes randomizados para uso de bivalirudina isolada era permitido em complicações trombóticas da angioplastia e ocorreram em 9% dos pacientes desse grupo. Análises de subgrupos mostraram tendência a maior incidência de desfechos isquêmicos nos pacientes tratados com bivalirudina isoladamente mas que não haviam recebido tienopiridínico previamente à ICP ( $p$ -interação = 0,054).

### Novos anticoagulantes orais (dabigatran, apixaban e rivaroxaban)

A despeito de dupla antiagregação plaquetária, a incidência de eventos isquêmicos graves no primeiro ano após um quadro de SIMI é de cerca de 13%. Com o intuito de reduzir a ocorrência desses desfechos, os novos anticoagulantes orais dabigatran, apixaban e rivaroxaban –inicialmente testados em outros contextos como antitrombóticos – foram avaliados no contexto de evolução dos pacientes após quadros de SIMI.

O dabigatran (inibidor direto da trombina) foi avaliado no estudo de fase 2 REDEEM<sup>336</sup>. Nesse trabalho, 1.861 pacientes com SIMI (cerca de 40% sem supradesnível de ST) foram randomizados para o uso de placebo ou uma das quatro possíveis doses de dabigatran (50 mg, 75 mg, 110 mg e 150 mg, todos duas vezes ao dia). A medicação em estudo foi iniciada em adição ao tratamento padrão da SIMI por volta do sétimo dia pós-evento, e os pacientes foram seguidos em média por cinco meses. Relativamente ao grupo placebo, o desfecho primário composto (sangramento grave ou sangramento não grave, mas clinicamente relevante) ocorreu em maiores taxas nos grupos tratados com dabigatran (RR = 1,77 para 50 mg duas vezes ao dia, RR = 2,17 para 75 mg duas vezes ao dia, RR = 3,92 para 110 mg duas vezes ao dia e RR = 4,27 para 150 mg duas vezes ao dia). Não houve diferenças em relação a eventos isquêmicos.

O apixaban (inibidor direto do fator Xa) foi avaliado em pacientes com SIMI no estudo Apixaban for Prevention of Acute Ischemic Events 2 (APPRAISE-2)<sup>337</sup>. Um total de 7.392 pacientes com SIMI (60% sem supradesnível de ST e cerca de 80% sob dupla antiagregação plaquetária) foram randomizados para placebo ou apixaban 5 mg duas vezes ao dia. A medicação do estudo foi iniciada cerca de seis dias após o evento isquêmico e o seguimento médio foi de seis meses. O estudo foi interrompido precocemente (com 61% dos eventos previstos) pela constatação de ausência de benefício (critério de futilidade) e aumento significativo na incidência de sangramentos graves em geral (RR = 2,59;  $p = 0,001$ ), assim como de sangramentos intracranianos e fatais (critério de segurança ameaçado).

O rivaroxaban (também um inibidor direto do fator Xa) foi inicialmente avaliado no estudo de fase 2 Anti-Xa Therapy to Lower Cardiovascular Events in Addition to Standard Therapy in Subjects with Acute Coronary Syndrome–Thrombolysis

In Myocardial Infarction-46 (ATLAS ACS-TIMI 46). Nesse estudo o fármaco foi testado em indivíduos com SIMI e em uso de AAS ou de dupla antiagregação plaquetária (AAS com tienopiridínico). O rivaroxaban associou-se a maior incidência de sangramentos relativamente ao placebo, proporcionalmente à dose utilizada; por outro lado, não se constatou relação clara entre doses e benefício de redução de eventos isquêmicos. A partir destes dados, as doses de 2,5 mg duas vezes ao dia e 5 mg duas vezes ao dia foram selecionadas para serem testadas no estudo de fase 3 ATLAS ACS-2-TIMI 51<sup>338</sup>. Neste estudo foram selecionados 15.526 pacientes com SIMI (49% sem supradesnível de ST), randomizados para uma das duas doses selecionadas de rivaroxaban ou placebo. Foram excluídos do estudo indivíduos plaquetopênicos, anêmicos (hemoglobina [Hb] < 10 g/dl), com disfunção renal grave (ClCr < 30 ml/min), passado de sangramento gastrointestinal ou intracraniano, AVE ou AIT prévios. O seguimento médio foi de 13 meses, e 93% da população fazia uso concomitante de AAS + tienopiridínico. O rivaroxaban, iniciado em média 4,7 dias após o evento, associou-se a redução no desfecho primário composto de óbito cardiovascular, IAM e AVE (8,9% x 10,7%, RR = 0,84;  $p = 0,008$ ). Esse resultado foi obtido à custa de uma redução em mortalidade cardiovascular (RR = 0,8;  $p = 0,04$ ) e IAM (RR = 0,85;  $p = 0,047$ ). O fármaco levou ainda a reduções significativas nos desfechos secundários de trombose de stent (2,3% x 2,9%, RR = 0,69,  $p = 0,006$ ) e do composto mortalidade geral, IAM e AVE (RR 0,84,  $p = 0,006$ ). Com relação ao desfecho primário de segurança (sangramento maior não relacionado com a cirurgia de revascularização), o rivaroxaban implicou piores resultados (2,1% x 0,6%; RR = 3,96;  $p < 0,001$ ). O grupo medicado com rivaroxaban ainda apresentou maior incidência de sangramentos não graves pelo critério TIMI, de sangramentos necessitando de atenção médica e de hemorragias intracranianas; contudo não resultou em maiores taxas de sangramento fatal. Vale ressaltar que a dose de 2,5mg 12/12 horas apresentou menos desfechos hemorrágicos do que a dose de 5 mg de 12/12 horas, com desfechos de eficácia semelhantes, fazendo desta dose a escolhida nas solicitações de aprovação para comercialização<sup>339</sup>.

### Antitrombóticos – Sumário das recomendações e evidências

#### Recomendação classe I

- Uso de HNF da em todos os pacientes (nível de evidência: A).
- Uso de HBPM em todos os pacientes (nível de evidência: A).
- Uso de fondaparinux 2,5 mg SC uma vez ao dia por oito dias ou até a alta hospitalar (nível de evidência B).
- Aos pacientes em uso de fondaparinux, administrar HNF 85 UI/kg EV, no momento da ICP, ou 60 UI/kg àqueles que estiverem recebendo IGPs IIb/IIIa (nível de evidência B).

#### Recomendação classe IIa

- Uso de enoxaparina preferencialmente à HNF, a não ser que cirurgia de revascularização miocárdica esteja planejada para as próximas 24 horas (nível de evidência: A).

- Considerar interrupção da anticoagulação após a ICP, exceto se houver outra indicação para mantê-la. (nível de evidência C).

### Recomendação classe III

- Troca de heparinas (HNF e enoxaparina) (nível de evidência B).

## 10. Diagnóstico e estratificação de risco com métodos complementares

Em pacientes com SIMI, a estratificação de risco deve ser um processo contínuo, desde a avaliação clínica inicial, passando pelos exames subsidiários já discutidos nestas Diretrizes, e culminando com os métodos complementares expostos a seguir. Esses métodos, a serem empregados durante os primeiros dias de hospitalização, podem ser divididos, basicamente, em duas categorias, como demonstrado a seguir.

### A) Exames hemodinâmicos intravasculares, com realização de cinecoronariografia, ventriculografia de contraste radiológico e medida das pressões intracardíacas.

Em essência, permite a visualização direta da luz coronária, com avaliação da extensão e gravidade das obstruções, e análise das funções ventriculares diastólica e sistólica, global (FE) e regional<sup>340</sup>. O exame pode ainda incluir avaliação do significado funcional das lesões anatomicamente detectadas, por mensuração direta da reserva fracionada de fluxo coronário (FFR)<sup>341</sup>. Entretanto é importante ressaltar que, no contexto de SIMIs, esse método complementar de avaliação é de aplicabilidade limitada, em face da mutabilidade intrínseca das obstruções (frequentemente ulceradas, complexas e com alta carga trombótica), portanto ainda não foi devidamente validado por estudos adequados.

### B) Exames não invasivos, como o teste ergométrico, o ecocardiograma e os exames nucleares.

Ao contrário do exame intravascular, que habitualmente proporciona apenas informações anatômicas da circulação coronária, os métodos não invasivos avaliam a ocorrência de isquemia miocárdica. Assim, a abordagem é funcional e a presença ou ausência de lesão coronária é indiretamente avaliada pela correspondente ocorrência ou não de isquemia. Esses métodos também fornecem subsídios indiretos (ergometria) ou diretos (ecocardiografia e nucleares) sobre a função ventricular.

Ambas as categorias de métodos são empregadas para complementação diagnóstica e prognóstica, no sentido de se definir a melhor conduta médica para pacientes com risco intermediário ou elevado de complicações isquêmicas.

Há décadas observa-se intensa controvérsia quanto aos méritos relativos de duas estratégias cardiológicas fundamentais com base no respectivo uso inicial e preferencial de cada uma dessas categorias de exames para avaliar pacientes com SIMISSST<sup>342</sup>. Pela chamada estratégia “intervencionista” precoce, os pacientes de risco

intermediário/alto são rotineiramente abordados, tão logo quanto possível, com o método intravascular<sup>1</sup>. Esta estratégia objetiva complementar a estratificação prognóstica e a identificação da mais apropriada forma de tratamento (clínico, revascularização percutânea ou cirúrgica), pela anatomia coronária desvendada angiograficamente e pelo estudo combinado da função ventricular. Corolário direto desta conduta é a frequente possibilidade de revascularização miocárdica, por via percutânea ou cirúrgica, se possível e indicada, com base em resultados anatômicos da coronariografia.

A estratégia intervencionista precoce permite identificar imediatamente:

- a) os cerca de 10%-20% de pacientes sem lesões ou com obstruções coronárias não significativas hemodinamicamente (< 50%) e que podem ter alta hospitalar precoce, com excelente prognóstico desde que controlem adequadamente seus fatores de risco;
- b) os 5%-10% de pacientes com lesão significativa de tronco de coronária esquerda e os 20%-30% dos pacientes com envolvimento multiarterial complexo (com ou sem disfunção global ventricular), que usualmente são mais bem tratados por revascularização miocárdica cirúrgica.

Pela estratégia não invasiva, também caracterizada em alguns contextos como “conservadora” e, mais recentemente, chamada de “intervencionista seletiva”, pacientes de risco intermediário ou alto são estabilizados por tratamento clínico e submetidos precocemente aos exames funcionais, não intravasculares. Somente quando há indícios clínicos de isquemia persistente ou recorrente, ou se aparecem resultados anormais dos testes não invasivos, são os pacientes encaminhados para cinecoronariografia.

As estratégias intervencionista e não invasiva foram exaustivamente comparadas em vários registros observacionais e em diversos estudos randomizados. Os registros atestam que existe grande variabilidade de condutas referentes a essas duas modalidades de abordagem em pacientes com SIMISSST nos diversos países participantes, sendo os resultados obtidos geralmente inconclusivos em relação à melhor estratégia a ser adotada<sup>36,343-345</sup>.

De 11 estudos controlados e randomizados, quatro foram de pequeno porte<sup>346-349</sup>. Os sete restantes incluíram números substancialmente maiores de pacientes (> 900) e foram desenvolvidos a partir do final da década de 1990. Do ponto de vista metodológico, nota-se ampla variação nos critérios de inclusão e exclusão, no tempo entre o início dos sintomas e a realização da coronariografia e na consequente intervenção de revascularização, nas terapêuticas concomitantes e mesmo na interpretação dos resultados. Como consequência, os resultados obtidos são bastante heterogêneos e, eventualmente, discrepantes em vários pontos relevantes<sup>1,80,307,350-353</sup>.

Embora não haja unanimidade quanto à melhor estratégia, deve-se reconhecer a noção de as evidências mais recentes, majoritariamente, apoiarem a estratégia “intervencionista”. Essa visão é lastreada por três estudos de metanálise independentes, com utilização de técnicas

estatísticas variadas e que concluíram homogeneamente pela superioridade da estratégia “intervencionista” em relação à diminuição na incidência de óbito e (re)infarto não fatal<sup>354-356</sup>. Vale assinalar que, por essas evidências, o benefício da estratégia “intervencionista” tende a intensificar-se após a fase inicial, na qual, paradoxalmente, o risco com o emprego desta estratégia pode ser maior, conforme sugerido no acompanhamento a longo prazo dos pacientes incluídos em alguns dos estudos anteriormente citados<sup>357,358</sup>, e também em metanálise abrangente<sup>359</sup>.

Apesar do assinalado anteriormente, é importante ressaltar que o conjunto das evidências demonstra que o benefício da estratégia “intervencionista” é tanto maior quando maior o risco do paciente. Ademais, adequado regime antitrombótico com antiplaquetários e antitrombóticos é fundamental para o sucesso dessa abordagem. Entretanto não existe consenso sobre o tempo mais apropriado para a realização do estudo intravascular, havendo desde condutas de indicação imediata até aquelas que preconizam genericamente o período de internação hospitalar. Mais recentemente, tornou-se oportuno mencionar que, como no estudo Intracoronary Stenting with Antithrombotic Regimen Cooling-off (ISAR-COOL)<sup>352</sup>, outros estudos praticamente se desviaram do dilema entre estratégia intervencionista *versus* conservadora e passaram a considerar que o fundamental seria estabelecer quão precocemente a primeira estratégia deveria ser adotada<sup>349-360,361</sup>.

As evidências geradas por esses estudos foram coligidas em outra metanálise mais recente<sup>362</sup>, congregando pouco mais de 4 mil pacientes. A comparação se fez entre a estratégia mais precoce (tempo para angiografia de 1,16 a 14 horas após hospitalização ou randomização) e a mais tardia (entre 20,8 e 86 horas). Não se observou diferença entre as duas estratégias quanto aos desfechos de morte e infarto não fatal, contudo a estratégia mais precoce se associou a menor risco de isquemia recorrente (RR = 0,59, IC 95% 0,38-0,92;  $p = 0,02$ ) e redundou em diminuição significativa do tempo de hospitalização (redução relativa de 28%, IC 95% 22%-35%,  $p < 0,001$ ). Também se observou tendência à redução no risco de hemorragias com a estratégia mais precoce de coronariografia e eventual angioplastia.

### Estudo hemodinâmico e cineangiocardiográfico – Sumário das recomendações e níveis de evidência

#### Recomendação classe I

- Realização precoce de estudo hemodinâmico e cineangiocardiográfico de contraste radiológico em pacientes com risco intermediário e alto (nível de evidência: A).

#### Recomendação classe III

- Não se deve indicar a angiografia coronária de rotina – mesmo para pacientes com risco intermediário/alto – nas seguintes situações: pacientes com comorbidade importante ou reduzida expectativa de vida (p. ex., insuficiência respiratória, renal ou hepática e câncer de prognóstico fechado) aqueles que, *a priori*, recusam perspectivas de tratamento por revascularização miocárdica (nível de evidência: C).

**Obs.:** A recomendação de classe I para angiografia coronária é especialmente realçada quando ocorre instabilidade hemodinâmica e/ou elétrica, refratariedade ao tratamento medicamentoso otimizado e recorrência espontânea ou provocada (testes não invasivos de estresse) de isquemia miocárdica, subjetiva ou objetivamente detectada.

### Exames não invasivos para diagnóstico de isquemia e avaliação prognóstica

#### Teste ergométrico

O TE pode constituir a abordagem essencial em pacientes com SIMI quando outros recursos não invasivos não estiverem disponíveis nem houver indicação para a estratégia intravascular. 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 em homens e mulheres após um episódio agudo. Seu valor preditivo negativo é muito elevado, de 98% a 100%, embora com valor preditivo positivo modesto, de aproximadamente 50%, sendo os TEs positivos infrequentes na população indicada para esse procedimento<sup>363-365</sup>. A utilidade dessa estratégia é confirmada pela sua segurança e eficiência em reduzir o período de hospitalizações prolongadas. O exame não deve ser realizado em pacientes com alterações persistentes de ST-T e T<sup>96</sup>.

#### Estudos clínicos e classificação de risco a partir das respostas ao teste ergométrico

O valor prognóstico do TE após um episódio de SIMI tem sido convincentemente demonstrado. Vários autores desenvolveram escores prognósticos após análises das respostas obtidas no TE em milhares de pacientes<sup>366</sup>. A maioria considera que um teste precocemente positivo (depressão de ST  $\geq 1$  mm nos primeiros estágios do protocolo de Bruce) identifica população de alto risco para desenvolver eventos cardiovasculares<sup>367</sup>. Usando o registro do Coronary Artery Surgery Study (CASS), Weiner e cols.<sup>368</sup> analisaram 4.083 pacientes, identificando 12% como de alto risco com base na depressão de segmento ST  $> 1$  mm e na inabilidade para completar o primeiro estágio do protocolo de Bruce. A mortalidade anual nesse grupo de pacientes foi  $> 5\%$ , enquanto pacientes que completaram o terceiro estágio sem depressão do segmento ST (considerados de baixo risco) apresentaram mortalidade anual  $< 1\%$ .

No estudo RISC<sup>369,370</sup> foram examinados 740 homens com AI e IAM não Q. Os principais preditores de mortalidade foram o número de derivações com depressão de ST e a duração do exercício. A depressão do segmento ST em três derivações e a baixa tolerância ao esforço corresponderam a um aumento de 2,5 vezes o risco para futuros eventos (infarto, angina classe III ou IV e morte). Por outro lado, a presença de dor anginosa durante o teste não adicionou informações prognósticas relacionadas com infarto e morte, a não ser quando acompanhada de depressão de ST. Porém foi fator preditor independente para o desenvolvimento de angina classe II ou IV. Este estudo também demonstrou que a medicação não influenciou o resultado do teste após DAC aguda. No estudo Fast Revascularization

during Instability in Coronary Artery Disease (FRISC)<sup>371</sup> a baixa tolerância ao esforço, a hipotensão arterial e a depressão do ST em três derivações estiveram significativamente associadas a maior risco de óbito e infarto em cinco meses de evolução. Nesse estudo, 29% dos pacientes de alto risco tiveram eventos, em oposição a apenas 5% dos considerados de baixo risco. Para Butman e cols.<sup>372</sup>, pacientes com testes positivos (depressão de ST  $\geq 1$  mm) apresentaram incidências de complicações (angina classes III e IV da AHA, cirurgia de revascularização, infarto ou morte cardíaca) muito superiores às daqueles com testes negativos (58% x 29%) após um ano de evolução, com sensibilidade de 73%, especificidade de 85%, valor preditivo positivo de 87% e negativo de 71%.

#### Classificação de risco

Os parâmetros medidos no teste determinam o grau residual de isquemia e servem para avaliar o desempenho cardíaco. A isquemia residual é estimada por meio do comportamento do segmento ST durante o exercício ou na fase de recuperação e da presença de dor anginosa. O desempenho cardíaco é avaliado por meio do tempo de exercício, do comportamento da pressão arterial e do duplo produto. O desempenho cardíaco e a resposta autonômica relacionada com o comportamento da redução da frequência cardíaca na fase de recuperação têm apresentado melhor correlação com mortalidade em comparação com outros parâmetros.

Na prática, pode-se utilizar o escore da Duke proposto por Mark e cols.<sup>373</sup>, convertido em nomograma para facilitar o seu uso clínico (Figura). Nesse escore o prognóstico é determinado por desvio do segmento ST, dor anginosa ao esforço e duração do exercício ou equivalente em METs.

Pela interseção das linhas obtém-se o prognóstico para cinco anos de sobrevida, classificando-se os pacientes em três grupos distintos:

- a) alto risco: mortalidade anual  $> 4\%$ ;
- b) médio risco: mortalidade anual entre 2% e 3%;
- c) baixo risco: mortalidade anual  $\leq 1\%$ .

Os principais preditores independentes de sobrevida livre de eventos (morte e IAM) em um ano, em análise de regressão multivariada, foram o número de derivações com depressão do segmento ST e a carga máxima alcançada. Em 766 pacientes com SIMI no estudo Fast Revascularization during Instability in Coronary Artery Disease (FRISC) e que tinham TE pré-alta e troponina, a combinação entre depressão de ST e troponina T identificou pacientes em grupos com risco de IAM ou morte variando de 1% a 20%. Em 395 mulheres do FRISC 1 com SIMI estabilizada que se submeteram a TE limitado por sintoma, o risco de eventos cardíacos variou de 1% a 19%<sup>363</sup>.

#### Segurança

Admite-se que o TE em pacientes estabilizados seja um método seguro, com incidência de 0,5% de complicações (óbito ou IAM) em até 24 horas após o exame<sup>363,374,375</sup>.

#### Risco intermediário

Com o objetivo de estimar o prognóstico e auxiliar na decisão clínica em pacientes de risco intermediário, o TE está indicado a esse grupo de pacientes 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 enzimas sorológicas normais) e desde que haja capacidade para o exercício.

**Crítérios de exclusão:** infarto, alterações persistentes do segmento ST ou da onda T, elevações enzimáticas, idade  $> 75$  anos, uso de digital, presença de pré-excitação ventricular, infradesnívelamento basal do segmento ST  $\geq 1$  mm, bloqueio de ramo esquerdo, ritmo de MP, hipertrofia ventricular esquerda acentuada, doença arterial periférica, DPOC, anemia, hemorragias, acidentes tromboembólicos, aneurisma da aorta, sinais de insuficiência cardíaca e demais condições que impõem óbices para a realização de exercício.

Recomendações gerais e protocolo: os testes devem ser realizados em esteira ou bicicleta ergométrica, em ambiente hospitalar e sempre limitados por sintomas. Para a esteira pode-se utilizar o protocolo de Bruce modificado (dois estágios de 1,7 mph de 0% e 5% de inclinação, precedendo o protocolo padrão de Bruce) ou protocolo não escalonado, individualizado e adequado às condições clínicas e biomecânicas dos pacientes (tipo protocolo de rampa). Para a bicicleta deve-se iniciar com 10 a 30 watts, com incrementos de 10 watts/min<sup>105</sup>.

#### Crítérios de interrupção do teste

- a) Dor no peito.
- b) Dispneia importante, fadiga ou tontura.
- c) Forte exaustão (escala 17/20 de Borg).
- d) Depressão do segmento ST  $> 2$  mm medida a 0,08 segundos do ponto J.
- e) Elevação do segmento ST.
- f) Queda da PA ( $\geq 15$  mmHg) ou queda de 10 mmHg com intervalo de 1 minuto.
- g) Arritmia grave (taquicardia supra-ventricular ou ventricular, bigeminismo ventricular de cinco batimentos, extrassístoles ventriculares polifocais e bloqueios AV de 2º e 3º graus).

#### Marcadores prognósticos

##### Eletrocardiográficos

- a) Depressão máxima do segmento ST.
- b) Elevação do segmento ST.
- c) Número de derivações com depressão do segmento ST.
- d) Duração da depressão do segmento ST.
- e) Tempo de início das alterações do segmento ST.
- f) Presença de arritmia induzida por esforço (taquicardia ventricular, extrassístolia ventricular bigeminada em mais de cinco complexos, bloqueios AVs de 2º e 3º graus).

### Hemodinâmicos

- FC máxima atingida.
- Duplo produto máximo atingido.

### Clínicos

- Angina.
- Baixa tolerância ao esforço (< 5 METS).

## Teste ergométrico – Sumário das recomendações e evidências

### Recomendação classe I

- Realização de teste ergométrico em pacientes de risco intermediário (nível de evidência: B).

### Recomendação Classe IIb

- Realização de teste ergométrico em pacientes de alto risco após 48 horas (nível de evidência: C).

### Recomendação classe III

- Realização de teste ergométrico em pacientes de alto risco antes de 48 horas (nível de evidência: C).

Assim, o TE como estratégia precoce (< 48 h) é contraindicado formalmente a pacientes de alto risco. Entretanto o TE realizado após 48 horas de plena estabilização do quadro clínico, ainda durante a internação, poderá ser indicado a pacientes submetidos à cinecoronariografia, quando é necessária avaliação funcional de lesão conhecida ou estabelecimento de risco antes da alta hospitalar e para orientar adequadamente programas de reabilitação cardíaca. O teste deve ser realizado em ambiente hospitalar por equipe com experiência no método. A limitação do TE na sala de emergência é a sua utilização rotineira em pacientes com probabilidade pré-teste muito baixa para DAC (pacientes jovens, com menos de 40 anos, sem fatores de risco para DAC e biomarcadores negativos). Nessa população, mesmo com os métodos complementares de imagens, a presença de indicadores de isquemia podem ser falsos positivos<sup>376</sup>.

### Exames ecocardiográficos

O ecocardiograma transtorácico, de baixo custo e fácil execução à beira do leito, é exame de eleição para pacientes internados com risco intermediário ou alto, de acordo com a estratégia não invasiva, para avaliação da função ventricular global e da contratilidade regional, derivando elementos prognósticos muito relevantes e precoces<sup>111,133,377-381</sup>.

### Recomendação classe I Nível de evidência: B

Em circunstâncias especiais, necessita ser substituído ou complementado pelo exame transesofágico, como, por exemplo, quando há impossibilidade técnica de avaliação pelo transtorácico<sup>382</sup>.

### Ecocardiografia com estresse

O teste ecocardiográfico sob estresse permite a verificação das anormalidades regionais transitórias da contração, indicativas de isquemia induzida. O estresse

farmacológico com administração de dobutamina é seguro e eficaz neste contexto, além de propiciar informações prognósticas. Entretanto aplicam-se a este método as mesmas restrições de cautela e contraindicações expostas para o TE. São considerados 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 µg/kg/min), identificam viabilidade miocárdica nessas regiões “atoroadas” pela isquemia progressa<sup>383-387</sup>.

### Recomendação classe I

- Ecocardiografia de estresse em pacientes nos quais persistem dúvidas após serem submetidos a TE (nível de evidência: B).

### Recomendação classe IIa

- Ecocardiografia de estresse como alternativa ao TE (nível de evidência: B).

### Recomendação classe III

- Ecocardiografia de estresse em pacientes de alto risco (nível de evidência: C).

### Estudos com avaliação da perfusão miocárdica

Os agentes de contraste ecocardiográfico são soluções contendo microbolhas de gás do tamanho das hemácias, cuja interface com o meio líquido é altamente refringente, melhorando o sinal ecocardiográfico do meio que as contém. As microbolhas utilizadas atualmente são formadas à base de perfluorocarbonos e possuem estabilidade suficiente para, quando injetadas por via endovenosa periférica, atravessar a barreira pulmonar e contrastar as cavidades cardíacas esquerdas e a circulação coronariana. O contraste ecocardiográfico possibilita uma melhor definição das margens endocárdicas, permitindo uma avaliação mais adequada do espessamento miocárdico parietal e das funções contrátil global e segmentar do VE em repouso e sob estresse. Adicionalmente, os agentes de contraste permitem medida mais acurada dos volumes ventriculares e da FE, principalmente em casos de imagens subótimas, e têm comprovada utilidade na definição de alterações da anatomia<sup>383,388,389</sup>.

Embora as microbolhas melhorem a definição de bordas endocárdicas, sua maior contribuição para a ecocardiografia sob estresse está no potencial de permitir a detecção de alterações de 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 teste ecocardiográfico sob estresse com microbolhas permite a verificação das anormalidades regionais transitórias da perfusão, indicativas de isquemia induzida. O estresse farmacológico com administração de dobutamina é seguro e eficaz neste contexto e também propicia informações

prognósticas. Defeitos regionais de perfusão extensos durante o estresse são indicativos de DAC grave. Respostas de melhora de contração segmentar em áreas dissinérgicas, com doses iniciais de dobutamina (5 a 10  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ), identificam viabilidade miocárdica nessas regiões “atordoadas” pela isquemia progressiva.

A imagem com perfusão em tempo real é uma nova técnica que utiliza baixa energia ultrassônica, com redução da destruição das microbolhas. 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.

O ecocardiograma contrastado em pacientes com SIMI de risco intermediário é extremamente útil para o diagnóstico de IAM à beira do leito em pacientes com SIMI. Por este método pode-se avaliar a microcirculação miocárdica, pois as microbolhas são marcadores microvasculares que se comportam como as hemácias, portanto não atingem áreas de obstrução microvascular. Desta forma, áreas com infarto não apresentam este contraste e são facilmente detectadas pela ecocardiografia<sup>383,390-392</sup>.

A perfusão miocárdica pode ser avaliada de forma qualitativa ou quantitativa. A quantificação da intensidade acústica das imagens após o uso do contraste é realizada utilizando-se *software* específico que mede o produto do volume sanguíneo pela velocidade do fluxo sanguíneo, ou seja, o fluxo sanguíneo miocárdico. A quantificação minimiza algumas limitações relacionadas com a ecocardiografia com contraste, como a ecogenicidade heterogênea do miocárdio, a interpretação subjetiva das imagens de perfusão miocárdica e a necessidade de ser realizada por ecocardiografista com grande experiência em contraste. Trindade e cols.<sup>393</sup> compararam a ecocardiografia com contraste e ressonância magnética (RM) em 20 pacientes com infarto agudo do segundo ao quinto dia após a recanalização mecânica ou farmacológica. A análise ecocardiográfica foi feita por uma análise qualitativa (visual) denominada escala de cinza e por uma análise quantitativa chamada imagem paramétrica. A imagem paramétrica tem sido validada para a análise da perfusão miocárdica em modelo experimental e tem permitido uma avaliação espacial rápida e semiquantitativa da perfusão. Houve uma concordância de 99% entre os métodos para a localização do segmento afetado pelo infarto. A correlação entre a área infartada pela RM e a escala de cinza ( $r = 0,82$ ) foi menor que entre a RM e a imagem paramétrica ( $r = 0,92$ ). Da mesma forma, a correlação entre a extensão transmural do infarto pela RM e a escala de cinza ( $r = 0,77$ ) foi menor que entre a RM e a imagem paramétrica ( $r = 0,93$ ). Os autores concluíram que a ecocardiografia com contraste é um bom método para determinar a área de infarto e sua extensão transmural, com resultados semelhantes aos da RM.

#### Recomendação classe IIa

- 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 sob estresse em pacientes com imagens subótimas em repouso (nível de evidência: B).

#### Recomendação classe IIb

- Ecocardiograma sob estresse com microbolhas em pacientes com risco intermediário nos quais persistem dúvidas após a realização de teste ergométrico (nível de evidência: B).

#### Recomendação Classe III

- Ecocardiograma sob estresse com microbolhas em pacientes com alto risco (nível de evidência: C).

#### Métodos de medicina nuclear

A cintigrafia miocárdica de perfusão (CMP) e a ventriculografia nuclear têm um grande valor diagnóstico e prognóstico nas coronariopatias aguda e crônica<sup>394-396</sup>. A CMP é indicada fundamentalmente aos casos de impossibilidade de realização do teste ergométrico e a pacientes nos quais há dificuldades para a interpretação adequada do ECG de esforço: presença de desníveis significativos de ST durante manobras respiratórias e alterações posturais; sobrecarga ventricular esquerda; bloqueios de ramo; presença de áreas eletricamente inativas; uso de fármacos que alteram a repolarização ventricular ou dificultam a interpretação eletrocardiográfica (digitálicos, betabloqueadores, antiarrítmicos, antidepressivos); doenças cardíacas e não cardíacas associadas a alterações eletrocardiográficas basais. Uma das principais indicações da CMP é a possibilidade da realização precoce nas SIMIs, com ampla margem de segurança, empregando-se agentes vasodilatadores como o dipiridamol e a adenosina. Quando realizada na presença da dor anginosa na sala de emergência, mesmo sem a administração dos agentes “estressores” para induzir isquemia, pode ser observada a heterogeneidade regional do fluxo provocada pela coronariopatia obstrutiva<sup>397,398</sup>. Em relação a outros exames, a CMP mostrou-se superior nessa aplicação. Deve ser ainda destacada a possibilidade de, sincronizando-se o estudo cintilográfico tomográfico com o ECG (*gated* SPECT), avaliar-se a função sistólica regional e medir-se a FE ventricular com exame único. Há demonstração clara de efetividade e segurança clínica da CMP quando empregada em pacientes estabilizados clinicamente após o evento inicial, conforme estudos utilizando as técnicas planar ou tomográfica, traçadores como <sup>201</sup>Tl ou <sup>99m</sup>Tc-sestamibi, e esforço físico dinâmico ou estresse farmacológico<sup>399-404</sup>. Os vários estudos são consistentes na demonstração de que pacientes com diagnóstico de AI, que apresentam cintilografia normal durante estresse, pertencem a 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. Finalmente, há inequívoca demonstração, na literatura e na experiência de muitos centros, de que os métodos de CMP, principalmente à base de <sup>201</sup>Tl (mas também, em muitas circunstâncias, com compostos marcados por <sup>99m</sup>Tc), sejam muito valiosos para a detecção de viabilidade miocárdica em regiões ventriculares dissinérgicas. Isso pode ocorrer em condições de miocárdio atordoado (*stunned myocardium*), após isquemia aguda e subsequente recanalização arterial, ou de hibernação miocárdica, em vigência de isquemia crônica.

## Cintilografia miocárdica de perfusão – Sumário das recomendações e evidências

### Recomendações classe I

- Em pacientes com risco intermediário nos quais persistem dúvidas após a realização de TE, ou impossibilitados de submeter-se ao TE (nível de evidência: B).
- Para identificação da presença/extensão de isquemia em pacientes que não podem realizar cateterismo, ou quando os resultados deste não são suficientes para o estabelecimento de condutas (nível de evidência: B).
- Após o cateterismo, para identificação da artéria relacionada com o evento (região a ser revascularizada), e/ou estratificação complementar de risco (nível de evidência: A).
- Em pacientes com regiões ventriculares dissinérgicas, em que se torna necessário comprovar ou excluir a presença de miocárdio viável para guiar a conduta terapêutica (nível de evidência: A).

### Recomendações classe IIb

- Como primeira opção (nível de evidência: B).

### Recomendações classe III

- Em pacientes de alto risco antes das primeiras 48 horas de estabilização do paciente (nível de evidência: C).

## Angiocardiorrafia nuclear

### Recomendação classe I

- Em pacientes de risco intermediário e alto para avaliar as funções ventriculares esquerda e direita (nível de evidência: A).

### Recomendação classe IIa

- Em pacientes de risco intermediário e alto para identificação de envolvimento do ventrículo direito (nível de evidência: C).

## Ressonância magnética cardiovascular

A ressonância magnética cardiovascular (RMC) vem se estabelecendo como uma ferramenta diagnóstica bastante útil para a avaliação cardíaca morfológica e funcional, fornecendo informações diagnósticas e prognósticas importantes tanto na doença isquêmica quanto nas miocardiopatias não isquêmicas. O exame 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, a 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 e a adenosina e com uso de contraste baseado em gadolínio) e a avaliação da fibrose/necrose miocárdica pela técnica do realce tardio miocárdico<sup>405</sup>. Todas estas informações são fornecidas de maneira integrada em um único exame. O método ainda permite, com a combinação destas e de outras formas de aquisição de imagem, a visualização do pericárdio e dos grandes vasos e a análise de fluxos e função valvar. Tais técnicas já foram amplamente validadas em estudos animais e em humanos<sup>406</sup>.

Vários estudos clínicos e metanálises mostram que a ressonância cardíaca é um método altamente acurado para a detecção de isquemia miocárdica, mesmo em comparação com o ecocardiograma de estresse<sup>407</sup>, a cintilografia miocárdica<sup>408,409</sup> ou a reserva de fração de fluxo invasiva (FFR)<sup>410</sup>. Recentemente foi publicado o estudo prospectivo e randomizado CE-MARC<sup>411</sup>, que incluiu 752 pacientes e demonstrou que a técnica de perfusão miocárdica pela RM é significativamente mais acurada que a cintilografia miocárdica (SPECT) para a detecção de isquemia (área sob a curva ROC de 0,89 vs. 0,74, respectivamente,  $p < 0,0001$ ), e também significativamente mais sensível (sensibilidade = 81,6% vs. 66,5%,  $p < 0,0001$ ; especificidade = 85,9% vs. 82,6%,  $p = 0,2$ ). Vários estudos também vêm demonstrando que as informações obtidas no exame de ressonância cardíaca também apresentam forte impacto prognóstico<sup>412-415</sup>.

Apesar de a população destes estudos ser composta principalmente de pacientes com doença coronária crônica, estudos menores com pacientes com SIMI em ambiente de pronto-socorro demonstraram resultados animadores<sup>416-420</sup>, tanto em protocolos de perfusão miocárdica em repouso (sem estresse farmacológico) em pacientes com dor precordial recente no pronto-socorro, como em protocolos clássicos de estresse farmacológico com dipiridamol ou adenosina. Além disso, técnicas ainda em evolução para a detecção de edema miocárdico e avaliação de território miocárdico recentemente lesado (diferenciação de infarto agudo *versus* antigo) mostram-se bastante promissoras<sup>421-425</sup>.

A avaliação da viabilidade miocárdica pela técnica do realce tardio também já foi estudada e validada nas SIMIs e fornece importantes informações diagnósticas e prognósticas, além de ser considerada por muitos o padrão ouro para a avaliação de viabilidade miocárdica e detecção de infartos<sup>415,426-429</sup>. Estudos uni e multicêntricos demonstraram que a RMC é uma técnica extremamente sensível para detecção e localização do infarto, mesmo os pequenos infartos subendocárdicos<sup>430-432</sup>, que também têm importância prognóstica demonstrada, talvez pela sua frequente associação a estenoses coronárias críticas<sup>433,434</sup>. Adicionalmente, a medida da área infartada obtida pela RMC tem grande impacto prognóstico independente de outros fatores clínicos, tendo sido, em alguns estudos, mais importante do que a própria FEVE<sup>435,436</sup>.

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 nesta população<sup>435,437,438</sup>.

Além destas aplicações, a ressonância é bastante útil na diferenciação das miocardiopatias isquêmicas das não isquêmicas<sup>405,406,439</sup>, sendo utilizada para o diagnóstico de miocardite<sup>440</sup> e Takotsubo<sup>441</sup>. 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 outros. Outros diagnósticos diferenciais em que a RMC pode ajudar são a hipertrofia ventricular esquerda (primária



da cardiomiopatia hipertrófica ou secundária) e a pericardite aguda isolada, sem miocardite associada.

Nos casos de DAC confirmada, a RMC pode ainda ajudar a definir a coronária relacionada com o infarto em casos nos quais este achado não é claro no cateterismo, como, por exemplo, em pacientes com lesões triarteriais graves e ECG inespecífico; nessa situação, a RMC pode ainda diferenciar infartos antigos de infartos recentes, relacionados com o quadro atual. Finalmente, a RMC pode fornecer imagens de alta resolução para a avaliação de complicações mecânicas pós-infarto, como ruptura do VE, insuficiência mitral e comunicação interventricular (CIV)<sup>442</sup>.

A despeito de sua utilidade evidente nas SIMIs, a RMC tem sido pouco utilizada nesta situação devido ao longo tempo do exame, à falta de disponibilidade do equipamento para casos de emergência e de pessoal treinado, entre outras razões. Além disso, poucos são os estudos publicados com pacientes de probabilidade baixa a intermediária de SIMI. Assim, os benefícios e o papel da RMC, com e sem estresse farmacológico, nesta população permanece incerto. Seu uso nos casos de suspeita de SIMI com maior probabilidade está mais bem definido, como discutido anteriormente.

#### Ressonância magnética cardiovascular – Sumário das recomendações e evidências

##### Recomendação classe I

- Na avaliação da função ventricular, da presença/extensão da área de necrose e viabilidade (nível de evidência: A).
- Na pesquisa de eventuais alterações mecânicas (nível de evidência A).

##### Recomendação classe IIa

- 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 (nível de evidência B).

##### Recomendação classe IIb

- Como adjuvante no diagnóstico de SIMI, principalmente nos pacientes com probabilidade intermediária ou alta (nível de evidência B).

## 11. Revascularização miocárdica

### A) Cirúrgica

A principal diferença entre o cuidado do paciente com AI ou IAM sem supradesnível do segmento ST e o paciente com DAC crônica é a mais rápida decisão e ação que o médico tem que assumir com referência à indicação da revascularização miocárdica. Essa rapidez na tomada de decisão é importante no quadro clínico de isquemia miocárdica na fase aguda para prevenir potenciais complicações cardiovasculares ou mesmo o óbito. Tais complicações são mais comumente reduzidas com um procedimento de revascularização do que com o tratamento clínico<sup>443-446</sup>. Assim, as indicações

para revascularização são reforçadas pela acuidade de apresentação, o grau de isquemia e a capacidade de se obter a revascularização completa do miocárdio<sup>447</sup>.

No quadro clínico de angina instável ou IAM sem supradesnível de ST, a primeira decisão a ser tomada é em relação à estratégia conservadora ou invasiva. Se for tomada a decisão da estratégia invasiva e realização da coronariangiografia, esta vai definir a manutenção do tratamento clínico ou a indicação de revascularização<sup>448</sup>. A escolha do método de revascularização é geralmente ditada pelas mesmas considerações utilizadas para decidir entre angioplastia ou cirurgia em pacientes com DAC crônica<sup>449</sup>. O que vai diferenciar é a necessidade mais precoce com que a revascularização tem de ser realizada. Recentemente a decisão entre revascularização percutânea ou cirúrgica tem se baseado em uma avaliação mais refinada da anatomia coronária utilizando-se o SYNTAX Score<sup>450</sup>. Pacientes com SYNTAX Score > 22 (intermediário ou alto) têm maior benefício em longo prazo com a revascularização cirúrgica<sup>451</sup>. Temos que ter em mente, também, que os pacientes submetidos à revascularização cirúrgica, em sua maioria, recebem revascularização completa, enquanto na revascularização percutânea esse percentual não chega a 70%<sup>452-456</sup>. As implicações da revascularização incompleta, mais comuns em pacientes submetidos à angioplastia, ainda não estão muito claras, mas sabe-se que em médio e longo prazos, e também em pacientes com disfunção ventricular, a revascularização cirúrgica apresenta maiores benefícios<sup>447,454-456</sup>. Outro grupo que também se beneficia mais com o tratamento cirúrgico é o dos pacientes diabéticos<sup>457-459</sup>.

### B) Intervenção coronária percutânea

Registra-se, atualmente, contínuo e intenso crescimento numérico das indicações de intervenção coronária percutânea (ICP no contexto das SIMIs. Muito mais do que para pacientes com doença coronária estável, é nas SIMIs que a ICP tem se mostrado mais valiosa, alterando de forma decisiva a história natural dessas condições clínicas e, consequentemente, seu prognóstico. Entre vários fatores, isso se deve ao fato de esse procedimento ter-se tornado mais eficaz e seguro com o aumento da experiência dos cardiologistas intervencionistas e ao notável aperfeiçoamento dos materiais utilizados, incluído o implante de *stents* diversos, assim como o emprego coadjuvante de medicamentos antitrombóticos/anti-isquêmicos (com melhores regimes antitrombótico e antiplaquetário, incluindo os bloqueadores do complexo GP IIb/IIIa em situações específicas)<sup>273-276,278</sup>. Dessa forma ampliou-se o leque de indicações para as ICPs nas SIMIs e abordam-se com mais segurança pacientes multiarteriais, portadores de disfunção ventricular grave e lesões anatomicamente mais complexas.

A decisão quanto à revascularização coronária deve ser discriminada segundo três aspectos:

1. estratégia invasiva ou conservadora;
2. uma vez invasiva, se precoce ou seletiva (tardia, após estabilização do quadro e restrita àqueles pacientes que apresentem provas funcionais alteradas);

3. 3. tratamento exclusivo da “lesão culpada” ou revascularização multivascolar (completa).

Não há consenso entre os especialistas, havendo os que preconizam que o procedimento deva ser realizado pelo menos 24 horas após o desaparecimento dos sintomas clínicos por acreditarem que o índice de sucesso, de complicações maiores e de eventos isquêmicos graves após ICP seja influenciado favoravelmente por estabilização inicial. Em contraste, há os que, com base nas evidências discutidas anteriormente (sobre estudos em que a ICP era associada à estratégia de estratificação com base na anatomia angiográfica coronária), postulam que o procedimento seja executado tão precocemente quanto possível. Em termos genéricos, é relevante aduzir que os resultados da ICP, a médio e longo prazos, são afetados negativamente pela refratariedade ao tratamento clínico, à inobservância de princípios básicos de prevenção secundária e à não adesão aos medicamentos. Por outro lado, o potencial de sucesso imediato alcançado pela ICP pode ser razoavelmente predito por escores fundamentalmente angiográficos, como os derivados a partir do estudo The SYnergy between Percutaneous Coronary Intervention and Cardiac Surgery (SYNTAX)<sup>450,459,460</sup>, que englobam aspectos que influenciam a indicação de ICP no contexto:

1. extensão da doença coronária (uni, bi, ou triarterial);
2. importância anatômica do vaso;
3. número de lesões a serem abordadas;
4. características morfológicas da lesão;
5. dificuldade técnica do procedimento;
6. quantidade de miocárdio em risco;
7. condições clínicas do paciente;
8. doenças associadas (p. ex., diabetes melito).

O escore SYNTAX estratifica os pacientes em três tercis de complexidade, aos quais se conferem prognósticos diferenciados conforme a revascularização seja percutânea ou cirúrgica. Pacientes classificados como do tercil de menor complexidade (primeiro tercil) podem ser encaminhados ao tratamento percutâneo, com resultados superiores aos da cirurgia. Os pacientes pertencentes ao terceiro tercil, de maior complexidade, devem ser, predominantemente, encaminhados para tratamento cirúrgico. Aqueles classificados no segundo tercil, de complexidade intermediária, devem ser avaliados pela equipe clínica, intervencionista e cirúrgica, hoje conhecida como *heart team*.

Deve-se ainda considerar que, principalmente no que se refere à escolha entre este método e o da revascularização cirúrgica, fatores circunstanciais relativos à experiência de cada centro podem ser decisivos para a efetivação dos resultados a serem obtidos.

### Revascularização miocárdica – Sumário das recomendações e evidências

A tomada de decisão para a revascularização (considerando sobrevida) deve ter como base o que se segue.

#### Doença arterial coronária complexa

- Equipe cardiológica multidisciplinar (*heart team* – clínico, cirurgião e hemodinamicista) – classe I (nível de evidência C).

- Conhecimento do risco cirúrgico do paciente (escore próprio da instituição e/ou STS Score e/ou EuroSCORE) – classe I (nível de evidência B).
- Conhecimento da anatomia coronária (SYNTAX Score) – classe I (nível de evidência B).

#### Lesão em tronco de coronária esquerda

- Cirurgia: classe I (nível de evidência B).
- Angioplastia: se paciente com alto risco para cirurgia ou se com AI ou IAMSST e não candidato para cirurgia – classe IIa (nível de evidência B).

#### Lesão em três vasos com ou sem DA

- Cirurgia: classe I (nível de evidência B).
- Cirurgia tem maior benefício do que angioplastia, se SYNTAX Score > 22 – classe IIa (nível de evidência B).
- Angioplastia: classe IIb (nível de evidência B).

#### Lesão de dois vasos com DA proximal

- Cirurgia: classe I (nível de evidência B).
- Angioplastia: classe IIa (nível de evidência B).

#### Lesão de dois vasos sem DA proximal

- Cirurgia: classe IIa (se grande área em risco) (nível de evidência B).
- Angioplastia: classe IIa (nível de evidência B).

#### Lesão de um vaso com DA proximal

- Cirurgia: classe IIa (se utilizado ATI) (nível de evidência B).
- Angioplastia: classe IIa (nível de evidência B).

#### Lesão de um vaso sem DA proximal

- Cirurgia: classe III.
- Angioplastia: classe I (com grande área em risco).

A tomada de decisão para a revascularização (considerando angina) deve ter como base:

- um ou mais vasos comprometidos e persistência da angina apesar do tratamento clínico otimizado – cirurgia classe I e angioplastia classe I;
- doença multiarterial complexa com ou sem DA proximal (SYNTAX Score > 22) – cirurgia preferível em relação à angioplastia – classe IIa.
- Coronárias sem condições anatômicas para revascularização ou ausência de isquemia – classe III.

## 12. Prevenção secundária e cessação do tabagismo

O envolvimento em um programa de prevenção e reabilitação cardíaca pode melhorar a adesão do paciente ao tratamento medicamentoso e é particularmente aconselhado para aqueles com múltiplos fatores de risco modificáveis, nos quais o acompanhamento supervisionado se justifica. O grau de benefício associado a medidas de

prevenção secundária foi documentado em um subgrupo de pacientes do OASIS 5. Neste estudo, os pacientes com SIMISSST foram incentivados a aderir a uma dieta saudável associada a atividade física regular e abandono do tabagismo. O programa começou a partir de 30 dias após o início dos sintomas. O grupo de pacientes que aderiu a dieta e exercício mostrou RRR de 54% para IAM, AVC ou morte (OR = 0,46, IC 95% 0,38-0,57;  $p = 0,0001$ ), e para aqueles que desistiram de fumar foi observado RRR de 43% para IAM (OR = 0,57, IC 95% 0,36-0,89,  $p = 0,0145$ )<sup>461</sup>.

Outros estudos confirmaram que a implementação de medidas de prevenção secundária após um quadro de coronariopatia aguda reduz eventos cardiovasculares na mesma proporção do tratamento dispensado na fase inicial da doença<sup>462</sup>.

O aconselhamento é muitas vezes bem-sucedido e tem um grande potencial para melhorar a sobrevivência. Daly e cols.<sup>463</sup> quantificaram os efeitos do tabagismo no longo prazo em pacientes com coronariopatia aguda. Os indivíduos do sexo masculino com idade inferior a 60 anos que continuaram a fumar apresentaram um risco de mortalidade por todas as causas 5,4 vezes maior do que aqueles indivíduos que pararam de fumar ( $p < 0,05$ ). O encaminhamento a um programa de cessação do tabagismo e a utilização de agentes farmacológicos, incluindo nicotina (adesivos ou goma), são comprovadamente úteis<sup>463</sup>.

A bupropiona, agente ansiolítico e inibidor (fraco) da captação neuronal de neurotransmissores, tem sido eficaz quando adicionada a sessões de aconselhamento regulares breves de cessação do tabagismo. Estudo com 615 indivíduos acompanhados por sete semanas resultou em taxas de 28,8% de cessação do tabagismo para o grupo que utilizou 100 mg/dia de bupropiona; 44,2% no grupo submetido a 300 mg/dia; e de 9,6% no grupo placebo ( $p < 0,001$ ). A taxa de abstinência em um ano foi de 23% para aqueles tratados com bupropiona 300 mg e de 12,4% para o grupo placebo<sup>464</sup>.

Recentemente outro medicamento, a vareniclina, tem sido utilizado como auxiliar na cessação do tabagismo. Trata-se de um receptor com atividade agonista parcial da nicotina, produzindo alguns efeitos da nicotina e reduzindo os sintomas de privação. Sua eficácia foi demonstrada em seis estudos clínicos envolvendo um total de 3.659 fumantes crônicos<sup>465-468</sup>. A vareniclina deve ser utilizada por um período inicial de 12 semanas, podendo os pacientes continuar o tratamento por um tempo adicional de 12 semanas, no sentido de aumentar as chances de sucesso, e reduzindo os episódios de abstinência no longo prazo.

É importante salientar que familiares que residem na mesma casa do paciente também devem ser encorajados a participar de programas com vistas à cessação do tabagismo, reforçando, desta maneira, o empenho do paciente, além de diminuir o risco do fumo passivo<sup>469</sup>.

## Prevenção secundária e cessação do tabagismo – Sumário das Recomendações e Evidências

### Recomendações classe I

- 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 duas a seis semanas, e os aqueles de maior risco devem retornar dentro de 14 dias (nível de evidência: C).
- Recomenda-se a cessação do tabagismo e evitar-se 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 (nível de evidência: B).

### 12.a. Abordagem lipídica

Há um grande número de evidências dos benefícios da redução farmacológica do colesterol em pacientes com DAC e hipercolesterolemia<sup>470</sup>, mesmo naqueles com discretas elevações do colesterol (média de 209-218 mg/dl)<sup>471,472</sup>. Além disso, estudos recentes sugerem que a terapia com estatinas em pacientes de alto risco é benéfica independentemente dos níveis basais do colesterol da lipoproteína de baixa densidade (LDL-C)<sup>473</sup>.

Para pacientes com doença coronariana ou equivalentes (ou seja, aterosclerose em outros territórios vasculares, diabetes melito ou risco cardiovascular estimado para 10 anos > 20%) recomenda-se manter os níveis de LDL-C < 100 mg/dl, ressaltando-se que a meta recomendada para pacientes admitidos em unidades hospitalares com SIMISSST são níveis de LDL-C < 70 mg/dl<sup>447,474,475</sup>.

Dois ensaios clínicos dão suporte à redução lipídica intensiva após SIMISSST. No estudo Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy – Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 (PROVE-IT TIMI 22), 4.162 pacientes, no período de 10 dias após o início dos sintomas, foram randomizados para receber 40 mg de pravastatina ou 80 mg de atorvastatina ao dia<sup>476</sup>. A mediana do LDL-C conseguida no grupo da pravastatina (dose padrão) foi 95 mg por decilitro, em comparação com uma média de 62 mg por decilitro no grupo da atorvastatina. Observou-se redução de 16% no risco para o objetivo primário composto por mortalidade por todas as causas, (re)infarto do miocárdio, AI, revascularização do miocárdio e AVE no grupo que recebeu altas doses de atorvastatina.

O estudo A to Z<sup>477</sup>, comparou o início precoce da sinvastatina 40 mg/dia por um mês seguidos de 80 mg/dia com um regime menos intensivo (placebo por quatro meses seguido por 20 mg de sinvastatina/dia) em pacientes com SIMI. Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos durante os quatro primeiros meses de acompanhamento em relação ao desfecho primário, mas do quarto mês até o final do seguimento observou-se redução significativa a favor do grupo agressivo (à custa de um aumento significativo na incidência de miopatias neste grupo).

Estudos observacionais têm sustentado o benefício do início do tratamento com estatinas antes da alta em paciente com SIMI, demonstrando eficácia e segurança na redução de eventos cardiovasculares<sup>478</sup>.

## Abordagem lipídica – Resumo das Recomendações e Evidências

### Recomendações classe I

- A abordagem terapêutica lipídica deve incluir a avaliação de perfil lipídico em jejum de todos os pacientes ainda nas primeiras 24 horas de hospitalização (nível de evidência: C).
- Para pacientes com SIMISSST e LDL-C  $\geq$  100 mg/dL, as estatinas devem ser utilizadas na ausência de contraindicações, visando alcançar uma meta de LDL-C  $<$ 70 mg/dL (nível de evidência: A). Caso o paciente suporte, a estatina deve ser mantida indefinidamente.
- Caso o paciente já venha em uso de estatina, a mesma não deve ser suspensa independentemente do nível do LDL-C (nível de evidência: B).

### Errata

As "Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Angina Instável e Infarto Agudo do Miocárdio sem Supradesnível do Segmento ST (II Edição, 2007) - Atualização 2013", publicadas como suplemento número três da edição de março de 2014 dos Arquivos Brasileiros de Cardiologia [Arq Bras Cardiol. 2014;102(3Supl.1):1-61], sofreram as seguintes correções:

Na página 46, no item "Abordagem lipídica - Resumo das Recomendações e Evidências", subitem "Recomendações classe 1", considerar o texto a seguir como segundo tópico:

Para pacientes com SIMISSST e LDL-C  $\geq$  100 mg/dL, as estatinas devem ser utilizadas na ausência de contraindicações, visando alcançar uma meta de LDL-C  $<$ 70 mg/dL (nível de evidência: A). Caso o paciente suporte, a estatina deve ser mantida indefinidamente.

Na página 46, item "Abordagem lipídica - Resumo das Recomendações e Evidências", subitem "Recomendações classe 1", inserção de terceiro tópico:

Caso o paciente já venha em uso de estatina, a mesma não deve ser suspensa independentemente do nível do LDL-C (nível de evidência: B).

Na página 46, no item "Abordagem lipídica - Resumo das Recomendações e Evidências", o subitem "Recomendações classe 2" foi retirado.

## Referências

1. Effects of tissue plasminogen activator and a comparison of early invasive and conservative strategies in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. Results of the TIMI IIIB Trial. Thrombolysis in Myocardial Ischemia. *Circulation*. 1994;89(4):1545-56.
2. Theroux P, Fuster V. Acute coronary syndromes: unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. *Circulation*. 1998;97(12):1195-206.
3. Zaacks SM, Liebson PR, Calvin JE, Parrillo JE, Klein LW. Unstable angina and non-Q wave myocardial infarction: does the clinical diagnosis have therapeutic implications? *J Am Coll Cardiol*. 1999;33(1):107-18.
4. Calvin JE, Klein LW, VandenBerg BJ, Meyer P, Ramirez-Morgen LM, Parrillo JE. Clinical predictors easily obtained at presentation predict resource utilization in unstable angina. *Am Heart J*. 1998;136(3):373-81.
5. Kong DF, Blazing MA, O'Connor CM. The health care burden of unstable angina. *Cardiol Clin*. 1999;17(2):247-61.
6. 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.
7. Braunwald E. Unstable angina: a classification. *Circulation*. 1989;80(2):410-4.
8. Calvin JE, Klein LW, VandenBerg BJ, Meyer P, Condon JV, Snell RJ, et al. Risk stratification in unstable angina: prospective validation of the Braunwald classification. *JAMA*. 1995;273(2):136-41.
9. van Miltenburg-van Zijl AJ, Simoons ML, Veerhoek RJ, Bossuyt PM. Incidence and follow-up of Braunwald subgroups in unstable angina pectoris. *J Am Coll Cardiol*. 1995;25(6):1286-92.
10. López de Sá SE, López-Sendón J, Rubio R, Delcán JL. [Validity of different classifications of unstable angina]. *Rev Esp Cardiol*. 1999;52(Suppl 1):46-54.
11. Bazzino O, Diaz R, Tajer C, Paviotti C, Mele E, Trivi M, et al. Clinical predictors of in-hospital prognosis in unstable angina: ECLA 3. The ECLA Collaborative Group. *Am Heart J*. 1999;137(2):322-31.
12. 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.
13. Hamm CW, Braunwald E. A classification of unstable angina revisited. *Circulation*. 2000;102(1):118-22.
14. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, Califf RM, Cheitlin MD, Hochman JS, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). *J Am Coll Cardiol*. 2000;36(3):970-1062. Erratum in: *J Am Coll Cardiol*. 2001;38(1):294-5.
15. Freeman MR, Williams AE, Chisholm RJ, Armstrong PW. Intracoronary thrombus and complex morphology in unstable angina: relation to timing of angiography and in-hospital cardiac events. *Circulation*. 1989;80(1):17-23.
16. 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.

17. 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.
18. Granger CB, Goldberg RJ, Dabbous O, Pieper KS, Eagle KA, Cannon CP, et al. Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events. *Arch Intern Med*. 2003;163(19):2345-53.
19. 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.
20. 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.
21. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, et al; ESC Committee for Practice Guidelines. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2011;32(23):2999-3054.
22. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, Bridges CR, Califf RM, Casey DE Jr, et al, 2012 ACC/AHA focused update incorporated into the ACCF/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(23):e179-347.
23. United States Department of Health and Human Services. Public Health Service. National Center for Health Statistics. Monthly Vital Statistics Report. Advance report of final mortality statistics. 1990;39(Suppl 7):1-48.
24. United States Department of Health and Human Services. National Center for Health Statistics. Hospital discharge survey. Washington, DC;1987.
25. Keller NM, Feit F. Coronary artery disease in the geriatric population. *Prog Cardiovasc Dis*. 1996;38(5):407-18.
26. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet*. 1988;2(8607):349-60.
27. Sokolyk S, Tresch D. Treatment of myocardial infarction in elderly patients. *Compr Ther*. 1994;20(10):537-44.
28. Stone PH, Thompson B, Anderson HV, Kronenberg MW, Gibson RS, Rogers WJ, et al. Influence of race, sex, and age on management of unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: the TIMI III registry. *JAMA*. 1996;275(14):1104-12.
29. Kleiman NS, Anderson HV, Rogers WJ, Theroux P, Thompson B, Stone PH. Comparison of outcome of patients with unstable angina and non-Q-wave acute myocardial infarction with and without prior coronary artery bypass grafting (Thrombolysis in Myocardial Ischemia III Registry). *Am J Cardiol*. 1996;77(4):227-31.
30. Barbash GI, Reiner J, White HD, Wilcox RG, Armstrong PW, Sadowski Z, et al. Evaluation of paradoxical beneficial effects of smoking in patients receiving thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: mechanism of the "smoker's paradox" from the GUSTO-I trial, with angiographic insights. Global Utilization of Streptokinase and Tissue-Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries. *J Am Coll Cardiol*. 1995;26(5):1222-9.
31. Barbash GI, White HD, Modan M, Diaz R, Hampton JR, Heikkila J, et al. Significance of smoking in patients receiving thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: experience gleaned from the International Tissue Plasminogen Activator/Streptokinase Mortality Trial. *Circulation*. 1993;87(1):53-8.
32. Yeghiazarians Y, Braunstein JB, Askari A, Stone PH. Unstable angina pectoris. *N Engl J Med*. 2000;342(2):101-14.
33. Braunwald E, Califf RM, Cannon CP, Fox KA, Fuster V, Gibler WB, et al. Redefining medical treatment in the management of unstable angina. *Am J Med*. 2000;108(1):41-53.
34. Bassan R, Gamarski R, Pimenta L, Volschan A, Scofano M, Dohmann HF, et al. Efficacy of a diagnostic strategy for patients with chest pain and no ST-segment elevation in the emergency room. *Arq Bras Cardiol*. 2000;74(5):405-17.
35. Lopez Bescós L, Fernandez-Ortiz A, Bueno Zamora H, Coma Canella I, Lidon Corbi RM, Cequier Fillat A, et al. [Clinical practice guidelines of the Spanish Society of Cardiology on unstable angina/infarction without ST elevation]. *Rev Esp Cardiol*. 2000;53(6):838-50.
36. Yusuf S, Flather M, Pogue J, Hunt D, Varigos J, Piegas L, et al. Variations between countries in invasive cardiac procedures and outcomes in patients with suspected unstable angina or myocardial infarction without initial ST elevation. OASIS (Organisation to Assess Strategies for Ischaemic Syndromes) Registry Investigators. *Lancet*. 1998;352(9127):507-14.
37. Kennon S, Suliman A, MacCallum PK, Ranjadayalan K, Wilkinson P, Timmis AD. Clinical characteristics determining the mode of presentation in patients with acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol*. 1998;32(7):2018-22.
38. Col NF, Yarzbbski J, Gore JM, Alpert JS, Goldberg RJ. Does aspirin consumption affect the presentation or severity of acute myocardial infarction? *Arch Intern Med*. 1995;155(13):1386-9.
39. Abdelnoor M, Landmark K. Infarct size is reduced and the frequency of non-Q-wave myocardial infarctions is increased in patients using aspirin at the onset of symptoms. *Cardiology*. 1999;91(2):119-26.
40. Cannon CP, McCabe CH, Stone PH, Rogers WJ, Schachtman M, Thompson BW, et al. The electrocardiogram predicts one-year outcome of patients with unstable angina and non-Q wave myocardial infarction: results of the TIMI III Registry ECG Ancillary Study. Thrombolysis in Myocardial Ischemia. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30(1):133-40.
41. Hochman JS, McCabe CH, Stone PH, Becker RC, Cannon CP, Feo-Fraulini T, et al. Outcome and profile of women and men presenting with acute coronary syndromes: a report from TIMI III B. TIMI Investigators. Thrombolysis in Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30(1):141-8.
42. Boersma E, Pieper KS, Steyerberg EW, Wilcox RG, Chang WC, Lee KL, et al. Predictors of outcome in patients with acute coronary syndromes without persistent ST-segment elevation: results from an international trial of 9461 patients. The PURSUIT Investigators. *Circulation*. 2000;101(22):2557-67.
43. Zhao XQ, Theroux P, Snapinn SM, Sax FL. Intracoronary thrombus and platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade with tirofiban in unstable angina or non-Q-wave myocardial infarction. Angiographic results from the PRISM-PLUS trial (Platelet receptor inhibition for ischemic syndrome management in patients limited by unstable signs and symptoms). PRISM-PLUS Investigators. *Circulation*. 1999;100(15):1609-15.
44. Inhibition of the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor with tirofiban in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management in Patients Limited by Unstable Signs and Symptoms (PRISM-PLUS) Study Investigators. *N Engl J Med*. 1998;338(21):1488-97. Erratum in *N Engl J Med*. 1998;339(6):415.
45. Antman EM, Braunwald E. Acute myocardial infarction. In: Braunwald E. (editor). *Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine*. 5th edition. Philadelphia: W. B. Saunders Company; 1997. p. 1184-288.

46. Pfeffer MA, Braunwald E. Ventricular remodeling after myocardial infarction. Experimental observations and clinical implications. *Circulation*. 1990;81(4):1161-72.
47. Levine HD. Subendocardial infarction in retrospect: pathologic, cardiographic, and ancillary features. *Circulation*. 1985;72(4):790-800.
48. Bosch X, Theroux P, Pelletier GB, Sanz G, Roy D, Waters D. Clinical and angiographic features and prognostic significance of early postinfarction angina with and without electrocardiographic signs of transient ischemia. *Am J Med*. 1991;91(5):493-501.
49. Gersh BJ, Braunwald E. Chronic coronary artery disease. In: Braunwald E.(editor). *Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine*. 5th ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company;1997. p. 1289-365.
50. Gottlieb SO, Weisfeldt ML, Ouyang P, Mellits ED, Gerstenblith G. Silent ischemia predicts infarction and death during 2 year follow-up of unstable angina. *J Am Coll Cardiol*. 1987;10(4):756-60.
51. Moliterno DJ, Granger CB. Differences between unstable angina and acute myocardial infarction. In: Topol EJ.(editor). *Acute coronary syndromes*. New York: Marcel Dekker; 1998. p. 67-103.
52. Gibbler WB. Diagnosis of acute coronary syndromes in the emergency department. In: Topol EJ. (editor). *Acute coronary syndromes*. New York: Marcel Dekker; 1998. p. 405-35.
53. Newby LK, Ohman EM, Christenson RH. The role of troponin and other markers for myocardial necrosis in risk stratification. In: Topol EJ. (editor). *Acute coronary syndromes*. New York: Marcel Dekker; 1998. p. 405-35.
54. Rouan GW, Lee TH, Cook EF, Brand DA, Weisberg MC, Goldman L. Clinical characteristics and outcome of acute myocardial infarction in patients with initially normal or nonspecific electrocardiograms (a report from the Multicenter Chest Pain Study). *Am J Cardiol*. 1989;64(18):1087-92.
55. Brush JE Jr, Brand DA, Acampora D, Chalmer B, Wackers FJ. Use of the initial electrocardiogram to predict in-hospital complications of acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1985;312(18):1137-41.
56. Krucoff MW, Green CE, Satler LF, Miller FC, Pallas RS, Kent KM, et al. Noninvasive detection of coronary artery patency using continuous ST-segment monitoring. *Am J Cardiol*. 1986;57(11):916-22.
57. Justis DL, Hession WT. Accuracy of 22-lead ECG analysis for diagnosis of acute myocardial infarction and coronary artery disease in the emergency department: a comparison with 12-lead ECG. *Ann Emerg Med*. 1992;21(1):1-9.
58. Mahon NG, Codd MB, McKenna CJ, O'Rourke C, McCann HA, Sugrue DD. Characteristics and outcomes in patients with acute myocardial infarction with ST-segment depression on initial electrocardiogram. *Am Heart J*. 2000;139(2 Pt 1):311-9.
59. Cohen M, Hawkins L, Greenberg S, Fuster V. Usefulness of ST-segment changes in greater than or equal to 2 leads on the emergency room electrocardiogram in either unstable angina pectoris or non-Q-wave myocardial infarction in predicting outcome. *Am J Cardiol*. 1991;67(16):1368-73.
60. Cohen M, Stinnett SS, Weatherley BD, Gurfinkel EP, Fromell GJ, Goodman SG, et al. Predictors of recurrent ischemic events and death in unstable coronary artery disease after treatment with combination antithrombotic therapy. *Am Heart J*. 2000;139(6):962-70.
61. Farkouh ME, Smars PA, Reeder GS, Zinsmeister AR, Evans RW, Meloy TD, et al. A clinical trial of a chest-pain observation unit for patients with unstable angina. Chest Pain Evaluation in the Emergency Room (CHEER) Investigators. *N Engl J Med*. 1998;339(26):1882-8.
62. Crenshaw BS, Ward SR, Granger CB, Stebbins AL, Topol EJ, Califf RM. Atrial fibrillation in the setting of acute myocardial infarction: the GUSTO-I experience. Global Utilization of Streptokinase and TPA for Occluded Coronary Arteries. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30(2):406-13.
63. Newby KH, Thompson T, Stebbins A, Topol EJ, Califf RM, Natale A. Sustained ventricular arrhythmias in patients receiving thrombolytic therapy: incidence and outcomes. The GUSTO Investigators. *Circulation*. 1998;98(23):2567-73.
64. 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.
65. Lee TH, Goldman L. Serum enzymes assays in the diagnosis of acute myocardial infarction. In: Sox H.(editor). *Common diagnostic tests: use and interpretation*. Philadelphia: ACP Press; 1990. p. 34-68.
66. Newby LK, Christenson RH, Ohman EM, Armstrong PW, Thompson TD, Lee KL, et al. Value of serial troponin T measures for early and late risk stratification in patients with acute coronary syndromes. The GUSTO-IIa Investigators. *Circulation*. 1998;98(18):1853-9.
67. Amsterdam EA, Kirk JD, Bluemke DA, Diercks D, Farkouh ME, Garvey JL, et al; American Heart Association Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention Committee of the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Nursing, and Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research Testing of low-risk patients presenting to the emergency department with chest pain: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2010;122(17):756-76.
68. Mair J, Morandell D, Genser N, Lechleitner P, Dienstl F, Puschendorf B. Equivalent early sensitivities of myoglobin, creatine kinase MB mass, creatine kinase isoform ratios, and cardiac troponins I and T for acute myocardial infarction. *Clin Chem*. 1995;41(9):1266-72.
69. Christenson RH, Duh SH. Evidence based approach to practice guides and decision thresholds for cardiac markers. *Scand J Clin Lab Invest Suppl*. 1999;230:90-102.
70. Puleo PR, Meyer D, Wathen C, Tawa CB, Wheeler S, Hamburg RJ, et al. Use of a rapid assay of subforms of creatine kinase-MB to diagnose or rule out acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1994;331(9):561-6.
71. Zimmerman J, Fromm R, Meyer D, Boudreaux A, Wun CC, Smalling R, et al. Diagnostic marker cooperative study for the diagnosis of myocardial infarction. *Circulation*. 1999;99(13):1671-7.
72. Lin JC, Apple FS, Murakami MM, Luepker RV. Rates of positive cardiac troponin I and creatine kinase MB mass among patients hospitalized for suspected acute coronary syndromes. *Clin Chem*. 2004;50(2):333-8.
73. Adams JE 3rd, Bodor GS, Davila-Roman VG, Delmez JA, Apple FS, Ladenson JH, et al. Cardiac troponin I: a marker with high specificity for cardiac injury. *Circulation*. 1993;88(1):101-6.
74. Apple FS. Tissue specificity of cardiac troponin I, cardiac troponin T and creatine kinase MB. *Clin Chim Acta*. 1999;284(2):151-9.
75. Ohman EM, Armstrong PW, Christenson RH, Granger CB, Katus HA, Hamm CW, et al. Cardiac troponin T levels for risk stratification in acute myocardial ischemia. GUSTO IIA Investigators. *N Engl J Med*. 1996;335(18):1333-41.
76. Antman EM, Tanasijevic MJ, Thompson B, Schactman M, McCabe CH, Cannon CP, et al. Cardiac-specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 1996;335(18):1342-9.
77. Polanczyk CA, Lee TH, Cook EF, Walls R, Wybenga D, Printy-Klein G, et al. Cardiac troponin I as a predictor of major cardiac events in emergency department patients with acute chest pain. *J Am Coll Cardiol*. 1998;32(1):8-14.
78. Jaffe AS, Ravkilde J, Roberts R, Naslund U, Apple FS, Galvani M, et al. It's time for a change to a troponin standard. *Circulation*. 2000;102(11):1216-20.

79. 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.
80. Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, Vicari R, Frey MJ, Lakkis N, et al; TACTICS (Treat Angina with Aggrastat and Determine Cost of Therapy with an Invasive or Conservative Strategy) --Thrombolysis in Myocardial Infarction 18 Investigators. Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. *N Engl J Med*. 2001;344(25):1879-87.
81. Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, Boersma E, Budaj A, Fernández-Avilés F, et al; Task Force for Diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2007;28(13):1598-660.
82. Thygesen K, Alpert JS, White HD, Jaffe AS, Apple FS, Galvani M, et al; Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction. Universal definition of myocardial infarction. *Circulation*. 2007;116(22):2634-53.
83. Reichlin T, Hochholzer W, Bassetti S, Steuer S, Stelzig C, Hartwiger S, et al. Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays. *N Engl J Med*. 2009;361(9):858-67.
84. 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.
85. Montague C, Kircher T. Myoglobin in the early evaluation of acute chest pain. *Am J Clin Pathol*. 1995;104(4):472-6.
86. Polanczyk CA, Johnson PA, Cook EF, Lee TH. A proposed strategy for utilization of creatine kinase-MB and troponin I in the evaluation of acute chest pain. *Am J Cardiol*. 1999;83(8):1175-9.
87. Cannon CP, Battler A, Brindis RG, Cox JL, Ellis SG, Every NR, et al. American College of Cardiology key data elements and definitions for measuring the clinical management and outcomes of patients with acute coronary syndromes. A report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Data Standards (Acute Coronary Syndromes Writing Committee). *J Am Coll Cardiol*. 2001;38(7):2114-30.
88. Haaf P, Reichlin T, Corson N, Twerenbold R, Reiter M, Steuer S, et al. B-type natriuretic peptide in the early diagnosis and risk stratification of acute chest pain. *Am J Med*. 2011;124(5):444-52.
89. Bahr RD. Acute outpatient care and comprehensive management of acute myocardial ischemia in chest pain emergency departments. *Md Med J*. 1995;44(9):691-3.
90. Graff LG, Dallara J, Ross MA, Joseph AJ, Itzcovitz J, Andelman RP, et al. Impact on the care of the emergency department chest pain patient from the chest pain evaluation registry (CHEPER) study. *Am J Cardiol*. 1997;80(5):563-8.
91. Myers J, Buchanan N, Smith D, Neutel J, Bowes E, Walsh D, et al. Individualized ramp treadmill: observations on a new protocol. *Chest*. 1992;101(5 Suppl):236S-41S.
92. Myers J, Buchanan N, Walsh D, Kraemer M, McAuley P, Hamilton-Wessler M, et al. Comparison of the ramp versus standard exercise protocols. *J Am Coll Cardiol*. 1991;17(6):1334-42.
93. Myers J, Do D, Herbert W, Ribisl P, Froelicher VF. A nomogram to predict exercise capacity from a specific activity questionnaire and clinical data. *Am J Cardiol*. 1994;73(8):591-6.
94. de Winter RJ, Koster RW, Schotveld JH, Sturk A, van Straalen JP, Sanders GT. Prognostic value of troponin T, myoglobin, and CK-MB mass in patients presenting with chest pain without acute myocardial infarction. *Heart*. 1996;75(3):235-9.
95. Newby LK, Mark DB. The chest-pain unit--ready for prime time? *N Engl J Med*. 1998;339(26):1930-2.
96. Meneghelo RS, Araújo CG, Stein R, Mastrocolla LE, Albuquerque PF, Serra SM, et al; Sociedade Brasileira de Cardiologia. III Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre teste ergométrico. *Arq Bras Cardiol*. 2010;95(5 supl.1):1-26.
97. Lima EV, Moffa PJ, Bellotti G, Camargo Júnior PA, Pereyra PA, Chalela WA, et al. [Value of computerized exercise stress test in the differential diagnosis of ischemic phenomena of obstructive and non-obstructive origin]. *Arq Bras Cardiol*. 1994;63(1):13-9.
98. Specchia G, de Servi S, Falcone C, Bramucci E, Angoli L, Mussini A, et al. Coronary arterial spasm as cause of exercise-induced ST-segment elevation in patients with variant angina. *Circulation*. 1979;59(5):948-54.
99. Chaitman BR, Waters DD, Theroux P, Hanson JS. ST-segment elevation and coronary spasm in response to exercise. *Am J Cardiol*. 1981;47(6):1350-8.
100. Neill J, Shannon HJ, Morton A, Muir AR, Harbinson M, Adjei JA. ST segment elevation in lead aVR during exercise testing associated with LAD stenosis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2007;34(3):338-45.
101. Michaelides AP, Psomadaki ZD, Richter DJ, Dilaveris PE, Andrikopoulos CK, Stefanadis C, et al. Significance of exercise-induced simultaneous ST-segment changes in lead aVR and V5. *Int J Cardiol*. 1999;71(1):49-56.
102. Routledge HC, Townend JN. Why does the heart rate response to exercise predict adverse cardiac events? *Heart*. 2006;92(5):577-8.
103. Belardinelli R, Lacialprice F, Carle F, Minnucci A, Cianci G, Perna G, et al. Exercise-induced myocardial ischaemia detected by cardiopulmonary exercise testing. *Eur Heart J*. 2003;24(14):1304-13.
104. Kumar A, Cannon CP. Acute coronary syndromes: diagnosis and management, part III. *Mayo Clin Proc*. 2009;84(11):1021-36.
105. Paola A, Barbosa MM, Guimarães JI. Livro de texto da Sociedade Brasileira de Cardiologia. Barueri, SP: Manole; 2012.
106. Amsterdam EA, Kirk JD, Diercks DB, Lewis WR, Turnipseed SD. Immediate exercise testing to evaluate low-risk patients presenting to the emergency department with chest pain. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40(2):251-6.
107. 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.
108. Zalenski RJ, McCarren M, Roberts R, Rydman RJ, Jovanovic B, Das K, et al. An evaluation of a chest pain diagnostic protocol to exclude acute cardiac ischemia in the emergency department. *Arch Intern Med*. 1997;157(10):1085-91.
109. Peels CH, Visser CA, Kupper AJ, Visser FC, Roos JP. Usefulness of two-dimensional echocardiography for immediate detection of myocardial ischemia in the emergency room. *Am J Cardiol*. 1990;65(11):687-91.
110. Sabia P, Abbott RD, Afrookteh A, Keller MW, Touchstone DA, Kaul S. Importance of two-dimensional echocardiographic assessment of left ventricular systolic function in patients presenting to the emergency room with cardiac-related symptoms. *Circulation*. 1991;84(4):1615-24.
111. 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.
112. Feigenbaum H. Role of echocardiography in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1990;66(18):17H-22H.
113. Parisi AF. The case for echocardiography in acute myocardial infarction. *J Am Soc Echocardiogr*. 1988;1(3):173-8.

114. Reeder GS, Seward JB, Tajik AJ. The role of two-dimensional echocardiography in coronary artery disease: a critical appraisal. *Mayo Clin Proc.* 1982;57(4):247-58.
115. Gibson RS, Bishop HL, Stamm RB, Crampton RS, Beller GA, Martin RP. Value of early two dimensional echocardiography in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 1982;49(5):1110-9.
116. Visser CA, Lie KI, Kan G, Meltzer R, Durrer D. Detection and quantification of acute, isolated myocardial infarction by two dimensional echocardiography. *Am J Cardiol.* 1981;47(5):1020-5.
117. Heger JJ, Weyman AE, Wann LS, Rogers EW, Dillon JC, Feigenbaum H. Cross-sectional echocardiographic analysis of the extent of left ventricular asynergy in acute myocardial infarction. *Circulation.* 1980;61(6):1113-8.
118. Ryan T, Vasey CG, Presti CF, O'Donnell JA, Feigenbaum H, Armstrong WF. Exercise echocardiography: detection of coronary artery disease in patients with normal left ventricular wall motion at rest. *J Am Coll Cardiol.* 1988;11(5):993-9.
119. Sawada SG, Ryan T, Conley MJ, Corya BC, Feigenbaum H, Armstrong WF. Prognostic value of a normal exercise echocardiogram. *Am Heart J.* 1990;120(1):49-55.
120. Cheitlin MD, Alpert JS, Armstrong WF, Aurigemma GP, Beller GA, Bierman FZ, et al. ACC/AHA Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Clinical Application of Echocardiography). Developed in collaboration with the American Society of Echocardiography. *Circulation.* 1997;95(6):1686-744.
121. Kloner RA, Parisi AF. Acute myocardial infarction: diagnostic and prognostic applications of two-dimensional echocardiography. *Circulation.* 1987;75(3):521-4.
122. Fleischmann KE, Goldman L, Robiolio PA, Lee RT, Johnson PA, Cook EF, et al. Echocardiographic correlates of survival in patients with chest pain. *J Am Coll Cardiol.* 1994;23(6):1390-6.
123. Mohler ER 3rd, Ryan T, Segar DS, Sawada SG, Sonel AF, Perkins L, et al. Clinical utility of troponin T levels and echocardiography in the emergency department. *Am Heart J.* 1998;135(2 Pt 1):253-60.
124. Lee TH, Cook EF, Weisberg M, Sargent RK, Wilson C, Goldman L. Acute chest pain in the emergency room: identification and examination of low-risk patients. *Arch Intern Med.* 1985;145(1):65-9.
125. Goldman L, Cook EF, Johnson PA, Brand DA, Rouan GW, Lee TH. Prediction of the need for intensive care in patients who come to the emergency departments with acute chest pain. *N Engl J Med.* 1996;334(23):1498-504.
126. Rizik DG, Healy S, Margulis A, Vandam D, Bakalyar D, Timmis G, et al. A new clinical classification for hospital prognosis of unstable angina pectoris. *Am J Cardiol.* 1995;75(15):993-7.
127. Lewis WR, Amsterdam EA. Evaluation of the patient with 'rule out' myocardial infarction. *Arch Intern Med.* 1996;156(1):41-5.
128. Katz DA, Griffith JL, Beshansky JR, Selker HP. The use of empiric clinical data in the evaluation of practice guidelines for unstable angina. *JAMA.* 1996;276(19):1568-74.
129. Visser CA, David GK, Kan G, Romijn KH, Meltzer RS, Koolen JJ, et al. Two-dimensional echocardiography during percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am Heart J.* 1986;111(6):1035-41.
130. Hauser AM, Gangadharan V, Ramos RG, Gordon S, Timmis GC. Sequence of mechanical, electrocardiographic and clinical effects of repeated coronary artery occlusion in human beings: echocardiographic observations during coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol.* 1985;5(2 Pt 1):193-7.
131. Nixon JV, Brown CN, Smitherman TC. Identification of transient and persistent segmental wall motion abnormalities in patients with unstable angina by two-dimensional echocardiography. *Circulation.* 1982;65(7):1497-503.
132. Oh JK, Meloy TD, Seward JB. Echocardiography in the emergency room: is it feasible, beneficial, and cost-effective? *Echocardiography.* 1995;12(2):163-70.
133. Stein JH, Neumann A, Preston LM, VandenBerg BJ, Parrillo JE, Calvin JE, et al. Improved risk stratification in unstable angina: identification of patients at low risk for in-hospital cardiac events by admission echocardiography. *Clin Cardiol.* 1998;21(10):725-30.
134. Bandlei SJ, Stone S, Huang HD, Kayani WT, Wilson JM, Birnbaum Y. Comparison of segmental wall motion abnormalities on echocardiography in patients with anteroseptal versus extensive anterior wall ST-segment elevation myocardial infarction. *J Electrocardiol.* 2012;45(6):551-5.
135. Biering-Sørensen T, Mogelvang R, Søgaard P, Pedersen SH, Galatius S, Jørgensen PC, et al. Prognostic value of cardiac time intervals by tissue Doppler imaging M-mode in patients with acute ST-segment-elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2013;6(3):457-65.
136. Ersbøll M, Valeur N, Mogensen UM, Andersen MJ, Møller JE, Velazquez EJ, et al. Prediction of all-cause mortality and heart failure admissions from global left ventricular longitudinal strain in patients with acute myocardial infarction and preserved left ventricular ejection fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(23):2365-73.
137. Lin SS, Lauer MS, Marwick TH. Risk stratification of patients with medically treated unstable angina using exercise echocardiography. *Am J Cardiol.* 1998;82(6):720-4.
138. Trippi JA, Kopp G, Lee KS, Morrison H, Risk G, Jones JH, et al. The feasibility of dobutamine stress echocardiography in the emergency department with telemedicine interpretation. *J Am Soc Echocardiogr.* 1996;9(2):113-8.
139. Colon PJ 3rd, Guarisco JS, Murgu J, Cheirif J. Utility of stress echocardiography in the triage of patients with atypical chest pain from the emergency department. *Am J Cardiol.* 1998;82(10):1282-4.
140. Sitges M, Pare C, Azqueta M, Bosch X, Miranda-Guardiola F, Velamazan M, et al. Feasibility and prognostic value of dobutamine-atropine stress echocardiography early in unstable angina. *Eur Heart J.* 2000;21(13):1063-71.
141. Varetto T, Cantalupi D, Altieri A, Orlandi C. Emergency room technetium-99m sestamibi imaging to rule out acute myocardial ischemic events in patients with nondiagnostic electrocardiograms. *J Am Coll Cardiol.* 1993;22(7):1804-8.
142. Hilton TC, Thompson RC, Williams HJ, Saylor R, Fulmer H, Stowers SA. Technetium-99m sestamibi myocardial perfusion imaging in the emergency room evaluation of chest pain. *J Am Coll Cardiol.* 1994;23(5):1016-22.
143. Stratmann HG, Tamesis BR, Younis LT, Wittry MD, Amato M, Miller DD. Prognostic value of predischARGE dipyridamole technetium 99m sestamibi myocardial tomography in medically treated patients with unstable angina. *Am Heart J.* 1995;130(4):734-40.
144. Hilton TC, Fulmer H, Abuan T, Thompson RC, Stowers SA. Ninety-day follow-up of patients in the emergency department with chest pain who undergo initial single-photon emission computed tomographic perfusion scintigraphy with technetium 99m-labeled sestamibi. *J Nucl Cardiol.* 1996;3(4):308-11.
145. Radensky PW, Hilton TC, Fulmer H, McLaughlin BA, Stowers SA. Potential cost effectiveness of initial myocardial perfusion imaging for assessment of emergency department patients with chest pain. *Am J Cardiol.* 1997;79(5):595-9.
146. Jain D, Thompson B, Wackers FJ, Zaret BL. Relevance of increased lung thallium uptake on stress imaging in patients with unstable angina and non-Q wave myocardial infarction: results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI)-IIIB Study. *J Am Coll Cardiol.* 1997;30(2):421-9.



147. Geleijnse ML, Elhendy A, van Domburg RT, Cornel JH, Rambaldi R, Salustri A, et al. Cardiac imaging for risk stratification with dobutamine-atropine stress testing in patients with chest pain: echocardiography, perfusion scintigraphy, or both? *Circulation*. 1997;96(1):137-47.
148. Kontos MC, Jesse RL, Schmidt KL, Ornato JP, Tatum JL. Value of acute rest sestamibi perfusion imaging for evaluation of patients admitted to the emergency department with chest pain. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30(4):976-82.
149. Iskander S, Iskandrian AE. Risk assessment using single-photon emission computed tomographic technetium-99m sestamibi imaging. *J Am Coll Cardiol*. 1998;32(1):57-62.
150. Heller GV, Stowers SA, Hendel RC, Herman SD, Daher E, Ahlberg AW, et al. Clinical value of acute rest technetium-99m tetrofosmin tomographic myocardial perfusion imaging in patients with acute chest pain and nondiagnostic electrocardiograms. *J Am Coll Cardiol*. 1998;31(5):1011-7.
151. Brown KA. Do stress echocardiography and myocardial perfusion imaging have the same ability to identify the low-risk patient with known or suspected coronary artery disease? *Am J Cardiol*. 1998;81(8):1050-3.
152. Polanczyk CA, Johnson PA, Hartley LH, Walls RM, Shaykevich S, Lee TH. Clinical correlates and prognostic significance of early negative exercise tolerance test in patients with acute chest pain seen in the hospital emergency department. *Am J Cardiol*. 1998;81(3):288-92.
153. 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.
154. Dedic A, Genders TS, Nieman K, Hunink MG. Imaging strategies for acute chest pain in the emergency department. *Am J Roentgenol*. 2013;200(1):W26-38.
155. Baggish AL, Boucher CA. Contemporary reviews in cardiovascular medicine. radiopharmaceutical agents for myocardial perfusion imaging. *Circulation*. 2008;118(16):1668-74.
156. Kontos MC, Jesse RL, Anderson FP, Schmidt KL, Ornato JP, Tatum JL. Comparison of myocardial perfusion imaging and cardiac troponin I in patients admitted to the emergency department with chest pain. *Circulation*. 1999;99(16):2073-8.
157. Lee TH, Goldman L. Evaluation of the patient with acute chest pain. *N Engl J Med*. 2000;342(16):1187-95.
158. Stowers SA, Eisenstein EL, Th Wackers FJ, Berman DS, Blackshear JL, Jones AD Jr, et al. An economic analysis of an aggressive diagnostic strategy with single photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging and early exercise stress testing in emergency department patients who present with chest pain but nondiagnostic electrocardiograms: results from a randomized trial. *Ann Emerg Med*. 2000;35(1):17-25.
159. Pope JH, Aufderheide TP, Ruthazer R, Woolard RH, Feldman JA, Beshansky JR, et al. Missed diagnoses of acute cardiac ischemia in the emergency department. *N Engl J Med*. 2000;342(16):1163-70.
160. Canto JG, Shlipak MG, Rogers WJ, Malmgren JA, Frederick PD, Lambrew CT, et al. Prevalence, clinical characteristics, and mortality among patients with myocardial infarction presenting without chest pain. *JAMA*. 2000;283(24):3223-9.
161. Chalella WA, Camargo EE, Marin-Neto JA, Meneghetti JC. Atualização da Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Cardiologia Nuclear. *Arq Bras Cardiol*. 2006;86(supl. 1):1-61.
162. Kapetanopoulos A, Heller GV, Selker HP, Ruthazer R, Beshansky JR, Feldman JA, et al. Acute resting myocardial perfusion imaging in patients with diabetes mellitus: results from the Emergency Room Assessment of Sestamibi for Evaluation of Chest Pain (ERASE Chest Pain) trial. *J Nucl Cardiol*. 2004;11(5):570-7.
163. Hendel RC, Berman DS, Di Carli MF, Heidenreich PA, Henkin RE, Pellikka PA, et al; American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force; American Society of Nuclear Cardiology; American College of Radiology; American Heart Association; American Society of Echocardiography; Society of Cardiovascular Computed Tomography; Society for Cardiovascular Magnetic Resonance; Society of Nuclear Medicine. ACCF/ASNC/ACR/AHA/ASE/SCCT/SCMR/SNM 2009 appropriate use criteria for cardiac radionuclide imaging: a report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, the American Society of Nuclear Cardiology, the American College of Radiology, the American Heart Association, the American Society of Echocardiography, the Society of Cardiovascular Computed Tomography, the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, and the Society of Nuclear Medicine. *Circulation*. 2009;119(22):e561-87.
164. Notghi A, Low CS. Myocardial perfusion scintigraphy: past, present and future. *Br J Radiol*. 2011;84(Spec No 3):S229-36.
165. Roobottom C, Mitchell G, Iyengar S. The role of non-invasive imaging in patients with suspected acute coronary syndrome. *Br J Radiol*. 2011;84(Spec No 3):S269-79.
166. Bassan R. Chest pain units: a modern way of managing patients with chest pain in the emergency department. *Arq Bras Cardiol*. 2002;79(2):196-209.
167. Lee TH, Rouan GW, Weisberg MC, Brand DA, Acampora D, Stasiulewicz C, et al. Clinical characteristics and natural history of patients with acute myocardial infarction sent home from the emergency room. *Am J Cardiol*. 1987;60(4):219-24.
168. Swap CJ, Nagurny JT. Value and limitations of chest pain history in the evaluation of patients with suspected acute coronary syndromes. *JAMA*. 2005;294(20):2623-9. Erratum in *JAMA*. 2006;295(19):2250.
169. Lau J, Ioannidis JP, Balk EM, Milch C, Terrin N, Chew PW, et al. Diagnosing acute cardiac ischemia in the emergency department: a systematic review of the accuracy and clinical effect of current technologies. *Ann Emerg Med*. 2001;37(5):453-60.
170. Ioannidis JP, Salem D, Chew PW, Lau J. Accuracy of imaging technologies in the diagnosis of acute cardiac ischemia in the emergency department: a meta-analysis. *Ann Emerg Med*. 2001;37(5):471-7.
171. Budoff MJ, Dowe D, Jollis JG, Gitter M, Sutherland J, Halamert E, et al. Diagnostic performance of 64-multidetector row coronary computed tomographic angiography for evaluation of coronary artery stenosis in individuals without known coronary artery disease: results from the prospective multicenter ACCURACY (Assessment by Coronary Computed Tomographic Angiography of Individuals Undergoing Invasive Coronary Angiography) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(21):1724-32.
172. Miller JM, Rochitte CE, Dewey M, Arbab-Zadeh A, Niinuma H, Gottlieb I, et al. Diagnostic performance of coronary angiography by 64-row CT. *N Engl J Med*. 2008;359(22):2324-36.
173. Meijboom WB, Meijns MF, Schuijff JD, Cramer MJ, Mollet NR, van Mieghem CA, et al. Diagnostic accuracy of 64-slice computed tomography coronary angiography: a prospective, multicenter, multivendor study. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(25):2135-44.
174. Hulten E, Pickett C, Bittencourt MS, Villines TC, Petrillo S, Di Carli MF, et al. Outcomes after coronary computed tomography angiography in the emergency department: a systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(8):880-92.
175. Hoffmann U, Nagurny JT, Moselewski F, Pena A, Ferencik M, Chae CU, et al. Coronary multidetector computed tomography in the assessment of patients with acute chest pain. *Circulation*. 2006;114(21):2251-60. Erratum in *Circulation*. 2006;114(25):e651.
176. Goldstein JA, Gallagher MJ, O'Neill WW, Ross MA, O'Neil BJ, Raff GL. A randomized controlled trial of multi-slice coronary computed tomography for evaluation of acute chest pain. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(8):863-71.

177. Rubinshtein R, Halon DA, Gaspar T, Jaffe R, Karkabi B, Flugelman MY, et al. Usefulness of 64-slice cardiac computed tomographic angiography for diagnosing acute coronary syndromes and predicting clinical outcome in emergency department patients with chest pain of uncertain origin. *Circulation*. 2007;115(13):1762-8.
178. Sato Y, Matsumoto N, Ichikawa M, Kunimasa T, Iida K, Yoda S, et al. Efficacy of multislice computed tomography for the detection of acute coronary syndrome in the emergency department. *Circ J*. 2005;69(9):1047-51.
179. White CS, Kuo D, Kelemen M, Jain V, Musk A, Zaidi E, et al. Chest pain evaluation in the emergency department: can MDCT provide a comprehensive evaluation? *AJR Am J Roentgenol*. 2005;185(2):533-40.
180. Gallagher MJ, Ross MA, Raff GL, Goldstein JA, O'Neill WW, O'Neil B. The diagnostic accuracy of 64-slice computed tomography coronary angiography compared with stress nuclear imaging in emergency department low-risk chest pain patients. *Ann Emerg Med*. 2007;49(2):125-36.
181. Hollander JE, Chang AM, Shofer FS, McCusker CM, Baxt WG, Litt HI. Coronary computed tomographic angiography for rapid discharge of low-risk patients with potential acute coronary syndromes. *Ann Emerg Med*. 2009;53(3):295-304.
182. Hoffmann U, Bamberg F, Chae CU, Nichols JH, Rogers IS, Seneviratne SK, et al. Coronary computed tomography angiography for early triage of patients with acute chest pain: the ROMICAT (Rule Out Myocardial Infarction using Computer Assisted Tomography) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(18):1642-50.
183. Seneviratne SK, Truong QA, Bamberg F, Rogers IS, Shapiro MD, Schlett CL, et al. Incremental diagnostic value of regional left ventricular function over coronary assessment by cardiac computed tomography for the detection of acute coronary syndrome in patients with acute chest pain: from the ROMICAT trial. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2010;3(4):375-83.
184. Hollander JE, Chang AM, Shofer FS, Collin MJ, Walsh KM, McCusker CM, et al. One-year outcomes following coronary computerized tomographic angiography for evaluation of emergency department patients with potential acute coronary syndrome. *Acad Emerg Med*. 2009;16(8):693-8.
185. Goldstein JA, Chinnaiyan KM, Abidov A, Achenbach S, Berman DS, Hayes SW, et al; CT-STAT Investigators. The CT-STAT (Coronary Computed Tomographic Angiography for Systematic Triage of Acute Chest Pain Patients to Treatment) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(14):1414-22.
186. Goldstein JA, Abbas A. Anatomic-pathophysiologic approach to hemodynamics: complementary roles of noninvasive and invasive diagnostic modalities. *Cardiol Clin*. 2011;29(2):173-90.
187. Litt HI, Gatsonis C, Snyder B, Singh H, Miller CD, Entrikin DW, et al. CT angiography for safe discharge of patients with possible acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2012;366(15):1393-403.
188. Hoffmann U, Truong QA, Schoenfeld DA, Chou ET, Woodard PK, Nagurney 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.
189. Poon M, Cortegiano M, Abramowicz AJ, Hines M, Singer AJ, Henry MC, et al. Associations between routine coronary computed tomographic angiography reduces unnecessary hospital admissions, length of stay, recidivism rates, and invasive coronary angiography in the Emergency Department triage of chest pain. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(6):543-52.
190. Stillman AE, Oudkerk M, Ackerman M, Becker CR, Buszman PE, de Feyter PJ, et al. Use of multidetector computed tomography for the assessment of acute chest pain: a consensus statement of the North American Society of Cardiac Imaging and the European Society of Cardiac Radiology. *Eur Radiol*. 2007;17(8):2196-207.
191. Taylor AJ, Cerqueira M, Hodgson JM, Mark D, Min J, O'Gara P, et al; American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force; Society of Cardiovascular Computed Tomography; American College of Radiology; American Heart Association; American Society of Echocardiography; American Society of Nuclear Cardiology; North American Society for Cardiovascular Imaging; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions; Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. ACCF/SCCT/ACR/AHA/ASE/ASNC/SCAI/SCMR 2010 Appropriate Use Criteria for Cardiac Computed Tomography. A Report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, the Society of Cardiovascular Computed Tomography, the American College of Radiology, the American Heart Association, the American Society of Echocardiography, the American Society of Nuclear Cardiology, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *Circulation*. 2010;122(21):e525-55.
192. 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.
193. Madias JE, Hood WB Jr. Reduction of precordial ST-segment elevation in patients with anterior myocardial infarction by oxygen breathing. *Circulation*. 1976;53(3 Suppl):1198-200.
194. Dixon RA, Edwards IR, Pilcher J. Diazepam in immediate post-myocardial infarct period: a double blind trial. *Br Heart J*. 1980;43(5):535-40.
195. 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.
196. Kaplan K, Davison R, Parker M, Przybylak J, Teagarden JR, Lesch M. Intravenous nitroglycerin for the treatment of angina at rest unresponsive to standard nitrate therapy. *Am J Cardiol*. 1983;51(5):694-8.
197. Roubin GS, Harris PJ, Eckhardt I, Hensley W, Kelly DT. Intravenous nitroglycerine in refractory unstable angina pectoris. *Aust N Z J Med*. 1982;12(6):598-602.
198. 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.
199. Dellborg M, Gustafsson G, Swedberg K. Buccal versus intravenous nitroglycerin in unstable angina pectoris. *Eur J Clin Pharmacol*. 1991;41(1):5-9.
200. Gottlieb SO, Weisfeldt ML, Ouyang P, Achuff SC, Baughman KL, Traill TA, et al. Effect of the addition of propranolol to therapy with nifedipine for unstable angina pectoris: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Circulation*. 1986;73(2):331-7.
201. Telford AM, Wilson C. Trial of heparin versus atenolol in prevention of myocardial infarction in intermediate coronary syndrome. *Lancet*. 1981;1(8232):1225-8.
202. Lubsen J, Tijssen JG. Efficacy of nifedipine and metoprolol in the early treatment of unstable angina in the coronary care unit: findings from the Holland Interuniversity Nifedipine/metoprolol Trial (HINT). *Am J Cardiol*. 1987;60(2):18A-25A.
203. 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.
204. Chen ZM, Pan HC, Chen YP, Peto R, Collins R, Jiang LX, et al. Early intravenous then oral metoprolol in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2005;366(9497):1622-32.
205. Theroux P, Taeymans Y, Morissette D, Bosch X, Pelletier GB, Waters DD. A randomized study comparing propranolol and diltiazem in the treatment of unstable angina. *J Am Coll Cardiol*. 1985;5(3):717-22.
206. Parodi O, Simonetti I, Michelassi C, Carpeggiani C, Biagini A, L'Abbate A, et al. Comparison of verapamil and propranolol therapy for angina pectoris at rest: a randomized, multiple-crossover, controlled trial in the coronary care unit. *Am J Cardiol*. 1986;57(11):899-906.

207. Held PH, Yusuf S, Furberg CD. Calcium channel blockers in acute myocardial infarction and unstable angina: an overview. *BMJ*. 1989;299(6709):1187-92.
208. Smith NL, Reiber GE, Psaty BM, Heckbert SR, Siscovick DS, Ritchie JL, et al. Health outcomes associated with beta-blocker and diltiazem treatment of unstable angina. *J Am Coll Cardiol*. 1998;32(5):1305-11.
209. Yusuf S, Held P, Furberg C. Update of effects of calcium antagonists in myocardial infarction or angina in light of the second Danish Verapamil Infarction Trial (DAVIT-II) and other recent studies. *Am J Cardiol*. 1991;67(15):1295-7.
210. Boden WE, van Gilst WH, Scheldewaert RG, Starkey IR, Carlier MF, Julian DG, et al. Diltiazem in acute myocardial infarction treated with thrombolytic agents: a randomised placebo-controlled trial. Incomplete Infarction Trial of European Research Collaborators Evaluating Prognosis post-Thrombolysis (INTERCEPT). *Lancet*. 2000;355(9217):1751-6.
211. De Luca G, Verdoia M, Binda G, Schaffer A, Suryapranata H, Marino P. Aspirin desensitization in patients undergoing planned or urgent coronary stent implantation: a single-center experience. *Int J Cardiol*. 2013;167(2):561-3.
212. Rossini R, Angiolillo DJ, Musumeci G, Scuri P, Invernizzi P, Bass TA, et al. Aspirin desensitization in patients undergoing percutaneous coronary interventions with stent implantation. *Am J Cardiol*. 2008;101(6):786-9.
213. Page NA, Schroeder WS. Rapid desensitization protocols for patients with cardiovascular disease and aspirin hypersensitivity in an era of dual antiplatelet therapy. *Ann Pharmacother*. 2007;41(1):61-7.
214. McMullan KL, Wedner HJ. Safety of aspirin desensitization in patients with reported aspirin allergy and cardiovascular disease. *Clin Cardiol*. 2013;36(1):25-30.
215. Risk of myocardial infarction and death during treatment with low dose aspirin and intravenous heparin in men with unstable coronary artery disease. The RISC Group. *Lancet*. 1990;336(8719):827-30.
216. 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.
217. Mehta SR, Tanguay JF, Eikelboom JW, Jolly SS, Joyner CD, Granger CB, et al; CURRENT-OASIS 7 trial investigators. Double-dose versus standard-dose clopidogrel and high-dose versus low-dose aspirin in individuals undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes (CURRENT-OASIS 7): a randomised factorial trial. *Lancet*. 2010;376(9748):1233-43.
218. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet*. 1996;348(9038):1329-39.
219. 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.
220. Yusuf S, Mehta SR, Zhao F, Gersh BJ, Commerford PJ, Blumenthal M, et al; Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events Trial Investigators. Early and late effects of clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *Circulation*. 2003;107(7):966-72.
221. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, Bertrand ME, Lewis BS, Natarajan MK, et al; Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events trial (CURE) Investigators. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet*. 2001;358(9281):527-33.
222. Peters RJ, Mehta SR, Fox KA, Zhao F, Lewis BS, Kopecky SL, et al; Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) Trial Investigators. Effects of aspirin dose when used alone or in combination with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: observations from the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) study. *Circulation*. 2003;108(14):1682-7.
223. Leon MB, Baim DS, Popma JJ, Gordon PC, Cutlip DE, Ho KK, et al. A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting. Stent Anticoagulation Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med*. 1998;339(23):1665-71.
224. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT 3rd, Fry ET, DeLago A, Wilmer C, et al; CREDO Investigators. Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;288(19):2411-20. Erratum in *JAMA*. 2003;289(8):987.
225. 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.
226. 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.
227. Buonamici P, Marcucci R, Migliorini A, Gensini GF, Santini A, Paniccia R, et al. Impact of platelet reactivity after clopidogrel administration on drug-eluting stent thrombosis. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(24):2312-7.
228. Price MJ, Endemann S, Gollapudi RR, Valencia R, Stinis CT, Levisay JP, et al. Prognostic significance of postclopidogrel platelet reactivity assessed by a point-of-care assay on thrombotic events after drug-eluting stent implantation. *Eur Heart J*. 2008;29(8):992-1000.
229. Mega JL, Simon T, Collet JP, Anderson JL, Antman EM, Bliden K, et al. Reduced-function CYP2C19 genotype and risk of adverse clinical outcomes among patients treated with clopidogrel predominantly for PCI: a meta-analysis. *JAMA*. 2010;304(16):1821-30.
230. Taubert D, von Beckerath N, Grimberg C, Lazar A, Jung N, Goesser T, et al. Impact of P-glycoprotein on clopidogrel absorption. *Clin Pharmacol Ther*. 2006;80(5):486-501.
231. Angiolillo DJ, Gibson CM, Cheng S, Ollier C, Nicolas O, Bergougnan L, et al. Differential effects of omeprazole and pantoprazole on the pharmacodynamics and pharmacokinetics of clopidogrel in healthy subjects: randomized, placebo-controlled, crossover comparison studies. *Clin Pharmacol Ther*. 2011;89(1):65-74.
232. Cuisset T, Frere C, Quilici J, Poyet R, Gaborit B, Bali L, et al. Comparison of omeprazole and pantoprazole influence on a high 150-mg clopidogrel maintenance dose the PACA (Proton Pump Inhibitors And Clopidogrel Association) prospective randomized study. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(13):1149-53.
233. Frelinger AL 3rd, Lee RD, Mulford DJ, Wu J, Nudurupati S, Nigam A, et al. A randomized, 2-period, crossover design study to assess the effects of dexlansoprazole, lansoprazole, esomeprazole, and omeprazole on the steady-state pharmacokinetics and pharmacodynamics of clopidogrel in healthy volunteers. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(14):1304-11. Erratum in *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(6):566-7.
234. Gilard M, Arnaud B, Cornily JC, Le Gal G, Lacut K, Le Calvez G, et al. Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated with aspirin: the randomized, double-blind OCLA (Omeprazole CLopidogrel Aspirin) study. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(3):256-60.
235. 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.

236. Juurlink DN, Gomes T, Ko DT, Szmítko PE, Austin PC, Tu JV, et al. A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel. *CMAJ*. 2009;180(7):713-8.
237. Nicolau JC, Bhatt D, Roe M, Neely B, Corbalan R, Pons JL, et al. The association between concomitant proton-pump inhibitor use and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes treated with prasugrel versus clopidogrel and managed without revascularization: insights from the TRILOGY ACS Study Trial - J Am Coll Cardiol. 2013;61(10-5):A110.
238. O'Donoghue ML, Braunwald E, Antman EM, Murphy SA, Bates ER, Rozenman Y, et al. Pharmacodynamic effect and clinical efficacy of clopidogrel and prasugrel with or without a proton-pump inhibitor: an analysis of two randomised trials. *Lancet*. 2009;374(9694):989-97.
239. Goodman SG, Clare R, Pieper KS, Nicolau JC, Storey RF, Cantor WJ, et al. Association of proton pump inhibitor use on cardiovascular outcomes with clopidogrel and ticagrelor: insights from the platelet inhibition and patient outcomes trial. *Circulation*. 2012;125(8):978-86.
240. Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF, Cohen M, Lanan A, Schnitzer TJ, et al; COGENT Investigators. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2010;363(20):1909-17.
241. Price MJ, Berger PB, Teirstein PS, Tanguay JF, Angiolillo DJ, Spriggs D, et al; GRAVITAS Investigators. Standard- vs high-dose clopidogrel based on platelet function testing after percutaneous coronary intervention: the GRAVITAS randomized trial. *JAMA*. 2011;305(11):1097-105. Erratum in *JAMA*. 2011 Jun 1;305(21):2174.
242. Collet JP, Cuisset T, Rangé G, Cayla G, Elhadad S, Pouillot C, et al; ARCTIC Investigators. Bedside monitoring to adjust antiplatelet therapy for coronary stenting. *N Engl J Med*. 2012;367(22):2100-9.
243. Jakubowski JA, Winters KJ, Naganuma H, Wallentin L. Prasugrel: a novel thienopyridine antiplatelet agent: a review of preclinical and clinical studies and the mechanistic basis for its distinct antiplatelet profile. *Cardiovasc Drug Rev*. 2007;25(4):357-74.
244. 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.
245. Morrow DA, Wiviott SD, White HD, Nicolau JC, Bramucci E, Murphy SA, et al. Effect of the novel thienopyridine prasugrel compared with clopidogrel on spontaneous and procedural myocardial infarction in the Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction 38: an application of the classification system from the universal definition of myocardial infarction. *Circulation*. 2009;119(21):2758-64.
246. Wiviott SD, Braunwald E, Angiolillo DJ, Meisel S, Dalby AJ, Verheugt FW, et al; TRITON-TIMI 38 Investigators. Greater clinical benefit of more intensive oral antiplatelet therapy with prasugrel in patients with diabetes mellitus in the trial to assess improvement in therapeutic outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction 38. *Circulation*. 2008;118(16):1626-36.
247. Smith PK, Goodnough LT, Levy JH, Poston RS, Short MA, Weerakkody CJ, et al. Mortality benefit with prasugrel in the TRITON-TIMI 38 coronary artery bypass grafting cohort: risk-adjusted retrospective data analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2012;31;60(5):388-96.
248. Roe MT, Armstrong PW, Fox KA, White HD, Prabhakaran D, Goodman SG, et al; TRILOGY ACS Investigators. Prasugrel versus clopidogrel for acute coronary syndromes without revascularization. *N Engl J Med*. 2012;367(14):1297-309.
249. Gurbel PA, Erlinge D, Ohman EM, Neely B, Neely M, Goodman SG, et al. Platelet function during extended prasugrel and clopidogrel therapy for patients with ACS treated without revascularization: the TRILOGY ACS platelet function substudy. *JAMA*. 2012;308(17):1785-94.
250. Ohman JI, Kudira R, Albinsson S, Olde B, Erlinge D. Ticagrelor induces adenosine triphosphate release from human red blood cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2012;418(4):754-8.
251. Nilsen DW. Potential benefits of ticagrelor beyond platelet inhibition. *Cardiology*. 2013;125(1):31-3.
252. Scirica BM1, Cannon CP, Emanuelsson H, Michelson EL, Harrington RA, Husted S, James S, Katus H, Pais P, Raev D, Spinar J, Steg PG, Storey RF, Wallentin L; PLATO Investigators. The incidence of bradyarrhythmias and clinical bradyarrhythmic events in patients with acute coronary syndromes treated with ticagrelor or clopidogrel in the PLATO (Platelet Inhibition and Patient Outcomes) trial: results of the continuous electrocardiographic assessment substudy. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(19):1908-16.
253. 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.
254. James S, Angiolillo DJ, Cornel JH, Erlinge D, Husted S, Kontny F, et al; PLATO Study Group. Ticagrelor vs. clopidogrel in patients with acute coronary syndromes and diabetes: a substudy from the PLATElet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Eur Heart J*. 2010;31(24):3006-16.
255. James S, Budaj A, Aylward P, Buck KK, Cannon CP, Cornel JH, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in acute coronary syndromes in relation to renal function: results from the Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial. *Circulation*. 2010;122(11):1056-67.
256. James SK, Storey RF, Khurmi NS, Husted S, Keltai M, Mahaffey KW, et al; PLATO Study Group. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes and a history of stroke or transient ischemic attack. *Circulation*. 2012;125(23):2914-21.
257. Cannon CP, Harrington RA, James S, Ardissino D, Becker RC, Emanuelsson H, et al; PLATElet inhibition and patient Outcomes Investigators. Comparison of ticagrelor with clopidogrel in patients with a planned invasive strategy for acute coronary syndromes (PLATO): a randomised double-blind study. *Lancet*. 2010;375(9711):283-93.
258. Held C, Asenblad N, Bassand JP, Becker RC, Cannon CP, Claeys MJ, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes undergoing coronary artery bypass surgery: results from the PLATO (Platelet Inhibition and Patient Outcomes) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(6):672-84.
259. Kohli P, Wallentin L, Reyes E, Horrow J, Husted S, Angiolillo DJ, et al. Reduction in first and recurrent cardiovascular events with ticagrelor compared with clopidogrel in the PLATO Study. *Circulation*. 2013;127(6):673-80.
260. Nikolic E, Janzon M, Hauch O, Wallentin L, Henriksson M; PLATO Health Economic Substudy Group. Cost-effectiveness of treating acute coronary syndrome patients with ticagrelor for 12 months: results from the PLATO study. *Eur Heart J*. 2013;34(3):220-8.
261. Harrington RA, Stone GW, McNulty S, White HD, Lincoff AM, Gibson CM, et al. Platelet inhibition with cangrelor in patients undergoing PCI. *N Engl J Med*. 2009;361(24):2318-29.
262. Bhatt DL, Lincoff AM, Gibson CM, Stone GW, McNulty S, Montalescot G, et al; CHAMPION PLATFORM Investigators. Intravenous platelet blockade with cangrelor during PCI. *N Engl J Med*. 2009;361(24):2330-41.
263. Bhatt DL, Stone GW, Mahaffey KW, Gibson CM, Steg PG, Hamm CW, et al; CHAMPION PHOENIX Investigators. Effect of platelet inhibition with cangrelor during PCI on ischemic events. *N Engl J Med*. 2013;368(14):1303-13.
264. Topol EJ, Moliterno DJ, Herrmann HC, Powers ER, Grines CL, Cohen DJ, et al. the TARGET Investigators. Comparison of two platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors, tirofiban and abciximab, for the prevention of ischemic events with percutaneous coronary revascularization. *N Engl J Med*. 2001;344(25):1888-94.
265. Valgimigli M, Biondi-Zoccai G, Tebaldi M, van't Hof AW, Campo G, Hamm C, et al. Tirofiban as adjunctive therapy for acute coronary syndromes and

- percutaneous coronary intervention: a meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J*. 2010;31(1):35-49.
266. ESPRIT Investigators. Enhanced Suppression of the Platelet IIb/IIIa Receptor with Integrilin Therapy. Novel dosing regimen of eptifibatid in planned coronary stent implantation (ESPRIT): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2000;356(9247):2037-44. Erratum in *Lancet*. 2001;357(9265):1370.
267. 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.
268. International, randomized, controlled trial of lamifiban (a platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitor), heparin, or both in unstable angina. The PARAGON Investigators. Platelet IIb/IIIa Antagonism for the Reduction of Acute coronary syndrome events in a Global Organization Network. *Circulation*. 1998;97(24):2386-95.
269. Inhibition of platelet glycoprotein IIb/IIIa with eptifibatid in patients with acute coronary syndromes. The PURSUIT Trial Investigators. Platelet Glycoprotein IIb/IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy. *N Engl J Med*. 1998;339(7):436-43.
270. Mukherjee D, Mahaffey KW, Moliterno DJ, Harrington RA, Yadav JS, Pieper KS, et al. Promise of combined low-molecular-weight heparin and platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition: results from Platelet IIb/IIIa Antagonist for the Reduction of Acute coronary syndrome events in a Global Organization Network B (PARAGON B). *Am Heart J*. 2002;144(6):995-1002.
271. 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 revascularisation: the GUSTO IV-ACS randomised trial. *Lancet*. 2001;357(9272):1915-24.
272. 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.
273. Use of a monoclonal antibody directed against the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor in high-risk coronary angioplasty. The EPIC Investigation. *N Engl J Med*. 1994;330(14):956-61.
274. Randomised placebo-controlled trial of abciximab before and during coronary intervention in refractory unstable angina: the CAPTURE Study. *Lancet*. 1997;349(9063):1429-35. Erratum in *Lancet* 1997;350(9079):744.
275. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade and low-dose heparin during percutaneous coronary revascularization. The EPILOG Investigators. *N Engl J Med*. 1997;336(24):1689-96.
276. EPISTENT Investigators. Randomised placebo-controlled and balloon-angioplasty-controlled trial to assess safety of coronary stenting with use of platelet glycoprotein-IIb/IIIa blockade. *Lancet*. 1998;352(9122):87-92.
277. Randomised placebo-controlled trial of effect of eptifibatid on complications of percutaneous coronary intervention: IMPACT-II. Integrilin to Minimise Platelet Aggregation and Coronary Thrombosis-II. *Lancet*. 1997;349(9063):1422-8.
278. 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;96(5):1445-53.
279. O'Shea JC, Hafley GE, Greenberg S, Hasselblad V, Lorenz TJ, Kitt MM, et al; ESPRIT Investigators (Enhanced Suppression of the Platelet IIb/IIIa Receptor with Integrilin Therapy trial. Platelet glycoprotein IIb/IIIa integrin blockade with eptifibatid in coronary stent intervention: the ESPRIT trial: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2001;285(19):2468-73.
280. Kastrati A, Mehilli J, Neumann FJ, Dotzer F, ten Berg J, Bollwein H, et al. Abciximab in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention after clopidogrel pretreatment: the ISAR-REACT 2 randomized trial. *JAMA*. 2006;295(13):1531-8.
281. Karvouni E, Katritsis DG, Ioannidis JP. Intravenous glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonists reduce mortality after percutaneous coronary interventions. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(1):26-32.
282. Stone GW, Bertrand ME, Moses JW, Ohman EM, Lincoff AM, Ware JH, et al; ACUITY Investigators. Routine upstream initiation vs deferred selective use of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: the ACUITY Timing trial. *JAMA*. 2007;297(6):591-602.
283. Giugliano RP, White JA, Bode C, Armstrong PW, Montalescot G, Lewis BS, et al; EARLY ACS Investigators. Early versus delayed, provisional eptifibatid in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009;360(21):2176-90.
284. 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.
285. Fox KM; EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet*. 2003;362(9386):782-8.
286. Braunwald E, Domanski MJ, Fowler SE, Geller NL, Gersh BJ, Hsia J, et al; PEACE Trial Investigators. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2004;351(20):2058-68.
287. Solomon SD, Rice MM, Jablonski A, Jose P, Domanski M, Sabatine M, et al; PEACE Trial Investigators. Renal function and effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in patients with chronic stable coronary disease in the Prevention of Events with ACE inhibition (PEACE) trial. *Circulation*. 2006;114(1):26-31.
288. Maseri A, Sanna T. The role of plaque fissures in unstable angina: fact or fiction? *Eur Heart J*. 1998;19 Suppl K:K2-4.
289. Davies MJ, Thomas AC. Plaque fissuring--the cause of acute myocardial infarction, sudden ischaemic death, and crescendo angina. *Br Heart J*. 1985;53(4):363-73.
290. Fuster V, Badimon L, Cohen M, Ambrose JA, Badimon JJ, Chesebro J. Insights into the pathogenesis of acute ischemic syndromes. *Circulation*. 1988;77(6):1213-20.
291. Libby P. Molecular bases of the acute coronary syndromes. *Circulation*. 1995;91(11):2844-50.
292. Meade TW, Ruddock V, Stirling Y, Chakraborti R, Miller GJ. Fibrinolytic activity, clotting factors, and long-term incidence of ischaemic heart disease in the Northwick Park Heart Study. *Lancet*. 1993;342(8879):1076-9.
293. Prins MH, Hirsh J. A critical review of the relationship between impaired fibrinolysis and myocardial infarction. *Am Heart J*. 1991;122(2):545-51.
294. Thompson SG, Kienast J, Pyke SD, Haverkate F, van de Loo JC. Hemostatic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. *N Engl J Med*. 1995;332(10):635-41.
295. Ardissino D, Merlini PA, Eisenberg PR, Kottke-Marchant K, Crenshaw BS, Granger CB. Coagulation markers and outcomes in acute coronary syndromes. *Am Heart J*. 1998;136(4 Pt 2 Su):S7-18.
296. Cairns JA, Lewis HD Jr, Meade TW, Sutton GC, Theroux P. Antithrombotic agents in coronary artery disease. *Chest*. 1995;108(4 Suppl):380S-400S.

297. Raschke RA, Reilly BM, Guidry JR, Fontana JR, Srinivas S. The weight-based heparin dosing nomogram compared with a "standard care" nomogram: a randomized controlled trial. *Ann Intern Med.* 1993;119(9):874-81.
298. Neri Serneri GC, Gensini GF, Poggesi L, Trotta F, Modesti PA, Boddi M, et al. Effect of heparin, aspirin, or alteplase in reduction of myocardial ischaemia in refractory unstable angina. *Lancet.* 1990;335(8690):615-8. Erratum in *Lancet.* 1990;335(8693):868.
299. Hirsh J, Levine MN. Low molecular weight heparin. *Blood.* 1992;79(1):1-17.
300. Fareed J, Jeske W, Hoppensteadt D, Clarizio R, Walenga JM. Low-molecular-weight heparins: pharmacologic profile and product differentiation. *Am J Cardiol.* 1998;82(5B):3L-10L.
301. Linhardt RJ, Gunay NS. Production and chemical processing of low molecular weight heparins. *Semin Thromb Hemost.* 1999;25(Suppl 3):5-16.
302. Comparison of two treatment durations (6 days and 14 days) of a low molecular weight heparin with a 6-day treatment of unfractionated heparin in the initial management of unstable angina or non-Q wave myocardial infarction: FRAX.I.S. (FRAXiparine in Ischaemic Syndrome). *Eur Heart J.* 1999;20(21):1553-62.
303. Low-molecular-weight heparin during instability in coronary artery disease, Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease (FRISC) study group. *Lancet.* 1996;347(9001):561-8.
304. Klein W, Buchwald A, Hillis WS, Monrad S, Sanz G, Turpie AG, et al. Fragmin in unstable angina pectoris or in non-Q-wave acute myocardial infarction (the FRIC study). *Fragmin in Unstable Coronary Artery Disease.* *Am J Cardiol.* 1997;80(5A):30E-4E.
305. Klein W, Buchwald A, Hillis SE, Monrad S, Sanz G, Turpie AG, et al. Comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin acutely and with placebo for 6 weeks in the management of unstable coronary artery disease. *Fragmin in unstable coronary artery disease study (FRIC).* *Circulation.* 1997;96(1):61-8. Erratum in *Circulation.* 1998;97(4):413.
306. Long-term low-molecular-mass heparin in unstable coronary-artery disease: FRISC II prospective randomised multicentre study. *FRagmin and Fast Revascularisation during InStability in Coronary artery disease Investigators.* *Lancet.* 1999;354(9180):701-7. Erratum in *Lancet.* 1999;354(9188):1478.
307. Invasive compared with non-invasive treatment in unstable coronary-artery disease: FRISC II prospective randomised multicentre study. *FRagmin and Fast Revascularisation during InStability in Coronary artery disease Investigators.* *Lancet.* 1999;354(9180):708-15.
308. 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.
309. Theroux P, Waters D, Lam J, Juneau M, McCans J. Reactivation of unstable angina after the discontinuation of heparin. *N Engl J Med.* 1992;327(3):141-5.
310. Goodman SG, Cohen M, Bigonzi F, Gurfinkel EP, Radley DR, Le Iouer V, et al. Randomized trial of low molecular weight heparin (enoxaparin) versus unfractionated heparin for unstable coronary artery disease: one-year results of the ESSENCE Study. Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Non-Q Wave Coronary Events. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36(3):693-8.
311. Antman EM, McCabe CH, Gurfinkel EP, Turpie AG, Bernink PJ, Salein D, et al. Enoxaparin prevents death and cardiac ischemic events in unstable angina/non-Q-wave myocardial infarction: results of the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) 11B trial. *Circulation.* 1999;100(15):1593-601.
312. Bozovich GE, Gurfinkel EP, Antman EM, McCabe CH, Mautner B. Superiority of enoxaparin versus unfractionated heparin for unstable angina/non-Q-wave myocardial infarction regardless of activated partial thromboplastin time. *Am Heart J.* 2000;140(4):637-42.
313. Antman EM, Cohen M, Radley D, McCabe C, Rush J, Premmereur J, et al. Assessment of the treatment effect of enoxaparin for unstable angina/non-Q-wave myocardial infarction. *TIMI 11B-ESSENCE meta-analysis.* *Circulation.* 1999;100(15):1602-8.
314. Cohen M, Theroux P, Borzak S, Frey MJ, White HD, Van Mieghem W, et al; ACUTE II Investigators. Randomized double-blind safety study of enoxaparin versus unfractionated heparin in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes treated with tirofiban and aspirin: the ACUTE II study. *The Antithrombotic Combination Using Tirofiban and Enoxaparin.* *Am Heart J.* 2002;144(3):470-7.
315. 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.
316. Blazing MA, de Lemos JA, White HD, Fox KA, Verheugt FW, Ardissino D, et al; 'A to Z' Investigators. Safety and efficacy of enoxaparin vs unfractionated heparin in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes who receive tirofiban and aspirin: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2004;292(1):55-64. Erratum in *JAMA.* 2004;292(10):1178.
317. Mahaffey KW, Cohen M, Garg J, Antman E, Kleiman NS, Goodman SG, et al; SYNERGY Trial Investigators. High-risk patients with acute coronary syndromes treated with low-molecular-weight or unfractionated heparin: outcomes at 6 months and 1 year in the SYNERGY trial. *JAMA.* 2005;294(20):2594-600.
318. Petersen JL, Mahaffey KW, Hasselblad V, Antman EM, Cohen M, Goodman SG, et al. Efficacy and bleeding complications among patients randomized to enoxaparin or unfractionated heparin for antithrombin therapy in non-ST-Segment elevation acute coronary syndromes: a systematic overview. *JAMA.* 2004;292(1):89-96.
319. Hirsh J, Raschke R. Heparin and low-molecular-weight heparin: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest.* 2004;126(3 Suppl):188S-203S.
320. Furberg CD, Herrington DM, Psaty BM. Are drugs within a class interchangeable? *Lancet.* 1999;354(9185):1202-4.
321. Fareed J, Walenga JM, Hoppensteadt D, Huan X, Nonn R. Biochemical and pharmacologic inequivalence of low molecular weight heparins. *Ann NY Acad Sci.* 1989;556:333-53.
322. Fareed J, Jeske W, Hoppensteadt D, Clarizio R, Walenga JM. Are the available low-molecular-weight heparin preparations the same? *Semin Thromb Hemost.* 1996;22(Suppl 1):77-91.
323. Fareed J, Haas S, Sasahar A. Past, present and future considerations on low molecular weight heparin differentiation: an epilogue. *Semin Thromb Hemost.* 1999;25(Suppl 3):145-7.
324. Montalescot G, Collet JP, Lison L, Choussat R, Ankri A, Vicaut E, et al. Effects of various anticoagulant treatments on von Willebrand factor release in unstable angina. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36(1):110-4.
325. Montalescot G, Philippe F, Ankri A, Vicaut E, Bearez E, Poulard JE, et al. Early increase of von Willebrand factor predicts adverse outcome in unstable coronary artery disease: beneficial effects of enoxaparin. *French Investigators of the ESSENCE Trial.* *Circulation.* 1998;98(4):294-9.
326. Kaul S, Shah PK. Low molecular weight heparin in acute coronary syndrome: evidence for superior or equivalent efficacy compared with unfractionated heparin? *J Am Coll Cardiol.* 2000;35(7):1699-712.
327. Eikelboom JW, Anand SS, Malmberg K, Weitz JI, Ginsberg JS, Yusuf S. Unfractionated heparin and low-molecular-weight heparin in acute coronary syndrome without ST elevation: a meta-analysis. *Lancet.* 2000;355(9219):1936-42. Erratum in *Lancet.* 2000;356(9229):600.

328. Nicolau JC, Cohen M, Montalescot G. Differences among low-molecular-weight heparins: evidence in patients with acute coronary syndromes. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2009;53(6):440-5.
329. 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.
330. Cohen M, Jeske WP, Nicolau JC, Montalescot G, Fareed J. US Food and Drug Administration approval of generic versions of complex biologics: implications for the practicing physician using low molecular weight heparins. *J Thromb Thrombolysis*. 2012;33(3):230-8.
331. Simoons ML, Bobbink IW, Boland J, Gardien M, Klootwijk P, Lensing AW, et al; PENTUA Investigators. A dose-finding study of fondaparinux in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: the Pentasaccharide in Unstable Angina (PENTUA) study. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(12):2183-90.
332. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, Afzal R, Pogue J, Granger CB, et al; Fifth Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes Investigators. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2006;354(14):1464-76.
333. Fox KA, Bassand JP, Mehta SR, Wallentin L, Theroux P, Piegas LS, et al; OASIS 5 Investigators. Influence of renal function on the efficacy and safety of fondaparinux relative to enoxaparin in non ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Ann Intern Med*. 2007;147(5):304-10.
334. Steg PG, Jolly SS, Mehta SR, Afzal R, Xavier D, Rupprecht HJ, et al; FUTURA/OASIS-8 Trial Group. Low-dose vs standard-dose unfractionated heparin for percutaneous coronary intervention in acute coronary syndromes treated with fondaparinux: the FUTURA/OASIS-8 randomized trial. *JAMA*. 2010;304(12):1339-49.
335. Lincoff AM, Bittl JA, Harrington RA, Feit F, Kleiman NS, Jackman JD, et al. 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;289(7):853-63. Erratum in *JAMA*. 2003;289(13):1638.
336. Oldgren J, Budaj A, Granger CB, Khder Y, Roberts J, Siegbahn A, et al; REDEEM Investigators. Dabigatran vs. placebo in patients with acute coronary syndromes on dual antiplatelet therapy: a randomized, double-blind, phase II trial. *Eur Heart J*. 2011;32(22):2781-9.
337. Alexander JH, Lopes RD, James S, Kilaru R, He Y, Mohan P, et al. Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2011;365(8):699-708.
338. Mega JL, Braunwald E, Mohanavelu S, Burton P, Poulter R, Misselwitz F, et al; ATLAS ACS-TIMI 46 study group. Rivaroxaban versus placebo in patients with acute coronary syndromes (ATLAS ACS-TIMI 46): a randomised, double-blind, phase II trial. *Lancet*. 2009;374(9683):29-38.
339. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, Bassand JP, Bhatt DL, Bode C, et al; ATLAS ACS 2-TIMI 51 Investigators. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2012;366(1):9-19.
340. Smith SC Jr, Feldman TE, Hirshfeld JW Jr, Jacobs AK, Kern MJ, King SB 3rd, et al; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; ACC/AHA/SCAI Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention. ACC/AHA/SCAI 2005 guideline update for percutaneous coronary intervention: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/SCAI Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention). *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(1):e1-121.
341. Pijls NH, Tanaka N, Fearon WF. Functional assessment of coronary stenoses: can we live without it?. *Eur Heart J*. 2013;34(18):1335-44.
342. Marin-Neto JA, Ayres Neto. Cinecoronariografia: quando não é e quando é preciso indicar. In: Timerman A, César LA, Ferreira JF, Bertolami MC. (editores). *Manual de Cardiologia SOCESP*. São Paulo: Atheneu; 2000. p. 207-11.
343. Scull GS, Martin JS, Weaver WD, Every NR. Early angiography versus conservative treatment in patients with non-ST elevation acute myocardial infarction: MITI Investigators. *Myocardial Infarction Triage and Intervention*. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35(4):895-902.
344. Bhatt DL, Roe MT, Peterson ED, Li Y, Chen AY, Harrington RA, et al; CRUSADE Investigators. Utilization of early invasive management strategies for high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: results from the CRUSADE Quality Improvement Initiative. *JAMA*. 2004;292(17):2096-104.
345. Fox KA, Goodman SG, Klein W, Brieger D, Steg PG, Dabbous O, et al. Management of acute coronary syndromes. Variations in practice and outcome; findings from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Eur Heart J*. 2002;23(15):1177-89.
346. McCullough PA, O'Neill WW, Graham M, Stomel RJ, Rogers F, David S, et al. A prospective randomized trial of triage angiography in acute coronary syndromes ineligible for thrombolytic therapy. Results of the medicine versus angiography in thrombolytic exclusion (MATE) trial. *J Am Coll Cardiol*. 1998;32(3):596-605.
347. Michalis LK, Stroumbis CS, Pappas K, Sourla E, Niokou D, Goudevenos JA, et al. Treatment of refractory unstable angina in geographically isolated areas without cardiac surgery. Invasive versus conservative strategy (TRUCS study). *Eur Heart J*. 2000;21(23):1954-9.
348. Spacek R, Widimsky P, Straka Z, Jiresova E, Dvorak J, Polasek R, et al. Value of first day angiography/angioplasty in evolving Non-ST segment elevation myocardial infarction: an open multicenter randomized trial. *The VINO Study*. *Eur Heart J*. 2002;23(3):230-8.
349. van 't Hof AW, de Vries ST, Dambrink JH, Miedema K, Suryapranata H, Hoorntje JC, et al. A comparison of two invasive strategies in patients with non-ST elevation acute coronary syndromes: results of the Early or Late Intervention in unStable Angina (ELISA) pilot study. 2b/3a upstream therapy and acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2003;24(15):1401-5.
350. Boden WE, O'Rourke RA, Crawford MH, Blaustein AS, Deedwania PC, Zoble RG, et al. Outcomes in patients with acute non-Q-wave myocardial infarction randomly assigned to an invasive as compared with a conservative management strategy. Veterans Affairs Non-Q-Wave Infarction Strategies in Hospital (VANQWISH) Trial Investigators. *N Engl J Med*. 1998;338(25):1785-92. Erratum in: *N Engl J Med*. 1998;339(15):1091.
351. Fox KA, Poole-Wilson PA, Henderson RA, Clayton TC, Chamberlain DA, Shaw TR, et al. Interventional versus conservative treatment for patients with unstable angina or non-ST-elevation myocardial infarction: the British Heart Foundation RITA 3 randomised trial. *Randomized Intervention Trial of unstable Angina*. *Lancet*. 2002;360(9335):743-51.
352. Neumann FJ, Kastrati A, Pogatsa-Murray G, Mehilli J, Bollwein H, Bestehorn HP, et al. Evaluation of prolonged antithrombotic pretreatment ("cooling-off" strategy) before intervention in patients with unstable coronary syndromes: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003;290(12):1593-9.
353. de Winter RJ, Windhausen F, Cornel JH, Dunselman PH, Janus CL, Bendermacher PE, et al; Invasive versus Conservative Treatment in Unstable Coronary Syndromes (ICTUS) Investigators. Early invasive versus selectively invasive management for acute coronary syndromes (ICTUS). *N Engl J Med*. 2005;353(11):1095-104.
354. Bavry AA, Kumbhani DJ, Quiroz R, Ramchandani SR, Kenchaiah S, Antman EM. Invasive therapy along with glycoprotein IIb/IIIa inhibitors and intracoronary stents improves survival in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: a meta-analysis and review of the literature. *Am J Cardiol*. 2004;93(7):830-5.
355. Biondi-Zoccai GG, Abbate A, Agostoni P, Testa L, Burzotta F, Lotrionte M, et al. Long-term benefits of an early invasive management in acute coronary syndromes depend on intracoronary stenting and aggressive antiplatelet treatment: a metaregression. *Am Heart J*. 2005;149(3):504-11.

356. Mehta SR, Cannon CP, Fox KA, Wallentin L, Boden WE, Spacek R, et al. Routine vs selective invasive strategies in patients with acute coronary syndromes: a collaborative meta-analysis of randomized trials. *JAMA*. 2005;293(23):2908-17.
357. Lagerqvist B, Husted S, Kontny F, Naslund U, Stahle E, Swahn E, et al; Fast Revascularization during InStability in Coronary artery disease-II Investigators. A long-term perspective on the protective effects of an early invasive strategy in unstable coronary artery disease: two-year follow-up of the FRISC-II invasive study. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40(11):1902-14.
358. Fox KA, Poole-Wilson P, Clayton TC, Henderson RA, Shaw TR, Wheatley DJ, et al. 5-year outcome of an interventional strategy in non-ST-elevation acute coronary syndrome: the British Heart Foundation RITA 3 randomised trial. *Lancet*. 2005;366(9489):914-20.
359. 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.
360. Montalescot G, Cayla G, Collet JP, Elhadad S, Beygui F, Le Breton H, et al; ABOARD Investigators. Immediate vs. delayed intervention for acute coronary syndromes: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2009;302(9):947-54.
361. 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.
362. Katritsis DG, Siontis GC, Kastrati A, van't Hof AW, Neumann FJ, Siontis KC, Ioannidis JP. Optimal timing of coronary angiography and potential intervention in non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2011;32(1):32-40.
363. Gibbons RJ, Balady GJ, Bricker JT, Chaitman BR, Fletcher GF, Froelicher VF, et al; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines). ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines). *Circulation*. 2002;106(14):1883-92.
364. Gibler WB, Cannon CP, Blomkalns AL, Char DM, Drew BJ, Hollander JE, et al; American Heart Association Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Acute Cardiac Care); Council on Cardiovascular Nursing, and Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group; Society of Chest Pain Centers. Practical implementation of the guidelines for unstable angina/non-ST-segment elevation myocardial infarction in the emergency department: a scientific statement from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Acute Cardiac Care), Council on Cardiovascular Nursing, and Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group, in Collaboration With the Society of Chest Pain Centers. *Circulation*. 2005;111(20):2699-710.
365. Amsterdam EA, Kirk JD, Diercks DB, Lewis WR, Turnipseed SD. Early exercise testing in the management of low risk patients in chest pain centers. *Prog Cardiovasc Dis*. 2004;46(5):438-52.
366. Morrow K, Morris CK, Froelicher VF, Hideg A, Hunter D, Johnson E, et al. Prediction of cardiovascular death in men undergoing noninvasive evaluation for coronary artery disease. *Ann Intern Med*. 1993;118(9):689-95.
367. McNeer JF, Margolis JR, Lee KL, Kisslo JA, Peter RH, Kong Y, et al. The role of the exercise test in the evaluation of patients for ischemic heart disease. *Circulation*. 1978;57(1):64-70.
368. Weiner DA, Ryan TJ, McCabe CH, Chaitman BR, Sheffield LT, Ferguson JC, et al. Prognostic importance of a clinical profile and exercise test in medically treated patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 1984;3(3):772-9.
369. Nyman I, Larsson H, Areskog M, Areskog NH, Wallentin L. The predictive value of silent ischemia at an exercise test before discharge after an episode of unstable coronary artery disease. RISC Study Group. *Am Heart J*. 1992;123(2):324-31.
370. Nyman I, Wallentin L, Areskog M, Areskog NH, Swahn E. Risk stratification by early exercise testing after an episode of unstable coronary artery disease. The RISC Study Group. *Int J Cardiol*. 1993;39(2):131-42.
371. Lindahl B, Andren B, Ohlsson J, Venge P, Wallentin L. Noninvasive risk stratification in unstable coronary artery disease: exercise test and biochemical markers. FRISC Study Group. *Am J Cardiol*. 1997;80(5A):40E-4E.
372. Butman SM, Olson HC, Gardin JM, Pifers KM, Hullett M, Butman LK. Submaximal exercise testing after stabilization of unstable angina pectoris. *J Am Coll Cardiol*. 1984;4(4):667-73.
373. Mark DB, Hlatky MA, Harrell FE Jr, Lee KL, Califf RM, Pryor DB. Exercise treadmill score for predicting prognosis in coronary artery disease. *Ann Intern Med*. 1987;106(6):793-800.
374. Stein RA, Chaitman BR, Balady GJ, Fleg JL, Limacher MC, Pina IL, et al. Safety and utility of exercise testing in emergency room chest pain centers: an advisory from the Committee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention, Council on Clinical Cardiology, American Heart Association. *Circulation*. 2000;102(12):1463-7.
375. Larsson H, Areskog M, Areskog NH, Nylander E, Nyman I, Swahn E, et al. Should the exercise test (ET) be performed at discharge or one month later after an episode of unstable angina or non-Q-wave myocardial infarction? *Int J Card Imaging*. 1991;7(1):7-14.
376. Hermann LK, Weingart SD, Duvall WL, Henzlova MJ. The limited utility of routine cardiac stress testing in emergency department chest pain patients younger than 40 years. *Ann Emerg Med*. 2009;54(1):12-6.
377. Berthe C, Pierard LA, Hiernaux M, Trotteur G, Lempereur P, Carlier J, et al. Predicting the extent and location of coronary artery disease in acute myocardial infarction by echocardiography during dobutamine infusion. *Am J Cardiol*. 1986;58(13):1167-72.
378. Horowitz RS, Morganroth J, Parrotto C, Chen CC, Soffer J, Pualetto FJ. Immediate diagnosis of acute myocardial infarction by two-dimensional echocardiography. *Circulation*. 1982;65(2):323-9.
379. Kontos MC, Arrowood JA, Paulsen WH, Nixon JV. Early echocardiography can predict cardiac events in emergency department patients with chest pain. *Ann Emerg Med*. 1998;31(5):550-7.
380. Gibler WB, Runyon JP, Levy RC, Sayre MR, Kacich R, Hattemer CR, et al. A rapid diagnostic and treatment center for patients with chest pain in the emergency department. *Ann Emerg Med*. 1995;25(1):1-8.
381. de Zwaan C, Cheriex EC, Braat SH, Stappers JL, Wellens HJ. Improvement of systolic and diastolic left ventricular wall motion by serial echocardiograms in selected patients treated for unstable angina. *Am Heart J*. 1991;121(3 Pt 1):789-97.
382. Campos FO, Zielinsky P, Ortiz J, Maciel BC, Andrade JL, Mathias W Jr, et al; Brazilian Society of Cardiology. [Guideline for indication and utilization of echocardiography in clinical practice]. *Arq Bras Cardiol*. 2004;82(Suppl 2):11-34.
383. Caldas MA, Tsutsui JM, Kowatsch I, Andrade JL, Nicolau JC, Ramires JF, et al. Value of myocardial contrast echocardiography for predicting left ventricular remodeling and segmental functional recovery after anterior wall acute myocardial infarction. *J Am Soc Echocardiogr*. 2004;17(9):923-32.
384. Cwajg JM, Cwajg E, Nagueh SF, He ZX, Qureshi U, Olmos LI, et al. End-diastolic wall thickness as a predictor of recovery of function in myocardial hibernation: relation to rest-redistribution T1-201 tomography and dobutamine stress echocardiography. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35(5):1152-61.
385. Picano E, Mathias W Jr, Pingitore A, Bigi R, Previtali M. Safety and tolerability of dobutamine-atropine stress echocardiography: a prospective, multicentre study. Echo Dobutamine International Cooperative Study Group. *Lancet*. 1994;344(8931):1190-2.



386. Picano E, Sicari R, Landi P, Cortigiani L, Bigj R, Coletta C, et al. Prognostic value of myocardial viability in medically treated patients with global left ventricular dysfunction early after an acute uncomplicated myocardial infarction: a dobutamine stress echocardiographic study. *Circulation*. 1998;98(11):1078-84.
387. Sicari R, Landi P, Picano E, Pirelli S, Chiaranda G, Previtali M, et al. Exercise-electrocardiography and/or pharmacological stress echocardiography for non-invasive risk stratification early after uncomplicated myocardial infarction: a prospective international large scale multicentre study. *Eur Heart J*. 2002;23(13):1030-7.
388. Mathias W Jr, Arruda AL, Andrade JL, Filho OC, Porter TR. Endocardial border delineation during dobutamine infusion using contrast echocardiography. *Echocardiography*. 2002;19(2):109-14.
389. Falcone RA, Marcovitz PA, Perez JE, Dittrich HC, Hopkins WE, Armstrong WF. Intravenous albuterol during dobutamine stress echocardiography: enhanced localization of left ventricular endocardial borders. *Am Heart J*. 1995;130(2):254-8.
390. Tsutsui JM, Elhendy A, Xie F, O'Leary EL, McGrain AC, Porter TR. Safety of dobutamine stress real-time myocardial contrast echocardiography. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(8):1235-42.
391. Tsutsui JM, Xie F, O'Leary EL, Elhendy A, Anderson JR, McGrain AC, et al. Diagnostic accuracy and prognostic value of dobutamine stress myocardial contrast echocardiography in patients with suspected acute coronary syndromes. *Echocardiography*. 2005;22(6):487-95.
392. Mulvagh SL, DeMaria AN, Feinstein SB, Burns PN, Kaul S, Miller JG, et al. Contrast echocardiography: current and future applications. *J Am Soc Echocardiogr*. 2000;13(4):331-42.
393. Trindade ML, Caldas MA, Tsutsui JM, Rosario MA, Rochitte CE, Nicolau JC, et al. Determination of size and transmural extent of acute myocardial infarction by real-time myocardial perfusion echocardiography: a comparison with magnetic resonance imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2007;20(2):126-35.
394. Brown KA. Evaluation of the unstable angina patient in 2005: is there still a role for noninvasive risk stratification? *J Nucl Cardiol*. 2005;12(1):9-11.
395. Amanullah AM. Noninvasive testing in the diagnosis and management of unstable angina. *Int J Cardiol*. 1994;47(2):95-103.
396. Miller DD. Risk stratification in unstable angina pectoris. In: Zaret BL, Beller GA. (editors). *Nuclear cardiology: state of the art and future directions*. St. Louis: Mosby Inc; 1999. p. 490-9.
397. Allman KC, Freedman SB. Emergency department assessment of patients with acute chest pain: myocardial perfusion imaging, blood tests, or both? *J Nucl Cardiol*. 2004;11(1):87-9.
398. Udelson JE, Beshansky JR, Ballin DS, Feldman JA, Griffith JL, Handler J, et al. Myocardial perfusion imaging for evaluation and triage of patients with suspected acute cardiac ischemia: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002 Dec 4;288(21):2693-700. Erratum in *JAMA*. 2003;289(2):178.
399. Freeman MR, Chisholm RJ, Armstrong PW. Usefulness of exercise electrocardiography and thallium scintigraphy in unstable angina pectoris in predicting the extent and severity of coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 1988;62(17):1164-70. Erratum in: *Am J Cardiol* 1989;63(5):392.
400. Zhu YY, Chung WS, Botvinick EH, Dae MW, Lim AD, Ports TA, et al. Dipyridamole perfusion scintigraphy: the experience with its application in one hundred seventy patients with known or suspected unstable angina. *Am Heart J*. 1991;121(1 Pt 1):33-43.
401. Brown KA. Prognostic value of thallium-201 myocardial perfusion imaging in patients with unstable angina who respond to medical treatment. *J Am Coll Cardiol*. 1991;17(5):1053-7.
402. Madsen JK, Stubgaard M, Utne HE, Hansen JF, van Duijvendijk K, Reiber JH, et al. Prognosis and thallium-201 scintigraphy in patients admitted with chest pain without confirmed acute myocardial infarction. *Br Heart J*. 1988;59(2):184-9.
403. Stratmann HG, Younis LT, Wittry MD, Amato M, Miller DD. Exercise technetium-99m myocardial tomography for the risk stratification of men with medically treated unstable angina pectoris. *Am J Cardiol*. 1995;76(4):236-40.
404. Amanullah AM, Lindvall K, Bevegard S. Prognostic significance of exercise thallium-201 myocardial perfusion imaging compared to stress echocardiography and clinical variables in patients with unstable angina who respond to medical treatment. *Int J Cardiol*. 1993;39(1):71-8.
405. Hundley WG, Bluemke DA, Finn JP, Flamm SD, Fogel MA, Friedrich MG, et al; American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. ACCF/ACR/AHA/NASCI/SCMR 2010 expert consensus document on cardiovascular magnetic resonance: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. *Circulation*. 2010;121(22):2462-508.
406. Pennell DJ. Cardiovascular magnetic resonance. *Circulation*. 2010;121(5):692-705.
407. Nagel E, Lehmkühl HB, Bocksch W, Klein C, Vogel U, Frantz E, et al. Noninvasive diagnosis of ischemia-induced wall motion abnormalities with the use of high-dose dobutamine stress MRI: comparison with dobutamine stress echocardiography. *Circulation*. 1999;99(6):763-70.
408. Jaarsma C, Leiner T, Bekkers SC, Crijns HJ, Wildberger JE, Nagel E, et al. Diagnostic performance of noninvasive myocardial perfusion imaging using single-photon emission computed tomography, cardiac magnetic resonance, and positron emission tomography imaging for the detection of obstructive coronary artery disease: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(19):1719-28.
409. Schwitler J, Wacker CM, Wilke N, Al-Saadi N, Sauer E, Huettler K, et al; MR-IMPACT Investigators. MR-IMPACT II: Magnetic Resonance Imaging for Myocardial Perfusion Assessment in Coronary artery disease Trial: perfusion-cardiac magnetic resonance vs. single-photon emission computed tomography for the detection of coronary artery disease: a comparative multicentre, multivendor trial. *Eur Heart J*. 2013;34(10):775-81.
410. Watkins S, McGeoch R, Lyne J, Steedman T, Good R, McLaughlin MJ, et al. Validation of magnetic resonance myocardial perfusion imaging with fractional flow reserve for the detection of significant coronary heart disease. *Circulation*. 2009;120(22):2207-13.
411. Greenwood JP, Maredia N, Younger JF, Brown JM, Nixon J, Everett CC, et al. Cardiovascular magnetic resonance and single-photon emission computed tomography for diagnosis of coronary heart disease (CE-MARC): a prospective trial. *Lancet*. 2012;379(9814):453-60.
412. Jahnke C, Nagel E, Gebker R, Kokocinski T, Kelle S, Manka R, et al. Prognostic value of cardiac magnetic resonance stress tests: adenosine stress perfusion and dobutamine stress wall motion imaging. *Circulation*. 2007;115(13):1769-76.
413. Bodi V, Sanchis J, Lopez-Lereu MP, Nunez J, Mainar L, Monmeneu JV, et al. Prognostic value of dipyridamole stress cardiovascular magnetic resonance imaging in patients with known or suspected coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(12):1174-9.
414. Korosoglou G, Elhmidy Y, Steen H, Schellberg D, Riedle N, Ahrens J, et al. Prognostic value of high-dose dobutamine stress magnetic resonance imaging in 1,493 consecutive patients: assessment of myocardial wall motion and perfusion. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(15):1225-34.
415. Steel K, Broderick R, Gandla V, Larose E, Resnic F, Jerosch-Herold M, et al. Complementary prognostic values of stress myocardial perfusion and late gadolinium enhancement imaging by cardiac magnetic resonance in patients with known or suspected coronary artery disease. *Circulation*. 2009;120(14):1390-400.

416. Kwong RY, Schussheim AE, Rekhraj S, Aletras AH, Geller N, Davis J, et al. Detecting acute coronary syndrome in the emergency department with cardiac magnetic resonance imaging. *Circulation*. 2003;107(4):531-7.
417. Lockie T, Nagel E, Redwood S, Plein S. Use of cardiovascular magnetic resonance imaging in acute coronary syndromes. *Circulation*. 2009;119(12):1671-81.
418. Lerakis S, McLean DS, Anadiotis AV, Janik M, Oshinski JN, Alexopoulos N, et al. Prognostic value of adenosine stress cardiovascular magnetic resonance in patients with low-risk chest pain. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2009;11(1):37.
419. Hall ME, Miller CD, Hundley WG. Adenosine stress cardiovascular magnetic resonance-observation unit management of patients at intermediate risk for acute coronary syndrome: a possible strategy for reducing healthcare-related costs. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2012;14(1):117-25.
420. Hartlage C, Janik M, Anadiotis A, Veledar E, Oshinski J, Kremastinos D, et al. Prognostic value of adenosine stress cardiovascular magnetic resonance and dobutamine stress echocardiography in patients with low-risk chest pain. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2012;28(4):803-12.
421. Mirakhur A, Anca N, Mikami Y, Merchant N. T2-weighted imaging of the heart-A pictorial review. *Eur J Radiol*. 2013 Jul 9. [Epub ahead of print].
422. Croisille P, Kim HW, Kim RJ. Controversies in cardiovascular MR imaging: T2-weighted imaging should not be used to delineate the area at risk in ischemic myocardial injury. *Radiology*. 2012;265(1):12-22.
423. Friedrich MG, Kim HW, Kim RJ. T2-weighted imaging to assess post-infarct myocardium at risk. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2011;4(9):1014-21.
424. Raman SV, Simonetti OP, Winner MW 3rd, Dickerson JA, He X, Mazzaferri EL Jr, et al. Cardiac magnetic resonance with edema imaging identifies myocardium at risk and predicts worse outcome in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(22):2480-8.
425. Cury RC, Shash K, Nagurney JT, Rosito G, Shapiro MD, Nomura CH, et al. Cardiac magnetic resonance with T2-weighted imaging improves detection of patients with acute coronary syndrome in the emergency department. *Circulation*. 2008;118(8):837-44.
426. Kim RJ, Wu E, Rafael A, Chen EL, Parker MA, Simonetti O, et al. The use of contrast-enhanced magnetic resonance imaging to identify reversible myocardial dysfunction. *N Engl J Med*. 2000;343(20):1445-53.
427. Choi KM, Kim RJ, Gubernikoff G, Vargas JD, Parker M, Judd RM. Transmural extent of acute myocardial infarction predicts long-term improvement in contractile function. *Circulation*. 2001;104(10):1101-7.
428. Wagner A, Mahrholdt H, Holly TA, Elliott MD, Regenfus M, Parker M, et al. Contrast-enhanced MRI and routine single photon emission computed tomography (SPECT) perfusion imaging for detection of subendocardial myocardial infarcts: an imaging study. *Lancet*. 2003;361(9355):374-9.
429. Cheong BY, Muthupillai R, Wilson JM, Sung A, Huber S, Amin S, et al. Prognostic significance of delayed-enhancement magnetic resonance imaging: survival of 857 patients with and without left ventricular dysfunction. *Circulation*. 2009;120(21):2069-76.
430. Wu E, Judd RM, Vargas JD, Klocke FJ, Bonow RO, Kim RJ. Visualization of presence, location, and transmural extent of healed Q-wave and non-Q-wave myocardial infarction. *Lancet*. 2001;357(9249):21-8.
431. Kim RJ, Albert TS, Wible JH, Elliott MD, Allen JC, Lee JC, et al. Performance of delayed-enhancement magnetic resonance imaging with gadoversetamide contrast for the detection and assessment of myocardial infarction: an international, multicenter, double-blinded, randomized trial. *Circulation*. 2008;117(5):629-37.
432. Kim HW, Farzaneh-Far A, Kim RJ. Cardiovascular magnetic resonance in patients with myocardial infarction: current and emerging applications. *J Am Coll Cardiol*. 2009;55(1):1-16.
433. Schelbert EB, Cao JJ, Sigurdsson S, Aspelund T, Kellman P, Aletras AH, et al. Prevalence and prognosis of unrecognized myocardial infarction determined by cardiac magnetic resonance in older adults. *JAMA*. 2012;308(9):890-6.
434. Kwong RY, Chan AK, Brown KA, Chan CW, Reynolds HG, Tsang S, et al. Impact of unrecognized myocardial scar detected by cardiac magnetic resonance imaging on event-free survival in patients presenting with signs or symptoms of coronary artery disease. *Circulation*. 2006;113(23):2733-43. Erratum in *Circulation*. 2006;114(8):e365.
435. Wu KC, Zerhouni EA, Judd RM, Lugo-Olivieri CH, Barouch LA, Schulman SP, et al. Prognostic significance of microvascular obstruction by magnetic resonance imaging in patients with acute myocardial infarction. *Circulation*. 1998;97(8):765-72.
436. Kelle S, Roes SD, Klein C, Kokocinski T, de Roos A, Fleck E, et al. Prognostic value of myocardial infarct size and contractile reserve using magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(19):1770-7.
437. Rochitte CE. Microvascular obstruction the final frontier for a complete myocardial reperfusion. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(23):2239-40.
438. Klug G, Mayr A, Schenk S, Esterhammer R, Schocke M, Nocker M, et al. Prognostic value at 5 years of microvascular obstruction after acute myocardial infarction assessed by cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2012;14:46.
439. Mahrholdt H, Wagner A, Judd RM, Sechtem U, Kim RJ. Delayed enhancement cardiovascular magnetic resonance assessment of non-ischaemic cardiomyopathies. *Eur Heart J*. 2005;26(15):1461-74.
440. Friedrich MG, Sechtem U, Schulz-Menger J, Holmvang G, Alakija P, Cooper LT, et al; International Consensus Group on Cardiovascular Magnetic Resonance in Myocarditis. Cardiovascular magnetic resonance in myocarditis: A JACC White Paper. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(17):1475-87.
441. Athanasiadis A, Schneider B, Sechtem U. Role of cardiovascular magnetic resonance in takotsubo cardiomyopathy. *Heart Fail Clin*. 2013;9(2):167-76.
442. Perazzolo Marra M, Lima JA, Iliceto S. MRI in acute myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2011;32(3):284-93.
443. Choudhry NK, Singh JM, Barolet A, Tomlinson GA, Detsky AS. How should patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction be managed? A meta-analysis of randomized trials. *Am J Med*. 2005;118(5):465-74.
444. Fox KA, Clayton TC, Damman P, Pocock SJ, de Winter RJ, Tijssen JC, et al; FIR Collaboration. Long-term outcome of a routine versus selective invasive strategy in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: a meta-analysis of individual patient data. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(22):2435-45.
445. Damman P, van Geloven N, Wallentin L, Lagerqvist B, Fox KA, Clayton T, et al. Timing of angiography with a routine invasive strategy and long-term outcomes in non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: a collaborative analysis of individual patient data from the FRISC II (Fragmin and Fast Revascularization During Instability in Coronary Artery Disease), ICTUS (Invasive Versus Conservative Treatment in Unstable Coronary Syndromes), and RITA-3 (Intervention Versus Conservative Treatment Strategy in Patients With Unstable Angina or Non-ST Elevation Myocardial Infarction) Trials. *JACC Cardiovasc Interv*. 2012;5(2):191-9.
446. Zimarino M, Curzen N, Cicchitti V, De Caterina R. The adequacy of myocardial revascularization in patients with multivessel coronary artery disease. *Int J Cardiol*. 2013 Jun 3. [Epub ahead of print].
447. Jneid H, Anderson JL, Wright RS, Adams CD, Bridges CR, Casey DE Jr, et al. 2012 ACCF/AHA focused update of the guideline for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction (updating the 2007 guideline and replacing the 2011 focused update): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(7):645-81.
448. Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, Berra K, Blankenship JC, Dallas AP, et al; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; American College of Physicians;

- American Association for Thoracic Surgery; Preventive Cardiovascular Nurses Association; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions; Society of Thoracic Surgeons. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(24):e44-164.
449. Sianos G, Morel MA, Kappetein AP, Morice MC, Colombo A, Dawkins K, et al. The SYNTAX Score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease. *EuroIntervention*. 2005;1(2):219-27.
450. 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.
451. Jones EL, Craver JM, Guyton RA, Bone DK, Hatcher CR Jr, Riechwald N. Importance of complete revascularization in performance of the coronary bypass operation. *Am J Cardiol*. 1983;51(1):7-12.
452. Bourassa MC, Yeh W, Holubkov R, Sopko G, Detre KM. Long-term outcome of patients with incomplete vs complete revascularization after multivessel PTCA: a report from the NHLBI PTCA Registry. *Eur Heart J*. 1998;19(1):103-11.
453. Wu C, Dyer AM, Walford G, Holmes DR Jr, King SB 3rd, Stamato NJ, et al. Incomplete revascularization is associated with greater risk of long-term mortality after stenting in the era of first generation drug-eluting stents. *Am J Cardiol*. 2013 Jun 4. [Epub ahead of print].
454. Sarno G, Garg S, Onuma Y, Gutiérrez-Chico JL, van den Brand MJ, Rensing BJ, et al; ARTS-II Investigators. Impact of completeness of revascularization on the five-year outcome in percutaneous coronary intervention and coronary artery bypass graft patients (from the ARTS-II study). *Am J Cardiol*. 2010;106(10):1369-75.
455. Head SJ, Mack MJ, Holmes DR Jr, Mohr FW, Morice MC, Serruys PW, et al. Incidence, predictors and outcomes of incomplete revascularization after percutaneous coronary intervention and coronary artery bypass grafting: a subgroup analysis of 3-year SYNTAX data. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2012;41(3):535-41.
456. Schwartz L, Bertolet M, Feit F, Fuentes F, Sako EY, Toosi MS, et al. Impact of completeness of revascularization on long-term cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus: results from the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D). *Circ Cardiovasc Interv*. 2012;5(2):166-73.
457. Frye RL, August P, Brooks MM, Hardison RM, Kelsey SF, MacGregor JM, et al; BARI 2D Study Group. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2009;360(24):2503-15.
458. Farkouh ME, Domanski M, Sleeper LA, Siami FS, Dangas G, Mack M, et al; FREEDOM Trial Investigators. Strategies for multivessel revascularization in patients with diabetes. *N Engl J Med*. 2012;367(25):2375-84.
459. Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, Colombo A, Holmes DR, Mack MJ, et al; SYNTAX Investigators. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2009;360(10):961-72. Erratum in *N Engl J Med*. 2013;368(6):584.
460. Serruys PW, Onuma Y, Garg S, Sarno G, van den Brand M, Kappetein AP, et al. Assessment of the SYNTAX score in the Syntax study. *EuroIntervention*. 2009;5(1):50-6.
461. Chow CK, Jolly S, Rao-Melacini P, Fox KA, Anand SS, Yusuf S. Association of diet, exercise, and smoking modification with risk of early cardiovascular events after acute coronary syndromes. *Circulation*. 2010;121(6):750-8.
462. Chew DP, Huynh LT, Liew D, Astley C, Soman A, Brieger D. Potential survival gains in the treatment of myocardial infarction. *Heart*. 2009;95(22):1844-50.
463. Daly LE, Mulcahy R, Graham IM, Hickey N. Long term effect on mortality of stopping smoking after unstable angina and myocardial infarction. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1983;287(6388):324-6.
464. Ford ES, Ajani UA, Croft JB, Critchley JA, Labarthe DR, Kottke TE, et al. Explaining the decrease in U.S. deaths from coronary disease, 1980–2000. *N Engl J Med*. 2007;356(23):2388-98.
465. Wilson K, Gibson N, Willan A, Cook D. Effect of smoking cessation on mortality after myocardial infarction: meta-analysis of cohort studies. *Arch Intern Med*. 2000;160(7):939-44.
466. U.S. Department of Health & Human Services, Public Health Service Agency. Clinical Practice Guidelines: Number 18: Smoking Cessation. AHCPR Publication 96-0692, April 1996.
467. Jorenby DE, Hays JT, Rigotti NA, Azoulay S, Watsky EJ, Williams KE, et al; Varenicline Phase 3 Study Group. Efficacy of varenicline, an alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs placebo sustained-release bupropion for smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2006;296(1):56-63. Erratum in *JAMA*. 2006;296(11):1355.
468. Gonzales D, Rennard SI, Nides M, Oncken C, Azoulay S, Billing CB, et al. Varenicline, an alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2006;296(1):47-55.
469. Ranney L, Melvin C, Lux L, McClain E, Lohr KN. Systematic review: smoking cessation intervention strategies for adults and adults in special populations. *Ann Intern Med*. 2006;145(11):845-56.
470. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*. 1994;344(8934):1383-9.
471. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. *N Engl J Med*. 1998;339(19):1349-57.
472. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med*. 1996;335(14):1001-9.
473. Heart Protection Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2002;360(9326):7-22.
474. Sposito AC, Caramelli B, Fonseca FA, Bertolami MC, Afíune Neto A, Souza AD, et al.; Sociedade Brasileira de Cardiologia. IV Diretriz brasileira sobre dislipidemias e prevenção da aterosclerose. *Arq Bras Cardiol*. 2007;88(supl 1):1-18
475. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 2002;106(25):3143-421.
476. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, et al; Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2004;350(15):1495-504. Erratum in: *N Engl J Med*. 2006;354(7):778.
477. de Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, Lewis EF, Fox KA, White HD, et al. Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial. *JAMA*. 2004;292(11):1307-16.
478. Stenestrand U, Wallentin L; Swedish Register of Cardiac Intensive Care (RIKS-HIA). Early statin treatment following acute myocardial infarction and 1-year survival. *JAMA*. 2001;285(4):430-6.





