

# Avaliação e tratamento após a fase aguda e após a alta hospitalar

## Avaliação e acompanhamento do paciente após o infarto.

### Introdução

A avaliação e acompanhamento de pacientes após infarto agudo do miocárdio tem por finalidade identificar características de risco para desenvolvimento subsequente de eventos isquêmicos, fatores de risco para progressão da aterosclerose, e o uso de medidas farmacológicas e não-farmacológicas que favoreçam o seu prognóstico.

### 1-Estratificação do risco

Dentre os sobreviventes da fase aguda do infarto, distinguem-se pacientes com faixas variadas de risco para subseqüentes complicações e sua adequada caracterização oferece a oportunidade de aplicação de recursos terapêuticos específicos que podem modificar favoravelmente o seu prognóstico.

Há dentre esses os de alto risco imediato, como os pacientes com infarto do miocárdio que cursam com insuficiência cardíaca, angina recorrente, ou arritmias graves e são de alto risco para reinfarcto, angina refratária e morte cardíaca. Nesses pacientes há necessidade reconhecida de realização de cinecoronariografia, com vistas a procedimentos subseqüentes de revascularização.

Por outro lado, dentre os pacientes recuperados de IAM, mesmo sem as complicações apontadas, e sem o alto risco imediato, persistem, ainda assim, indivíduos potencialmente de risco para novos eventos cardiovasculares durante o seu acompanhamento ambulatorial. São os doentes com isquemia residual, disfunção ventricular, arritmias ventriculares ou trombose cavitária.

Nesses, a avaliação de risco pode ser feita por: identificação de indicadores clínicos, testes indicativos de presença de isquemia residual, cinecoronariografia, avaliação de disfunção ventricular, arritmogenicidade de trombose intracavitária

### 1.1-Indicadores clínicos de alto risco imediato.

Procedimento	Grau de recomendação	Nível de Evidência
Cinecoronariografia	A	1

A presença de alguns indicadores clínicos de risco é suficiente para caracterizar a necessidade imediata de realização de cinecoronariografia, visando à possibilidade de procedimentos subseqüentes de revascularização.

O quadro 1 apresenta esses indicadores:

Quadro I

- |  |
|--|
| 1 - Choque cardiogênico                    |
| 2 - Insuficiência cardíaca,                |
| 3 - Angina após infarto, reinfarcto,       |
| 4 - Infarcto anterior extenso,             |
| 5 - Aparecimento ou agravamento de sopros, |
| 6 - Arritmias graves persistentes          |

Nesses casos a indicação de cinecoronariografia precoce se impõe.

O choque cardiogênico e a insuficiência cardíaca, mesmo que controlada, representam os mais fortes marcadores de risco para esses pacientes. Isquemia miocárdica espontânea, que se apresenta como angina recorrente ou reinfarcto, da mesma forma confere risco acentuado.

O infarcto anterior extenso associa-se por si mesmo a comprometimento maior da função de VE, além de acarretar o aparecimento de alterações eletrocardiográficas que dificultam interpretação do teste ergométrico.

Comprometimento do músculo papilar ou rotura do septo interventricular são situações que demandam medidas mais imediatas, assim como a existência de arritmias persistentes como TV sustentada ou não-sustentada e FA, que geralmente se correlacionam a grave comprometimento ventricular.

Outras situações clínicas de risco reconhecido alertam para a necessidade de atenção mais detalhada no acompanhamento subseqüente, embora não necessariamente exigindo realização incondicional de cinecoronariografia. São elas: idade > 70 anos, sexo feminino, infarcto de VD, e condições mórbidas associadas, tais como diabetes mellitus, hipertensão arterial grave, infarcto prévio do miocárdio, e história familiar de doença coronária prematura ou morte súbita.

### 1. II -Diagnóstico de isquemia residual

Avaliação de isquemia residual		
Procedimento	Grau de recomendação	Nível de evidência
Teste ergométrico	B1	1
<b>Eletrocardiografia dinâmica</b>	<b>B2</b>	<b>3</b>
Cintilografia de perfusão miocárdica	B2	2
<b>Eco de estresse</b>	<b>B2</b>	<b>2</b>

Os métodos mais comumente utilizados para verificação de isquemia são:

- Teste ergométrico
- Eletrocardiografia dinâmica
- Cintilografia de perfusão miocárdica
- Ecocardiografia de estresse

### II.1 - Teste ergométrico

O TE de baixa carga, **frequência - limitado**, < 130 bat/min, é realizado imediatamente antes da alta hospitalar e, além de auxiliar na programação de reabilitação e de realização de tarefas do dia a dia, tem reconhecido valor prognóstico; os testes positivos associam-se à maior incidência de eventos coronários em 1 ano, quando comparados aos TE negativos.

Sua negatividade implica repetição do exame em período mais tardio.

Por outro lado, o teste de esforço máximo pode ser realizado a partir da quarta semana de evolução e tem a vantagem de aumentar a sensibilidade do método, apesar de retardar a identificação do risco.

As principais alterações ao TE indicativas de maior risco são:

- 1 - trabalho < 5 METS;
- 2 - desnivelamento de ST > de 1mm, especialmente se associado a sintomas ou em baixa carga;
- 3 - resposta de PA inadequada (PAS max < 110mmHg ou aumento < 30mmHg em relação ao repouso);

Essas alterações implicam indicação de estudo coronariográfico.

Outras alterações menos padronizadas são: déficit cronotrópico, número de derivações acometidas, extrasístoles ventriculares repetitivas.

### II-2. Eletrocardiografia dinâmica

A ECGD não é exame prioritário no período imediato após o IAM. Entretanto, a ECGD na época da alta hospitalar tem sido de especial valia na identificação da isquemia silenciosa nos pacientes com IAM incapazes de realizar esforço físico; nesses doentes, o diagnóstico de isquemia às atividades habituais associa-se à elevada incidência de eventos coronários. Assim como o TE, a ECGD pode ser repetida a partir da quarta semana após IAM, quando o paciente retorna à plena atividade.

Alterações à ECGD indicativas de maior risco: depressão de ST > -2mm; isquemia silenciosa com duração > 60min/24 hs e > 6 episódios isquêmicos/24 horas.

Por outro lado, há dados atuais que sugerem que a redução da variabilidade da frequência cardíaca após o IAM pode ser um preditor de morte súbita. Pacientes na fase hospitalar do IAM com variabilidade de frequência cardíaca < 50ms apresentam mortalidade 5,3 vezes maior que a encontrada nos doentes com variabilidade > 100ms.

### II-3 - Medicina nuclear

Os estudos de perfusão (com tálio-201 ou tecnécio-99m SESTAMIBI) têm sido extremamente úteis na estratificação do risco após o infarto, pois através deles se diagnosticam alterações de perfusão transitórias durante o esforço ou durante manobras provocativas de isquemia (administração de dipiridamol ou adenosina). Desse modo, há identificação de miocárdio viável em sofrimento isquêmico.

Os resultados do tálio-dipiridamol são superponíveis aos do tálio-esforço; em mulheres, prefere-se o tecnécio, que evita a atenuação das imagens pelo tecido mamário, o que pode ocorrer com o uso do tálio. Estudos em pacientes na segunda semana após o IAM através do teste de esforço com tálio mostraram que os pacientes com redistribuição do radioisótopo, ou seja, com áreas de hipoperfusão transitória, têm incidência significativamente maior de eventos cardíacos quando comparados aos indivíduos sem redistribuição, independente da presença de angina ou alterações eletrocardiográficas. Consideram-se alterações indicativas de maior risco: hipoperfusão a cargas baixas; aumento da captação pulmonar; defeitos múltiplos de perfusão; aumento da imagem cardíaca.

Devido ao alto custo, os exames com cintilografia são indicados apenas para os pacientes nos quais há dificuldades para a interpretação adequada do eletrocardiograma de esforço: presença de desnivelamentos significativos de ST durante manobras respiratórias e alterações posturais; sobrecarga ventricular esquerda acentuada; bloqueios de ramo; presença de áreas extensas eletricamente inativas; uso permanente de drogas que alteram a repolarização ventricular ou dificultam a interpretação eletrocardiográfica (digitálicos, betabloqueadores, antiarrítmicos, antidepressivos); moléstias cardíacas e não-cardíacas associadas a alterações eletrocardiográficas basais.

### II-4 - Ecocardiografia de estresse

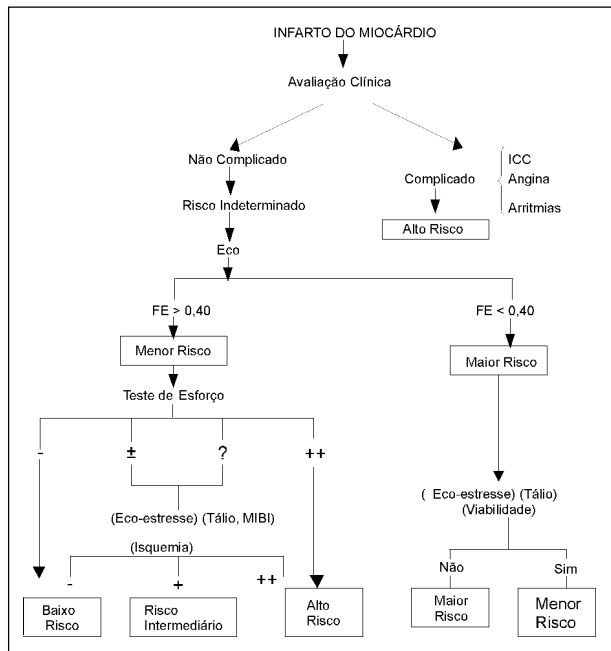
O ecocardiograma-padrão deverá ser realizado em todos os pacientes infartados. Esse método permite avaliar, antes de alta hospitalar, a função ventricular esquerda e a contratilidade regional.

O ecocardiograma de estresse permite, além da avaliação da FE, verificação das anormalidades regionais transitórias da contração observadas durante o estresse. Dentre as formas de estresse a que se submetem os pacientes se destacam o próprio exercício físico e, nessa situação pós-infarto, o estresse farmacológico, principalmente aquele realizado pela administração de dobutamina ou dipiridamol. Têm sido consideradas respostas indicativas de maior risco: a incapacidade de aumentar ou a diminuição da FE > 5% ao esforço e defeitos regionais de contração durante o estresse. Em particular, as doses iniciais de dobutamina (5 a 10µg/kg/min) podem induzir melhora na contração segmentar de áreas acinéticas ou discinéticas, identificando viabilidade miocárdica pós-IAM.

Esse exame deve ser realizado na época da alta hospitalar, pois exames muito precoces podem superestimar a área e o grau de disfunção ventricular, pela presença de miocárdio "atordado".

O eco de estresse com o propósito de revelar isquemia residual está indicado quando há dificuldades para a interpretação adequada do eletrocardiograma de esforço e disputa a preferência com a cintilografia de acordo com a disponibilidade e custos dos métodos.

### Algoritmo para avaliação de isquemia residual pós-IAM



### 1.III- Cinecoronariografia

Procedimento	Grau de recomendação	Nível de evidência
Cinecoronariografia	B1	1

A cinecoronariografia permite avaliação detalhada de aspectos anatômicos da árvore coronária e, dessa forma, é indispensável ao planejamento de procedimentos de revascularização miocárdica.

Além disso, permite no mesmo procedimento medidas hemodinâmicas e realização da ventriculografia.

Quando o paciente se submete a procedimentos de revascularização primária na fase aguda do IAM, sua realização se faz nas primeiras horas do infarto.

Nos demais pacientes, à luz de evidências recentes, o seu emprego mais adequado é na avaliação de casos complicados ou de risco mais elevado de acordo com a estratificação já discutida, resumida no algoritmo X.

Admite-se, no entanto, que essa rotina de utilização da cinecoronariografia possa ter variações na escala de priorização de estratificação de acordo com as características do Serviço, havendo aqueles que a identificam como um exame mais custo-efetivo nessa estratificação.

### 1.IV- Avaliação da disfunção de VE

#### IV.1- Quadro clínico

O quadro clínico pode permitir diagnóstico de disfun-

ção ventricular quando existem sinais evidentes de congestão pulmonar, ao exame clínico ou ao exame radiológico de tórax, ou quando da presença de galope à ausculta cardíaca. O exame radiológico tem grande utilidade no acompanhamento diário do estado de congestão pulmonar.

Geralmente há uma correlação entre a extensão de alterações eletrocardiográficas e a presença de disfunção ventricular.

Ocasionalmente, mesmo inexistindo tais achados, disfunção ventricular pode estar presente tornando-se, por isso, a procura sistematizada da mesma uma prática obrigatória.

Os principais métodos de avaliação de disfunção de ventrículo esquerdo incluem:

Avaliação da Disfunção de VE		
Procedimento	Grau de recomendação	Nível de evidência
Ecocardiografia	A	1
Medicina nuclear	A	1
Teste de esforço	B2	2
Estudo hemodinâmico invasivo e angiocardiografia	A	1

### IV.2 - Ecocardiografia

A ecocardiografia é exame de eleição para a avaliação inicial da extensão do IAM e, conseqüentemente, da contratilidade global e segmentar do miocárdio no paciente infartado.

Apesar de algumas regiões analisadas como hipocontráteis e até acinéticas poderem apresentar viabilidade, os achados da ecocardiografia são preditores de complicação, precoce e tardia, bem como de mortalidade. Esse exame também está indicado na avaliação de pacientes com suspeita de complicações mecânicas.

### IV.3 - Medicina nuclear

A medicina nuclear permite avaliação não só da função ventricular, através da análise da contração global e segmentar com ventriculografia radioisotópica, como estudo da perfusão do músculo cardíaco. Pacientes que apresentem disfunção ventricular importante (FEVE < 40%) e áreas isquêmicas significativas deverão ser avaliados invasivamente com cinecoronariografia. Devido ao seu alto custo, com finalidade de avaliação de função ventricular, esse exame fica reservado para os casos em que o exame ecocardiográfico não seja satisfatório. O mesmo se diga em relação ao emprego de ressonância magnética para essa finalidade.

### IV.4 - Teste de esforço

Os pacientes com boa evolução intra-hospitalar poderão ser avaliados de maneira não-invasiva por teste ergométrico no período pós-IAM. Além dos sinais de isquemia no traçado eletrocardiográfico, a avaliação do tempo de

exercício realizado e o comportamento da pressão arterial fornecem dados importantes sobre isquemia e função ventricular. Capacidade funcional <5MET's e queda da pressão arterial no exercício são sinais de pior prognóstico e indicam necessidade de avaliação invasiva com cinecoronariografia.

### 1.V- Avaliação do Paciente com Trombo de Ventrículo Esquerdo

Avaliação e tratamento da trombose de VE		
Procedimento	Grau de recomendação	Nível de evidência
Ecocardiografia	A	1
Tratamento com heparina e cumarínico		
Trombo com característica emboligênica	A	1
Qualquer trombo	B1	2
IAM anterior extenso	B1	2

O trombo mural ventricular que se forma durante a primeira semana, na área inflamatória do IAM, ocorre em aproximadamente 20% dos casos, sendo a maior incidência (40%) nos infartos localizados na parede anterior e acometendo a ponta. São raros na parede inferior e nos sem onda "Q". Os infartos extensos septais poderão ocasionar trombos em ambos os ventrículos. Nas necropsias de infartados é encontrado em 44% dos casos, sendo reconhecidos sítios de tromboembolismo em 50% deles.

Os trombos que se desenvolvem nas primeiras 72 horas têm pior prognóstico, com alta incidência de complicações (taquicardia ventricular, reinfarto e choque cardiogênico).

O tromboembolismo é detectado em 4% a 10% dos pacientes com IAM que apresentam trombos intracardíacos. Os pacientes com infarto anterior acometendo a ponta têm risco 5 vezes maior de desenvolver eventos embólicos, quando detectamos trombos murais na área do infarto.

O ecocardiograma bidimensional é a técnica que mais e melhor diagnostica a presença de trombos intracavitários, com sensibilidade de 92% e especificidade de 88%. Os trombos protusos e com grande mobilidade dentro da cavidade cardíaca, e aqueles constituídos por múltiplas camadas e contíguos a áreas acinéticas ou hipocinéticas são os que apresentam maior propensão ao embolismo. A tomografia computadorizada e, mais recentemente, a ressonância nuclear magnética também são capazes de evidenciar com grande acurácia esses trombos.

A anticoagulação sistêmica com heparina (endovenosa - mantendo o PTT 1,5 a 2 vezes o controle) seguida do emprego da warfarina por 3 a 6 meses (mantendo o INR entre 1,5 a 3), reduz significativamente a incidência do tromboembolismo e deve ser empregada em todos os pacientes com demonstração ecocardiográfica de trombose intracavitária.

Em casos de IAM anterior extenso, dada a considerável probabilidade de desenvolvimento de tromboembolismo, aceita-se como recomendação razoável o emprego de anticoagulante, mesmo na ausência de demonstração de trombose intracavitária.

A aspirina não é capaz de afetar o tamanho do trombo, apenas previne a deposição de plaquetas na sua superfície, impedindo seu aumento.

Independente da terapêutica seguida, em 20% dos casos ocorre regressão precoce e espontânea do trombo.

Nos casos com trombos detectados no IAM da parede anterior, a terapia com trombolíticos e aspirina, sem administração de warfarina, produziu a resolução espontânea dos trombos em 82% dos casos.

### 1.VI - Avaliação de arritmias após o infarto

Avaliação do paciente com arritmia		
Procedimento	Grau de recomendação	Nível de Evidência
<b>Eletrocardiografia dinâmica</b>	<b>A</b>	<b>2</b>
ECG de alta resolução (ECGAR)	B2	3
Estudo eletrofisiológico invasivo (EEF)	B2	2

As arritmias cardíacas são frequentes após o infarto, principalmente na fase aguda do mesmo. Assim, as extrasístoles ventriculares ocorrem em praticamente 100% dos paciente com IAM. Todavia, existem aquelas que constituem arritmias de risco e devem ser identificadas adequadamente, sempre dentro do contexto clínico evolutivo do IAM, pois muitas delas exprimem o prejuízo miocárdico resultante do infarto.

A avaliação de arritmias após o IAM é feita habitualmente levando-se em conta a evolução clínica e o ECG. O Holter, o ECGAR e o EEP (estudo eletrofisiológico invasivo) podem ser utilizados por razões bem definidas.

#### VI.1 - Avaliação clínica

A evolução clínica do paciente com arritmias é o primeiro fator de caracterização do risco da arritmia. A avaliação do paciente com arritmia deverá considerar os preditores independentes de prognóstico já considerados: extensão da doença coronária, isquemia miocárdica residual, grau de disfunção ventricular (estabelecido pela clínica e pelos métodos de avaliação dessa função), presença de pré-síncope e síncope, pacientes ressuscitados por TV/FV, além das primeiras 24 horas do IAM.

Há clara correlação entre gravidade da arritmia e a disfunção ventricular. Assim deve-se começar a investigação pela avaliação do grau de comprometimento da função ventricular.

A localização eletrocardiográfica do infarto tem importância. Os infartos inferiores geralmente evoluem com arritmias menos expressivas e na sua maioria transitórias. Já nos infartos mais extensos (como são habitualmente os de parede anterior), pela maior extensão da área de infarto, as arritmias têm prognóstico pior e, com maior frequência, desenvolvem taquiarritmias (supraventriculares ou ventriculares) não-sustentadas e sustentadas que são mal toleradas, por ocorrerem em ventrículos mais comprometidos.

## VI.2 - O ECG-padrão na avaliação de arritmias

As arritmias que podem acompanhar o IAM podem ser: b-1) supraventriculares (extra-sístoles supraventriculares, taquiarritmias supraventriculares, incluindo-se aqui, particularmente, a fibrilação atrial), b-2) ventriculares (extra-sístoles e taquicardias ventriculares); e b-3) os bloqueios intra e atrioventriculares.

### b-1) arritmias supraventriculares:

As extra-sístoles supraventriculares isoladas e em pares não justificam avaliação adicional. Já as taquicardias atriais, flutter atrial e, especialmente, a fibrilação atrial envolvem prognóstico pior, porque habitualmente acompanham a disfunção ventricular mais acentuada.

### b-2) arritmias ventriculares

Embora extra-sístoles isoladas sejam freqüentes, as arritmias ventriculares de maior importância são as TV sustentadas e as não-sustentadas.

A época do aparecimento dessas arritmias no quadro evolutivo do IAM é de grande importância, pois carrega uma correlação prognóstica definida. Assim, arritmias ventriculares, mesmo que expressivas, nas primeiras 48 horas do IAM, notadamente sem disfunção ventricular importante, têm bom prognóstico. Já aquelas posteriores a esse período têm prognóstico pior e estão geralmente associadas com o maior comprometimento da função ventricular.

### b-3) a) Os bloqueios intraventriculares e atrioventriculares.

Nos infartos de parede anterior, traduzem a maior massa infartada e tendem a ser definitivos, podendo haver evolução para BAVT, necessitando de eventual implante de marca-passo.

A dispersão do QT é outro fator é outra medida que pode ser feita com o ECG, preferentemente com a medida simultânea das 12 derivações. É provavelmente importante, mas ainda necessita de estudos para definir melhor seu papel.

### c) Métodos auxiliares na investigação diagnóstica de arritmias pós-infarto:

Incluem o Holter, o ECG de alta resolução (ECG AR) e o EEF.

## VI.3 - O Holter

O Holter fornecerá informações quanto à prevalência da arritmia, sua eventual correlação com sintomas (palpitações, dor precordial, pré-síncope e síncope), período de ocorrência (diurno, noturno, relação com atividades) e avaliação do grau de comprometimento do sistema nervoso autônomo.

Não é, todavia, um exame que identifica isoladamente os pacientes de risco, pela transitoriedade das arritmias e pela variação de sua expressão temporal, e por isso não é um exame para emprego indiscriminado.

Está indicado para o esclarecimento de sintomas como palpitações ou síncope e nos pacientes com disfunção ventricular importante. Isso não apenas por sua boa correlação

com a ocorrência de eventos isquêmicos ou arritmicos, como também pelo alto valor discriminatório da variabilidade da freqüência cardíaca, que pode ser avaliada pelo método. Uma depressão importante da atividade vagal, traduzida por uma diminuição da variabilidade (valores menores que 50 ms), indica pacientes de maior risco.

## VI.4 - ECG de alta resolução (ECGAR)

O ECGAR tem um papel adicional, isolado, ainda por definir. A presença de potenciais tardios identificará aqueles pacientes nos quais poderá ser reproduzida uma taquicardia ventricular sustentada à estimulação elétrica programada no laboratório de eletrofisiologia.

O maior mérito desse exame é seu valor prognóstico negativo (95% no pós-IAM), pois a ausência de potenciais tardios identificará um paciente de bom prognóstico. A acurácia preditiva positiva desse achado ao ECGAR é de apenas 20% e, necessariamente, não identifica um paciente de alto risco.

O teste é mais sensível nos infartos inferiores do que nos anteriores e, quando solicitado, deverá sê-lo após a primeira semana do episódio agudo.

## VI.5 - Estudo eletrofisiológico invasivo (EEF)

O estudo eletrofisiológico invasivo (EEF) está indicado para todo paciente pós-IAM com taquicardia ventricular sustentada antes da alta hospitalar, bem como para aqueles com taquicardia ventricular não-sustentada e com fração de ejeção menor que 40%. O mesmo deve ser feito para pacientes com síncope, pré-síncope pós-IAM, de natureza não claramente definida. Há dados suficientes na literatura para definir essa conduta, pois o EEF poderá não só identificar os candidatos ao implante de cardioversores desfibrilador implantável, como aqueles que se poderiam beneficiar da ablação por cateter.

## VII- Pericardite pós-IAM ou pericardite de Dressler

Essa pericardite decorre de um processo de auto-imunidade, e por isso o quadro surge a partir da segunda semana do IAM, podendo ocorrer até 2 anos após o episódio agudo. Associa-se com freqüência a derrame pleural. Sua incidência tem se tornado cada vez mais rara na era pós-trombólise.

O quadro é de dor pleuropericárdica, com febre, e ocasional dispnéia.

Seu diagnóstico se baseia na demonstração de atrito pericárdico, ocasionalmente com achados radiológicos de aumento de área cardíaca e/ou derrame pleural, e ecocardiograma com coleção líquida, de quantidade variável, porém geralmente pequena. Leucocitose em sangue periférico, ao lado de outros indicativos de reação de fase aguda do soro, podem ser evidenciados. O exame do líquido pericárdico revela exsudato estéril.

Aspirina, nas doses de 500 a 650mg mg de 6/6h, é o tratamento de escolha.

Indometacina 50mg 2 a 3 vezes ao dia é uma alternativa útil.

Em casos mais refratários, corticosteróides podem ser empregados.

Raramente há a necessidade de punção pericárdica para alívio sintomático.

## 2 - Tratamento medicamentoso (avaliação dos fármacos utilizados)

Antiplaquetários		
Medicamento	Grau de recomendação	Nível de evidência
Aspirina	A	1
Triflusal, clopidogrel/ticlopidina/ outros antiplaquetários	B2	3
Bloqueadores GP IIB/IIIa	C	1

### 2a - Aspirina e outros agentes anti tromboticos

#### Aspirina

A aspirina inativa irreversivelmente a enzima ciclooxigenase da plaqueta, inibindo a agregação causada pelo tromboxano A2, mas não previne a causada pelo fator ativador das plaquetas, trombina, catecolaminas, ADP, serotonina ou tensão de cisalhamento.

As plaquetas têm reconhecido papel tanto no aparecimento de quadros agudos de isquemia como também na própria progressão da doença.

Estudos randomizados, dentre os quais se destaca o ISIS-2, dão-nos evidências consistentes dos benefícios da aspirina na fase aguda do IAM, isoladamente ou em associação com fibrinolítico, e que se estendem ao acompanhamento a longo prazo. Metanálises desses estudos confirmam sobejamente essa observação

O consenso atual é que, exceto em pacientes com clara contra-indicação, a aspirina deve ser administrada a todos os pacientes com IAM, precocemente, e continuada indefinidamente.

A dose recomendada é 200 mg/dia, em média, variando de 80 a eventualmente 325 mg.

A aspirina é contra-indicada em pacientes com hipersensibilidade (reações alérgicas) a salicilatos, hemorragia digestiva e diátese hemorrágica, e tem contra-indicação relativa em pacientes com gastrite ou úlcera gastroduodenal prévia, devendo seu uso ser cauteloso e associado à ranitidina, ao omeprazol ou similar.

#### Outros antiplaquetários

Na impossibilidade absoluta de uso de aas, indicam-se outros antiplaquetários, em ordem decrescente de avaliação: triflusal ticlopidina, clopidogrel, trapidil, podendo ser opções ao seu emprego. Registre-se que no contexto de IAM apenas o triflusal foi recentemente avaliado.

Os estudos preliminares sobre o emprego via oral dos *antagonistas dos receptores GP IIB/IIIa* após IAM não mostraram resultados significativos.

#### Anticoagulantes

Em relação aos *anticoagulantes*, não há indicação para seu uso rotineiro após IAM. O emprego desses fármacos está indicado para pacientes com fibrilação atrial persistente, eventos tromboembólicos e trombo intracavitário. A indicação é relativa em presença de infarto extenso, com anormalidade importante da motilidade parietal e disfunção ventricular esquerda avançada.

### 2b - Bloqueadores betaadrenérgicos

Medicamento	Grau de recomendação	Nível de evidência
Betabloqueadores (s/ trombolítico)	A	1
(c/ trombolítico)	B1	3

A estimulação simpática e neuroendócrina no coração isquêmico desempenha papel importante na progressão da disfunção ventricular esquerda. Adicionalmente, o aumento da atividade simpática levando ao aumento do consumo de oxigênio, com agravamento de isquemia e o potencial desenvolvimento de arritmias ventriculares malignas, determinam o risco de mortalidade no paciente portador de cardiomiopatia isquêmica.

Os betabloqueadores são fármacos que reduzem a frequência cardíaca, a pressão arterial e o inotropismo, atuando sinergicamente na diminuição do consumo de oxigênio no miocárdio. Ao lado dessas ações, promove melhoria da perfusão miocárdica (aumenta o fluxo subendocárdico e das colaterais). Essas ações são responsáveis por reduzir a taxa de rotura cardíaca, limitar o tamanho do IAM e melhorar a função cardíaca e diminuir a mortalidade precoce e tardia. As ações antiarrítmicas dos betabloqueadores são importantes na fase aguda do IAM. Os mecanismos envolvidos atuam impedindo a hiperestimulação dos receptores B1 e da diminuição da liberação de ácidos graxos, produzidos pela estimulação adrenérgica na fase aguda do IAM.

O benefício do bloqueio betaadrenérgico em prevenir a morte súbita e em reduzir a mortalidade cardíaca total foi inicialmente observada no ensaio clínico norueguês utilizando o timolol. Resultados semelhantes foram observados em dois outros grandes ensaios clínicos controlados com propranolol e metropolol, o Beta Blocker Heart Attack Trial (BHAT) e o Göteborg Trial, respectivamente. Nesses três ensaios clínicos a morte súbita e a mortalidade cardíaca total foram reduzidas em torno da metade ou de um terço, respectivamente.

É consensual no momento a utilização de betabloqueadores em todos os pacientes infartados, e por tempo indeterminado, exceto nos casos de contra-indicação.

O uso de betabloqueadores se defronta com algumas contra-indicações, como exposto na tabela X.

### Contra-indicações ao uso de betabloqueador:

- Frequência cardíaca < 60bpm
- PR > 0,24s
- Pressão sistólica < 100mmHg
- Insuficiência cardíaca grave
- BAV do 2º ou 3º grau
- DPOC - História de asma
- Doença vascular periférica

A meta para o uso dos betabloqueadores é atingir uma frequência cardíaca de 55 a 60 bpm em repouso, se tolerado.

Os betabloqueadores mais utilizados e suas doses habituais são:

<b>Propranolol</b>	<b>40 mg VO 8/8h ou 12/12h</b>
<b>Metoprolol</b>	<b>50 a 100mg VO 12/12h</b>
<b>Atenolol</b>	<b>25-100mg VO 24/24h</b>

### 2c - Antagonistas dos canais de cálcio

Antagonistas de cálcio		
Medicamento	Grau de recomendação	Nível de evidência
Diidropiridina	C	2
Verapamil	B2	2
Diltiazem	B2	3
Diltiazem, se CI aos Bb	B1	3

Os antagonistas dos canais de cálcio constituem um grupo de drogas de estrutura química heterogênea, que agem primariamente nos canais de cálcio tipo-L da membrana celular. Os antagonistas disponíveis para uso clínico classificam-se em três grupos: derivados da diidropiridina (nifedipina, nicardipina, nimodipina, nitrendipina, nisoldipina, amlodipina, isradipina e felodipina); derivado da fenilalquilamina (verapamil) e derivado da benzotiazepina (diltiazem).

Os efeitos farmacológicos dos antagonistas dos canais de cálcio incluem vasodilatação coronária e periférica, principalmente arteriolar.

Verapamil e diltiazem interferem na condução do estímulo elétrico ao nível do nodo atrioventricular, reduzem a frequência cardíaca e exercem efeito inotrópico negativo, enquanto alguns diidropiridínicos de liberação rápida, tipo nifedipina, induzem aumento reflexo da frequência cardíaca e habitualmente não interferem com a contratilidade miocárdica.

Estudos randomizados não demonstraram que os antagonistas de cálcio são agentes benéficos após IAM, exceto no grupo de pacientes que tiveram IAM não-Q, nos quais angina recorrente e reinfarto precoce foram reduzidos com o uso de diltiazem.

Portanto, antagonistas dos canais de cálcio não devem ser usados de rotina em pacientes pós-IAM.

Esses fármacos são uma opção para os pacientes que não possam usar o betabloqueador por apresentarem doença pulmonar obstrutiva crônica, broncoespasmo ou doença arterial periférica. Em casos de disfunção ventricular de monta, a preferência recai no uso dos derivados diidropiridínicos de início de ação lenta.

Podem também ser úteis na tentativa de controle medicamentoso de angina refratária ao uso de betabloqueadores.

### 2d - Nitrato

Nitrato via oral		
Medicamento	Grau de recomendação	Nível de evidência
Nitrato oral	B2	1

Os nitratos são transformados em óxido nítrico, o qual reage com receptores celulares específicos. O óxido nítrico estimula a enzima guanilato ciclase, que transforma o trifosfato de guanosina em monofosfato de guanosina cíclico (GMPc), segundo mensageiro celular. O relaxamento muscular vai depender do aumento do GMP cíclico que serve de substrato para a proteína quinase. Essa ação é indispensável para o efeito da redução do cálcio intracelular, diminuindo, assim, o tono da fibra muscular lisa das veias e arteríolas.

O papel principal dos nitratos é diminuir a pré-carga, por sua ação de venosa, principalmente, nos territórios esplâncnico e periférico e, secundariamente, a pós-carga, por sua ação arteriolar, que é variável; essas ações diminuem o trabalho cardíaco e as necessidades miocárdicas de oxigênio.

Outras ações adicionais seriam a diminuição do espasmo coronariano, por sua ação direta nas artérias epicárdicas, o aumento de fluxo através de colaterais e a diminuição da agregação plaquetária.

As justificativas aceitas para seu uso após a fase aguda são: angina recorrente e congestão pulmonar persistente.

Seu emprego deve ser evitado se o paciente mostra-se hipotenso.

Seu efeito adverso mais comum é o de cefaléia. Hipotensão postural ocorre principalmente nos pacientes idosos.

O fenômeno da tolerância é complexo e sua explicação parcial seria a depleção das reservas do grupo sulfidril necessário à conversão do nitrato orgânico em óxido nítrico. O único meio prático de se evitar essa exaustão é a suspensão temporária dos nitratos, para que a quantidade de grupos sulfidril seja refeita; intervalos de 8 a 12h entre as doses são necessários para evitar a tolerância.

Outro problema é a interação do nitrato com a heparina; o nitrato intravenoso diminui a sensibilidade à heparina e interfere com a ação dela na tromboplastina parcial ativada. É freqüente, quando se usa o nitrato, a necessidade de aumentar a dose da heparina, existindo, por outro lado e como consequência, o perigo de sangramento quando se suspende o nitrato sem a redução concomitante do anticoagulante.

O surgimento do sildenafil trouxe um problema da maior importância aos usuários de nitratos, visto que as duas medicações não podem ser utilizadas a intervalos menores que 24h uma da outra, sob pena do surgimento de hipotensão grave.

**2e - IECA e drogas bloqueadoras dos receptores AT1**

Inibidores da ECA		
Medicamento	Grau de recomendação	Nível de evidência
Inibidores da ECA		
FE <40%	A	1
FE >40%	B1	1

Existem fortes evidências de que os IECA são benéficos para os pacientes que sofreram IAM. Essas drogas interferem favoravelmente com a remodelação ventricular, contribuindo para menor dilatação cardíaca; com isso evitam ou atenuam o desenvolvimento de insuficiência cardíaca e seus benefícios se manifestam pela diminuição da mortalidade como um todo.

Têm-se registrado com o seu uso evidências de diminuição de recorrência de fenômenos isquêmicos, entre outros motivos, por sua ação antitrombogênica.

Embora os ensaios clínicos nos indiquem claramente o benefício do uso sistemático dos IECA nos pacientes que sofreram IAM de parede anterior e naqueles que apresentaram sinais clínicos ou laboratoriais de insuficiência cardíaca (FE < 40%), há argumentos favoráveis para o seu emprego em todos os pacientes pós-IAM, desde que não exista contra-indicação. Recomenda-se a interrupção da droga após 4 a 6 semanas do IAM nos casos em que não houver comprometimento da função ventricular ou outras complicações, e seu uso por tempo indeterminado, na presença de disfunção de ventrículo esquerdo.

De acordo com todos os estudos, as doses devem ser inicialmente baixas, com aumentos progressivos até doses máximas, desde que toleradas, sempre levando em consideração os valores da pressão arterial (limite mínimo de pressão sistólica 100 mmHg). Observados esses cuidados, as doses habituais de manutenção são: captopril: 12,5 a 50mg VO, de 6/6h ou 8/8h; enalapril: 5 a 20mg VO, 12/12h; lisinopril: 5 a 20mg VO, 1 vez ao dia; ramipril: 2,5 a 10mg VO, 1 vez ao dia;trandolapril: 2 a 4mg VO, 1 vez ao dia.

**Bloqueadores dos receptores AT1**

Bloqueadores dos receptores AT1		
Medicamento	Grau de recomendação	Nível de evidência
Bloqueadores dos receptores AT1	C	7
FE < 40%	B2	3

Por seu mecanismo de ação bloqueando os receptores AT1 da angiotensina II e com isso impedindo sua ação e possibilitando o provável efeito favorável de estimulação dos receptores AT2, encontramos um racional para o uso desse grupo de medicamentos em pacientes com infarto agudo do miocárdio.

No momento atual contamos apenas com dados expe-

rimentais indicando benefícios de seu uso em quadros de isquemia miocárdica; estão em andamento estudos clínicos buscando comprovar o benefício de sua administração em portadores de IAM.

Antagonistas de AII podem constituir alternativa para os portadores de disfunção que se apresentem como intolerantes ao uso de IECA por causa de tosse.

**2f - Tratamento antiarrítmico**

Tratamento antiarrítmico		
Medicamento/CDI	Grau de recomendação	Nível de evidência
Fármacos		
Grupo I	C	1
Grupo II	A	1
Grupo III- amiodarona	A	1
Grupo IV	C	1
d-sotalol	B2	3
CDI (após EEF)	B1	2
(Recuperado de morte súbita ocorrida > 48h após IAM)	A	2

O uso rotineiro de antiarrítmicos pós-IAM não está demonstrado como benéfico.

Há evidências de que o uso indiscriminado de drogas do grupo I da classificação de Vaughan-Williams - procainamida, quinidina, diisopiramida, propafenona – se associa a aumento de mortalidade, sendo seu emprego, dessa forma, proscrito.

Os únicos antiarrítmicos de benefícios comprovados no pós-IAM são os betabloqueadores, que pertencem à classe II e se têm revelado drogas muito importantes na prevenção da morte súbita e devem ser utilizados nos pacientes pós-IAM, como já definido. Não se sabe ao certo se esse benefício resulta de sua ação puramente antiarrítmica.

O papel das drogas do grupo III ainda precisa ser mais bem estudado. A amiodarona tem valor limitado no controle das arritmias ventriculares sintomáticas e/ou complexas (extra-sístoles com frequência maior que 10/h, com diversas morfologias, pareadas, taquicardia ventricular não-sustentada) e taquicardia ventricular sustentada. Estudos em populações selecionadas pós-infarto demonstraram que o efeito benéfico da amiodarona foi mais bem alcançado nos pacientes com frequência cardíaca elevada, embora não tenham tido impacto na diminuição de mortalidade total.

Um fato favorável e importante é que a amiodarona não está relacionada com aumento de mortalidade pelo seu uso continuado. Seu emprego se justifica em pacientes com arritmias ventriculares graves após o infarto, como TV sustentada, TV não-sustentada ou recuperados de FV.

A dose recomendada será iniciar-se com uma impregnação de 800-1200 mg nas primeiras 24 h, seguida por uma dose de manutenção de 200 a 400 mg/dia.

Merece destaque o cuidado que se deve ter na monitoração dos seus parafeitos (tanto quanto 10% dos pacientes têm o uso da droga interrompido por efeitos colaterais).



Alguns estudos têm demonstrado o efeito benéfico da associação amiodarona-betabloqueador.

Sotalol seria uma alternativa menos efetiva ao uso da aldosterona.

Os pacientes de alto risco (FE menor que 40%, com TV não-sustentada e TV sustentada) deverão ser encaminhados ao EEF, dado que estudos recentes comparando as drogas antiarrítmicas, incluindo a amiodarona, com os CDI, são favoráveis à utilização desse dispositivo.

A fibrilação atrial com resposta ventricular elevada deverá ser tratada pela cardioversão elétrica, antes ou após a utilização de amiodarona. Nos casos de FA em que não há reversão a ritmo sinusal ou em que a FA não acompanha repercussão clínica importante, a amiodarona também é a droga de escolha com o propósito de limitar a resposta ventricular. Independente da duração da FA, o paciente deverá ser anticoagulado. Nos pacientes sem disfunção ventricular importante, o betabloqueador pode ser utilizado para diminuir a resposta ventricular. O verapamil ou o diltiazem são alternativas ao uso do betabloqueador.

### 3- Prevenção secundária

Medidas de prevenção secundárias são comprovadamente benéficas quando empregadas nos pacientes sobreviventes de infarto em geral e devem ser implementadas.

Tais medidas são direcionadas para identificação e correção dos fatores de risco que incluem:

- a - dislipidemias
- b - hipertensão arterial sistêmica
- c - tabagismo
- d - diabetes mellitus
- e - sedentarismo
- f - obesidade
- g - outros fatores de risco menos comuns ou ainda não bem estabelecidos

#### 3.1 - Dislipidemias

##### *Evidências como fator de risco*

O achado de dislipidemia em pacientes portadores de DAC é freqüente e trabalhos de prevenção secundária que consigam corrigir essa condição têm revelado grande eficácia em reduzir mortalidade e morbidade entre esses pacientes.

Evidências baseadas em trabalhos com desfechos de mortalidade, notadamente os estudos 4S, CARE, e LIPIDS, apontam para os benefícios de redução de C-LDL em várias faixas possíveis de aumento desse com emprego de vastatinas.

As evidências relacionadas com redução do nível de triglicérides com fibratos são menos numerosas e, recentemente, surgiu a primeira prova de que o tratamento de portadores de C-HDL baixo é possível e traz benefícios comprovados.

A verificação do perfil lipídico deve ser feita nas primeiras 24h do internamento, para que possa refletir o perfil real do paciente, pois, nos dias seguintes e por algumas semanas, esse perfil pode estar modificado pela doença, ha-

vendo uma tendência à redução da taxa de colesterol nessas condições.

Os trabalhos que revelaram benefícios com a redução do C-LDL iniciaram o tratamento no mínimo 3 meses após o episódio agudo. Mais recentemente, trabalhos que utilizam como desfecho função endotelial, sugerem que o tratamento é bem tolerado e trabalhos existem testando a hipótese de se redução do C-LDL em fase mais precoce traria igualmente benefícios. No momento entende-se que as evidências não são ainda suficientes para que se recomende o seu uso precoce de forma rotineira. No paciente em que já estiver em uso, no entanto, parece ser sensato que se mantenha o medicamento.

##### *Evidências para tratamento*

A meta para controle é C-LDL menor que 100 mg/dl, triglicérides < 200mg/dl (no diabético recomenda-se < 150mg/dL) e C-HDL > 35mg/dl. Dieta pode contribuir em alguns pacientes para a correção do seu perfil lipídico alterado. Ocorre, no entanto, que na prática, em pacientes dislipidêmicos, a obtenção das metas de controle acima propugnadas dificilmente é atingida apenas com essas medidas. Frequentemente é necessário o uso de medicamentos anti-lipemiantes. Como o perfil alterado mais aterogênico envolve aumento de C-LDL, a medicação mais utilizada com propósito de prevenção secundária são as vastatinas.

Quando o C-LDL está normal, o triglicéride está normal ou levemente aumentado, e o HDL está abaixo de 35mg/dL, cabe o uso de fibrato.

Os principais hipolipemiantes são:

##### *1. Vastatinas*

Hipolipemiantes em prevenção secundária		
Medicamento	Grau de recomendação	Nível de evidência
Vastatinas		
> 3m após o IAM	A	1
< 3m após o IAM	B1	3
Resinas seqüestrantes de ácidos biliares	B2	7
Fibratos	B2	7
Ácido nicotínico	B2	7
Ácidos ômega-3	B2	7

As vastatinas inibem por competitividade a Hidroxi-3-4-Metilglutarase Co-A, enzima que transforma a Acetil Coenzima A em mevalonato, bloqueando a reação inicial da biosíntese intracelular do colesterol. Esse bloqueio estimula a síntese de receptores na superfície celular para as apolipoproteínas B-100 e E, constituintes das lipoproteínas VLDL (ricas em triglicérides) e IDL e LDL (ricas em colesterol). Além disso, provoca diminuição no nível de VLDL. O resultado é uma diminuição nos níveis séricos de LDL colesterol (20 a 40%), seguida dos níveis de triglicérides (20 a 30%) e aumento do nível de HDL colesterol (8 a 11%).

Seus efeitos são mais intensos à noite, em consonân-

cia com o ritmo circadiano da biossíntese do colesterol, sendo recomendado, por isso, o seu uso em dose única diária, à noite. É importante salientar que a absorção da lovastatina fica prejudicada pela presença de alimento no estômago e pode ser usada em duas doses diárias.

As vastatinas são bem toleradas, com efeitos colaterais em torno de 2%. Cefaléia, insônia, distúrbios gastrointestinais e mialgia (frequentemente sem elevação simultânea da CPK) são os mais comuns, geralmente de leve intensidade, sem necessidade de interrupção da medicação. Às vezes, a mudança do tipo de vastatina faz desaparecer o efeito adverso. Podem provocar elevação das transaminases hepáticas (3x o valor máximo normal), geralmente transitórias e mais frequentes quando há excesso de ingestão de bebidas alcoólicas. Com pequena frequência pode ocorrer aumento da CPK, também transitório, mas miopatia ocorre raramente (0,1 a 0,2%). Devem ser evitadas em hepatopatas e mulheres na pré-menopausa, a não ser se submetidas à contracepção adequada. É conveniente o controle trimestral a semestral da alanino-amino-transferase.

Em geral seu uso é recomendado de forma permanente e por tempo indeterminado.

Estão disponíveis para uso as seguintes substâncias:  
atorvastatina: 10 a 80mg/dia  
cerivastatina: 0,2 a 0,4mg/dia  
fluvastatina: 20 a 40mg/dia  
lovastatina: 10 a 80mg/dia  
pravastatina: 10 a 40mg/dia  
sinvastatina: 5 a 80mg/dia

## 2- Resinas Seqüestramentes de Ácidos Biliares

Essas substâncias se ligam aos ácidos biliares no intestino, aumentando a excreção intestinal de colesterol e reduzindo seu retorno ao fígado, com conseqüente aumento da atividade dos receptores para as LDL. A diminuição do LDL-colesterol varia de 15 a 30%.

A colestiramina é usada na dose de 4 a 8g p/dia (1 pacote, uma a duas vezes ao dia), aumentando-se, progressivamente, para 2 ou, mais raramente, 3 pacotes duas vezes ao dia. São causa freqüente de obstipação e má digestão. Podem interferir na absorção do ácido fólico, das vitaminas lipossolúveis e de algumas drogas (digoxina, warfarina, tiroxina, tiazídicos, fibratos e probucol), as quais devem ser tomadas 1 a 3h antes da resina. Elevam os triglicérides, a fosfatase alcalina e as transaminases hepáticas, mas aparentemente sem conseqüências clínicas.

## 3- Fibratos

Os fibratos diminuem a síntese das VLDL e aumentam seu catabolismo não-esplâncnico, por provável aumento da atividade da lipase lipoprotéica; é possível que aumentem também a síntese das HDL. No caso do bezafibrato e fenofibrato, é provável também um aumento da captação das LDL via receptores-LDL. A diminuição no LDL-colesterol varia de 10 a 20% e nos triglicérides de 20 a 25%; o aumento no HDL-colesterol é de 10 a 25%.

Os fibratos mais utilizados são:

Bezafibrato: 200mg duas a três vezes ao dia ou 400mg uma a duas vezes ao dia, em cápsulas de liberação lenta.

Citofibrato: 100 - 200mg/dia

Etofibrato: 500mg/dia

Fenofibrato: 250mg/dia, 200mg/dia em forma micronizada.

Genfibrozil: 600mg - 1200mg/dia.

Os fibratos são bem tolerados. Seus efeitos adversos incluem: manifestações gastrointestinais, tonturas, cefaléias, insônia, prurido, redução da libido e dores musculares. Podem induzir leucopenia e elevação da CPK, TGP, TGO e creatinina e são litogênicos. Em geral esses efeitos são transitórios, com exceção do último, e aparecem nos primeiros meses de uso, não requerendo interrupção do medicamento. O risco de miopatia aumenta quando associados às vastatinas.

## 4- Ácido Nicotínico

O ácido nicotínico inibe a lipólise nos adipócitos, com redução da síntese das VLDL, apoB e LDL e diminui a depuração das HDL. A diminuição no LDL-colesterol varia de 15 a 40% e nos triglicérides de 20 a 50%; o aumento no HDL-colesterol é em torno de 16%.

A dose inicial é de 100mg três vezes ao dia, aumentada até 2 a 3g por dia, em doses fracionadas, conforme a tolerância. O derivado *acipimox* é apresentado em comprimidos de 250mg, com dose máxima de 750mg/dia.

O ácido nicotínico é pouco tolerado. Em quase todos os pacientes causa rubor facial, que pode ser minimizado pelo aumento progressivo da dose e pelo uso de aspirina (100mg, 30 minutos antes). Pode causar uma hepatite reversível e eleva o ácido úrico e a glicemia. O *acipimox* é mais bem tolerado e parece não elevar o ácido úrico e a glicemia. Deve haver controle periódico do ácido úrico, da glicemia e das transaminases a cada aumento de dose e na fase estável, a cada 3 a 6 meses.

## 5- ProbucoI

O probucol tem importante ação antioxidante e aumenta a depuração das LDL por via não-mediada por receptores-LDL; diminui a síntese das HDL, mas é eficiente na remoção de xantomias. Associado à lovastatina, mostrou ação sinérgica na correção da resposta vasomotora à acetilcolina de artérias coronárias de pacientes com doença arterial coronária. Diminui o LDL-colesterol em cerca de 10% e o HDL-colesterol de 17 a 33%.

A dose é 500mg duas vezes ao dia.

Bem tolerado. Pode causar manifestações gastrointestinais e aumentar o intervalo QT do ECG, devendo ser evitado em pacientes com tal condição ou naqueles com arritmia ventricular freqüente. É muito pouco usado na clínica, em virtude de diminuir o HDL colesterol, cujas repercussões clínicas ainda não estão devidamente avaliadas.

Uma condição em que tem demonstrado aparente benefício é no acompanhamento de pacientes que puseram um *stent* coronariano, onde parece diminuir o índice de reestenose.

### 6- Ácidos Graxos Ômega-3

Os ácidos graxos ômega-3 diminuem a produção das VLDL, com conseqüente redução dos níveis de triglicérides. Têm efeito antiagregante plaquetário. Todavia, seu uso é limitado pela necessidade de altas doses (10g/dia) para a obtenção do efeito desejado. Têm sido usados, eventualmente, em associação com os fibratos, em raros casos de hipertrigliceridemias resistentes.

São apresentados em cápsulas de 250, 500 e 1.000mg.

## 3.II - Hipertensão Arterial

### Evidências como fator de risco

A hipertensão arterial sistêmica determina risco aumentado de DAC e, em prevenção secundária, constitui alvo importante de intervenção terapêutica, quando presente no paciente infartado. A HAS contribui, entre outras coisas, para aceleração da aterosclerose, remodelação ventricular e precipitação de insuficiência cardíaca.

Diversos estudos populacionais têm demonstrado claramente a relação direta entre o aumento da pressão arterial e a incidência de DAC. Em metanálise de nove estudos prospectivos envolvendo cerca de 400.000 indivíduos, sem infarto do miocárdio ou acidente vascular encefálico prévios, com seguimento médio de 10 anos, ficou demonstrado que o nível da pressão arterial de repouso se correlacionou significativamente com a ocorrência de mortes por DAC. Nesse estudo foi observado que o risco relativo para a ocorrência de eventos coronários foi 5 a 6 vezes mais alto nos indivíduos com maiores níveis de pressão arterial basal. Mais ainda, foi evidenciado que elevações de 7,5 mm Hg na pressão arterial diastólica aumentavam em 29% o risco de DAC.

Observações recentes apontam para um papel da mesma forma relevante da pressão sistólica como importante determinante de complicações e, assim como a pressão de pulso aumentada, talvez constituam fatores ainda mais significativos que a cifra pressórica diastólica.

A hipertrofia ventricular esquerda (HVE), antigamente considerada apenas como condição adaptativa do processo hipertensivo, pode ser julgada como fator de risco cardiovascular, independente das cifras pressóricas. Da mesma forma que para os níveis de pressão arterial, a massa ventricular esquerda (MVE) apresenta correlação positiva com a ocorrência de morte cardiovascular, sendo estimado um risco relativo de 4,6 para  $MVE \geq 124 \text{ g/m}^2$ . A presença de hipertrofia concêntrica contribuiu para um aumento de 3 vezes na mortalidade cardiovascular global, especialmente a coronária.

### Evidências para tratamento

Na prevenção secundária da doença coronária, freqüentemente nos deparamos com a necessidade de tratar a hipertensão arterial. Para isso, em princípio, poderíamos usar qualquer das drogas pertencentes aos quatro principais grupos, ou seja, os diuréticos, betabloqueadores, antagonistas dos canais de cálcio e inibidores da enzima de conversão.

A freqüente associação de obesidade (hiperinsulinemia), dislipidemia, diabetes e hipertensão arterial nos pacientes com doença coronária recomenda que drogas do grupo dos diuréticos e betabloqueadores devam ser usadas com muita cautela por suas interferências no metabolismo dos glicídios e lipídios sem, contudo, se constituir em contra-indicações formais, desde que usadas em pequenas doses e com controle laboratorial para os glicídios e lipídios.

A rigor, os betabloqueadores têm sido demonstrados como eficientes cardioprotetores em prevenção secundária e, por isso mesmo, independente do potencial efeito no perfil lipídico, são considerados pela maioria como droga de escolha inicial para controle de hipertensão arterial sistêmica pós-infarto.

I. ECA são os medicamentos de preferência, se disfunção ventricular estiver presente.

No passado levantou-se a suspeita da curva J de mortalidade em hipertensos portadores de doença arterial coronária, sugerindo-se com isso o cuidado em não se reduzir mais acentuadamente as cifras pressóricas desses pacientes

Trabalhos recentes negam a existência desse fenômeno nos limites habitualmente obtidos de controle da PA e a recomendação é de obtenção de cifras abaixo de 140/90 mmHg, se tolerado pelo paciente.

## 3.III - O tabagismo

O fumo é um fator de risco independente de infarto e morte bem estabelecido na população. Os fumantes têm fibrinogênio, hematócrito e outros fatores da coagulação alterados, além de apresentarem evidências de inflamação como proteína C reativa e níveis séricos elevados de citocinas pró-inflamatórias. Como conseqüência, registra-se maior disfunção endotelial e vasospasmo, predispondo à formação de trombos recentes que desencadeiam o infarto. Pacientes infartados fumantes têm uma idade em média 10 anos inferior à idade dos não-fumantes, o que proporciona menor acúmulo de outros fatores de risco e uma tendência à maior ocorrência de obstrução coronária trombogênica e menos aterosclerótica. Além disso, o fumo é taquicardizante, arritmogênico, o que se relaciona a maiores chances de desenvolvimento de morte pré-hospitalar no curso do infarto.

Esses fatos esclarecem o achado aparentemente inexplicável de menor mortalidade no infarto entre os fumantes em comparação aos não-fumantes. Análise multivariada desses casos afasta a possibilidade desse aparente efeito protetor do tabagismo.

O fumo reduz o efeito de vários medicamentos cardioprotetores usados após o infarto, notadamente os betabloqueadores. Por outro lado, com a abstinência há redução das taxas de reinfarto e morte em um terço, dentro de um ano. Goma de nicotina e adesivos para mitigar sintomas de retirada de nicotina não são recomendados durante a hospitalização, devido ao efeito simpaticomimético da nicotina.

Porém, as doses de nicotina em gomas e adesivos são significativamente menores do que em cigarros, podendo ser preferível. Clonidina demonstrou ser efetivo em mulheres mas não em homens, por causa desconhecida.

	Vantagens	Desvantagens
Adesivo de nicotina	Dose única diária	Não há alívio em situações de emergência
Chiclete de nicotina	Promove alívio em situações de emergência	Por ser técnica de utilização inadequada, possui eficácia reduzida
<i>Spray</i> nasal de nicotina	Nicotina mais rápida em níveis mais elevados	Apresenta mais efeitos colaterais e desagradáveis
Inalador de nicotina	Simula o ritual comportamental	Apresenta baixos níveis de nicotina
Chiclete + adesivo	Aumenta <i>compliance</i> + alívio em emergência	Custo global muito elevado
Nortriptilina	Sem nicotina	Não aprovado pela FDA
Bupropiona	Sem nicotina. Pode ser utilizada associada ao adesivo	Deve-se fazer <i>screening</i> para convulsões maior perfil de efeitos colaterais

Recentemente, tem sido muito utilizada a bupropiona, a partir dos resultados de alguns estudos clínicos mostrando sua eficácia no tratamento do tabagismo, principalmente quando associado aos adesivos de nicotina.

Acima apresentamos uma tabela, mostrando as vantagens e desvantagens de cada um dos tratamentos farmacológicos propostos.

Finalmente, para se obter melhores resultados no tratamento de um fumante, os médicos devem selecionar junto com o paciente, dentre as opções descritas, qual a que melhor se aplica ao perfil desse paciente, numa estratégia caso-a-caso, depois de alguns questionamentos feitos antes da escolha do método.

### 3-IV Diabetes mellitus

#### *Evidências como fator de risco*

Existem inúmeras evidências fisiopatológicas de que a hiperglicemia poderia estar relacionada ao desenvolvimento de arteriosclerose, seja através da formação de produtos avançados de glicosilação na parede arterial, seja através da glicosilação das glicoproteínas, induzindo aumento de sua meia vida e captação por macrófagos. O perfil lipídico do paciente com DM torna-se mais aterogênico quando tem maior representação das LDL pequenas e densas.

No paciente diabético é sabido que a doença cardiovascular, principalmente a DAC, é responsável por 80% das causas de mortalidade e cerca de 75% das hospitalizações atribuídas a complicações da doença. No Estudo de Framingham, observou-se aumento de incidência de insuficiência cardíaca em 600% em homens e 900% em mulheres diabéticas, sendo a principal causa de hospitalização. O risco absoluto de DAC, embora maior em homens do que em mulheres diabéticas, nessas se aproxima bastante do que é visto nos homens, posto que o diabetes parece atenuar a proteção existente no período pré-menopausa.

A DAC em diabéticos é multifatorial, incluindo tabagismo, obesidade, dislipidemia, HAS etc. Registra-se, no entanto, que o peso desses fatores de risco parece ser maior em diabéticos do que em não-diabéticos. Num acompanhamento de 12 anos de 347.978 homens “triados” para o MRFIT, o grupo diabético (n=5.163), mesmo após ajuste para a idade, raça, nível de colesterol, pressão arterial sistólica e número de cigarros consumidos, apresentou mortalidade cardiovascular 3 vezes maior que o grupo não-diabético.

Recente estudo epidemiológico constata que o DM é um fator de risco tão importante quanto a ocorrência prévia de um infarto, no que tange ao desenvolvimento futuro de um evento coronariano.

#### *Evidências para o tratamento*

O UKPDS foi um estudo delineado para avaliar a influência do controle da glicemia sobre as complicações crônicas do DM tipo 2. No grupo principal do estudo, 3867 indivíduos com idade média de 53 anos foram acompanhados por 10 anos. Em relação à doença macrovascular, o controle intensivo não conseguiu reduzir a mortalidade, nem a incidência de acidente vascular encefálico. A redução de 16% do risco de desenvolvimento de infarto do miocárdio não conseguiu, entretanto, atingir a significância estatística. Por outro lado, no subgrupo de obesos, o controle intensivo foi capaz de reduzir o risco de mortalidade geral em 36% e do infarto do miocárdio em 39%.

O grupo do UKPDS que avaliou a influência do controle estrito da pressão arterial demonstrou redução de 32% no risco de mortalidade geral, 66% no de insuficiência cardíaca e 44% no acidente vascular encefálico fatal e não-fatal. Houve também redução de 21% no risco de infarto do miocárdio, entretanto, sem significado estatístico.

A intervenção sobre a HAS e o DM deve, obrigatoriamente, vir acompanhada de uma abordagem igualmente estrita sobre todos os demais fatores de risco que contribuem para o desenvolvimento da DAC.

Evidências recentes sugerem que a glicemia deve ser controlada com rigor, tendo como meta a obtenção de uma Hb glicosilada < 7%.

Por outro lado, evidências se somam na constatação dos benefícios de um controle mais rigoroso das cifras pressóricas para valores aquém de 130/85mmHg, se tolerados.

Benefícios têm sido observados com betabloqueadores, a despeito das preocupações relacionadas à sua possível interferência no metabolismo glucídico e no perfil lipídico.

Eventualmente inibidores de enzima conversora de angiotensina podem ser particularmente úteis, principalmente quando da existência de microalbuminúria.

### 3.V - Sedentarismo

A inatividade física, ou sedentarismo, é um fator de risco para a doença cardiovascular (DCV).

A atividade física promove aumento na capacidade de exercício e condicionamento físico. Indivíduos fisicamente mais ativos parecem ter taxas mais baixas de mortalidade global, provavelmente devido à diminuição de doenças crônicas, incluindo a doença arterial coronária (DAC). O risco relativo de DAC no indivíduo sedentário, em comparação com o indivíduo ativo, é de aproximadamente 2.

### **Evidências**

Pacientes previamente acometidos de infarto do miocárdio, participantes do Physicians Health Study, tiveram, num seguimento de 4, 5 anos, com um programa vigoroso de exercício (2 a 4 vezes por semana) redução significativa do risco de morte CV e da mortalidade global, mesmo após ajustes para outros fatores de risco e medicações usadas.

Numa metanálise de 10 estudos clínicos randomizados, foram examinados os efeitos da reabilitação cardíaca em pacientes acometidos de infarto do miocárdio (IM). Houve, no grupo que se exercitava, uma redução de 24% na mortalidade global e de 25% na mortalidade CV. A recorrência de IM não-fatal não foi significativamente afetada.

Os mecanismos específicos pelos quais a atividade física reduz a mortalidade por DAC não são totalmente conhecidos.

A atividade física regular previne o desencadeamento da hipertensão. No estudo de Harvard, houve um aumento de risco para a hipertensão de 35% no grupo sedentário em relação aos indivíduos ativos. Por outro lado, em indivíduos moderadamente hipertensos, a atividade física induz a redução das cifras pressóricas.

A atividade física aumenta a sensibilidade à insulina, diminui a produção de glicose pelo fígado, aumenta o número de células musculares a utilizar glicose e reduz a obesidade. Homens participantes de um estudo com realização de atividade física moderada, por no mínimo 40 minutos por semana, apresentaram risco mais baixo de desenvolver diabetes mellitus não insulino-dependente (12).

O peso corporal e a distribuição de gordura estão relacionados à mortalidade CV e são favoravelmente afetados pelo exercício. Na média, os programas de treinamento físico reduzem a gordura corporal em aproximadamente 1.6%. Benefícios maiores na redução de peso são observados com a junção do exercício à dieta.

O treinamento físico produz melhora no perfil lipídico, com efeitos na verdade modestos. Em uma metanálise de 95 estudos, a maioria dos quais não-randomizados, foi concluído que o exercício levou a uma redução de 6.3% no colesterol total, 10.1% na lipoproteína de baixa densidade (LDL) e 13.3% na relação colesterol total-lipoproteína de alta densidade (HDL). O HDL-c aumentou em 5%. Registra-se, no entanto, uma redução da prevalência de fenótipo B de LDL pequenas e densas; daí talvez resulte seu maior benefício no que tange a perfil lipídico.

O exercício aeróbico regular diminui as respostas simpáticas, com reflexos positivos na redução do risco para DAC.

Evidências de vários estudos sugerem que o treinamento físico afeta favoravelmente o sistema fibrinolítico, o que pode explicar a redução dos eventos cardíacos observados nos indivíduos fisicamente ativos. O treinamento físico pode determinar significativa melhora nos parâmetros homeostáticos, com redução dos níveis de fibrinogênio, aumento no ativador tecidual do plasminogênio e redução do inibidor-1 da atividade do plasminogênio tecidual (PAI-1). Há, também, evidências de que o exercício reduz a agregação plaquetária.

Estudos recentes em animais e no homem têm mostrado que o exercício promove uma melhora na função endotelial. Há larga evidência de que, na aterosclerose, a depressão do fator relaxante derivado do endotélio contribui para a patofisiologia da isquemia miocárdica. O exercício tende a reverter esse processo.

### **Prescrição de exercício**

É recomendado que todos os adultos participem de exercício físico de intensidade moderada, por pelo menos 30 minutos, na maioria, se não todos, os dias da semana. Isso pode ser conseguido com caminhadas de 4.5 a 6.0 km. por hora, durante 30 minutos. A cota diária de 30 minutos pode ser obtida de modo contínuo ou, intermitentemente, em períodos de 10 minutos três vezes ao dia. Indivíduos inativos devem aumentar sua atividade física gradualmente até alcançar a meta diária de 30 minutos.

Benefícios mais consistentes são obtidos, em adultos saudáveis, quando o exercício é realizado 3 a 5 vezes por semana, por 12 ou mais semanas, numa intensidade de aproximadamente 60% da frequência cardíaca máxima, ou 50% do consumo máximo de oxigênio (VO<sub>2</sub>max), no tempo de 20 a 60 minutos.

A intensidade e frequência do exercício após o infarto devem ser individualizadas para os pacientes de acordo com avaliação feita pelo seu cardiologista, geralmente levando em conta desempenho em avaliações funcionais como no teste ergométrico.

## **3.VI - Outros fatores de risco ou intervenções em avaliação**

### **3.VIa - Fibrinogênio**

#### **Evidências**

Observações de variadas naturezas apontam para o possível papel que o fibrinogênio, uma proteína da fase aguda e um fator de coagulação, desempenha na determinação de doença arterial coronária.

Nas populações ocidentais, os níveis de fibrinogênio plasmático guardam relação direta com a idade e o uso de cigarros. Fumantes têm níveis bem mais elevados que não-fumantes. Por conta disso, paira alguma dúvida se o fibrinogênio representa ele mesmo um marcador de inflamação ou um participante ativo no processo de aterosclerose.

**Mecanismos**

Vários são os mecanismos aventados para a influência do fibrinogênio no risco cardiovascular: infiltração do fibrinogênio na parede do vaso. A fibrina na parede do vaso se liga a partículas de LDL-colesterol, estimulando a proliferação das células musculares lisas e favorecendo a captação das lípidos pelos macrófagos; influência na viscosidade sanguínea. O fibrinogênio aumenta a viscosidade do sangue, o que está associado à redução na pressão de perfusão e diminuição do fluxo na microcirculação; níveis aumentados de fibrinogênio estão associados à tendência a formação de fibrina, aumento do trombo de fibrina e alteração da sua estrutura, reduzindo assim sua desagregação; através de sua ligação aos receptores IIb/IIIa das plaquetas, o fibrinogênio pode favorecer a agregação plaquetária e a formação do trombo.

**Tratamento**

Abolição do tabagismo e prática regular de exercícios aeróbicos são formas adequadas de tratamento para hiperfibrinogenemia, por via de regra. Não se tem sua mensuração de rotina como prática estabelecida e recomendada.

**3.VIb - Lipoproteína (A)**

A lipoproteína(a), Lp(a), é uma partícula aterogênica de origem genética. Desde sua identificação, há cerca de 35 anos, a Lp(a) em excesso tem sido considerada um fator de risco para uma variedade de desordens ateroscleróticas, incluindo a doença arterial coronária (DAC).

**Evidências e mecanismos**

A Lp(a) assemelha-se à lipoproteína de baixa densidade (LDL-c) tanto pela composição lipídica, como pela presença de apolipoproteína B-100. Diferencia-se da LDL pela presença de uma grande glicoproteína, apolipoproteína(a), que se liga à apolipoproteína B-100 por uma ponte de dissulfeto. As seqüências da apolipoproteína(a) e plasminogênio são homólogas. Esse fato pode explicar a participação da Lp(a) na fibrinólise e na formação do trombo, por competição com o plasminogênio nos pontos de ligação nas moléculas e células.

Em jovens sobreviventes de infarto do miocárdio(IM), o aumento de Lp(a) está relacionado à elevação dos níveis do inibidor do ativador do plasminogênio. Essa interação representa um novo mecanismo pelo qual a Lp(a) pode promover diretamente a trombose da placa aterosclerótica. Concentração elevada de Lp(a) tem sido, também, encontrada em pacientes pós-IM, na ausência de patência da artéria “culpada”

Os níveis plasmáticos de Lp(a) são determinados primariamente por fatores genéticos que regulam sua produção pelo fígado. A concentração de Lp(a) é inversamente proporcional ao tamanho da apolipoproteína(a).

Além da participação nos processos de trombose e fibrinólise, o aumento de Lp(a) está relacionado às seguintes ações: aumento da deposição de colesterol na parede arterial; proliferação aumentada de células musculares lisas.

**Recomendações:**

A variabilidade dos níveis de Lp(a) em humanos deve ser reconhecida, bem como a falta de padronização dos métodos de medida da referida lipoproteína.

Essa observação torna difícil uma recomendação consensual sobre o assunto e, por isso, sua dosagem de rotina não é recomendada.

Modificações do estilo de vida, incluindo exercício aeróbico e dieta, não baixam significativamente os níveis de Lp(a).

**3.VIc - Ácido úrico****Evidências e mecanismos:**

O ácido úrico (AU) é um produto final do metabolismo da purina no homem.

Níveis elevados de AU mostram-se freqüentemente associados com síndrome plurimetabólica de graves repercussões cardiovasculares, pois incluem hipertensão arterial, resistência à insulina e intolerância à glicose, além de obesidade visceral e perfil lipídico de características aterogênicas.

Embora não constitua verdadeiramente um fator de risco independente, a literatura médica internacional tem sido enriquecida com a publicação de diversos trabalhos específicos mostrando que níveis elevados de AU estão relacionados a maiores taxas de mortalidade e incidência aumentada de complicações cardiovasculares.

É possível que seu mecanismo etiopatogênico principal se relacione à disfunção endotelial.

**Recomendações:**

Sua determinação é rotineira em hipertensos, especialmente diante da perspectiva de uso de diuréticos.

Sua abordagem terapêutica com vistas à prevenção de DAC não se encontra estabelecida.

**3.VId - Homocisteína**

Observações recentes sugerem que a homocisteína possa constituir fator de risco independente, embora o assunto ainda não esteja de todo esclarecido.

Sua variação sérica tem forte correlação com deficiência do uso de vitaminas B6, folatos e outros fatores.

Sua determinação laboratorial também não se encontra bem padronizada e, dessa forma, não constitui ainda prática rotineira sua avaliação

**3.VII - Fármacos cujo emprego rotineiro se encontra em avaliação**

Fármacos cujo emprego rotineiro se encontra em avaliação		
Medicamento	Grau de recomendação	Nível de evidência
TRH	C	1
Vitamina E	B2	3
Vitamina B e C	B2	3

## TRH

### Evidências e mecanismos

O uso de reposição estrogênica na pós-menopausa ainda é um assunto cientificamente não totalmente definido.

Estudos observacionais prospectivos nessa área têm revelado redução do risco relativo de cardiopatia coronária em condições de prevenção primária.

Avaliação de base experimental sugere benefícios relacionados à melhora de perfil lipídico, e função endotelial.

No entanto, em relação à reposição estrogênica para a prevenção secundária da DAC, os resultados do HERS (único estudo prospectivo, randomizado, duplo-cego, intervencional) mostraram resultados desapontadores, embora devam ser interpretados com cautela. Assim, houve nítida tendência para uma redução da mortalidade no grupo tratado, após 2 anos, e na incidência de IAM não-fatal, após o primeiro ano de tratamento. Todavia, nos períodos antecedentes, houve mortalidade maior, apesar de não-significativa, no grupo tratado. Esse excesso de mortes no grupo tratado, num total de 14, correspondeu a 3 mortes a mais por ICC, IAM e revascularização cirúrgica e a 5 por “outros tipos de morte coronária”, sugerindo a presença de casos mais graves no grupo sob intervenção. Na análise do comportamento dessas curvas de sobrevida devem-se também levar em consideração outros aspectos, tais como idade média elevada das pacientes ( $67 \pm 7$  anos), ausência de intervenção sobre o perfil lipídico e uso associado de progestínicos, o que pode ter contribuído para uma atenuação e retardo do aparecimento dos benefícios da reposição estrogênica.

### Recomendações:

Enquanto se aguardam informações mais definitivas sobre o assunto, não se recomenda, neste momento, o uso de TRH como forma de prevenção secundária de DAC.

### Antioxidantes

### Evidências e mecanismos

No caso da vitamina E, o estudo CHAOS, único prospectivo e intervencional, randomizado e controlado por placebo, mostrou redução significativa (77%) na incidência de IAM não-fatal após 200 dias de tratamento. Mas a mortalidade por doença cardiovascular, no período inicial, chegou a ser maior nos tratados com vitamina E, embora a diferença não tivesse alcançado significância. Esses achados podem encontrar explicação no perfil de risco mais elevado dos pacientes sob intervenção. Eles apresentavam menor percentual de doença de um vaso (36,5 vs 39,2%), maior percentual de disfunção ventricular (42,4 vs 37,7%), maior frequência de diabetes (9,9 vs 7,0%) e de tabagismo (14,4 vs 12,5%) e menor frequência do uso de aspirina (53,3 vs 55,8%). Não houve intervenção sobre o perfil lipídico.

Quanto à suplementação de betacaroteno e vitamina C, os dados variam desde a ausência até a existência de benefícios. No caso do betacaroteno, o estudo finlandês de prevenção de câncer de pulmão em fumantes revelou maior

incidência dessa patologia naqueles com suplementação de betacaroteno.

A escassez de dados clínicos afirmativos contrasta com os resultados consistentes do uso dessas vitaminas em estudos experimentais, os quais mostram normalização da reatividade vascular e aumento do tempo de latência para a oxidação das LDL de pacientes dislipidêmicos, sugerindo efetiva ação antioxidante a nível molecular.

Um fator que pode interferir na obtenção de evidência indiscutível da utilidade preventiva desses agentes nesses poucos estudos é provavelmente devido à sua condição de elementos complementares na cadeia metabólica relacionada a fatores de risco maiores como hipercolesterolemia, hipertensão, tabagismo e diabetes melito. Na ausência de intervenção direta sobre essas condições, a suplementação com esses agentes certamente não terá a eficiência desejada, desde quando esses estudos são realizados em populações com um perfil nutricional satisfatório.

### Recomendações:

Não há no momento razões para uso generalizado de terapêutica suplementar antioxidante como forma de prevenção secundária pós-IAM.

## 4 - Acompanhamento Pós-Intervenção

Acompanhamento pós-intervenção		
Medicamento	Grau de recomendação	Nível de evidência
<b>Após intervenção percutânea</b>		
AAS	A	1
AAS + Ticlopidina após <i>Stent</i>	A	1
AAS + clopidogrel após	B1	3
Anti GP IIb IIIa	C	1
Nitratos	B1	3
Antagonistas de Cálcio	B1	3
<b>Após cirurgia de revascularização</b>		
AAS	A	1
Antagonistas de Ca (se envolvendo enxertos arteriais)	B2	3

### 4.1 - Conduta após intervenção: angioplastia primária e de resgate, com ou sem *Stent*

Para os pacientes com infarto agudo do miocárdio (IAM) submetidos à reperfusão mecânica, qualquer que seja a modalidade utilizada, isto é, angioplastia (ATC) primária e de resgate, com ou sem *stent* intracoronário, a conduta após o procedimento visa, essencialmente, à prevenção do fechamento precoce ou oclusão arterial aguda e à reestenose a médio prazo. Essa última, como fenômeno crônico mais tardio (entre três e seis meses) secundário à hiperplasia fibrocelular da íntima, não tem sido influenciada pelo uso de fármacos.

Os mecanismos envolvidos na oclusão arterial aguda incluem a ruptura extensa da média levando à formação de dissecção obstrutiva, *flaps*, hematoma intramural e fenômenos trombóticos ativados pela exposição de componentes

subendoteliais<sup>1</sup>; o vasoespasmos e a retração vascular podem também contribuir para a oclusão arterial aguda. A vigilância diagnóstica dessa complicação fundamenta-se na observação cuidadosa de quadros isquêmicos, que se podem exteriorizar pelo aparecimento de dor e de alteração de ST/T, intensificação ou extensão do desnível do segmento ST, ocorrência de arritmias, reelevação enzimática e instabilidade ou piora das condições hemodinâmicas.

Não havendo intercorrências, o momento mais apropriado para a realização de testes provocadores de isquemia (teste de esforço, perfusão miocárdica e/ou ecocardiograma de estresse físico ou químico) é após o período de remodelação vascular (seis meses após o procedimento) para determinar-se a necessidade de avaliação invasiva da intervenção coronária anterior. Dentre as medidas preventivas contra a oclusão arterial aguda enumeradas a seguir, o bloqueio da agregação plaquetária e a formação do trombo no sítio da agressão vascular são de capital importância.

## I - Terapêutica antiplaquetária

**1. Aspirina:** Sua administração é mandatória, desde que não haja contra-indicações para a mesma, nas fases pré e pós-reperusão mecânica, pois efetivamente reduz a incidência de oclusão arterial aguda. Doses diárias de 75mg a 100mg produzem a supressão quase completa da síntese de tromboxano A<sub>2</sub> em poucos dias, mas com doses maiores esse efeito é alcançado em poucas horas. Dessa forma, em pacientes com síndromes isquêmicas agudas, recomenda-se uma dose maior inicial de algumas centenas de miligramas (como 325mg), preferentemente mastigadas, antes da ATC de urgência, e manutenção a longo prazo da droga. Estudo prospectivo mostrou que aspirina isolada ou associada a dipiridamol foi igualmente eficaz em reduzir as complicações agudas da ATC. Em pacientes com contra-indicações definidas para aspirina devem ser consideradas outras drogas antiplaquetárias.

## 2. Derivados da tienopiridina

**A) Ticlopidina:** O mecanismo primário de ação parece ser o efeito inibitório da ativação dos receptores plaquetários GP IIb/ IIIa mediado pelo ATP. A ticlopidina inibe também a agregação plaquetária via colágeno, trombina, serotonina, epinefrina, fator ativador das plaquetas e tensão de cisalhamento. Entretanto, diferentemente da aspirina, seu efeito antiagregante não é rápido, manifestando-se só dois dias após o início da administração do fármaco. Em geral, em pacientes com *stents* recomenda-se a administração de aspirina, 200 mg / dia, associada à ticlopidina, 500mg / dia, pois com esse esquema demonstraram-se maiores benefícios, inclusive redução dos índices de complicações isquêmicas e hemorrágicas agudas<sup>7</sup>. Foi relatado, entretanto, que doses de ataque de 500mg de ticlopidina duas vezes por dia, nos primeiros dois dias, acarretam maior inibição da atividade plaquetária do que de 250mg. Dessa forma, para ATC ou *stent* no IAM têm sido recomendados 325mg de aspirina e 500mg de ticlopidina antes do procedimento, seguidos de

200mg/dia e 250mg duas vezes por dia, respectivamente; a aspirina deve ser mantida indefinidamente e a ticlopidina por um mês. Os efeitos colaterais da última incluem náuseas, vômitos e diarreia (mais comuns), que podem ser minimizados pela administração da droga durante as refeições, além de neutropenia, *rash* cutâneo, elevação de transaminases e, a longo prazo, diminuição do fibrinogênio e elevação do colesterol. Deve-se realizar hemograma a cada duas semanas, pela possibilidade de leucopenia e neutropenia.

**B) Clopidogrel:** Um análogo da ticlopidina, o clopidogrel parece ser muito promissor, sobretudo por não ter efeitos tóxicos sobre a medula óssea, pelo rápido início de ação e aplicabilidade intravenosa. Estudos não-randomizados a compararam de maneira favorável à ticlopidina em associação à aspirina pós-*stent*. Estudos randomizados de comparação direta com a ticlopidina nesse contexto estão em curso.

**3) Dipiridamol:** No momento atual o dipiridamol não é recomendado para os procedimentos intervencionistas coronários, pois não se demonstrou efeito benéfico adicional contra a oclusão arterial aguda, quando comparado à aspirina isolada.

**4) Inibidores dos receptores plaquetários GPIIb/IIIa:** Atuam no mediador final comum da agregação plaquetária em resposta a todos os agonistas possíveis, por isso conferem benefícios mais amplos na prevenção da oclusão arterial aguda e na reestenose, do que as drogas que inibem só alguns mecanismos da agregação plaquetária. O bloqueio do receptor pode ser feito por inibição não-competitiva irreversível por anticorpos monoclonais contra o receptor e inibição competitiva reversível por análogos do fibrinogênio.

Embora convenientemente testados após procedimentos e em síndromes isquêmicas agudas na fase aguda do processo, por via venosa, com demonstrados benefícios nesses casos, o seu emprego a médio e longo prazos, por via oral, não apresentou vantagens e, no momento, não são medicamentos recomendados para uso prolongado por via oral.

## II - Outros agentes antitrombóticos

**1) Heparina:** Há um consenso universal em relação à necessidade da administração intravenosa de heparina durante a intervenção coronária para reduzir o risco de oclusão arterial abrupta. Entretanto, seu uso após o procedimento varia amplamente nos diferentes centros. Três estudos randomizados não mostraram redução das complicações periprocedimentos em pacientes que receberam heparina por 12 a 24 horas, após o procedimento. Tem sido usada depois da intervenção coronária, por alguns, em casos de resultados angiográficos não-satisfatórios (trombo, distúrbio de fluxo e dissecação severa). Porém, o uso da heparina requer uma monitorização rigorosa, buscando-se equilíbrio entre riscos trombótico e de sangramento; além disso, as complicações hemorrágicas são mais frequentes em pacientes que continuam a droga por 12 a 24 horas e ainda não foram definidas a dose ótima e a duração da administração após ATC no IAM. Assim, a utilidade da heparina após a intervenção é incerta e não é recomendada rotineiramente. Não se demonstraram, tampouco, benefícios adicionais da



heparina de baixo peso molecular em relação à não-fracionada durante ou após ATC, ao se considerar redução dos eventos clínicos maiores e reestenose angiográfica.

**2) Inibidores da trombina** (Hirudina e derivados): Diferentemente da heparina, não requerem antitrombina III para seu efeito anticoagulante, atuando na trombina ligada ao coágulo, além da circulante e não são influenciados pelo fator 4 plaquetário ou heparinase. Os resultados de vários ensaios randomizados e controlados revelaram que os inibidores diretos da trombina (hirudin e bilivardin) são substitutos seguros da heparina durante ATC; entretanto, não se demonstraram benefícios adicionais significativos, particularmente a médio e longo prazo. Considerando os resultados dos estudos clínicos até o momento e a relação custo-eficácia, o uso rotineiro dos inibidores de trombina não é recomendável, pelo alto custo do tratamento.

### III - Prevenção do vasoespasm e da isquemia

Os nitratos e antagonistas de cálcio têm sido mantidos após intervenção coronária para prevenção ou reversão de espasmo arterial coronário ou isquemia, por um período de pelo menos seis meses. Tanto a ocorrência de espasmo como de hipotensão favorecem a oclusão arterial aguda, por isso o uso de vasodilatadores deve ser feito judiciosamente para evitar o segundo fator; a hipotensão, quando presente, qualquer que seja a causa, deve ser prontamente tratada com infusão rápida de volume, descontinuação de vasodilatadores e, se necessário, vasopressores.

### 4.II - Revascularização miocárdica

Após cirurgia de revascularização miocárdica, a doença dos enxertos venosos que induz a sua oclusão pode ser dividida em três fases: 1) fase precoce (primeiro mês do pós-operatório), causada por fatores técnicos e obstrução trombótica; 2) fase intermediária (primeiro ano do pós-operatório), caracterizada por hiperplasia da íntima, resultando em estreitamento do lúmen do enxerto, que também pode promover trombose; 3) fase tardia (após o primeiro ano do pós-operatório), relacionada à aterosclerose do enxerto e trombose sobrejacente, similar à que afeta as artérias coronárias nativas. Os índices de oclusão variam de 5% a 15% por anastomose distal, um mês após a cirurgia; de 15% a 25% após 12 meses e até 50% após 10 anos.

As anastomoses e enxertos arteriais, especialmente com a artéria mamária interna, apresentam índices de oclusão acentuadamente menores, devido à resistência desses vasos à aterosclerose, com patência superior a 90% após 10 anos.

O manuseio pós-operatório dos pacientes submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica, com ou sem infarto miocárdico prévio, tem como objetivo: prevenir a oclusão precoce ou tardia do enxerto, retardar ou inibir a progressão e eventualmente promover a regressão das lesões ateroscleróticas nas artérias não-revascularizadas, e prevenir eventos coronários novos ou recorrentes. As seguintes medidas são recomendadas:

**1) Tratamento antitrombótico:** A medida inicial mais importante para reduzir a oclusão dos enxertos venosos é a administração precoce (primeiro dia do pós-operatório) de aspirina, na dose de 100 a 200 ou 325 mg/dia, durante um ano ou indefinidamente. A ticlopidina – 250 mg duas vezes ao dia – pode também reduzir a incidência de oclusão dos enxertos venosos e constitui opção para os pacientes com contra-indicação ao uso de aspirina. Os estudos com anticoagulantes não mostraram, até o presente, efeitos benéficos após cirurgia de revascularização miocárdica.

**2) Medicamentos antiisquêmicos:** Antagonistas dos canais de cálcio e nitratos são recomendados quando se utilizam enxertos arteriais para prevenir o espasmo, inicialmente por via intravenosa e, a seguir, via oral, durante 6 meses.

Além disso, esses medicamentos, bem como os bloqueadores betaadrenérgicos, devem ser utilizados quando, após a revascularização, o paciente apresenta manifestações clínicas ou eletrocardiográficas de isquemia miocárdica.

Inibidores da ECA ou antagonistas da angiotensina II estão indicados em presença de disfunção ventricular esquerda.

**3) Controle dos Fatores de Risco:** Todos os pacientes submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica devem ser avaliados quanto aos fatores de risco, especialmente dislipidemias, tabagismo, hipertensão arterial, diabetes melito, obesidade, sedentarismo e estresse psicossocial, os quais devem ser controlados rigorosamente, para prevenção secundária da DAC.

O acompanhamento médico rotineiro dos pacientes submetidos à cirurgia de revascularização deve ser realizado mensalmente, durante os três primeiros meses do pós-operatório; posteriormente, a cada três ou seis meses, dependendo do quadro clínico e evolução.

Teste ergométrico, se necessário associado à cintilografia miocárdica de perfusão, é recomendável no terceiro mês do P.O. Subseqüentemente, uma vez ao ano.

### Leituras Recomendadas

#### Estratificação de risco

1. Kannel WB, Sorlie P, McNamara PM: Prognosis after initial myocardial infarction: The Framingham study. *Am J Card* 1979;44:53-9
2. Madsen EB, Gilpin E, Henning H et al: Prediction of late mortality after myocardial infarction from variables measured at different times during hospitalization. *Am J Card* 1984;53:47-54
3. Theroux P, Waters DD, Halphen C, Debaisieux JC, Mizgala HF: Prognostic value of exercise testing soon after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1979;301:341-345.
4. DeBusk RF, Kraemer HC, Nash E, Berger WE, Lew H: Stepwise risk stratification soon after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1983;52:1161-1166.
5. Waters DD, Bosh X, Bouvard A et al: Comparison of clinical variables and variables derived from a limited pre-discharge exercise test as predictors of early and late mortality after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1985;5:1-8
6. Vilella A, Maggioni AP, Vilella M, et al. Prognostic significance of maximal exercise testing after myocardial infarction treated with thrombolytic agents: the GISSI-2 data base. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza Nell' Infarto. *Lancet*. 1995;346:523-529.
7. Gill FB, Cairns JA, Roberts RS, et al. Prognostic importance of myocardial ischemia detected by ambulatory monitoring early after acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1996;334:65-70.
8. Gibson RS, Watson DD, Craddock GB, et al. Prediction of cardiac events after uncomplicated myocardial infarction: a prospective study comparing pre-discharge exercise thallium-201 scintigraphy and coronary angiography. *Circulation*. 1983;68:321-336.

9. Miller TD, Gersh BJ, Christian TF, Bailey KR, Gibbons RJ. Limited prognostic value of thallium-201 exercise treadmill testing early after myocardial infarction in patients treated with thrombolysis. *Am Heart J*. 1995;130:259-266.
10. Picano E, Mathias WJ, 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;344:1190-1192.
11. Hoffman R, Lethen H, Kleinhaus E, Weiss M, Flachskampf FA, Hanrath P. Comparative evaluation of bicycle and dobutamine stress echocardiography with perfusion scintigraphy and bicycle electrocardiogram for identification of coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 1993;72:555-559.
12. Rouleau JL, Talajic M, Sussex B, et al. Myocardial infarction patients in the 1990s-their risk factors, stratification and survival in Canada: the Canadian Assessment of Myocardial Infarction (CAMI) Study. *J Am Coll Cardiol*. 1996;27:1119-1127.
13. Modificado de Picano e col. *Eur Heart J* 1997; 18(suppl.D): 83
14. 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;89:1545-56.
15. Madsen JK, Grande P, Saunamaki K, et al. Danish multicenter randomized study of invasive versus conservative treatment in patients with inducible ischemia after thrombolysis in acute myocardial infarction (DANAMI): Danish trial in Acute Myocardial Infarction. *Circulation* 1997;96:748-55.
16. Boden WE, O'Rourke RA, Crawford MH, 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;338:1785-1792.
17. Rahimtoola SH Coronary arteriography in asymptomatic patients after myocardial infarction: The need to distinguish between clinical investigation and clinical care. *Chest* 1980; 77:53-7
- and clinical use: Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation*. 1996;93:1043-1065.
30. Richards DA, Byth K, Ross DL, Uther JB. What is the best predictor of spontaneous ventricular tachycardia and sudden death after myocardial infarction? *Circulation*. 1991;83:756-763.
31. Farrell TG, Bashir Y, Cripps T, et al. Risk stratification for arrhythmic events in postinfarction patients based on heart rate variability, ambulatory electrocardiographic variables and the signal-averaged electrocardiogram. *J Am Coll Cardiol*. 1991;18:687-697.
32. Cairns JA, Connolly SJ, Roberts RS, Gent M, and the CAMIAT Investigators. Randomised trial of outcome after myocardial infarction in patients with frequent or repetitive ventricular premature depolarisations: CAMIAT. *Lancet* 1997; 349:675-82.
33. Julian DG, Camm AJ, Frangin G, Janse MJ, Munoz A, Schwartz PJ, Simon P, EMIAT Investigators. Randomised trial of effect of amiodarone on mortality in patients with left ventricular dysfunction after recent myocardial infarction: EMIAT. *Lancet* 1997; 349: 667-74.
34. Effect of prophylactic amiodarone on mortality after acute myocardial infarction and in congestive heart failure: meta-analysis of individual data from 6500 patients in randomised trials. Amiodarone Trials Meta-Analysis Investigators\* *Lancet* 1997; 350: 1417-24
35. Cappato R, Siebels J, Kuck K-HH. Value of programmed electrical stimulation to predict clinical outcome in the Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH). *Circulation* 1998;98:1-495.
36. Reiffel JA, Reiter MJ, Blitzer M. Antiarrhythmic drugs and devices for the management of ventricular tachyarrhythmia in ischemic heart disease. *Am J Cardiol* 1998;82:311-401.
37. Nacarelli GV, Wolbrette DL, Dell'orfanio JT, Hemantkumar MP, Luck JC. A decade of clinical trial developments in postmyocardial infarction, congestive heart failure, and sustained ventricular tachyarrhythmia patients: From CAST to AVID and beyond. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998;9:864-91.

### Avaliação da disfunção de VE

18. White HD, Norris RM, Brown MA, Brandt PW, Whitlock RM, Wild CJ. Left ventricular end-systolic volume as the major determinant of survival after recovery from myocardial infarction. *Circulation*. 1987;76:44-51.
19. Braunwald E, Kloner RA. The stunned myocardium: prolonged, postischemic ventricular dysfunction. *Circulation*. 1982;66:1146-1149.
20. Shiina A, Tajik AJ, Smith HC et al.: Prognostic significance of regional wall motion abnormality in patients with prior myocardial infarction: A prospective correlative study of two-dimensional echocardiography and angiography. *Mayo Clin Proc* 1986;61:254-62
21. Christian TF, Behrenbeck T, Pellikka PA, Huber KC, Chesebro JH, Gibbons RJ. Mismatch of left ventricular function and infarct size demonstrated by technetium-99m isonitrite imaging after reperfusion therapy for acute myocardial infarction: identification of myocardial stunning and hyperkinesia. *J Am Coll Cardiol*. 1990;16:1632-1638.

### Avaliação do paciente com trombo de ventrículo esquerdo

22. Asinger RW, Mikkil FL, Elsparger J, Hodges M - Incidence of left ventricular thrombosis after acute transmural infarction. *N Engl J Med* 1981;305:297-302.
23. Spirito P, Bellotti P, Chiarella F et al - Prognostic significance and natural history of left ventricular thrombi in patients with acute anterior myocardial infarction: A two-dimensional echocardiographic study. *Circulation* 1985;72:774
24. Vaitkus PT, Barnathan ES Embolic potential, prevention and management of mural thrombus complicating anterior myocardial infarction: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 1004-9.
25. Moore T, Teien DE, Karp KH, Erikssoon P Dynamics of left ventricular thrombi in patients with acute myocardial infarction treated with thrombolytics. *Coron Artery Dis* 1995;6:703-7.

### Avaliação e tratamento antiarrítmico

26. Bigger JT Jr, Fleiss JL, Kleiger R, Miller JP, Rolnitzky LM. The relationships among ventricular arrhythmias, left ventricular dysfunction, and mortality in the 2 years after myocardial infarction. *Circulation*. 1984;69:250-258.
27. Gomes JA, Winters SL, Martinson M, Machac J, Stewart D, Targonski A. The prognostic significance of quantitative signal-averaged variables relative to clinical variables, site of myocardial infarction, ejection fraction and ventricular premature beats: a prospective study. *J Am Coll Cardiol*. 1989;13:377-384.
28. McClements BM, Adgey AA. Value of signal-averaged electrocardiography, radionuclide ventriculography, Holter monitoring and clinical variables for prediction of arrhythmic events in survivors of acute myocardial infarction in the thrombolytic era. *J Am Coll Cardiol*. 1993;21:1419-1427.
29. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation,

### Pericardite de Dressler

38. Berman J, Haffajee CI, Alpert JS. Therapy of symptomatic pericarditis after myocardial infarction: retrospective and prospective studies of aspirin, indomethacin, prednisone, and spontaneous resolution. *Am Heart J*. 1981;101:750-753.
39. Shahar A, Hod H, Barabash GM, Kaplinsky E, Motro M. Disappearance of a syndrome: Dressler's syndrome in the era of thrombolysis. *Cardiology*. 1994;85:255-258.

### Tratamento Medicamentoso (avaliação dos fármacos utilizados)

#### Aspirina e outros agentes antitrombóticos

40. ISIS-2 Collaborative Group: Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet* 1988; 318:349-60.
41. Roux S, Christeller S, Ludin E - Effects of aspirin on coronary reocclusion and recurrent ischemia after thrombolysis: A meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19:671-7.
42. Antiplatelet Trialists' Collaboration - Collaboration overview of randomized trials of antiplatelet therapy. I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *Br Med J* 1994; 308:81-106.

#### Bloqueadores betaadrenérgicos

43. Timolol-induced reduction in mortality and reinfarction in patients surviving acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1981;304:801-807.
44. The beta-blocker heart attack trial: Beta-Blocker Heart Attack Study Group. *JAMA*. 1981;246:2073-2074.
45. Pedersen TR. Six-year follow-up of the Norwegian Multicenter Study on Timolol after Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 1985;313:1055-1058.
46. Yusuf S, Peto R, Lewis J, Collins R, Sleight P. Beta blockade during and after myocardial infarction: an overview of the randomized trials. *Prog Cardiovasc Dis*. 1985;27:335-371.
47. Held PH, Yusuf S. Effects of beta-blockers and calcium channel blockers in acute myocardial infarction. *Eur Heart J*. 1993;14(suppl F):18-25.
48. Gottlieb SS, McCarter RJ, Vogel RA. Effect of beta-blockade on mortality among high-risk and low-risk patients after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998;339:489-497.

#### Antagonistas dos canais de cálcio

49. The Multicenter Diltiazem Postinfarction Trial Research Group.: The effect of diltiazem on mortality and reinfarction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1988; 319:385.

50. 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;67:1295-1297.
51. Frishman WH, Skolnick AE, Miller KP. Secondary prevention post infarction: the role of beta-adrenergic blockers, calcium channel blockers, and aspirin. In: Gersh BJ, Rahimtoola SH, eds. *Acute Myocardial Infarction*. New York, NY: Elsevier Science Publishing Co; 1990:469-492.
52. Yusuf S. Verapamil following myocardial infarction - promising but not proven. *Am J Cardiol* 1996;77:421-422.
53. Psaty BM, Heckbert SR, Koepsell TD, et al. The risk of myocardial infarction associated with antihypertensive drug therapies. *JAMA*. 1995;274:620-625.
54. Yusuf S. Calcium antagonists in coronary artery disease and hypertension: time for reevaluation? *Circulation*. 1995;92:1079-1082.

### Nitratos

55. Yusuf S, Collins R, Macmahon S, Pete R. Effect of intravenous nitrates on mortality in acute myocardial infarction: an overview of the randomised trials. *Lancet* 1988; 1: 1088-1092.

### IECA e drogas bloqueadoras dos receptores AT1

56. GISSI-3: Effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate simply and together in 6 week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell' infarto miocardico. *Lancet* 1994; 343: 1115-1122.
57. ISIS-4: A randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate and intravenous magnesium sulphate in 58,050 patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1995, 345: 669-685.
58. Ambrosioni E., Borghi C., Magnani B. The effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor zofenopril on mortality and morbidity after anterior myocardial infarction: the Survival of Myocardial Infarction: Long-Term Evaluation (SMILE) Study Investigators. *NEJM*. 1995;332:80-85.
59. Pfeffer MA., Braunwald E., Moye LA., et. al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after acute myocardial infarction: results of the survival end ventricular and ventricular enlargement trial - the SAVE Investigators. *NEJM*. 1992;327:669-77.
60. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial with clinical evidence of heart failure. *Lancet*. 1993; 342:821-28.
61. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *NEJM*. 1992; 327:685-91.
62. Kober L., Torp-Pedersen C., Carlsen JE., et. al. A clinical trial of the angiotensin-converting enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction (TRACE). *NEJM*. 1995; 333:1670-76.
63. Swedberg K., Held P., Kjekshus J., Rasmussen K., Ryden L., Wedel H. on behalf of the Consensus II Study group. Effects of early administration of enalapril on mortality in patients with acute myocardial infarction: Results of the Cooperative New Scandinavian Enalapril Survival Study II (CONSENSUS II). *NEJM*. 1992; 327:678-84.
64. Latini R, Maggioni AP, Flather M, Sleight P, Tognoni G., ACE-inhibitor use in patients with myocardial infarction: summary of evidence from clinical trials. *Circulation*. 1995; 92:3132-37.
65. Coats AJS., ACE inhibitors after myocardial infarction: selection and treatment for all. *Br. Heart J*. 1995; 73:395-6.
66. Timmermans PBMWM., Wong PC., Chiu AT., et. al. Angiotensin II Receptors and Angiotensin II Receptor Antagonists. *Pharmacol. Rev*. 1993; 45:205-51.
67. Milavetz JJ., Raya TE., Johnson C., Morkin E., Goldman S. Survival after Myocardial Infarction in Rats: Captopril Versus Losartan. *JACC*, 1996; 27:714-9.

### Tratamento antiarrítmico

Prevenção secundária

### Dislipidemia

68. Guimarães AC. Dislipidemias. In *Doenças do Coração: Prevenção e Tratamento*, Celmo Celeno Porto (ed). Editora Guanabara Koogan S.A., Rio de Janeiro, 1998, p.121-132.
69. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary artery disease: the Scandinavian Simvastatin Study Survival Group (4S). *Lancet* 1994;344:1383-1389.
70. Sacks F, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, Brown I, Warnica JW, Arnold JMO, Wun CC, Davis BR, Braunwald E. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Eng J Med* 1998; 335: 1001-1009.
71. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Heart Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with

pravastatin in patients with coronary heart disease and broad range of initial cholesterol levels. *N Eng J Med* 1998;339:1349-1357.

72. Treasure CB, Klein JL, Weintraub WS, et al. Beneficial effects of cholesterol lowering therapy on the coronary endothelium in patients with coronary artery disease. *N Eng J Med* 1995; 332: 481-7.
73. Anderson TJ, Meredith IT, Yeung AC et al. The effect of cholesterol-lowering and antioxidant therapy on endothelium-dependent vasomotion. *N Eng J Med* 1995;332:488-93.
74. Sociedade Brasileira de Cardiologia. 2 Consenso Brasileiro Sobre Dislipidemias: Detecção, Avaliação, Tratamento. *Arq Bras Cardiol* 1996;67:1-16.

### Hipertensão arterial sistêmica

75. Psaty BM, Heckbert SR, Koepsell TD, et al. The risk of myocardial infarction associated with antihypertensive drug therapies. *JAMA*. 1995;274:620-625.
76. Consenso Brasileiro de Hipertensão
77. HOT
78. UKPDS
79. CAPPs
80. Mac Mahon, 1990

### Tabagismo

81. Barbash GI, White HD, Modan M, et al., for the Investigators of the International Tissue Plasminogen Activator/Streptokinase Mortality Trial. Significance of smoking in patients receiving thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *Circulation* 1993;87:53-8.
82. Lee KL, Woodlief LH, Topol EJ, et al., for the GUSTO-I Investigators. Predictors of 30-day mortality in the era of reperfusion for acute myocardial infarction. Results from an international trial of 41,021 patients. *Circulation* 1995;91:1659-68.
83. Barbash GI, Reiner J, White HD, et al., for the GUSTO-I Investigators. Evaluation of paradoxical beneficial effects of smoking in patients receiving thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: mechanism of "smoker's paradox".
84. Fitzgerald GA, Oates JA, Nowak J. Cigarette smoking and hemostatic function. *Am Heart J* 1988;115:267-71.
85. McKenna WJ, Chew CYC, Oakley CM. Myocardial infarction with normal coronary angiogram: Possible mechanism of smoking risk in coronary artery disease. *Br Heart J* 1980;43:493-8.
86. Winniford MD, Jansen DE, Reynolds GA, Apprill P, Black WH, Hillis LD. Cigarette smoking-induced coronary vasoconstriction in atherosclerotic coronary artery disease and prevention by calcium antagonists and nitroglycerin. *Am J Cardiol*. 1987;59:203-207.
87. Covey LS, Glassman AH. A meta-analysis of double-blind placebo-controlled trials of clonidine for smoking cessation. *Br J Addict*. 1991;86:991-998.
88. Hurt RD, Sachs DP, Glover ED, et al. A comparison of sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation. *N Eng J Med* 1997;337:1195-1202.
89. Jorenby, D.E; Leishow, S.J. et al. - A controlled trial of sustained release bupropion, a nicotine patch or both for smoking cessation. *N. Engl. J. Med.*, 337: 1195-1202, 1997

Gigliotti, A.; Bonetto D.V.S. et al. - *Terapeutica do Tabagismo*. *JBM, JBM*, 77:2; 66-78,1999

### Diabetes mellitus

90. Haffner SM et al Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *NEJM* 1998;339:229-34.
91. ADA, 1996;
92. Garber, 1998
93. UKPDS, 1998

### Sedentarismo

94. Oddridge NB, Guyant GH, Fisher ME, Run AA. Cardiac rehabilitation after myocardial infarction: combined experience of randomized clinical trials. *JAMA* 1988; 260: 945-950
95. Wannamethee SG, Shaper AG, Walker M. Change in physical activity, mortality and incidence of coronary heart disease in older men. *Lancet* 1998; 351: 1603-1608
96. Paffenbarger RS, Hyde RT, Wing A, Hsieh C. Physical activity, all-cause mortality and longevity of college alumni. *N. Eng J Med* 1986; 314: 605-613.
97. Rosengren A, Wilhelmsen L. Physical activity protects against coronary deaths and deaths from all causes in middle-aged men. Evidence from a 20-year follow-up of the primary prevention study in Goteborg. *Ann Epidemiol* 1997; 7: 69-75
98. Manson JE, Stampfer MI, Wilson WC et al. Physical activity and incidence of coronary heart disease and stroke in women. *Circulation* 1995; 90: 927
99. Linch J, Helmrich SP, Lakke TA et al. Moderately intense physical activities and high levels of cardiorespiratory fitness reduces the risk of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Ann Int Med* 1996; 156: 1307-1314

100. Wood PD, Stefanick ML, William PT et al. The effects on plasma lipoprotein of a prudent weight-reducing-diet, with and without exercise, in overweight men and women. *N Engl J Med* 1991; 325: 461-466
101. Straatton JR, Chandler WL, Schwartz RS et al. Effects of physical conditioning on fibrinolytic variables in young and old healthy adults. *Circulation* 1991; 83: 1692-1697
102. Meredith IT, Young AC, Wendiges FF et al. Role of impaired endothelium-dependent vasodilation in ischemic manifestations of coronary artery disease. *Circulation* 1993; 87: V56-V66.

## Outros fatores de risco ou intervenções em avaliação

### Fibrinogênio

103. Montalescot G, Collet JP, Choussat R, Thomas D. Fibrinogen as a risk factor for coronary heart disease. *Eur Heart J* 1998; 19 (Suppl H): H11-H17
104. Lee AJ, Lowe GDO, Woodward M et al. Fibrinogen in relation to personal history of prevalent hypertension, diabetes, stroke, intermittent claudication, coronary heart disease and family history: The Scottish Heart Study. *Br Heart J*; 1998; 69: 338-342.
105. Meade TW, Ruddock V, Sirleng Y et al. Fibrinolytic activity, clotting factors and long term incidence of ischaemic heart disease in the Northwick Park Heart Study. *Lancet* 1993; 342: 1076-1079.
106. Yarnell JWG, Baker IA, Sweetnam PM et al. Fibrinogen, viscosity, and white blood cell count are major risk factor for ischemic heart disease. The Caerphilly and Speedwell Collaborative Heart Disease Studies. *Circulation* 1991; 83: 836-844.
107. Ernst E, Resch KL. Fibrinogen as a cardiovascular risk factor: a meta-analysis and review of the literature. *Ann Int Med* 1993; 118: 956-963.
108. Ma J, Henneken CH, Ridker PM, Stampfer MJ. A prospective study of fibrinogen and risk of myocardial infarction in the Physicians Health Study. *J Am Coll. Cardiol* 1999, 33:1347-52.
109. Rosengren A, Wilhelmsen L. Fibrinogen, coronary heart disease and mortality from all causes in smokers and nonsmokers. The Study of Men Born in 1933. *J. Intern Med.* 1996; 239:499-507.

### Lipoproteína (A)

110. Marcovina SM, Koschinsky ML. Lipoprotein(a) as a risk factor for coronary artery Disease. *Am J Cardiol* 1998; 82:57U-66U
111. Wade DP. Lipoprotein(a). *Curr Opin Lipidol* 1993; 4: 244-249
112. Schlarck MP, John S, Langenfeld MRW et al. Does lipoprotein(a) impair endothelial function? *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 359-365
113. Bostom AG, Gannon DR, Cupples A, PWF Wilson et al. A prospective investigation of elevated lipoprotein detected by eletrophoresis and cardiovascular disease in women. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1994; 90: 1688-1695
114. Gomer KO, Mittleman MA, Gustafsson et al. Lipoprotein(a) as a determinant of coronary heart disease in young women. *Circulation* 1997; 95: 329-334
115. Kim CJ, Min YK, Ryu WS et al. Effect of hormone replacement therapy on lipoprotein(a) and lipid levels in post-menopausal women: influence of various progestogens and duration of therapy. *Arch Intern Med* 1996; 156: 1693-1701

### Ácido úrico

116. Dzielak DJ, Kivlign SD. Emerging concepts in a cardiovascular disease: Should elevated serum uric acid be considered a risk factor? *Expert Opin Invest Drug* 1998; 7: 85-89.
117. Freedman DS, Williamson DF, Gunter EW, Byers T. Relation of serum uric acid to mortality and ischemic heart disease. The NHANES epidemiologic follow up study. *Am J Epidemiol* 1995; 141: 637-644.
118. Lee J, Sparrow D, Vokonan PS, Landsberg L, Weise ST. Uric acid and coronary heart disease risk: evidence for a role of uric acid in the obesity – insulin resistance syndrome. The Normative Aging Study. *Am J Epidemiol* 1995; 142: 288-294.

### Homocisteína

120. Boushey CJ, Beresford SA, Omenn GS, Motulsky AG. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease: probable benefits of increasing folic acid intakes. *JAMA.* 1995; 274:1049-1057.
121. Van Bockxmeer FM, Mamotte CD, Vasikaran SD, Taylor RR. Methyl-lenetetrahydrofolate reductase gene and coronary artery disease. *Circulation.* 1997;95:21-23.
122. Kuller L, Borhani N, Furberg C, Gardin J, Manolio T, O'Leary D, Patsy B, Robbins J. Prevalence of subclinical atherosclerosis and cardiovascular disease and association with risk factors in the Cardiovascular Health Study. *Am J Epidemiol.* 1994;139:1164-1179.

## Fármacos cujo emprego rotineiro se encontra em avaliação TRH

123. Kafonek SD. Postmenopausal hormone replacement therapy and cardiovascular risk reduction: a review. *Drugs.* 1994;47(suppl 2):16-24.

124. Petitti DB. Coronary heart disease and estrogen replacement therapy: can compliance bias explain the results of observational studies? *Ann Epidemiol.* 1994;4:115-118.
125. Gorsky RD, Koplan JP, Peterson HB, Thacker SB. Relative risks and benefits of long-term estrogen replacement therapy: a decision analysis. *Obstet Gynecol.* 1994;83:161-166.
126. Healy B. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women: the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. *JAMA.* 1995;273:199-208.
127. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, Vittinghoff E, for Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) Research Group. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in post-menopausal women. *JAMA* 1998; 280: 605-613.

### Antioxidantes

128. Diaz MN, Frei B, Vita JA, Keaney Jr JF. Antioxidants and atherosclerotic heart disease. *N Eng J Med* 1997;337:408-17.
129. Stephens NG, Parsons A, Schofield PM, et al. Randomised controlled trial of vitamin E in patients with coronary disease: Cambridge Heart Antioxidant Study (CHAOS). *Lancet.* 1996;347:781-786.
130. Anderson TJ, Meredith IT, Yeung AC et al. The effect of cholesterol-lowering and antioxidant therapy on endothelium-dependent vasomotion. *N Eng J Med* 1995;332:488-93.

### Acompanhamento Pós-Intervenção

#### Conduta após intervenção: angioplastia primária e de resgate, com ou sem Stent

131. Bertrand ME, McFadden EP, Van Belle E. Antithrombotic treatment in percutaneous transluminal coronary angioplasty and stenting. In: Verstraete M, Furster V, Topol EJ ( ed.). *Cardiovascular Thrombosis.* 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia, Lippincott- Raven, 1998: pp 573-584.
132. Khurana S, Timmis GC, Freed M. Adjunctive Pharmacotherapy. In: Freed M, Grines CL ( ed.) *The New Manual of Interventional Cardiology.* 2<sup>nd</sup> ed. Birmingham, Physician Press, 1998: pp 625-644
133. Shömig A, Neumann FJ, Kastrati A et al. A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary artery stent. *N Engl J Med.* 1996; 334: 1084- 1089.
134. CAPRIE Steering Committee. A randomized, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischemic events ( CAPRIE). *Lancet.* 1997; 348: 1329- 1339
135. The EPIC Investigators. Use of a monoclonal antibody directed against the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor in high- risk coronary angioplasty. *N Engl J Med.* 1994; 330: 956- 961.
136. The EPILOG Investigators. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade and low- dose heparin during percutaneous coronary revascularization. *N Engl J Med.* 1997; 336: 1689- 1696.
137. CAPTURE Investigators. Randomized placebo-controlled trial of abciximab before and during coronary intervention in refractory unstable angina: the CAPTURE study. *Lancet.* 1997; 349: 1429- 1435.
138. Brener SJ, Barr LA, Burchenal JEB et al. Randomized, placebo- controlled trial of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade with primary angioplasty for acute myocardial infarction. ReoPro and Primary PTCA Organization and Randomized Trial ( RAPPOR) Investigators. *Circulation.* 1998; 98: 734- 741.
139. The EPISTENT Investigators. Randomized placebo-controlled and balloon- angioplasty- controlled trial to assess safety of coronary stenting with use of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade. *Lancet.* 1998; 352: 87-92.
140. The RESTORE Investigators. Effects of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade with tirofiban on adverse cardiac events in patients with unstable angina or acute myocardial infarction undergoing angioplasty. *Circulation.* 1997; 96: 1445-1453.
141. Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes ( OASIS) Investigators. Comparison of the effects of two doses of recombinant hirudin compared with heparin in patients with acute myocardial ischemia without ST elevation: a pilot study. *Circulation.* 1997; 96: 769- 777.
142. Ambrose JA, Almeida OD, Sharma SK et al. Adjunctive thrombolytic therapy during angioplasty for ischemic rest angina. Results of the TAUSA trial. TAUSA Investigators. *Thrombolysis and Angioplasty in Unstable Angina trial.* *Circulation.* 1994; 90: 69-77.

### Revascularização miocárdica

143. Motwani JG, Topol EJ – Aortocoronary saphenous vein graft disease: pathogenesis, predisposition, and prevention. *Circulation* 1998; 97:916-31.
144. Pearson T, Rapaport E, Criqui M. et al – Optimal risk factor management in the patient after coronary revascularization. *Circulation* 1994; 90:3125-33.
145. The Post Coronary Artery Bypass Graft Trial Investigators. The effect of aggressive lowering of low-density lipoprotein cholesterol levels and low-dose anticoagulation on obstructive changes in saphenous-vein coronary-artery bypass grafts. *N Engl J Med* 1997; 336:153-62.