



**Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia
sobre Angina Instável e Infarto Agudo do Miocárdio
sem Supradesnível do Segmento ST**

**Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia
sobre Angina Instável e Infarto Agudo do
Miocárdio
sem Supradesnível do Segmento ST**

José Carlos Nicolau
Luiz Antonio Machado Cesar
Ari Timerman
Leopoldo Soares Piegas
José Antonio Marin-Neto

Correspondência: Diretoria Científica
Sociedade Brasileira de Cardiologia
Rua Ipú, 32 - Botafogo - Cep 22281-040 - Rio de Janeiro - RJ
Fax: (021) 286-9128
E-mail: sbcgeral@cardiol.br

Grupos de Trabalho

GRUPO I

Estratificação de risco e condutas nas primeiras 12h após a chegada do paciente ao hospital

Ari Timerman (Coordenador)
Antonio Carlos de Camargo Carvalho
Brivaldo Markman Filho
Carisi Anne Polanczyk
Maurício da Rocha Pantoja
Paulo Ferreira Leite
Roberto Esporcatte
Roberto Luiz Marino
Ricardo Vivacqua Cardoso Costa

GRUPO II

Condutas no paciente com angina instável de risco intermediário

Leopoldo Soares Piegas (Coordenador)
Anis Rassi Jr.
Cesar Cardoso de Oliveira
Dalton Bertolin Precoma
Edson Stefanini
Gilson Soares Feitosa
Fausto Feres
Paulo Ernesto Leães
Pedro Ferreira de Albuquerque
Wilson Mathias Jr.

GRUPO III

Condutas no paciente com angina instável de alto risco e infarto agudo do miocárdio sem supradesnível do segmento ST

José Antônio Marin-Neto (Coordenador)
Álvaro Avezum
Carlos Vicente Serrano Jr.
Denílson Campos de Albuquerque
Fernando Antônio de Portugal Morcerf
José Cláudio Meneghetti
Marco Antônio Perin
Otávio Rizzi Coelho
Oscar Pereira Dutra
Romeu Sérgio Meneghelo

COORDENAÇÃO GERAL

José Carlos Nicolau e Luiz Antonio Machado César

Nota:

Deve ser salientado que estas Diretrizes se prestam a informar e não a substituir o julgamento clínico do médico que, em última análise, deve determinar o tratamento apropriado para cada indivíduo.

Graus de Recomendações e Níveis de Evidências utilizados neste documento

Graus de Recomendações

Graus	Definição
A) Definitivamente recomendada (evidência excelente)	Sempre aceitável e segura; definitivamente útil; eficácia e efetividade comprovadas
B) Aceitável	Aceitável e segura, clinicamente útil, não confirmado definitivamente ainda
B ¹) Evidência muito boa	Considerado tratamento de escolha
B ²) Evidência razoável	Considerado tratamento opcional ou alternativo
C) Inaceitável	Clinicamente sem utilidade; pode ser prejudicial

Níveis de Evidências

Níveis	Definição
1	Dados derivados de múltiplos estudos randomizados envolvendo grande número de pacientes
2	Dados derivados de um número limitado de estudos randomizados que incluíram pequeno número de pacientes, ou de análise cuidadosa de estudos não-randomizados ou registros observacionais
3	Quando a base primária para a recomendação se baseou em um consenso de especialistas

PARTE I

Estratificação de Risco e Condutas nas primeiras 12 horas após a chegada do paciente ao Hospital

1) História da doença atual e progressa. Exame físico

Introdução

Nos Estados Unidos a angina instável (AI) é a causa cardiovascular mais comum de internação hospitalar, e também a responsável pela maioria das internações em unidades coronarianas¹. Durante a evolução, uma parte desses pacientes desenvolve elevações nos marcadores bioquímicos de dano miocárdico, configurando o quadro de infarto agudo do miocárdio (IAM) sem supradesnível do segmento ST. Estas duas entidades (AI e IAM), compõem as síndromes isquêmicas miocárdicas instáveis (SIMI) sem supradesnível do segmento ST, objeto desta Diretriz. O paciente com AI tem prognóstico variável quanto a eventos desfavoráveis, como IAM, óbito, recorrência de angina e necessidade de revascularização miocárdica². Em virtude da ampla variação das manifestações clínicas das SIMI sem supradesnível do segmento ST, sua estratificação de risco ajuda a determinar estratégias para tratamento ambulatorial ou hospitalar³, propiciando uma adequação de custos em função de maior eficácia terapêutica⁴⁻⁶.

a) História da doença atual e progressa

História de doença atual

A história clínica do paciente com SIMI sem suprades-

nível do ST desempenha importante papel na estratificação de risco. A classificação da AI mais utilizada é a proposta por Braunwald^{7,8}. Seu valor prognóstico e terapêutico tem sido validado em numerosos estudos clínicos prospectivos, alcançando, por isso, alto grau de aceitação^{9,10}, uma vez que leva em conta a gravidade dos sintomas anginosos, as circunstâncias clínicas de sua ocorrência e a intensidade do tratamento utilizado (tab. I). Esse autor propõe também uma classificação baseada em critérios clínicos, onde os pacientes são divididos em subgrupos de alto, intermediário e baixo risco para óbito ou IAM não fatal⁸ (tab. II). A classificação de Braunwald evidencia as diferenças no prognóstico dos pacientes conforme o subgrupo em que eles se situam⁷. Entretanto, alguns dos critérios dessa classificação não estão suficientemente apoiados em evidências clínicas disponíveis na literatura, ocorrendo também dificuldades do ponto de vista prático para a inclusão de certos pacientes em determinados subgrupos. Alguns estudos não têm encontrado boa correlação entre os diferentes subgrupos e a estimativa de risco para eventos cardíacos maiores^{11,12}. Miltenburg-van Zijl e cols.¹⁰ observaram 417 pacientes com AI e os seguiram por seis meses. Óbito e IAM ocorreram mais freqüentemente nos subgrupos de angina recente e com dor em repouso, e nos pacientes com angina pós-infarto (classe C). Nesse estudo, os pacientes na classe C tiveram sobrevida significativamente menor (80%) comparados às classes A (97%) e B (89%). A sobrevida livre de infarto ou necessidade de intervenção foi maior na classe II (72%), intermediária na classe I (53%), e menor na classe III (35%). A presença de alterações eletrocardiográficas, a necessidade de

Tabela I - Classificação de Braunwald para angina instável⁷

1) Gravidade dos sintomas

- Classe I** - Angina de início recente (menos de 2 meses), freqüente ou de grande intensidade (3 ou mais vezes ao dia), acelerada (evolutivamente mais freqüente ou desencadeada por esforços progressivamente menores).
- Classe II** - Angina de repouso subaguda (1 ou mais episódios em repouso nos últimos 30 dias, o último episódio ocorrido há mais de 48h).
- Classe III** - Angina de repouso aguda (um ou mais episódios em repouso nas últimas 48h).

2) Circunstâncias das manifestações clínicas

- Classe A** - Angina instável secundária (anemia, febre, hipotensão, hipertensão não controlada, emoções não rotineiras, estenose aórtica, arritmias, tireotoxicoses, hipoxemia, etc).
- Classe B** - Angina instável primária.
- Classe C** - Angina pós- infarto do miocárdio (mais de 24h e menos de 2 semanas).

3) Intensidade do tratamento

- Classe 1** - Sem tratamento ou com tratamento mínimo.
- Classe 2** - Terapia antianginosa usual.
- Classe 3** - Terapia máxima.

Tabela II – Estratificação de risco na angina instável (Diretrizes da *American Heart Association/American College of Cardiology*)³⁴

Risco alto	Risco intermediário	Risco baixo
Deve estar presente pelo menos um dos seguintes achados: Dor em repouso prolongada (>20min) e contínua Edema pulmonar Angina com sopro de insuficiência mitral	Nenhum achado de alto risco mas deve ter qualquer dos seguintes: Angina em repouso ausente no momento da avaliação mas não probabilidade baixa de DAC Angina de repouso (>20 min ou melhorada com repouso ou nitroglicerina) Angina noturna	Nenhum achado de risco alto ou intermediário mas deve ter qualquer um dos seguintes: Angina aumentada em frequência, gravidade ou duração Angina desencadeada com limiar baixo de esforço Angina de início recente no intervalo de 2 semanas a 2 meses
Angina com 3ª bulha à ausculta cardíaca ou estertores Angina com hipotensão Angina em repouso com alts. Dinâmicas ST >1mm	Angina de início recente grau III ou IV (CCS) nas últimas duas semanas passadas mas baixa probabilidade de DAC Ondas Q ou depressão de ST ≥1mm em várias derivações Idade >65 anos Angina com alterações dinâmicas da onda T	Eletrocardiograma normal ou não alterado

DAC- doença arterial coronariana; CCS- *Canadian Cardiovascular Society*;

terapêutica antianginosa máxima, e a presença de isquemia recorrente ou refratária, são também fatores de risco independentes para mau prognóstico. No estudo ECLA III¹³, a angina refratária foi o melhor fator prognóstico independente para infarto e óbito. Os pacientes que tiveram alívio da angina após a admissão constituíram um subgrupo de risco muito baixo. Nesse subgrupo, as incidências de IAM e óbito foram, respectivamente, de 1,8%, e 1,5%; por outro lado, nos pacientes que evoluíram com angina refratária após tratamento clínico adequado, as incidências de IAM e óbito foram, respectivamente, de 15% e 14%. No GUSTO IIB¹⁴, dos 3.513 pacientes com IAM não Q analisados 36% evoluíram com isquemia recorrente, sendo que 79% responde-

ram ao tratamento clínico. Aqueles com isquemia refratária apresentaram, em 30 dias de seguimento, incidências de reinfarto e óbito de 29% e 16%, respectivamente. No subgrupo com isquemia recorrente responsiva ao tratamento clínico, essas incidências foram de 12% e 6%; e no subgrupo que não apresentou isquemia, as incidências foram, respectivamente, de 3% e 4,3%. Nesse mesmo estudo, incluíram-se 4.488 pacientes com AI. Desses, 34% tiveram isquemia recorrente, dos quais 82% responderam ao tratamento clínico. As incidências de IAM em até 30 dias nos subgrupos com isquemia recorrente refratária, com isquemia responsiva a tratamento clínico e sem isquemia recorrente, foram de 22%, 7,2% e 2,3%, respectivamente. E as in-

Tabela III – Risco de morte ou infarto não fatal em pacientes com angina instável (Diretrizes da *American Heart Association/ College of Cardiology*)¹⁶

	Alto risco	Risco intermediário	Risco baixo
Achados	Deve estar presente pelo menos um dos seguintes:	Nenhum achado de alto risco mas deve ter qualquer dos seguintes:	Nenhum achado de alto risco ou intermediário mas deve ter qualquer um dos seguintes:
História	Sintomas isquêmicos agravando-se nas últimas 48h	Infarto ou revascularização prévios, doença cerebrovascular ou periférica; uso prévio de aspirina	
Característica da dor	Dor em repouso prolongada (>20min) e contínua	Angina em repouso (>20min), responsiva, com probabilidade alta ou moderada de doença coronariana. Angina em repouso (<20min) ou aliviada com repouso ou nitrato SL.	Angina de início recente, classe III ou IV (CCS), nas últimas 2 semanas, com probabilidade alta ou moderada de doença coronariana
Achados clínicos	Edema pulmonar relacionado à isquemia. Sopro de insuficiência mitral recente ou agravado. 3ª bulha ou estertores. Hipotensão, bradicardia, taquicardia. Idade > 75 anos	Idade >70 anos	
Achados eletrocardiográficos	Angina de repouso com alterações dinâmicas do ST (> 0,05 mV) bloqueio de ramo esquerdo recente, taquicardia ventricular sustentada	Ondas T invertidas (>0,2mV); Ondas Q patológicas	Eletrocardiograma normal ou inalterado
Marcadores cardíacos	Elevação acentuada (p. ex., TnT ou TnI > 0,1 ng/ml)	Elevação discreta (por ex., TnT entre 0,01 e 0,1ng/ml)	Normalidade

CCS- *Canadian Cardiovascular Society*.

cidências de óbito foram de 8,2%, 2,9% e 1,6%, respectivamente. Os marcadores bioquímicos mais sensíveis de lesão miocárdica, como as troponinas, trouxeram subsídios importantes para o diagnóstico e o prognóstico das SIMIs sem supradesnível de ST, levando a uma adaptação, adotada pelas Diretrizes Norte-Americanas, na classificação original de Braunwald. Como se nota na tabela III, a alteração fundamental ocorreu no grupo IIIB, subdividido em IIIB-troponina negativa e IIIB-troponina positiva. Obviamente, o subgrupo IIIB-troponina positiva apresentou pior prognóstico em relação àquele com troponina negativa^{15,16}. Recentemente, a Sociedade Espanhola de Cardiologia propôs uma classificação relativamente simples para a estratificação de risco na AI e IAM sem supradesnível do segmento ST¹⁷ (tab. IV). Na AI, os fatores de risco para eventos adversos incluem idade, dor contínua em repouso, trombos intracoronarianos¹⁸, diabetes mellitus⁵ e lesão coronariana complexa ou de múltiplos vasos. Mais recentemente, Antman e cols.¹⁹ encontraram os seguintes marcadores independentes de pior prognóstico em pacientes com SIMI sem supradesnível de ST: idade ≥ 65 anos; elevação de marcadores bioquímicos; depressão do segmento ST ≥ 0.5 mm; uso de ácido acetilsalicílico nos últimos sete dias; presença de três ou mais fatores de risco tradicionais para doença arterial coronariana (DAC) (hipertensão, hipercolesterolemia, diabetes mellitus, tabagismo, história familiar); DAC conhecida; angina grave recente (< 24 h).

Angina instável no idoso

A ONU estabelece que um indivíduo é categorizado como idoso quando tiver 60 anos ou mais nos países em desenvolvimento e 65 anos ou mais nos países desenvolvidos²⁰. As doenças cardiovasculares apresentam expressiva morbimortalidade na população idosa. Nos Estados Unidos, os idosos constituem 13% da população; entretanto, são responsáveis por 65% das hospitalizações por doença cardíaca. Cerca de 85% das mortes por IAM ocorrem na população idosa^{21,22}. Até os 65 anos, a DAC é muito mais prevalente nos homens e, a partir dos 80 anos, sua prevalência é equivalente em ambos os sexos. Os idosos com SIMI geralmente apresentam perfil de risco diferente dos não-ido-

so: têm maior prevalência de hipertensão arterial, diabetes mellitus, infarto do miocárdio angina, doença vascular periférica, acidente vascular cerebral (AVC), doença multiarterial e insuficiência cardíaca. Por outro lado, apresentam níveis menos elevados de colesterol e menor prevalência de tabagismo. Geralmente, o idoso se apresenta para o atendimento médico mais tardiamente após o início dos sintomas. No caso das SIMI, ao invés de dor, frequentemente apresentam os chamados “equivalentes isquêmicos”, como dispnéia, mal estar, confusão mental, síncope ou edema pulmonar, e menor elevação das enzimas cardíacas e ocorrência de IAM não Q²³. Nas SIMI, os idosos têm maior incidência de complicações, o que implica na necessidade de tratamento mais intensivo. Entretanto, especialmente naqueles acima de 75 anos, frequentemente a terapêutica mais adequada, com betabloqueador, aspirina, anticoagulante e hipolipemiante não é utilizada. Ainda são menos utilizadas, nos idosos, a terapêutica trombolítica e a revascularização por angioplastia ou por cirurgia²⁴⁻²⁶. No registro do estudo TIMI III²⁷, com 3.318 portadores de AI e IAM não Q, 828 pacientes tinham mais de 75 anos. Esses indivíduos receberam menos terapêutica antiisquêmica, e foram menos submetidos à cinecoronariografia, em relação aos mais jovens. E embora apresentassem DAC mais grave e extensa, esses pacientes foram submetidos menos frequentemente a procedimentos de revascularização miocárdica e tiveram mais eventos adversos em até seis semanas de evolução.

História pregressa

Pacientes submetidos a procedimentos (angioplastia com ou sem *stent*, e/ou cirurgia de revascularização miocárdica - CRM) - A recorrência de angina após CRM ou intervenção percutânea pode significar o desenvolvimento de complicações agudas, novas lesões, trombose do *stent* ou reestenose. Dor torácica até 48h após intervenção percutânea é indicativa de obstrução aguda, espasmo coronariano transitório, trombo não oclusivo, oclusão de ramo ou embolização distal. A dor torácica recorrente até seis meses do procedimento é provavelmente relacionada a reestenose; por outro lado, o aparecimento de angina após esse período ge-

Tabela IV - Grupos de risco na angina instável (Sociedade Espanhola de Cardiologia)

- 1) **Risco alto:** (probabilidade de infarto agudo do miocárdio, angina refratária ou morte em 30 dias $> 5\%$)
 - Crises acompanhadas de instabilidade hemodinâmica (hipotensão, fálencia de bomba, disfunção mitral), arritmias, elevação do segmento ST durante a crise ou com alterações marcantes ou persistentes do segmento ST.
- 2) **Risco baixo:**
 - Ausência de qualquer uma das circunstâncias anteriores.
- 3) **Modificadores de risco:**

O risco está aumentado na presença das seguintes circunstâncias:

 - Antecedentes de infarto e/ou disfunção ventricular esquerda, antecedentes de revascularização miocárdica, doença vascular periférica, elevação de marcadores enzimáticos (CK-MB, troponinas).

Obs: A presença de crise prolongada de dor (> 20 min) tem sido incluída entre os marcadores de alto risco porém, as evidências de sua importância clínica como indicador de prognóstico imediato é baixa, se não estiver acompanhada de outros indicadores como alterações eletrocardiográficas ou hemodinâmicas.

ralmente se relaciona a nova lesão coronariana. No caso da CRM, o aparecimento precoce de dor geralmente se associa a obstrução trombótica do enxerto; após o primeiro mês, e até o primeiro ano pós-CRM, o mecanismo geralmente é o de hiperplasia fibrosa da íntima; após esse período, é indicativo de nova lesão aterosclerótica e/ou degeneração não-trombótica do enxerto. Portanto, nos pacientes com sintomas sugestivos de AI, que já tenham sido submetidos a revascularização miocárdica, especialmente nos que se apresentam com dor em repouso, a conduta intervencionista é indicada. O registro TIMI III comparou a incidência de óbito ou infarto não fatal entre pacientes que apresentaram AI e infarto não Q com ou sem CRM prévia. Os pacientes com CRM prévia tiveram taxas mais elevadas das complicações, tanto na análise de até 10 dias pós-admissão (4,5% no grupo com CRM prévia vs 2,8% no grupo sem CRM), quanto na análise após 42 dias (7,7% vs 5,1%, respectivamente)²⁸.

Fatores de risco para DAC - Embora a presença dos fatores de risco hipertensão arterial sistêmica, diabetes melítus, dislipidemia, história familiar e tabagismo estejam associados a maior probabilidade de DAC, não há correlação bem definida de sua importância na evolução clínica de pacientes admitidos com SIMI. Em alguns estudos há, inclusive, observações paradoxais indicativas de melhor evolução entre os tabagistas^{29,30}. No estudo ESSENCE, a presença de diabetes mellitus não se mostrou como fator prognóstico de risco independente na evolução hospitalar das SIMI³¹. Em estudo realizado em nosso meio, que incluiu prospectivamente 449 pacientes com AI¹², a análise dos fatores de risco mencionados, em relação ao desfecho conjugado de IAM e/ou morte durante o período de internação hospitalar (tempo médio de 9,5 dias), não demonstrou correlações significativas. Por outro lado, Antman e cols.¹⁹ demonstraram que a presença de três ou mais desses fatores em conjunto constituiu-se em marcador independente de pior prognóstico.

b) Exame físico

Habitualmente o exame físico no contexto das SIMI é pobre, trazendo poucas informações importantes. De fato, como regra, pode-se dizer que o exame físico normal é o esperado para as situações de AI e IAM sem supradesnível de ST. A avaliação inicial do paciente consiste em um exame físico geral com medida da pressão arterial e frequência cardíaca. Habitualmente, o paciente com dor por insuficiência coronariana apresenta-se tenso, desassossegado, *fácies* de dor, muitas vezes com sudorese e taquipnéico. Pacientes queixando-se de dor precordial e descontraídos, conversando sem preocupação e sem sinais de desconforto, não possuem o substrato mais adequado para se valorizar uma hipótese de SIMI. Como regra, a avaliação isolada do exame físico normal ou com discretas alterações é insuficiente para estratificação de risco, porque mesmo pacientes com lesões multiarteriais ou de tronco de coronária esquerda, podem apresentar exame físico normal³²⁻³⁵. No entanto, quando presentes, as alterações no exame físico podem ter

implicações importantes na categorização do paciente como de alto risco. Entre esses marcadores de mau prognóstico destacam-se:

1) A presença de sopro mitral, holossistólico ou não, transitório ou não, com ou sem irradiação, com 1ª bulha normo ou hipofonética. A constatação de sopro durante os episódios dolorosos ou a intensificação de sopro pré-existente reforça sobremaneira o diagnóstico de isquemia ou mesmo rotura de músculo papilar. Quando existe isquemia de músculo papilar com insuficiência mitral pouco importante, via de regra obtém-se o controle clínico inicial do paciente, e a própria insuficiência mitral tende a involuir. Entretanto, a presença de rotura de músculo papilar com importante regurgitação mitral configura uma situação por vezes dramática, onde a estratificação invasiva imediata se impõe. De qualquer modo, é bem demonstrado que a presença de nova insuficiência mitral, ou piora de uma pré-existente, é um marcador de mau prognóstico em pacientes com SIMI^{17,36}.

2) A presença, durante os episódios dolorosos, de taquicardia (frequência cardíaca acima de 100bpm), taquipnéia, hipotensão, sudorese, pulsos finos, 3ª bulha e estertores pulmonares, também implica em grande área de risco, indica grande envolvimento miocárdico levando a falência cardíaca, selecionando, portanto, uma população de alto risco. O exame físico é útil não apenas na estratificação do risco, mas também no próprio diagnóstico das SIMI, quando existem dúvidas. Assim, a presença de sopro carotídeo uni ou bilateral, diminuição de pulsos periféricos, xantasma ou xantomias e presença de aneurisma de aorta abdominal reforçam o diagnóstico de doença aterosclerótica coronariana. Assim, a presença de atrito pericárdico sugere pericardite aguda; atrito pleural sugere embolia com infarto pulmonar, diminuição de murmúrio vesicular sugerem pneumotórax; assimetria de pulsos e/ou insuficiência aórtica sugerem dissecação de aorta; *clicks* ou sopros meso-telessistólicos mitral sugerem prolapso de válvula mitral, sopro sistólico ejetivo paraesternal sugerem miocardiopatia hipertrófica, onda A gigante e 2ª bulha hiperfonética sugerem hipertensão arterial pulmonar.

História da doença atual e progressa.

Exame Físico

Sumário das recomendações

Recomendação A - Nível de evidência 2

- Todos os pacientes devem ser avaliados e classificados em probabilidade alta, intermediária ou baixa de apresentar SIMI sem supradesnível do segmento ST (tab. V).
- Todos os pacientes devem ser estratificados e classificados em risco alto, intermediário ou baixo de desenvolver eventos cardíacos maiores (tab. VI).

2) Utilização prévia de medicamentos

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

DAC- doença arterial coronária; IAM- infarto agudo do miocárdio; IM- insuficiência mitral; ECG- eletrocardiograma; TnT- troponina T; TnI- troponina I.

Tabela VI – Estratificação de risco de morte ou infarto em pacientes com síndrome isquêmica aguda sem supradesnível do segmento ST			
Características	Alto	Moderado	Baixo
História	Idade >75 anos Dor progressiva, sintomas nas últimas 48h	Idade 70-75 anos. Infarto prévio, doença vascular periférica, diabetes mellitus, cirurgia de revascularização, uso prévio de ácido acetilsalicílico	
Dor precordial	Prolongada (>20min), em repouso	Prolongada (>20min), em repouso mas com alívio espontâneo ou nitrato	Sintomas novos de angina classe III ou IV da CCS nas últimas 2 semanas sem dor em repouso prolongada (>20 min)
Exame físico	Edema pulmonar, piora ou surgimento de sopro de regurgitação mitral, B3, hipotensão, bradicardia e taquicardia		
Eletrocardiograma	Infradesnível do segmento ST >0,5mm (associada ou não com angina), alteração dinâmica do ST, bloqueio completo de ramo, novo ou presumidamente novo. Taquicardia ventricular sustentada	Inversão onda T >2mm. Ondas Q patológicas	Normal ou inalterado durante o episódio de dor
Marcadores séricos de isquemia*	Acentuadamente elevados	Elevação discreta	Normais

*TnIc, TnTc ou CK-MB (preferencialmente massa) elevados = acima do percentil 99; elevação discreta = acima do nível de detecção e inferior ao percentil 99; CCS- *Canadian Cardiovascular Society*.

A terapia prévia parece influenciar a evolução e a resposta terapêutica dos pacientes admitidos por SIMI. Os pacientes admitidos com uso prévio de ácido acetilsalicílico apresentam mais freqüentemente diagnóstico final de AI do que o diagnóstico de IAM e evoluem com menor área de infarto e sem desenvolvimento de onda Q³⁷⁻³⁹. Na fase de registro do estudo TIMI (*Thrombolysis in Myocardial Ischemia*) III observou-se que, apesar da alta prevalência de DAC prévia em pacientes admitidos por AI ou IAM sem supradesnível de ST, apenas 45% usavam aspirina e 27% utilizavam betabloqueadores, enquanto que nitratos e antagonistas dos canais de cálcio eram empregados por cerca de 45% dos pacientes. Em análise multivariada, o uso prévio de nitratos correlacionou-se com um risco 1,6 vezes maior de óbito ou infarto no 1º ano subsequente (IC 95% = 1,16-2,20; p=0,004)⁴⁰. Entretanto, no estudo TIMI IIIB apesar das mulheres terem recebido com maior freqüência nitratos, betabloqueadores e bloqueadores de canais de cálcio e menos

aspirina, sua evolução foi semelhante à dos homens e correlacionou-se apenas a outros marcadores de gravidade da doença⁴¹. Em análise multivariada do estudo PURSUIT, os subgrupos em uso prévio de betabloqueadores, antagonistas dos canais de cálcio ou nitratos apresentaram um risco relativo de óbito ou óbito + infarto do miocárdio não-fatal de 15% a 40% maior, quando comparados com pacientes que não utilizavam esses medicamentos. Pacientes com angioplastia prévia apresentaram melhor sobrevida, mas o oposto ocorreu com aqueles submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica⁴². Este mesmo tipo de interação foi observada no estudo PRISM-PLUS. A cirurgia de revascularização prévia aumentou em 46% e a angioplastia reduziu em 32% a incidência de trombo residual após a infusão de tirofiban, sendo que o efeito benéfico do tirofiban foi significativamente maior entre os pacientes em terapia prévia com betabloqueadores. Constatou-se ainda uma tendência à melhor evolução entre os usuários de ácido acetilsalicílico^{43,44}. Em análise retrospectiva dos estudos TIMI IIIB

e ESSENCE, observou-se que o uso prévio de ácido acetilsalicílico representou importante fator de risco para eventos isquêmicos¹⁹.

Utilização prévia de medicamentos

Sumário das evidências

Nível de evidência 2

- Uso prévio de ácido acetilsalicílico é um fator de maior gravidade em pacientes com ou suspeita de síndromes isquêmicas miocárdicas instáveis sem supradesnível do segmento ST.
- Uso prévio de betabloqueadores, nitratos e bloqueadores dos canais de cálcio está associado com pior evolução.

3) Eletrocardiograma

Dados de necropsia têm demonstrado que o eletrocardiograma (ECG) não tem suficiente sensibilidade e especificidade para permitir uma diferenciação confiável entre infarto transmural ou subendocárdico, pois pacientes com infartos transmuralis podem não desenvolver ondas Q, e ondas Q podem ser vistas em pacientes com achado de infarto subendocárdico (não transmural) á autopsia⁴⁵. Entretanto, a categorização de pacientes em grupos com ondas Q e sem ondas Q baseada no ECG é útil, porque os IAMs com ondas Q são em geral associados a maior dano miocárdico, maior tendência para expansão e remodelamento do infarto e, consequentemente, maior mortalidade⁴⁶. Onda Q no ECG significa atividade elétrica anormal, mas não é sinônimo de dano miocárdico irreversível. Por outro lado, a ausência de onda Q pode simplesmente refletir a falta de sensibilidade do ECG convencional de 12 derivações, especialmente na zona posterior do ventrículo esquerdo. Em casos de IAM subendocárdicos confirmados à necropsia, são observadas depressões do segmento ST e/ou alterações na onda T em somente 50% das vezes⁴⁷. O IAM sem elevação do segmento ST tem maior incidência de obstrução subtotal do vaso coronariano culpado, e de maior fluxo colateral para a zona infartada. Além disso, os pacientes são, na média, mais idosos, e apresentam maior prevalência IAM prévio⁴⁵. O IAM não Q apresenta várias anormalidades ao ECG. Alterações no segmento ST e na onda T não são específicas e podem ocorrer numa série de condições que incluem: angina estável e instável, hipertrofia ventricular, pericardite aguda e crônica, miocardite, repolarização precoce, alteração eletrolítica, choque, desordem metabólica e efeito digital. O ECG seriado pode ter um considerável valor na diferenciação dessas condições do IAM não Q. Alterações transitórias favorecem angina ou distúrbios eletrolíticos, enquanto que alterações persistentes favorecem IAM, se outras causas, como choque, digital ou desordens metabólicas, puderem ser descartadas. Em última análise, o diagnóstico de IAM não transmural baseia-se mais na combinação de achados clínicos e na elevação das enzimas séricas do que no ECG. Pacientes com IAM não Q podem se apresentar com depressão do segmento ST, inversão de onda T ou mesmo sem uma anormalidade bem

definida no ECG de 12 derivações.

Angina instável

Desvios transitórios do segmento ST (depressão ou elevação) e/ou inversão das ondas T ocorrem comumente na AI, mas não sempre. Alterações dinâmicas no segmento ST (depressão ou elevação) ou inversões da onda T durante episódio doloroso, resolvidas pelo menos parcialmente quando os sintomas são aliviados, são importantes marcadores de prognóstico adverso, isto é, subsequente IAM ou morte⁴⁸. Uma manifestação eletrocardiográfica sutil e infrequente de AI é a presença de onda U invertida transitória⁴⁹. Pacientes com alterações do ST em derivações ântero-septais, freqüentemente são portadores de estenose significativa da artéria coronária descendente anterior e constituem um grupo de alto risco⁵⁰. A acurácia diagnóstica de um ECG anormal é aumentada, quando se pode ter um traçado de ECG prévio para comparação. Em geral, essas alterações de ECG se revertem completamente ou parcialmente com o alívio de dor. A persistência dessas alterações por mais de 12h pode sugerir IAM não Q. Se o paciente tem um histórico típico de angina estável ou DAC estabelecida (IAM prévio, documentação angiográfica de lesão coronariana ou teste ergométrico prévio positivo), o diagnóstico de AI pode ser baseado nos sintomas clínicos, mesmo na ausência de alterações eletrocardiográficas. É no subgrupo de pacientes sem evidências de DAC prévia e sem alterações de ECG associadas à dor, que o diagnóstico se torna mais difícil.

Monitorização contínua do ECG

A dor torácica isquêmica não é um marcador confiável ou sensível de isquemia aguda miocárdica transitória. Episódios de redução primária do fluxo coronariano podem se associar a alterações variáveis e mínimas do ECG, que precedem os sintomas de dor ou desconforto. Antes do uso disseminado da aspirina e da heparina constatou-se, por monitorização contínua do ECG, que 60% dos pacientes com AI apresentavam episódios assintomáticos de depressão do segmento ST⁵¹. Esses episódios diminuíram para níveis entre 5% e 20%, mais recentemente, com o uso de aspirina e heparina⁵⁰. A presença de isquemia ao Holter é um excelente marcador de evolução clínica desfavorável, tanto a curto quanto a longo prazo⁵²⁻⁵⁴.

Angina variante de Prinzmetal

O dado mais característico no diagnóstico de angina variante está na elevação do segmento ST na presença de dor, e regressão do supra com a regressão do sintoma. Em alguns pacientes, episódios de depressão do ST podem seguir os episódios de elevação do ST, e são associados com alterações da onda T. A alternância do segmento ST e da onda T é o resultado do retardo isquêmico na condução do estímulo, e pode estar associada a arritmias ventriculares potencialmente letais. Por outro lado, crescimento da onda

R pode estar associado à ocorrência de arritmias ventriculares⁵⁰. Muitos pacientes exibem múltiplos episódios de elevação assintomática do segmento ST (isquemia silenciosa). Os desvios do segmento ST podem estar presentes em qualquer derivação. A presença concomitante de elevação do ST nas derivações anteriores e inferiores (refletindo isquemia extensa), associa-se a maior risco de morte súbita⁵⁰. Distúrbios transitórios da condução do estímulo podem ocorrer durante episódios de isquemia. A atividade ectópica ventricular é mais comum durante episódios mais longos de isquemia e, freqüentemente, associada a alterações do segmento ST e da onda T, guardando relação com pior prognóstico. Ronan e cols.⁵⁴ demonstraram, que pacientes com ECG inicial normal ou com alterações mínimas e não específicas, apresentaram taxas de 3% de IAM e 6% de mortalidade, saltando para 12% em pacientes já com evidência inicial de IAM no ECG. Dos 1.009 pacientes com IAM, 80% apresentaram onda Q, novas alterações do segmento ST ou inversão de onda T, e 10% apresentavam bloqueio de ramo esquerdo (BRE) ou ritmo de marcapasso, dificultando o diagnóstico eletrocardiográfico. Os restantes 10% tinham ECG normal ou com alterações mínimas não específicas. Esses dados apóiam o estudo de Brush e cols.⁵⁵, que demonstraram que as complicações com risco de vida tinham 23 vezes mais chance de ocorrer em pacientes com evidências de infarto, isquemia, hipertrofia de ventrículo esquerdo, BRE ou ritmo de marcapasso, em relação a pacientes com ECG normal ou com alterações inespecíficas. Novos e aperfeiçoados métodos de aquisição e de interpretação computadorizada do ECG têm melhorado a utilidade desse método em acessar o sinal elétrico cardíaco⁵⁶.

ECG de 12 derivações seriado

Cerca de 50% dos pacientes com IAM apresentam-se no Pronto Atendimento com ECG de 12 derivações normal ou não diagnóstico. Durante a fase inicial de hospitalização, cerca de 20% desses pacientes desenvolvem alterações consistentes com lesão transmural. Assim, o ideal nesta fase inicial é realizar ECGs seriados. Usando monitorização seriada do ST, Krucoff e cols.⁵⁶, analisando critérios de reperfusão ao ECG (comprovada angiograficamente) demonstraram sensibilidade de 89% e especificidade de 82%. Uma outra forma de medir a onda elétrica cardíaca integra 22 eletrodos de superfície e um programa de computação, no sentido de evidenciar a variação do sinal em cada derivação por amostra de alta freqüência. Com tal metodologia, Justis e Hession⁵⁷ notaram que pacientes com isquemia por oclusão coronariana parcial parecem ter variabilidade de onda elétrica emanando do miocárdio afetado. A sensibilidade para IAM foi de 83%, comparado com o ECG convencional, enquanto que a especificidade foi reduzida para 76%, comparada com 99% do ECG convencional.

Prognóstico

No estudo GUSTO IIa, o ECG de apresentação dos

pacientes com SIMI teve importância prognóstica em relação à mortalidade precoce⁵³.

BRE, hipertrofia ventricular esquerda ou ritmo de marcapasso – mortalidade de 11,6%; depressão do segmento ST – 8%; elevação do segmento ST – 7,4%; inversão da onda T ou ECG normal 1,2%; no estudo complementar com ECG do Registro TIMI III⁴⁵, em 1.416 pacientes com AI ou IAM não Q observaram-se as seguintes formas de apresentação do ECG: desvio do segmento ST ≥ 1 mm em 14,3%; BRE em 19%; inversão isolada da onda T em 21,9%; sem essas alterações no ECG – 54,9%.

As seguintes conclusões foram relatadas: pacientes com desvio de ST ≥ 1 mm na AI tinham pior prognóstico; os pacientes com desvio de ST ≥ 1 mm eram mais velhos; os pacientes com inversão isolada da onda T tinham características semelhante àqueles sem alterações no ECG; doença multiarterial foi encontrada em 66% dos pacientes com alteração de ST, comparado com 40% naqueles sem alteração de ECG ($p < 0,001$); ausência de estenose coronariana significativa varia de 10%, em pacientes com alterações de ST, para 29% em pacientes sem alterações do ECG, e 34% em pacientes com BRE; a incidência de IAM não Q varia de 19% em pacientes sem alterações no ECG inicial, para 39% em pacientes com alterações do segmento ST > 1 mm ($p < 0,001$). Nos pacientes com BRE foi de 32%, e naqueles com inversão da onda T isolada, de 31%. A média geral foi de 24,8%; a mortalidade foi de 1% no hospital e de 2% a 5% em 42 dias. Em um ano a mortalidade se elevou para 9,8% nos pacientes com alterações de ST > 1 mm, comparado com 5,5% para pacientes com alterações na onda T ou sem alterações no ECG ($p < 0,001$) (tabs. VII e VIII).

Graus de alteração do segmento ST e evolução (tab. IX): Um total de 187 pacientes (13% do grupo total) tinham alterações do segmento ST $\geq 0,5$ mm⁴⁵. O resultado clínico na evolução foi similar ou até mesmo pior para os pacientes com ST desviado em 0,5 mm, em relação àqueles com desvio ≥ 1 mm.

Análise multivariada (tab. X)

Foram identificadas sete variáveis como fatores prognósticos independentes de morte ou de IAM em um ano. As duas variáveis relacionadas ao ECG foram o BRE e o desvio do ST $\geq 0,5$ mm (tab. IV)⁴⁵. Em outro modelo, o desvio de ST ≥ 1 mm foi um fator prognóstico independente, mas com poder discriminatório menor, em relação ao desvio de 0,5 mm. Usando o critério de BRE ou alteração do ST $\geq 0,5$ mm a taxa de morte ou de IAM em um ano foi de 15,8%. O código de Minnesota não foi utilizado nesse estudo pois foi considerado complexo e sem aplicação clínica. Por outro lado, pacientes com IAM com depressão do segmento ST representavam 11% dos casos do estudo de Mahon e cols.⁵⁸ que utilizou o Código de Minnesota. Os pacientes com depressão do segmento ST eram mais idosos, em relação ao restante do grupo, e apresentavam maior prevalência de IAM prévio (40% vs 25%) e doença multiarterial (71% vs 47%). O grupo

Tabela VII – Eletrocardiograma e evolução intra-hospitalar¹⁴

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

BRE- bloqueio de ramo esquerdo; Alt- alteração; ATC- angioplastia transluminal coronariana; Cirurg-RM- cirurgia de revascularização miocárdica; IAM- infarto agudo do miocárdio; ECG- eletrocardiograma.

Tabela VIII – Eventos em 42 dias e um ano¹⁴

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

BRE- bloqueio de ramo esquerdo; Alt- alteração; ECG- eletrocardiograma; IAM- infarto agudo do miocárdio; ATC- angioplastia transluminal coronariana; Cir. RM- cirurgia de revascularização miocárdica.

Tabela IX - Grau de desvio de ST e evolução¹⁴

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

IAM- infarto agudo do miocárdio.

Tabela X - Análise multivariada. Fatores prognósticos (óbito ou IAM em um ano com 1.411 pacientes) 45

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

BRE- bloqueio de ramo esquerdo.

com depressão de ST apresentou maior mortalidade hospi-

talar (31% vs 17%, p<0,01) e após 36 meses (56% vs 32%, p<0,001). Cohen e cols.^{59,60} verificaram, em pacientes com

IAM Q e AI, que a depressão de segmento ST tinha valor prognóstico para óbito ou IAM. Farkouh e cols.⁶¹, comparando 424 pacientes admitidos em unidade de dor torácica com pacientes internados em hospital, não encontraram diferenças significativas nos achados de ECG entre os dois grupos.

Arritmias

Paciente com taquicardia (frequência cardíaca acima de 100 bpm) e com bradicardia (frequência cardíaca <50 bpm) tem pior prognóstico. Extrapolando os dados do estudo GUSTO I, em pacientes com IAM com onda Q⁶², a fibrilação atrial, embora não seja comum no IAM, é um marcador de pior prognóstico. A taquicardia e a fibrilação ventricular (FV) ocorrem em até 20% de pacientes com IAM e são associadas a pior prognóstico. No estudo GUSTO I, 10,2% tinham taquicardia ventricular sustentada, FV ou ambas. Idade avançada, hipertensão arterial, IAM prévio, IAM de parede anterior e fração de ejeção diminuída, foram associados a risco maior de taquicardia ventricular sustentada e FV. Essas arritmias ventriculares associaram-se com maior mortalidade hospitalar, nos acompanhamentos de 30 dias e um ano⁶³.

Eletrocardiograma. Sumário das evidências e das recomendações

Recomendação A

- Todos os pacientes com, ou suspeita de SIMI, devem realizar ECG. Idealmente o ECG deve ser realizado em até 10 min após a chegada ao hospital (**nível de evidência 2**).
- O ECG deve ser repetido, nos casos não diagnósticos, pelo menos uma vez, em até 6h (**nível de evidência 3**).

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

Arritmias: taquicardia (FC > 100bpm), bradicardia (FC <50bpm) ou bloqueio completo de ramo novo ou presumidamente novo, são marcadores de pior prognóstico. Presença de ondas Q patológicas novas ou antigas no ECG implicam em risco intermediário (**nível de evidência 2**).

4) Marcadores bioquímicos de lesão miocárdica e isquemia

Marcadores bioquímicos são úteis para auxiliar tanto no diagnóstico quanto no prognóstico de pacientes com SIMI. Tradicionalmente, eram mensuradas as enzimas creatinoquinase (CK) total e desidrogenase láctica (LDH). Entretanto, atualmente outros marcadores bioquímicos, constituintes

protéicos da célula muscular e sem função enzimática, também têm sido utilizados para este propósito. Portanto, o conjunto destas macromoléculas liberadas para a corrente sanguínea tem sido denominado de marcadores bioquímicos de lesão miocárdica. Quando as células miocárdicas são irreversivelmente danificadas, suas membranas celulares perdem a integridade, as enzimas se difundem no interstício e vão para os linfáticos e capilares. Se a liberação de proteínas é sempre um indicador de lesão reversível permanece ainda um tema controverso. Existem evidências, em modelos animais, de que a atividade elevada de CK no plasma não ocorre com dano reversível miocárdico como o induzido por isquemia, mas somente ocorre quando a lesão miocárdica é irreversível, como no infarto. Por outro lado, estudos recentes sugerem que dano miocárdico reversível libera pequenas quantidades de proteínas citoplasmática solúveis (incluindo as troponinas solúveis). Após a lesão miocárdica, a cinética dos marcadores depende de diversos fatores: o compartimento intracelular das proteínas, o tamanho das moléculas, o fluxo regional linfático e sanguíneo e a taxa de depuração do marcador. São estes fatores, em conjunto com as características de cada marcador, que diferenciam o desempenho diagnóstico de cada um para IAM⁶⁴. Em pacientes que se apresentam com quadro sugestivo de SIMI, nos quais o diagnóstico de infarto do miocárdio não está estabelecido, os marcadores bioquímicos são úteis para confirmar o diagnóstico de infarto. Além disso, os mesmos fornecem importantes informações prognósticas, na medida em que existe uma direta associação entre a elevação dos marcadores séricos e o risco de eventos cardíacos a curto e médio prazos⁶⁵.

Creatinoquinase, suas isoenzimas e isoformas

A enzima creatinoquinase MB (CK-MB) é o marcador tradicionalmente utilizado, embora tenha diversas limitações conhecidas. Idealmente, a CK-MB deve ser mensurada através de imunoensaio para dosagem da sua concentração no plasma (CK-MB massa) ao invés da sua atividade. Esta mudança no padrão aferição se deve, em parte, a estudos que demonstraram uma maior sensibilidade e especificidade para IAM com o uso de CK-MB massa⁶⁶. Metanálises de diagnósticos retrospectivos de infarto do miocárdio demonstram sensibilidade de 97% e especificidade de 90% para diagnóstico de IAM⁶⁷. A CK-MB massa apresenta, como principal limitação, sua elevação após dano em outros tecidos não-cardíacos (falso-positivos), especialmente lesão em músculo liso e esquelético. As subformas da CK-MB têm surgido como marcadores precoces (menos de 6h) de lesão miocárdica. Alguns estudos demonstraram que uma relação de CK-MB2/MB1 é mais sensível para o diagnóstico de infarto do miocárdio na admissão e 6h após, quando comparado com CK total, CK-MB atividade, CK-MB massa e mioglobina^{68,69}. Uma limitação das subformas de CK-MB é sua menor especificidade e a dificuldade técnica para reprodução dos resultados, justificando sua pequena penetração no mercado.

Troponinas

As troponinas são proteínas do complexo de regulação miofibrilar, que não estão presente no músculo liso. Existem três subunidades: troponina T, troponina I e troponina C. A troponina C é co-expressa nas fibras musculares esqueléticas de contração lenta e não é considerada como um marcador específico cardíaco. Na última década foram desenvolvidas técnicas de imunoenaios com anticorpos monoclonais específicos para troponinas T cardíaca (TnTc) e troponina I cardíaca (TnIc). Os novos ensaios para troponinas cardíacas (TnIc e TnTc) têm sido comparados com CK-MB massa em diversos estudos. Acredita-se que esses ensaios têm duas principais vantagens em relação à CK-MB: 1) maior especificidade para lesão miocárdica, na medida em que a CK-MB é encontrada em tecidos não cardíacos, e 2) habilidade em detectar pequenas quantidades de lesão miocárdica, não detectável pelos ensaios de CK-MB. A maioria dos estudos demonstra que troponinas e CK-MB massa têm sensibilidade semelhante para diagnóstico de IAM nas primeiras 24h, sempre ressaltando um número elevado de pacientes com TnTc e TnIc anormal entre os pacientes sem infarto. Metanálises demonstraram que TnIc tem sensibilidade e especificidade clínica para o diagnóstico de IAM na ordem de 90% e 97%, respectivamente. Levando-se em consideração as limitações em se estabelecer um padrão-ouro para o diagnóstico de infarto, estima-se que a CK-MB massa e as troponinas tenham um desempenho diagnóstico semelhante para o infarto nas primeiras 12h a 24h de evolução. As troponinas cardíacas permanecem elevadas por tempo mais prolongado portanto, após 24h do início dos sintomas, TnIc e TnTc são significativamente mais sensíveis que CK-MB massa. É estimado que em torno de 30% a 40% dos pacientes com AI apresentem troponinas elevadas. São escassas as evidências histológicas para definir se este grupo de pacientes tem efetivamente necrose miocárdica. Existe uma tendência forte, na comunidade científica internacional, em acreditar que indivíduos com troponinas elevadas e CK-MB normal tenham “microinfartos” ou algum grau de necrose. Os dados que auxiliam a resolver esse impasse são os inúmeros estudos prospectivos demonstrando que pacientes sem diagnóstico de infarto mas com troponinas elevadas têm um risco maior de morte e de outros eventos cardiovasculares maiores a curto e a médio prazos, semelhantes àquele de pacientes com infarto do miocárdio sem onda Q^{70,71}. Elevações desses marcadores são fatores indicativos de pior prognóstico após ajuste para características clínicas, ECG e teste de esforço^{65,70,71}. Embora as troponinas sejam importantes fatores prognósticos de risco, elas não devem ser utilizadas isoladamente para definir o risco de pacientes com SIMI. A maior parte dos pacientes que desenvolve complicações apresenta troponinas normais. Nenhum marcador bioquímico é perfeitamente acurado para determinar dano miocárdico⁷².

Por outro lado, apesar de qualquer aumento acima de três desvios padrões do normal ser considerado indicativo de lesão ao músculo cardíaco, estas elevações não são sinônimos de lesão isquêmica cardíaca. Níveis anormais de marcadores bioquímicos, incluindo as troponinas, não traduzem obrigatoriamente diagnóstico de IAM^{70,73}.

As troponinas também têm valor na avaliação de pacientes com alterações isquêmicas no ECG ou com clínica sugestiva de dor anginosa (tabs. V e VI). Pacientes com troponinas elevadas acham-se em risco mais elevado de ter eventos cardíacos em um curto período de tempo e estudos preliminares sugerem que eles podem se beneficiar de um manejo mais agressivo.

Mioglobina

A mioglobina é um marcador muito precoce de necrose miocárdica, precedendo a liberação de CK-MB em 2h a 5h. Como é uma molécula pequena, é liberada na circulação dentro de 1h após a morte da célula miocárdica, com valores de pico atingidos em 5h a 12h. A mioglobina não é específica para o músculo cardíaco e pode ser liberada em diversas condições, que incluem dano muscular esquelético, distrofia muscular, insuficiência renal, uremia grave, choque, trauma e após cirurgias. Por não ser um marcador cardioespecífico, a principal vantagem deste marcador parece ser na detecção de IAM nas primeiras horas de evolução. Entretanto, um valor alterado nas primeiras horas do início dos sintomas não determina definitivamente infarto agudo, necessitando confirmação de outros marcadores. Por outro lado, pela elevada sensibilidade, precocemente, mioglobina normal pode auxiliar a afastar o diagnóstico de infarto (elevado valor preditivo negativo)^{64,74}. Embora estes marcadores (CK-MB massa, troponinas e mioglobina) tenham se mostrado importantes fatores prognósticos de eventos cardíacos a curto e a longo prazos, eles não necessitam ser mensurados em conjunto em todos os pacientes com suspeita de SIMI⁷⁵. A mioglobina é um marcador precoce que pode auxiliar em algumas situações específicas quando o paciente apresenta-se prematuramente à emergência (antes de 4h do início dos sintomas) e as troponinas substituem a LDH para detecção de infarto com mais de 24h a sete dias de evolução.

Nota: Diagnóstico de IAM pós-intervenção percutânea: aumento da troponina (acima do percentil 99, uma medida no período de 24h) ou aumento CK-MB (acima do percentil 99) em duas amostras consecutivas ou 2 vezes o valor de referência após procedimento.

Marcadores bioquímicos. Sumário das evidências e das recomendações

Recomendação A

- Marcador(es) bioquímicos de lesão miocárdica devem ser mensurados em todo paciente com suspeita de SIMI. O(s) marcador(es) devem ser medidos na admissão e repetidos pelo menos uma vez, 6-9h após (preferencialmente 9-12h após início dos sintomas), caso a primeira dosagem seja normal ou discretamente elevada (**nível de evidência 2**).
- CK-MB massa e troponinas são os marcadores bioquímicos de escolha (**nível de evidência 1**).

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

Recomendação B1

- CK-MB atividade isolada ou em associação com CK total pode ser utilizada se CK-MB massa ou troponina não estiverem disponíveis (**nível de evidência 2**).
- Nos pacientes com outros fatores de alto risco, bem como em grupos de muito baixo risco, as troponinas podem ser dispensáveis (**nível de evidência 2**).

Recomendação B2

- Para pacientes que chegam precocemente à emergência (antes de 6h do início dos sintomas), mioglobina e subformas de CK-MB podem ser consideradas em adição a um marcador mais tardio (CK-MB ou troponina) (**nível de evidência 2**).

Recomendação C

- Utilização da desidrogenase lática (LDH), aspartato aminotransferase (TGO) para detecção de necrose miocárdica em pacientes com suspeita de SIMI (**nível de evidência 1**).

5) Ergometria

O teste ergométrico (TE) precoce constitui um conceito recente na avaliação de pacientes com SIMI, quando estabilizados, auxiliando na estratificação do prognóstico e na conduta terapêutica. Consiste em procedimento seguro, devendo-se utilizar protocolos individualizados e adequados às condições clínicas e biomecânicas do paciente, como os de Rampa, Naughton ou Sheffield (Bruce modificado) em esteira rolante. Também podem ser aplicados em cicloergômetro, utilizando-se cargas progressivas atenuadas e individualizadas (W/min). Além da segurança no procedimento, contribuem para a determinação mais precisa dos níveis máximos de consumo de oxigênio miocárdico, através dos valores do “duplo-produto” ($PAS_{máx.} \times FC_{máx.}$), e do desprendimento calórico ($VO_2 máx.$) em ml/kg/min ou mets que podem desencadear isquemia miocárdica, ou seja, o “limiar isquêmico”^{35,61,76-83}. A monitorização eletrocardiográfica e registros durante o teste devem ser realizados com as 12 derivações simultâneas tradicionais. A positividade do TE é caracterizada por alterações do segmento ST, no mínimo em duas derivações consecutivas, pela presença de infradesnível $\geq 1,5$ mm, ou supradesnível $\geq 2,0$ mm. A presença de dor precordial (angina), redução da pressão arterial sistólica e déficit cronotrópico com a progressão do exercí-

cio, reforçam o diagnóstico e apontam para maior gravidade da doença. A ergoespirometria ou teste cardiopulmonar pode ser aplicada nestes pacientes e os resultados obtidos através de parâmetros metabólicos permitem detectar a presença de disfunção ventricular esquerda: 1) consumo de oxigênio no pico do esforço ($VO_{2máx.}$) = reduzido; 2) cinética de oxigênio: ($VO_2 / (carga (L/min/W)) =$ reduzida; 3) pulso de oxigênio: consumo de oxigênio/batimento cardíaco (ml/bat.), equivalente ao volume sistólico, em *plateau*, durante o exercício ou reduzido no pico do esforço.

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

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

Nos setores de emergência de vários hospitais, o manuseio de pacientes com dor torácica passou a ter especial atenção, levando-se em conta que este quadro clínico pode expressar uma isquemia miocárdica, implicando em eventuais complicações e risco de morte. Habitualmente, esses pacientes são transferidos para um unidade coronariana por dois ou três dias para observação. Entretanto, é demonstrado que 70% desses pacientes não sofreram infarto do miocárdio, e muitos deles apresentam baixo risco de DAC ou mesmo apresentam AI de baixo risco, não necessitando de internação hospitalar. Em 1983, no *Hospital St. Agnes* em Baltimore (EUA), o Dr. Raymond Bahr introduziu a primeira Unidade de Dor Torácica com um laboratório de ergometria acoplado. Desde então, cerca de mil dessas unidades foram criadas nos EUA, visando um atendimento mais eficaz, mais rápido, mais seguro e menos dispendioso aos pacientes, principalmente àqueles que procuram hospitais gerais^{76,77}. Em 1996, o Hospital Pró-Cardíaco (RJ) iniciou o Projeto Dor Torácica executado pelo *staff* da Unidade de Emergência, com importante participação do Laboratório de Medicina do Exercício, que estabeleceu um regime de sobre-aviso de seus médicos ergometristas, diariamente até 22h, incluindo sábados, domingos e feriados³⁵. O TE tem sido aplicado, principalmente, no paciente com dor atípica e ECG não diagnóstico, após curva enzimática seriada normal. Pacientes com TE normal recebem alta. Os que apresentam resultado não conclusivo para detecção de DAC são retidos no hospital. O TE é executado, na maioria das vezes, entre 12h e 24h após a entrada na emergência, e tem como objetivo determinar se o paciente é portador de AI. Aplica-se protocolo de rampa, adaptado às condições biomecânicas do paciente, em esteira rolante, com duração de 10min, com *software* de última geração, estabelecendo-se velocidade e

inclinação inicial e final, de acordo com o desprendimento calórico máximo previsto, em mets, obtido através do questionário de aptidão física (V.S.A.C.). O exercício é interrompido por cansaço, alteração eletrocardiográfica e/ou dor precordial. O protocolo de rampa, com carga progressiva, tem permitido determinar com mais precisão os níveis de consumo de oxigênio miocárdico (duplo-produto) e de desprendimento calórico (mets) desencadeadores da isquemia miocárdica, ou seja, o limiar isquêmico. A monitorização eletrocardiográfica e registros durante o teste são realizados com as 12 derivações simultâneas, tradicionais.

Conclusões

1) O TE é seguro e de importância na estratificação de pacientes com dor torácica que não tenham sofrido complicações clínicas; 2) a maioria dos pacientes com diagnóstico pré-teste para AI, estabilizada durante a permanência na unidade de dor torácica, apresentou TE positivo, ou seja, com resposta isquêmica clínica (dor com esforço) ou eletrocardiográfica (alterações da repolarização ventricular); 3) o TE com protocolo atenuado e adaptado às condições clínicas e biomecânicas dos pacientes apresentou excelente acurácia diagnóstica para excluir os portadores de AI.

Eletrocardiograma de esforço. Sumário das evidências e dos níveis de recomendações

Recomendação A - Nível de evidência 2

- Pacientes de risco baixo (Clínica e ECG) e marcadores bioquímicos normais, devem ser encaminhados para TE após 9h, idealmente até 12h, em regime ambulatorial (**nível de evidência 2**)
- Na impossibilidade de realização do TE e ECG não interpretável, o paciente pode ser estratificado com teste provocativo de isquemia com imagem. (**nível de evidência 2**)
- Protocolos escalonados em esteira ou cicloergômetro devem ser adaptados às condições do paciente (**nível de evidência 3**)

6) Ecocardiografia

A ecocardiografia é um método complementar de grande utilidade na avaliação da dor torácica na admissão hospitalar⁸⁴⁻⁸⁶. É um exame não invasivo e a informação diagnóstica é disponibilizada em curto espaço de tempo⁸⁷⁻⁹⁰. Quando o ecocardiograma é realizado durante um episódio de dor precordial, a ausência de uma anormalidade de contração segmentar ventricular é uma evidência contrária à isquemia como causa do sintoma. Por outro lado, a presença de anormalidades de contração segmentar reforça a probabilidade de DAC, sendo indicativa de infarto, isquemia ou ambos, embora possa também ser evidenciada em casos de miocardites⁹¹⁻⁹⁴. Além do mais, etiologias não menos importantes de dor torácica, como dissecação aórtica, estenose aórtica, miocardiopatia hipertrófica e doença pericárdica podem ser avaliadas através do método. Doença coronariana impor-

tante é habitualmente encontrada em pacientes com AI. Tais pacientes são geralmente identificados pela história clínica, e alterações eletrocardiográficas reversíveis podem ser detectadas, concomitantes aos episódios de dor. Quando a história e o ECG não são confiáveis, a documentação de anormalidade da contração segmentar ao ecocardiograma, durante ou imediatamente após um episódio doloroso, geralmente confirma o diagnóstico⁹⁵. Sem qualquer risco para o paciente, o ecocardiograma avalia ainda a presença e extensão da disfunção ventricular e, se presente, a gravidade de anormalidades valvares (insuficiência mitral, frequentemente associada à etiologia isquêmica)⁹⁶. Estudos realizados ainda na década de 80 já confirmavam a utilidade do ecocardiograma na estratificação de risco de pacientes com dor torácica aguda^{91,97}. Sabia e cols.⁸⁶ estudaram 185 pacientes com pelo menos 30min de dor torácica ou sintomas equivalentes, de provável etiologia cardiovascular. Disfunção ventricular esquerda foi encontrada em 107 pacientes. Após considerar o impacto da idade, história, exame físico e anormalidades eletrocardiográficas, a presença de disfunção ventricular esquerda ao eco duplicou a informação prognóstica disponível. Fleischman e cols.⁹⁸ avaliaram a capacidade do ecocardiograma na estratificação prognóstica de 513 pacientes que realizaram o exame nos primeiros 30 dias após atendimento em emergência cardiológica. Alterações isquêmicas ao ECG encontravam-se presentes em 48% dos casos. A presença de disfunção ventricular esquerda (risco relativo = 3,8) e insuficiência mitral importante (risco relativo = 2,4) foram superiores em termos de informação prognóstica independentes quando comparados aos dados de anamnese, exame físico e do ECG. Mohler e cols.⁹⁹ investigaram 92 pacientes com uma taxa de eventos de 60%, o que é típico de uma população de alto risco de IAM. Infarto foi diagnosticado através de enzimas e/ou ECG. AI foi identificada em 15 pacientes através da dosagem de troponina T ou dor precordial típica, com duração superior a 30min. Baseado nesse critério, AI pode ter sido diagnosticada em excesso, levando a um baixo valor preditivo negativo do eco em afastar a doença. A peculiaridade do estudo é que os ecocardiogramas só foram considerados positivos se as anormalidades contráteis presentes fossem recentes, quando comparadas às evidenciadas em ecocardiogramas anteriores. Os ecocardiogramas foram anormais em 15 dos 18 pacientes com IAM e em 12 dos 37 pacientes com AI. No grupo de AI, cinco pacientes apresentaram alterações contráteis semelhantes aos ecocardiogramas anteriores e foram, portanto, considerados negativos. No grupo de IAM, 2 pacientes de 3 que não foram detectados ao ecocardiograma receberam terapêutica trombolítica. Todos os pacientes com alteração da contratilidade segmentar recente sofreram um evento cardíaco, resultando em um valor preditivo positivo de 100% para a ecocardiografia. O valor preditivo negativo foi de 57%, demonstrando que 43% dos pacientes com eventos não foram detectados pelo método. Os protocolos existentes para estratificação de risco em pacientes com AI são dirigidos à identificação de pacientes de alto risco para

eventos cardíacos adversos. Fundamentam-se na avaliação do paciente através de dados de história, exame físico e eletrocardiográficos^{7,9,100-105}. Contudo, tais protocolos não observam que a taxa de eventos adversos é relativamente pequena, mesmo para uma população de alto risco^{103,106,107}. Além do mais, parâmetros clínicos associados a alto risco possuem especificidade e valor preditivo positivo baixos, ou seja, muitos pacientes classificados como sendo de alto risco, não apresentam eventos adversos^{103,107}. Na ocasião em que análises de custos vêm adquirindo importância crescente, atenção também deve ser dirigida ao diagnóstico dos pacientes de baixo risco, que podem receber alta hospitalar precoce, com conseqüente diminuição nos gastos financeiros. Isto requer definição de parâmetros diagnósticos com alta especificidade para detecção desses pacientes, que são aqueles nos quais a chance de eventos é muito improvável. Neste contexto, o ecocardiograma realizado na admissão hospitalar é mais sensível e específico para o diagnóstico de isquemia miocárdica^{105,106,108-111}. Stein e cols.¹⁰⁹ analisaram 66 pacientes admitidos com diagnóstico de AI que foram submetidos a ecocardiograma nas primeiras 24h da internação hospitalar com os seguintes objetivos: 1) identificar pacientes de baixo risco para eventos cardíacos adversos intra-hospitalares; 2) diferenciar os pacientes de baixo risco dos de alto risco. Foram identificados três preditores ecocardiográficos para eventos adversos: índice de movimentação parietal <0,2, fração de ejeção do VE <40% e grau da insuficiência mitral. Um ou mais preditores ecocardiográficos estiveram presentes em 32 (48%) pacientes. Esses preditores foram específicos, apresentaram alto valor preditivo positivo para identificação de pacientes de alto risco e alto poder de discriminação para pacientes de alto e baixo riscos, no que tange ao aparecimento de eventos adversos (óbito, IAM, ICC e taquiarritmias ventriculares) durante a hospitalização.

Ecocardiografia de estresse

A ecocardiografia de estresse vem adquirindo aceitação crescente na avaliação de pacientes no departamento de emergência, e precocemente após internação hospitalar¹¹⁰. Investigação em 26 pacientes de baixo risco revelou anormalidades da contração segmentar em apenas três pacientes, nenhum dos quais apresentou evento cardíaco¹¹¹. Recentemente, 108 pacientes foram observados por 4h com enzimas seriadas e ECG, sendo posteriormente submetidos a TE ou ecocardiograma de estresse com dobutamina. Dez pacientes evidenciaram positividade ao TE, o mesmo acontecendo com oito pacientes ao ecocardiograma de estresse. Os exames foram concordantes em quatro pacientes. Todos os pacientes com ecocardiograma de estresse sem evidência de isquemia estiveram livres de eventos cardíacos ao final de 12 meses de seguimento, bem como 97% daqueles com TEs negativos¹¹². Sitges e cols.¹¹³ estudaram 132 pacientes com diagnóstico de AI por ecocardiografia de estresse com dobutamina-atropina no 3º dia de internação hospitalar. Não houve complicações maiores relacionadas ao exame. Os pacientes de alto risco não faziam parte da

amostra estudada. Após um ano, a sobrevivência livre de eventos foi de 91% para os que apresentaram ecocardiograma de estresse negativo, comparado a 57% para os que evidenciaram positividade ao exame ($p < 0,0001$). Disfunção ventricular esquerda ($p = 0,01$), IAM prévio ($p = 0,03$) e ecocardiograma de estresse positivo ($p = 0,04$) foram preditores independentes de eventos cardíacos durante o seguimento.

Em conclusão, o diagnóstico de AI engloba um grupo heterogêneo de pacientes com prognósticos diferentes a curto e longo prazo. Portanto, torna-se imprescindível a estratificação de risco desses pacientes, visando racionalização da terapêutica e diminuição dos custos relacionados a internações hospitalares prolongadas. Variáveis clínicas e eletrocardiográficas encontram-se bem definidas, classificando os pacientes em baixo, intermediário e alto risco de morte ou IAM não fatal a curto prazo⁷. Mais recentemente, a incorporação da dosagem de troponinas à prática clínica permitiu identificar pacientes com risco elevado de complicações e, assim, permitindo uma estratificação mais segura destes em relação à incidência de eventos, tanto durante a fase hospitalar, quanto após esta fase^{66,114}. Por ser um exame acessível, rápido, não invasivo e de baixo custo, a ecocardiografia tem a capacidade de oferecer informação prognóstica adicional aos parâmetros anteriormente citados, através da avaliação da função ventricular global, regional e a identificação de valvopatia associada, podendo ser utilizada rotineiramente na investigação desses pacientes. A ecocardiografia de estresse provou ser um método seguro e que pode ser disponibilizado para os pacientes de baixo e médio risco que se encontrem clinicamente compensados há 24h/48h, orientando a conduta a ser seguida de acordo com o resultado do teste.

Ecocardiografia. Sumário das evidências e níveis de recomendação

Recomendação A

- O ecocardiograma transtorácico deve ser realizado, quando há suspeita clínica, no diagnóstico diferencial com outras doenças, como por exemplo: doenças de aorta, embolia pulmonar, valvulopatias (**nível de evidência 3**).
- Nos casos de complicações decorrentes de SIMI, como por exemplo: comunicação interventricular e insuficiência mitral (**nível de evidência 3**).
- Ecocardiografia de estresse é uma alternativa ao TE, nos pacientes com impossibilidade de o realizar (**nível de evidência 2**).

Recomendação B1

- Pacientes em vigência de dor torácica podem ser avaliados por ecocardiograma em repouso, para determinar a origem isquêmica ou não da dor (**nível de evidência 2**).

7) Cardiologia nuclear: estratificação do risco nas primeiras 12h após a chegada ao

hospital

Introdução

A cardiologia nuclear desempenha um papel definitivamente estabelecido na avaliação diagnóstica, funcional e prognóstica dos pacientes com suspeita ou sabidamente portadores de cardiopatias. Ao longo dos últimos 20 anos, especialmente naqueles indivíduos com DAC, as imagens da perfusão miocárdica pelas técnicas de medicina nuclear têm proporcionado uma contribuição fundamental, para o conhecimento e avaliação da doença isquêmica do coração. As informações adicionais provenientes da função ventricular global, da detecção de alterações na contratilidade segmentar e da reserva funcional do miocárdio ventricular esquerdo, também estão claramente estabelecidas. Estes dados integram e possibilitam um melhor manuseio de pacientes em in-

vestigação e/ou tratamento para cardiopatias nas quais a perfusão coronariana e a função cardíaca possam estar afetadas direta ou indiretamente¹¹⁵⁻¹¹⁷. No âmbito das SIMI, a cintigrafia miocárdica de perfusão desponta como um instrumento importante na estimativa do significado funcional das estenoses coronarianas angiográficas, na avaliação da eficácia de intervenções terapêuticas, e na estratificação do risco após o infarto do miocárdio. Contudo, a capacidade da cardiologia nuclear em prever a ocorrência de fenômenos agudos (fissura/rotura da placa aterosclerótica com trombose), é ainda limitada, embora venha sendo alvo de novas e intensas pesquisas¹¹⁸⁻¹²¹. Estudos recentes têm demonstrado o valor diagnóstico e prognóstico, como também a favorável relação custo-benefício da cintigrafia de perfusão nas SIMI. Estudos da perfusão miocárdica estão sendo incluídos nos algoritmos para triagem e manuseio dos pacientes nessas circunstâncias. Atualmente, nos EUA, médicos em unidades de emergência cada vez mais se utilizam da cardiologia nuclear no auxílio à tomada de decisão em pacientes que são atendidos com dor torácica de origem indeterminada¹²²⁻¹²⁶.

Metodologia em cardiologia nuclear

A cardiologia nuclear pode avaliar o coração enfocando os aspectos de perfusão miocárdica, integridade celular, metabolismo miocárdico, contratilidade miocárdica e função ventricular global ou segmentar, como evidenciado no quadro I. Habitualmente, todas essas avaliações são realizadas mediante vários exames. Ultimamente, com a incorporação aos recursos da cardiologia nuclear de equipamentos de última geração (detectores digitais duplos), novos radiofármacos e programas de computador mais sofisticados, essas avaliações podem ser obtidas com apenas um único exame. Em nosso meio os maiores limitantes desses métodos são os equipamentos (gama-câmeras) e os radiotraçadores (tálio-201, tecnécio-99m, isonitrila, tetrofosmin, e.g.) por serem produzidos fora do Brasil e importados para o nosso país. Estes problemas, envolvendo o aspecto de custo-benefício, restringem a utilização em larga escala dos métodos nucleares¹²⁷⁻¹³⁰. A disponibilidade e os detalhes dos diversos métodos estão resumidamente expostos no quadro II. Note-se, em itálico, aquelas técnicas em desenvolvimento, ou não disponíveis, ou disponíveis em apenas alguns centros do Brasil, ainda não podendo ser consideradas como procedimentos de rotina. A interpretação dos resultados dos exames, análise qualitativa e quantitativa, bem como os protocolos específicos, em função do radiofármaco utilizado, fogem ao escopo desta revisão e devem ser discutidos em Diretriz específica sobre cardiologia nuclear¹³¹⁻¹³³.

Avaliação do paciente com dor torácica no setor de emergência

Estima-se que 6 milhões de pacientes/ano procuram

Quadro I - Parâmetros de uso clínico em cardiologia nuclear

Ventriculografia com radionuclídeos <i>Parâmetros (função de bomba)</i>
- contratilidade segmentar
- fração de ejeção do VE (repouso)
- variação da FEVE (repouso/estresse)
- volume sistólico/diastólico final
Cintigrafia miocárdica
Perfusão <i>Parâmetros (isquemia e viabilidade)</i>
- extensão do déficit de perfusão
- número de segmentos com hipoperfusão
- defeitos únicos ou múltiplos
- reversibilidade dos defeitos de perfusão
- defeitos fixos (fibrose)
- defeitos reversíveis (isquemia)
- intensidade da hipocaptção do radiotraçador
- dilatação transitória do VE
- hiperfixação pulmonar do radiotraçador
- território da artéria coronária envolvida
Metabolismo <i>Parâmetros (metabolismo)</i>
- hiperfixação
VE- ventrículo esquerdo; FEVE- fração de ejeção do ventrículo esquerdo

Quadro II - Metodologias para uso clínico em cardiologia nuclear

Reserva coronária (fluxo) e miocárdica (metabolismo)
<i>Cintigrafia miocárdica de perfusão</i>
- convencional (planar)
- tomográfica ("SPECT")
- Tálio-201
- Tecnécio-99m isonitrila (MIBI)/tetrofosmin
- <i>Tecnécio-99m nitroimidazole</i>
- <i>Tecnécio-99m glucarato</i>
<i>Tomografia miocárdica do metabolismo ("PET")</i>
- <i>Flúor-18 deoxiglicose</i>
Reserva do ventrículo esquerdo (contratilidade)
<i>Ventriculografia</i> - equilíbrio (sincronizada com ECG)
- primeira passagem
<i>Cintigrafia miocárdica de perfusão (gated SPECT)</i>
- Tálio-201
- Tecnécio-99m isonitrila (MIBI)/tetrofosmin
ECG- eletrocardiograma;

atendimento de emergência em hospitais nos EUA por quadros de dor torácica aguda. Embora cerca de 50% desses pacientes sejam internados em unidades coronarianas para definição diagnóstica, somente 10 a 15% deles efetivamente têm IAM. Dentre estes últimos, 2% a 8% são liberados inadequadamente do hospital acarretando sérios problemas médico-legais¹¹⁹. Vários estudos publicados demonstram que indivíduos com uma cintigrafia miocárdica em repouso considerada de baixo risco, realizada de emergência, determina um risco de eventos cardíacos subsequentes bastante reduzido. Por outro lado, pacientes com uma cintigrafia de alto risco têm uma probabilidade muito aumentada de desenvolverem infarto agudo, serem revascularizados (cirurgia ou angioplastia) ou de apresentarem lesões coronarianas obstrutivas à coronariografia¹²⁰⁻¹²².

Avaliação do paciente com síndromes isquêmicas miocárdicas instáveis

Alguns estudos têm avaliado a utilização da cintigrafia miocárdica de perfusão em repouso e sob estresse em pacientes com AI e após o infarto do miocárdio (com ou sem supradesnível de ST). Também neste contexto, indivíduos com imagens normais, negativas para isquemia ou com pequenos defeitos de perfusão, tiveram um prognóstico melhor do que os pacientes com imagens consideradas anormais. A informação simultânea da perfusão miocárdica e da função ventricular mediante cintigrafia sincronizada com o ECG (*gated SPECT*) são muito importantes, pois tanto o valor absoluto da fração de ejeção do ventrículo esquerdo, como a extensão do defeito de perfusão, têm acentuado valor preditivo para ocorrência de eventos cardíacos futuros¹²⁶.

Uso clínico da cardiologia nuclear nos pacientes com dor torácica ou SIMI sem supradesnível do segmento ST

Em alguns centros médicos no exterior, a cintigrafia miocárdica de perfusão é utilizada para melhorar a capacidade de identificar e estratificar o risco de pacientes no setor de emergência com dor torácica aguda e, especialmente, ECG normal ou não-diagnóstico. A injeção do radiofármaco deve ser realizada em repouso, enquanto o paciente está sintomático (excepcionalmente após o término dos sintomas), e as imagens obtidas até 6h após. Estas premissas fazem com que raras instituições médicas no Brasil possam oferecê-la, já que pressupõem disponibilidade de material radioativo, pessoal técnico treinado com o método e pessoal médico experiente na interpretação e valorização das imagens. A cintigrafia miocárdica de perfusão em pacientes com AI é realizada em pacientes considerados de baixo risco, tanto precocemente, (48h/72h) após a alta hospitalar, como com o protocolo de repouso (durante a dor) no setor

de emergência e estresse no dia seguinte. As condições clínicas e hemodinâmicas estáveis são primordiais nessa última opção. Algumas das limitações mencionadas anteriormente também se aplicam a estes protocolos, no Brasil.

Conclusões

Procurar por isquemia miocárdica ou alteração de perfusão rotineiramente, por métodos de imagem radioisotópicos, em pacientes com dor típica, atípica ou indeterminada, com ou sem história prévia de doença coronariana, atendidos em unidades de emergência, atualmente não é justificado sob os aspectos clínicos e de custo-benefício. Devem ser consideradas as informações clínicas, fatores de risco para doença coronariana, dados do exame físico, dados laboratoriais já estabelecidos definitivamente (ECG e marcadores bioquímicos), e a possibilidade de etiologia alternativa para o quadro clínico de dor torácica. No entanto, existem dados de literatura, que sugerem a necessidade de avaliação alternativa ou adicional pela cardiologia nuclear (cintigrafia miocárdica de perfusão) nos pacientes com dor torácica aguda e ECG normal ou não-diagnóstico, atendidos num setor de emergência. A probabilidade de ocorrência de doença coronariana, em função dos fatores de risco presentes e dados clínicos prévios e evolutivos dos pacientes, bem como as informações da reserva de perfusão miocárdica, devem fazer parte do algoritmo de decisão visando a orientação diagnóstica adicional e/ou terapêutica. Embora ainda não existam dados suficientes publicados na literatura especializada, a possibilidade de obtenção simultânea de informações sobre a reserva de perfusão e função ventricular esquerda (FEVE e contratilidade segmentar) mediante um único exame, a cintigrafia miocárdica sincronizada com o ECG (*gated SPECT*), parece atraente num cenário onde o diagnóstico diferencial da origem isquêmica da dor torácica é fundamental. Estudos prospectivos em larga escala são necessários, objetivando determinar as contribuições únicas alcançadas pela cardiologia nuclear no contexto de avaliação da dor torácica ou SIMI no setor de emergência.

Cardiologia nuclear. Sumário das evidências e níveis de recomendação

Recomendação A - Nível de evidência 3

- Cintilografia miocárdica perfusional em estresse e repouso é uma alternativa ao teste ergométrico, nos pacientes com impossibilidade para o mesmo.

Recomendação B1 - Nível de evidência 1

- Pacientes em vigência de dor torácica podem ser avaliados pela cintilografia miocárdica de perfusão em repouso para determinar a origem isquêmica ou não da dor.

Sumário da utilização dos exames

subsidiários no IAM sem supradesnível de ST e na AI

- ECG: na admissão e no mínimo mais um em até 6h.
- Marcadores bioquímicos: na admissão, 6h-9h, opcional na 4ª hora e 12ª hora.
- Ergometria: pacientes de baixo risco, após 6h de observação, e em até 12h.
- Ecocardiografia para afastar outros diagnósticos ou suspeita de complicação.
- Teste provocativo de isquemia por imagem (ecocardiografia ou cintilografia miocárdica) como alternativa à ergometria.

Critérios de alta para pacientes de baixo risco, nas primeiras 12h de estratificação

- Sem dor, clinicamente estável, ECG normal ou sem alterações agudas, marcadores bioquímicos não elevados e/ou teste provocativo de isquemia negativo.

Referências

1. The TIMI IIIb Investigators. 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. *Circulation* 1994; 89: 1545-56.
2. Théroux P, Fuster V. Unstable angina and non-Q wave myocardial infarction. *Circulation* 1998; 97: 1195-206.
3. Zaacks SM, Liebson PR, Calvin JE, et al. Unstable angina and non-Q wave myocardial infarction: does the clinical diagnosis have therapeutic implications? *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 107-18.
4. Bloom BS, Levy YT, Harari A, Fendrick . Direct medical care costs of unstable angina pectoris in a defined population. *J Managed Care Pharm* 1999; 5: 39-44.
5. Calvin JE, Klein LW, Vandenberg BJ, et al. Clinical predictors easily obtained at presentation resource utilization in unstable angina. *Am Heart J* 1998; 136: 373-81.
6. Kong DF, Blazing MA. O ãnus dos cuidados de saúde na angina instável. *Clínicas Cardiológicas da América do Norte* 1999; 17: 331-51.
7. Braunwald E. Diagnosing and managing unstable angina. *Circulation* 1994; 90: 613-22.
8. Braunwald E. Unstable angina: a classification. *Circulation* 1989; 80: 410-14.
9. Calvin JE, Klein LW, Vandenberg BJ, et al. Risk stratification in unstable angina. Prospective validation of Braunwald classification. *JAMA* 1995; 75: 136-41.
10. Miltenburg-van Zijl AJ, Simoons ML, Veerhoek RJ, et al. Incidence and follow-up of Braunwald subgroups in unstable angina pectoris. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 1286-92.
11. Lopez de Sá E, López-Sendon J, Rubio R, et al. Validez de las diferentes clasificaciones de la angina inestable. *Rev Esp Cardiol* 1999; 52(supl I): 46-54.
12. Manenti ER. Estratificação de risco na angina instável: avaliação prospectiva da classificação de Braunwald. Dissertação de mestrado. Porto Alegre, 1998: 147p.
13. Bazzino O, Diaz R, Tajer C, et al. Clinical predictors of in-hospital prognosis in unstable angina: ECLA 3. *Am Heart J* 1999; 137: 322-31.
14. Armstrong PW, Fu Y, Chang WC, et al, for the Gusto IIB Investigators. Acute coronary syndromes in the GUSTO IIB trial: Prognostic insights and impact of recurrent ischemia. *Circulation* 1998; 98: 1860-8.
15. Hamm CW, Braunwald E. A classification of unstable angina revisited. *Circulation* 2000; 102: 118-22.
16. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW. On behalf of the Committee Members and the task force members of the ACC/AHA guidelines for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 970-1062.
17. Bescos LL, Ortiz AF, Zamora HB, et al. Guías de practica clinica de la Sociedad Española de Cardiologia par la angina inestable/infarto sin elevacion ST. *Rev Esp Cardiol* 2000; 53: 838-50.
18. Freeman MR, Williams A, Chisholm RJ, Armstrong, PW. Intracoronary thrombus and complex morphology in unstable angina: relation to timing angiography and in-hospital cardiac events. *Circulation* 1989; 80: 17-23.
19. Antman EM, Cohen M, Bernink PJLM, et al. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI. A method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA* 2000; 284: 835-42.
20. Organização das Nações Unidas, New York. Problemas dos idosos e velhos, New York, 1980.
21. National center for health statistics: Advance report of final mortality statistics, 1988. Monthly vital statistics report. Hyattsville, Maryland, Public Health Service 1990; 39(suppl.7): 1-48.
22. National hospital discharge survey. Washington, DC, United States Department of Health and Human Services, National Center for Health Statistics, 1987.
23. Keller NM, Feit F. Coronary artery disease in the geriatric population. *Prog Cardio Dis* 1996; 5: 407-18.
24. Glein SK, Boon NA. Coronary artery disease in the elderly. *Rev Clin Gerontol* 1999; 9: 13-21.
25. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomized trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both or neither among 17,187 cases of suspected myocardial infarction. *Lancet* 1988; 2: 525-30.
26. Sokolyk S, Tresch D. Treatment of myocardial infarction in the elderly patients. *Compr Ther* 1994; 20: 537-44.
27. Stone PH, Thompson B, Anderson HV, et al. Influence of race, sex and age on management of unstable angina and non-Q wave myocardial infarction: The TIMI III Registry. *JAMA* 1996; 275: 1104-12.
28. Kleiman NS, Anderson, HV Rogers WJ, et al, for the TIMI IIIb investigators. Comparison of outcome of patients with unstable angina and non Q wave myocardial infarction with and without prior coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 1996; 77: 227.
29. Barbash GI, Reiner J, White HD. Evaluation of paradoxical beneficial effects of smoking in patients receiving thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: mechanism of the "smoker's paradox" from the GUSTO-I trial, with angiographic insights. *Global Utilization of Streptokinase and Tissue-Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries. J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 1222-9.
30. Barbash GI, White H, Modan M, et al. Significance of smoking in patients receiving thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: experience learned from the international TPA-SK Mortality Trial. *Circulation* 1993; 87: 53-8.
31. Cohen M, Weatherley B, Lee K, et al. Multivariate analysis of predictors of recurrent ischemic events and death in unstable angina and non Q wave infarction after treatment with combination antithrombotic therapy: results from the ESSENCE trial. *J Am Coll Cardiol* 1997; 96(suppl I): I-596.
32. Yeghiazarians Y, Braunstein JB, Askari A, Stone PH. Medical program- unstable angina pectoris. *N Engl J Med* 2000; 342: 101-14.
33. Braunwald E, Califf RM, Cannon CP, et al. Redefining medical treatment in the management of unstable angina. *Am J Med* 2000; 108: 41-53.
34. Braunwald E, Brown J, Brown L, et al. Unstable angina- diagnosis and management. *Clinical Practice Guidelines. US Department of Health and Human Services. Agency for Health Care Policy and Research. Rockville, MD 1994 (AHCPR publication n 90-0602, guideline nº 10). Circulation* 1994; 90: 613-22.
35. Bassan R, Gamarski R, Pimenta L, et al. Eficácia de uma estratégia diagnóstica para pacientes com dor torácica e sem supradesnível do segmento ST na sala de emergência. *Arq Bras Cardiol* 2000; 74: 405-11.
36. Yusuf S, Flather M, Pogue J, et al. Variations between countries in invasive cardiac procedures and outcomes in patients with suspected unstable angina or myocardial infarction without initial ST elevation – OASIS Registry Investigators. *Lancet* 1998; 352: 507-14.
37. Kennon S, Suliman A, MacCallum PK, Ranjadayalan K, Wilkinson P, Timmis AD. Clinical characteristics determining the mode of presentation in patients with acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 2018-22.
38. Col NF, Yarbzski J, Gore JM, Apler JS, Goldberg RJ. Does aspirin consumption affect the presentation or severity of acute myocardial infarction? *Arch Intern Med* 1995; 10: 1386-9.
39. Abdelnoor M, Landmark K. Infarct size is reduced and the frequency of non-Q-wave myocardial infarctions is increased in patients using aspirin at the onset of symptoms. *Cardiology* 1999; 91: 119-26.
40. Cannon CP, McCabe CH, Stone PH, et al., for the TIMI III Registry ECG Ancillary Study Investigators. The electrocardiogram predicts one-year outcome of patients with unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: results of the TIMI III registry ECG ancillary study. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 133-40.
41. Hochman JS, McCabe CH, Stone PH, et al., for the TIMI Investigators. Outcome and profile of women and men presenting with acute coronary syndromes: a report from TIMI IIIb. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 141-8.
42. Boersma E, Pieper KS, Steyerberg EW, et al., for the PURSUIT Investigators. Predictors of outcome in patients with acute coronary syndromes without persistent ST-segment elevations. Results from an international trial of 9,461 patients. *Cir-*

- 112-113.
43. Zhao XQ, Théroux P, Snapinn SM, Sax FL, for the PRISM-PLUS Investigators. Intracoronary thrombus and platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade with tirofiban in unstable angina or non-Q-wave myocardial infarction. Angiographic results from the PRISM-PLUS Trial (Platelet Receptor Inhibition for Ischemic Syndrome Management in Patients Limited by Unstable Signs and Symptoms). *Circulation* 1999; 100: 1609-15.
44. The Platelet Receptor Inhibition for Ischemic Syndrome Management in Patients Limited by Unstable Signs and Symptoms PRISM-PLUS Study Investigators. Inhibition of the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor with tirofiban in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 338: 1488-97.
45. Antman EM, Braunwald E. Acute Myocardial Infarction. In: Braunwald E. *Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine 5th Edition*. Philadelphia: WB Saunders Co., 1997: 1184-288.
46. Pfeffer MA, Braunwald E. Ventricular remodeling after myocardial infarction. Experimental observations and clinical implications. *Circulation* 1990; 81: 1161-72.
47. Levine HD. Subendocardial infarction in retrospect: Pathologic cardiographic and ancillary features. *Circulation* 1985; 72: 790-800.
48. Bosch X, Theroux P, Pelletier GB, et al. Clinical and angiographic features and prognostic significance of early post-infarction angina with and without electrocardiographic signs of transient ischemia. *Am J Med* 1991; 91: 493-501.
49. Gersh BJ, Braunwald E, Rutherford JD. Chronic coronary artery disease. In: Braunwald E. *Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine 5th Edition*. Philadelphia: WB Saunders Co., 1997: 289-365.
50. Gottlieb SO, Weisfeldt ML, Ouyang P, et al. Silent ischemia predicts infarction and death during 2 years follow-up of unstable angina. *J Am Coll Cardiol* 1987; 10: 756-60.
51. Moliterno DJ, Granger CB. Differences between unstable angina and acute myocardial infarction. In: Topol EJ. *Acute coronary syndromes*. New York: Ed. Marcel Dekker, 1998: 67-103.
52. Gibler WB. Diagnosis of acute coronary syndromes in the emergency department. In: Topol EJ. *Acute Coronary Syndromes*. New York: Ed. Marcel Dekker, 1998: 193-231.
53. Newby LK, Ohman EM, Christenson RH. The role of troponin and other markers for myocardial necrosis in risk stratification. In: Topol EJ. *Acute Coronary Syndromes*. New York: Ed. Marcel Dekker, 1998: 405-35.
54. Rouan GW, Lee TH, Cook EF, et al. Clinical characteristics and outcome of acute myocardial infarction in patients with initially normal or nonspecific electrocardiogram. *Am J Cardiol* 1989; 64: 1087-92.
55. Brush JE, Brand DA, Acampora D, et al. Use of the initial electrocardiogram to predict in-hospital complications of acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1985; 312: 1137-41.
56. Krucoff MW, Green CE, Satler LF, et al. Noninvasive detection of coronary artery patency using continuous ST-segment monitoring. *Am J Cardiol* 1986; 57: 916-22.
57. Justis DL, Hession WT. Accuracy of 22 lead ECG analysis for diagnosis of acute myocardial infarction and coronary artery disease in the emergency department: a comparison with 12-lead ECG. *Ann Emerg Med* 1992; 21: 1-9.
58. Mahon NG, Codd MB, McKenna CJ, et al. Characteristics and outcomes in patients with acute myocardial infarction with ST-segment depression on initial electrocardiogram. *Am Heart J* 2000; 139: 311-9.
59. Cohen M, Hawkins L, Greenberg S, et al. Usefulness of ST-segment changes in greater than or equal to 2 leads on the emergency room electrocardiogram in either unstable angina or non-Q wave myocardial infarction in predicting outcome. *Am J Cardiol* 1991; 67: 1368-73.
60. Cohen M, Stinnett SS, Weatherley BD, et al. Predictors of recurrent ischemic events and death in unstable coronary artery disease after treatment with combination antithrombotic therapy. *Am Heart J* 2000; 139: 962-70.
61. Farkouh ME, Smars PA, Reeder GS, et al. A clinical trial of a chest-pain observation unit for patients with unstable angina. *Chest Pain Evaluation in the Emergency Room (CHEER) Investigators*. *N Engl J Med* 1998; 339: 1882-8.
62. Crenshaw BS, Ward SR, Granger CB, et al. Atrial fibrillation in the setting of acute myocardial infarction: the GUSTO I experience. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 406-13.
63. Newby KH, Thompson T, Stebbins A, et al. Sustained ventricular arrhythmias in patients receiving thrombolytic therapy: incidence and outcome. The GUSTO Investigators. *Circulation* 1998; 98: 2567-73.
64. Lee TH, Goldman L. Serum enzyme assays in the diagnosis of acute myocardial infarction. In: Sox H, Ed. *Common Diagnostic Test. Use and interpretation*. Philadelphia: ACP Press, 1990: 34-68.
65. Newby LK, Christenson RH, Ohman EM, et al. Value of serial troponin T measures for early and late risk stratification in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 1998; 98: 1853-59.
66. Mair J, Morandell D, Genser N, Lechleitner P, Dienstl F, Puschendorf B. Equivalent early sensitivities of myoglobin, creatine kinase MB mass, creatine kinase isoform ratios, and cardiac troponins I and T for acute myocardial infarction. *Clin Chem* 1995; 41: 1266-72.
67. Christenson RH, Duh SH. Evidence based 68. Puleo PR, Meyer D, Wathen C, et al. Use of a rapid assay of subforms of creatine kinase MB to diagnose or rule out acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1994; 331: 561-6.
69. Zimmerman J, Fromm R, Meyer D, et al. Diagnostic marker cooperative study for the diagnosis of myocardial infarction. *Circulation* 1999; 99: 1671-7.
70. Ohman EM, Armstrong PW, Christenson RH, et al. Cardiac troponin T levels for risk stratification in acute myocardial ischemia. GUSTO IIA Investigators. *N Engl J Med* 1996; 335: 1333-41.
71. Antman EM, Tanasijevic MJ, Thompson B, et al. Cardiac-specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1996; 335: 1342-9.
72. Polanczyk CA, Lee TH, Cook EF. Cardiac troponin I as a predictor of major cardiac events in emergency department patients with acute chest pain. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 8-14.
73. Jaffe AS, Ravkilde J, Roberts R, et al. It's time for a change to a troponin standard. *Circulation* 2000; 102: 1216-20.
74. Montague C, Kircher T. Myoglobin in the early evaluation of acute chest pain. *Am J Clin Pathol* 1995; 104: 472-6.
75. Polanczyk CA, Johnson PA, Cook EF, Lee TH. A proposed strategy for CK-MB and troponin I utilization in the evaluation of acute chest pain. *Am J Cardiol* 1999; 83: 1175-79.
76. Bahr RD. Acute outpatient care and comprehensive management of acute myocardial ischemia in chest pain emergency departments. *Maryland Medical Journal*. 1995; 44: 691-3.
77. Graff LG, Dallara J, Ross MA, et al. Impact on the care of the emergency department chest pain patient from the chest pain evaluation registry (CHEPER) Study. *Am J Cardiol* 1997; 80: 563-8.
78. Myers J, Buchanan N, Smith D, et al. Individualized ramp treadmill - Observations on a new protocol. *Chest* 1992; 101(suppl 5): 236S-41S.
79. Myers J, Buchanan N, Walsh D, et al. Comparison of the ramp versus standard exercise protocols. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 1334-42.
80. Myers J, Walsh D, Herbert W, Ribsi P, Froelicher VF. A nomogram to predict exercise capacity from a specific activity questionnaire and clinical data. *Am J Cardiol* 1994; 73: 591-6.
81. Winter RJ, Koster RW, Schotveld JH, Sturk A, Straalen JP, Sanders GT. Prognostic value of troponin T, myoglobin, and CK-MB mass in patients presenting with chest pain without acute myocardial infarction. *Heart* 1996; 75: 235-9.
82. Newby LK, Mark DB. Editorial - The chest pain unit - Ready for prime time? *N Engl J Med* 1998; 339: 1930-2.
83. Wasserman K, Hansen JE, Sue DY, Casaburi R, Whipp BJ. *Principles of Exercise Testing and Interpretation*. 3rd Ed. Baltimore: Lippincot & Wilkins Publishers, 1999: 556p.
84. Peels CH, Visser CA, Kupper AJ, et al. Usefulness of two-dimensional echocardiography for immediate detection of myocardial ischemia in the emergency room. *Am J Cardiol* 1990; 65: 687-91.
85. Sabia P, Abbott RD, Afrookteh A, et al. Importance of two-dimensional echocardiography assessment of left ventricular systolic function in patients presenting to the emergency room with cardiac-related symptoms. *Circulation* 1991; 84: 1615-24.
86. Sabia P, Afrookteh A, Touchstone DA, et al. Value of wall motion abnormality in the emergency room diagnosis of acute myocardial infarction: a prospective study using two-dimensional echocardiography. *Circulation* 1991; 84: 1-85-92.
87. Feigenbaum H. Role of echocardiography in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1990; 66: 17H-22H.
88. Parisi AF. The case for echocardiography in acute myocardial infarction. *J Am Soc Echocardiogr* 1988; 1: 173-8.
89. Reeder GS, Seward JB, Tajik AJ. The role of two-dimensional echocardiography in coronary artery disease: a critical appraisal. *Mayo Clin Proc* 1982; 57: 247-58.
90. Gibson RS, Bishop HL, Stamm RB, et al. Value of early two dimensional echocardiography in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1982; 49: 1110-9.
91. Visser CA, Lie KI, Kan G, et al. Detection and quantification of acute, isolated myocardial infarction by two dimensional echocardiography. *Am J Cardiol* 1981; 47: 1020-5.
92. Heger JJ, Weyman AE, Wann LS, et al. Cross-sectional echocardiography analysis of the extent of left ventricular asynergy in acute myocardial infarction. *Circulation* 1980; 61: 1113-8.
93. Ryan T, Vasey CG, Presti CF, et al. Exercise echocardiography: detection of coronary artery disease in patients with normal left wall motion at rest. *J Am Coll Cardiol* 1988; 11: 993-9.
94. Sawada SG, Ryan T, Conley MJ, et al. Prognostic value of a normal exercise echocardiogram. *Am Heart J* 1990; 120: 49-55.
95. Cheitlin MD, Alpert JS, Armstrong WF, et al. ACC/AHA Guidelines for the clinical application of echocardiography: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (Committee on

- clinical application of echocardiography). *Circulation* 1997; 95: 1686-744.
96. Califf R, Mark DB. Clinical presentation and diagnostic techniques. In: Fuster V, Ross R, Topol EJ, Ed. *Atherosclerosis and coronary artery disease*. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1996: 1299-314.
 97. Kloner RA, Parisi AF. Acute myocardial infarction: diagnosis and prognostic application of two-dimensional echocardiography. *Circulation* 1987; 75: 521-4.
 98. Fleischmann KE, Goldman L, Robiolo PA, et al. Echocardiographic correlates of survival in patients with chest pain. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 1390-6.
 99. Mohler III ER, Ryan T, Segar D, et al. Clinical utility of troponin T levels and echocardiography in the emergency department. *Am Heart J* 1998; 135: 253-60.
 100. Lee TH, Cook EF, Weisberg MG, et al. Acute chest pain in the emergency room: Identification of low risk patients. *Arch Intern Med* 1985; 45: 65-9.
 101. Goldman L, Cook EF, Johnson PA, et al. Prediction of the need for intensive care in patients who come to emergency departments with acute chest pain. *N Engl J Med* 1996; 334: 1498-504.
 102. Rizik DG, Healy S, Margulis A, et al. A new clinical classification for hospital prognosis of unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1995; 75: 993-7.
 103. Lewis WR, Amsterdam EA. Evaluation of the patient with "rule out myocardial infarction". *Arch Intern Med* 1996; 156: 41-5.
 104. Katz DA, Griffith JL, Beshansky JR, Selker HP. The use of empiric clinical data in the evaluation of practice guidelines for unstable angina. *JAMA* 1996; 276: 1568-74.
 105. Visser CA, David GK, Kan G, et al. Two dimensional echocardiography during percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am Heart J* 1986; 111: 1035-41.
 106. Hauser AM, Ganadharan V, Ramos RG, et al. Sequence of mechanical, electrocardiographic and clinical effects of repeated coronary artery occlusion in human beings: echocardiographic observations during coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1985; 5: 193-7.
 107. Nixon JV, Brown CV, Smitheren TC. Identification of transient and persistent wall motion abnormalities in patients with unstable angina by two-dimensional echocardiography. *Circulation* 1982; 65: 1497-503.
 108. Oh JK, Meloy TD, Seward JB. Echocardiography in the emergency room: Is it feasible, beneficial, and cost-effective? *Echocardiography* 1995; 12: 163-70.
 109. Stein JH, Neuman A, Preston LM, et al. Improved risk stratification in unstable angina: identification of patients at low risk for in-hospital cardiac events by admission echocardiography. *Clin Cardiol* 1998; 21: 725-30.
 110. Lin SS, Lauer MS, Marwick TH. Risk stratification of patients with medically treated unstable angina using exercise echocardiography. *Am J Cardiol* 1998; 82: 720-4.
 111. Trippi JA, Kopp G, Lee KS, et al. The feasibility of dobutamine stress echocardiography in the emergency department with telemedicine interpretation. *J Am Soc Echocardiogr* 1996; 9: 113-8.
 112. Colon PJ, Guarisco JS, Murgio J, Cheirif J. Utility of stress echocardiography in the triage of patients with atypical chest pain from the emergency department. *Am J Cardiol* 1998; 82: 1282-4.
 113. Sitges M, Paré C, Azqueta M, Bosch X, et al. Feasibility and prognostic value of dobutamine-atropine stress echocardiography early in unstable angina. *Eur Heart J* 2000; 21: 1063-71.
 114. Adams J III. Impact of troponins on the evaluation and treatment of patients with acute coronary syndromes. *Curr Opin Cardiol* 1999; 14: 310-3.
 115. Varetto T, Cantalupi D, Altieri A, et al. Emergency room Technetium-99m sestamibi imaging to rule-out acute myocardial ischemic events in patients with non-diagnostic electrocardiograms. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 1804-8.
 116. Hilton TC, Thompson RC, Williams HJ, et al. Technetium-99m sestamibi myocardial perfusion imaging in the emergency room evaluation of chest pain. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 1016-22.
 117. Stratmann HG, Tamesis BR, Younis LT, et al. Prognostic value of predischARGE di-pyridamole technetium-99m sestamibi myocardial tomography in medically treated patients with unstable angina. *Am Heart J* 1995; 130: 734-40.
 118. Hilton TC, Fulmer H, Abuan T, et al. Ninety-day follow-up of patients in the emergency department with chest pain who undergo initial single-photon emission computed tomographic perfusion scintigraphy with Technetium-99m labeled sestamibi. *J Nucl Cardiol* 1996; 3: 308-11.
 119. Radensky PW, Hilton TC, Fulmer H, et al. Potential cost effectiveness of initial myocardial perfusion imaging for assessment of emergency department patients with chest pain. *Am J Cardiol* 1997; 79: 595-99.
 120. Jain D, Thompson B, Wackers FJ, et al. Relevance of increased lung Thallium-201 uptake on stress imaging in patients with unstable angina and non-Q wave myocardial infarction: Results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI-IIb) study. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 421-9.
 121. Geleijijse ML, Elhendy A, Domburg RT, et al. Cardiac imaging for risk stratification with dobutamine-atropine stress testing in patients with chest pain: Echocardiography, perfusion scintigraphy or both? *Circulation* 1997; 96: 137-47.
 122. Kontos MC, Jesse RL, Schmidt KL, et al. Value of acute rest sestamibi perfusion imaging for evaluation of patients admitted to the emergency department with chest pain. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 976-82.
 123. Iskander S, Iskandrian AE. Risk assessment using single-photon emission computed tomographic technetium-99m sestamibi imaging. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 57-62.
 124. Heller GV, Stowers AS, Hendel RC, et al. Clinical value of acute rest technetium-99m tetrofosmin tomographic myocardial perfusion imaging in patients with acute chest pain and non-diagnostic electrocardiograms. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 1011-17.
 125. Brown KA. Do stress echocardiography and myocardial perfusion imaging have the same ability to identify the low-risk patient with known or suspected coronary artery disease? *Am J Cardiol* 1998; 81: 1050-53.
 126. Polanczyk CA, Johnson PA, Hartley LH, et al. Clinical correlates and prognostic significance of early negative exercise tolerance test in patients with acute chest pain seen in the hospital emergency department. *Am J Cardiol* 1998; 81: 288-92.
 127. Kontos MC, Jesse RL, Anderson P, et al. Comparison of myocardial perfusion imaging and cardiac troponin I in patients admitted to the emergency department with chest pain. *Circulation* 1999; 99: 2073-78.
 128. Yeghiazarians Y, Braunstein JB, Askari A, et al. Unstable Angina Pectoris: Review article. *N Eng J Med* 2000; 2: 101-13.
 129. Lee TH, Goldman L. Evaluation of the patient with acute chest pain. *N Eng J Med* 2000; 16: 1187-95.
 130. Stowers AS, Einsenstein EL, Wackers FJ, et al. An economic analysis of an aggressive diagnostic strategy with single photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging and early exercise stress testing in emergency department patients who present with chest pain but non diagnostic electrocardiograms: Results from a randomized trial. *Ann Emerg Med* 2000; 35: 17-25.
 131. Pope JH, Aufderheide TP, Ruthazer R, et al. Missed diagnosis of acute cardiac ischemia in the emergency department. *N Eng J Med* 2000; 16: 1163-70.
 132. Savonito S, Ardissino D, Morando G, et al. Prognostic value of the admission electrocardiogram in acute coronary syndromes. *JAMA* 2000; 8: 707-13.
 133. Canto JG, Shlipak MG, Rogers W, et al. Prevalence, clinical characteristics, and mortality among patients with myocardial infarction presenting without chest pain. *JAMA* 2000; 24: 3223-29.