
PARTE II

Condutas nos Pacientes de Risco Intermediário e Alto

1) Internação e alta da Unidade Coronária de Terapia Intensiva

Todos os pacientes com SIMI de risco intermediário e alto devem ser internados em unidade coronária (UCO), sempre que possível. Idealmente, o paciente deve permanecer na UCO até que seja tomada a conduta definitiva para o seu caso. Caso seja encaminhado para uma intervenção coronária percutânea (ICP), deve voltar à UCO após o procedimento. Caso não ocorra nenhuma complicação, como p.ex. elevação de marcadores bioquímicos de lesão miocárdica, deve receber alta da UCO no dia seguinte. Quando a opção de tratamento for revascularização miocárdica cirúrgica direta, deve preferentemente permanecer na UCO até o momento do procedimento. Nos casos em que é indicado o tratamento clínico medicamentoso, deve receber alta da UCO até o dia seguinte à tomada de decisão, desde que estável sem necessidade de medicação intravenosa.

Recomendação A - Nível de evidência 3

2) Oxigenioterapia

Na angina instável (AI), pode haver o aparecimento de hipoxemia durante episódios prolongados de isquemia miocárdica, devido a alterações da relação ventilação-perfusão, secundárias ao aumento da pressão diastólica final do ventrículo esquerdo e formação de edema intersticial e/ou alveolar pulmonar. A hipoxemia agrava a isquemia miocárdica, aumentando a lesão miocárdica. A administração de oxigênio é capaz de limitar a extensão da lesão isquêmica aguda^{1,2}. A administração de oxigênio (3 L/min) a 100%, por meio de cateter intranasal, habitualmente se constitui em prática rotineira durante os episódios de dor isquêmica prolongada em repouso. Em casos de hipoxemia grave, torna-se necessário monitorar a saturação sanguínea de oxigênio pela oximetria de pulso ou determinar a gasometria arterial, administrando-se oxigênio de acordo com esses resultados. A oxigenioterapia deve ser cuidadosa para não eliminar o estímulo respiratório hipóxico na presença de doença pulmonar obstrutiva crônica. Congestão pulmonar, cianose, hipoxemia arterial comprovada, ou insuficiência respiratória associadas, devem receber suplementação de oxigênio e ser cuidadosamente acompanhadas com gasometrias seriadas. Habitualmente, a suplementação de oxigênio é mantida por até 4h após o desaparecimento da dor. Naquelas situações em que houver hipoxemia persistente comprovada, essa será mantida conforme a necessidade clínica. Quando desnecessária,

a administração de oxigênio por tempo prolongado pode causar vasoconstrição sistêmica e ser prejudicial.

Risco intermediário:

Recomendação A - Nível de evidência 3

Alto risco:

Recomendação A - Nível de evidência 3

3) Analgesia e sedação

A dor precordial e a ansiedade comumente associada, presentes nas SIMI, geralmente levam a hiperatividade do sistema nervoso simpático. Esse estado hiperadrenérgico, além de aumentar o consumo miocárdico de oxigênio, predispõe ao aparecimento de taquiarritmias ventriculares. Assim, recomenda-se a utilização de analgésicos potentes a pacientes com dor isquêmica, refratários à terapêutica anti-anginosa³. O sulfato de morfina é considerado o analgésico de eleição, sendo administrado por via endovenosa, na dose de 1mg a 5mg, quando a dor não for aliviada com o uso de nitratos sublingual, ou nos casos de recorrência da dor apesar da adequada terapêutica antiisquêmica. Se necessário, essas doses podem ser repetidas em intervalos de 5min-30min, monitorando-se a pressão arterial. A administração em pequenos incrementos tem por objetivo evitar efeitos adversos, como hipotensão e depressão respiratória. Em casos de hipersensibilidade à morfina, essa pode ser substituída pelo sulfato de meperidina em doses fracionadas de 20mg-50mg. O emprego rotineiro de ansiolíticos tem sido prática comum em nosso meio. Muitas vezes pode ser dispensável, devendo ser reservado para situações especiais. Estudo clínico randomizado⁴, duplo-cego, envolvendo 131 pacientes do sexo masculino com infarto agudo do miocárdio (IAM), observou que o grau de ansiedade, pressão arterial, frequência cardíaca e desconforto precordial não diferiram nos pacientes que foram tratados com diazepam ou com placebo. Os derivados diazepínicos têm sido os mais utilizados nessa indicação.

Risco intermediário:

Recomendação A - Nível de evidência 3

Sulfato de morfina

Recomendação B1 - Nível de evidência 3

Benzodiazepínicos

Alto risco:

Recomendação A - Nível de evidência 3

Sulfato de morfina

Grau de Recomendação B1 - Nível de evidência 3
*Benzodiazepínicos***4) Nitratos**

O emprego de nitratos fundamenta-se em seu mecanismo de ação e na experiência clínica. Não existem estudos clínicos controlados que tenham testado os nitratos na AI, embora seu uso seja universalmente aceito. Os estudos que avaliaram a AI foram pequenos e do tipo observacional⁵⁻⁷. Não existem informações claras dos benefícios proporcionados por essa classe de medicamentos no alívio dos sintomas e na redução de eventos adversos maiores (infarto e óbito). Os benefícios terapêuticos dos nitratos estão relacionados aos seus efeitos na circulação periférica e coronariana. O seu efeito venodilatador, diminuindo o retorno venoso ao coração e o volume diastólico final do ventrículo esquerdo, reduz o consumo de oxigênio pelo miocárdio. Adicionalmente, observam-se efeitos de vasodilatação de artérias coronárias, normais ou ateroscleróticas, aumento da circulação colateral coronariana e inibição da agregação plaquetária. Podem ser usados por via oral, sublingual, intravenosa e transdérmica. As vias sublingual e intravenosa são as mais utilizadas para o tratamento dos casos agudos pela facilidade de seu ajuste. Pequenos estudos que compararam as vias de administração não conseguiram estabelecer diferenças significativas entre elas^{8,9}. O tratamento é iniciado na sala de emergência administrando-se um nitrato por via sublingual (nitroglicerina, mononitrato de isossorbida ou dinitrato de isossorbida); caso não haja alívio rápido da dor, esses pacientes podem se beneficiar com a administração intravenosa (nitroglicerina e mononitrato de isossorbida são os disponíveis em nosso meio). Os nitratos estão contra-indicados na presença de hipotensão arterial importante (PAS <100mmHg) ou uso prévio de sildenafil nas últimas 24h. O uso sublingual de nitroglicerina (0,4mg/comp.), dinitrato de isossorbida (5mg/comp.) ou mononitrato de isossorbida (5mg/comp.), não deve ultrapassar três comprimidos, separadas as administrações por intervalos de 5min. A nitroglicerina IV é empregada na dose de 10µg/min com incrementos de 10µg a cada 5min até obter-se melhora sintomática ou redução da pressão arterial (queda da PAS não superior a 20mmHg ou PAS atingindo 110mmHg), ou então aumento da frequência cardíaca (> 10% da basal). É de se esperar o aparecimento de tolerância aos efeitos hemodinâmicos do medicamento após 24h de uso. O fenômeno de tolerância tem sido atribuído à depleção dos radicais sulfidrila existentes na parede arterial. Esses radicais são responsáveis pela conversão dos nitratos orgânicos em óxido nítrico. Quando se estiver utilizando a via oral, a tolerância poderá ser reduzida com o emprego de doses menores e espaçadas; já com a via intravenosa será necessário o incremento periódico das doses administradas. O tratamento intravenoso deverá ser mantido por 24h-48h da última dor anginosa e sua suspensão deverá ser feita de forma gradativa. Para evitar um efeito rebote, habitualmente é feita a passagem da via intravenosa para a via oral.

*Risco intermediário:***Recomendação A - Nível de evidência 3***Alto risco:***Recomendação A - Nível de evidência 3****5) Betabloqueadores**

Assim como com os nitratos, a experiência clínica controlada do emprego de betabloqueadores na AI é limitada, embora maior. A evidência de efeitos benéficos baseia-se em seu mecanismo de ação, em estudos clínicos controlados de pequeno porte, e na extrapolação de resultados de estudos em angina crônica e IAM. Os betabloqueadores inibem competitivamente os efeitos das catecolaminas circulantes. Na AI seus benefícios estão relacionados a sua ação nos receptores beta-1. Diminuem a frequência cardíaca, pressão arterial e contratilidade miocárdica, provocando uma redução do consumo de oxigênio pelo miocárdio. Apesar da inexistência de estudos randomizados em larga escala, avaliando a ação sobre desfechos clínicos maiores, como mortalidade, estes fármacos, juntamente com os nitratos, são considerados agentes de primeira escolha no tratamento das SIMI. Na AI foram poucos e de pequeno porte os estudos que compararam betabloqueadores com placebo¹⁰⁻¹². Embora estudos limitados não tenham conseguido detectar uma redução da mortalidade, o mesmo não ocorre no infarto do miocárdio agudo ou recente. Nessa situação os estudos clínicos controlados conseguiram demonstrar uma redução significativa na mortalidade. Metanálise de cinco pequenos estudos feita por Yusuf e cols.¹³ avaliando a utilização da terapêutica betabloqueadora em 4.700 pacientes com AI, mostrou uma redução de 13% no risco relativo de progressão para IAM. Na ausência de contra-indicações, a terapêutica betabloqueadora deve ser iniciada imediatamente. A administração preferencial deve ser intravenosa, seguida pela via oral, nos casos de dor persistente ou em pacientes de alto risco, ou, apenas oral, naqueles de risco intermediário ou baixo. São usados vários regimes terapêuticos na dependência do betabloqueador selecionado. Não existem evidências da superioridade de um betabloqueador sobre outro.

O quadro abaixo relaciona as doses de metoprolol e atenolol, os mais usados em nosso país com a indicação.

Metoprolol:	IV – 5mg (1min-2min) a cada 5min até completar a dose máxima de 15mg. VO - 50mg-100mg a cada 12h, iniciada 15min após a última administração IV.
Atenolol:	IV – 5mg (1min-2min) a cada 5min até completar a dose máxima de 10mg. VO - 25mg-50mg a cada 12h, iniciada 15min após a última administração IV.

Durante a administração intravenosa deverá ser monitorada a frequência cardíaca, pressão arterial, ECG e ausculta pulmonar. São consideradas contra-indicações a presen-

ça de distúrbio importante da condução atrioventricular, antecedentes de asma brônquica ou insuficiência ventricular esquerda aguda.

Risco intermediário:

Recomendação A - Nível de evidência 2

Alto risco:

Recomendação A - Nível de evidência 2

6) Antagonistas dos canais de cálcio

Os antagonistas dos canais de cálcio, embora considerados como grupo singular, na verdade constituem um grupo heterogêneo de fármacos que possuem em comum ação vasodilatadora. Esse grupo de fármacos com ação antiisquêmica diminui o fluxo de cálcio através da membrana celular, reduzindo a contratilidade miocárdica e vascular, a velocidade de condução A-V e a atividade do nó sinusal. Existem três subgrupos de antagonistas dos canais de cálcio, quimicamente distintos e com efeitos farmacológicos diferentes, quais sejam: os derivados diidropiridínicos (protótipo é a nifedipina e, como derivado de terceira geração, o anlodipino), as fenilalquilaminas (verapamil) e os benzotiazepínicos (diltiazem). Agem bloqueando os canais de cálcio tipo L. Esses agentes se diferenciam em relação à sua capacidade de produzir vasodilatação, redução da contratilidade miocárdica e retardo na condução atrioventricular. Os efeitos benéficos nas SIMI se devem a uma combinação das suas ações, diminuindo o consumo de oxigênio pelo coração, a pós-carga, a contratilidade e a frequência cardíaca ao lado de uma melhoria da oferta de oxigênio, pelo aumento do fluxo coronariano provocado pela dilatação das artérias coronárias. A vasodilatação coronariana originada é semelhante e independente do agente usado. A nifedipina e o anlodipino ocasionam mais vasodilatação arterial periférica; o verapamil pode induzir bloqueio atrioventricular; o diltiazem retarda a condução atrioventricular.

Para controlar os sintomas^{14,15} esses medicamentos são tão eficientes quanto os betabloqueadores, porém não reduzem a incidência de angina refratária, infarto ou óbito. Uma metanálise dos efeitos dos antagonistas dos canais de cálcio na AI sugere que esses fármacos não previnem o aparecimento de IAM nem reduzem a mortalidade¹⁶, ao contrário, parecem acentuá-los. Até o momento foram avaliados na AI apenas os representantes de primeira geração. Essas ações deletérias foram observadas com todas as classes de antagonistas do cálcio¹⁷⁻¹⁹ testados com essa indicação. Por outro lado, em casos de infarto do miocárdio sem supradesnível do segmento ST, existem evidências de que o diltiazem e o verapamil possam ter um efeito protetor^{20,21}. Devido a essas características não é recomendado o emprego rotineiro de antagonistas dos canais de cálcio e é contraindicado, em particular, o uso isolado da nifedipina. Os demais têm seu uso reservado para situações especiais. Podem ser usados para tentar controlar sintomas isquêmicos

refratários em pacientes que já estão recebendo nitratos e betabloqueadores em doses plenas e adequadas, ou em pacientes que não toleram o uso de nitratos ou betabloqueadores (principalmente nos casos de contra-indicação) ou ainda nos casos de angina variante. A dose padrão da nifedipina é de 10mg três vezes ao dia, verapamil 80mg-120mg três vezes ao dia, diltiazem 60mg três a quatro vezes ao dia. Na AI, o diltiazem tem sido o bloqueador de cálcio mais utilizado. A nifedipina não deve ser empregada, pois tem sido a mais relacionada à ocorrência de eventos adversos graves. Em pacientes com comprometimento importante da função ventricular esquerda ou com alterações da condução atrioventricular, os antagonistas dos canais de cálcio devem ser evitados, mesmo quando usados isoladamente. Em portadores de disfunção ventricular esquerda deve ser evitada sua associação a agente betabloqueador por sua ação comum e sinérgica na redução da contratilidade miocárdica.

Risco intermediário:

Recomendação A - Nível de evidência 2

Derivado não-dihidropiridínico em casos de contra-indicação aos betabloqueadores

Recomendação C - Nível de evidência 1

Derivados diidropiridínicos de início de ação rápida em pacientes sem uso adequado de betabloqueadores

Alto risco:

Recomendação A - Nível de evidência 2

*Derivados não-dihidropiridínico em casos de contra-indicação aos betabloqueadores
Angina de Prinzmetal*

Recomendação B1 - Nível de evidência 2

Derivados não-dihidropiridínico de ação prolongada na presença de isquemia refratária em pacientes em uso adequado de nitratos e betabloqueadores e sem contra-indicações (disfunção ventricular importante)

Recomendação B2 - Nível de evidência 2

*Derivados não-dihidropiridínicos de ação prolongada como substitutos de betabloqueadores
Derivados diidropiridínicos de início de ação rápida em pacientes em uso adequado de betabloqueadores*

Recomendação C - Nível de evidência 1

Derivados diidropiridínicos de início de ação rápida em pacientes sem uso adequado de betabloqueadores

7) Agentes antiplaquetários

a) Aspirina

A trombose coronariana tem papel de destaque no desencadeamento e na progressão dos quadros de SIMI, sendo essencial o emprego de antitrombóticos no tratamento de pacientes com essas síndromes. A aspirina é o antiplaquetário de excelência, devendo ser sempre prescrito, exceção a raros casos de contra-indicação (alergia ou intolerância, sangramento ativo, hemofilia, úlcera péptica ativa), ou

alta probabilidade de sangramento gastrointestinal ou gêni-to-urinário. A aspirina bloqueia a formação de tromboxane A₂ (substância vasoconstritora e protrombótica), interferindo no metabolismo do ácido aracônico e inibindo a formação da ciclo-oxigenase 1, enzima fundamental ao processo de agregação plaquetária. Analisando conjuntamente os dados de quatro estudos clínicos controlados que reuniram mais de 2.000 pacientes com AI tratados com aspirina, observou-se uma redução do desfecho combinado óbito e/ou infarto não-fatal de 11,8% (controle) para 6,9% (aspirina)²²⁻²⁵. Com o emprego de doses baixas são raros os efeitos colaterais gastro-intestinais. Dispneia e náuseas são os mais citados. A dose inicial recomendada de 200mg deve ser mastigada, sendo assim absorvida por intermédio da via sublingual, para que se obtenham rapidamente altos níveis sanguíneos de aspirina. Em nosso meio, a dose de manutenção diária mais utilizada é a de 200mg, em tomada única junto ao almoço, embora doses baixas quanto 75mg/dia sejam também consideradas eficazes²⁶. Entre todos os medicamentos relacionados para o tratamento da AI, a aspirina é a mais consistentemente documentada como benéfica, independente do delineamento do estudo, duração do seguimento e doses empregadas²²⁻²⁵.

Risco intermediário:

Grau de recomendação A - Nível de evidência 1

Alto risco:

Grau de recomendação A - Nível de evidência 1

B) Derivados tienopiridínicos

A ticlopidina e o clopidogrel são antagonistas da ativação plaquetária mediada pelo difosfato de adenosina (ADP), importante via para agregação plaquetária. Também reduzem o nível de fibrinogênio circulante e bloqueiam parcialmente os receptores de glicoproteína IIb/IIIa, impedindo sua ligação ao fibrinogênio e ao fator von Willebrand. São medicamentos com potente ação antiplaquetária. Atualmente, são empregados como substitutos preferenciais para a aspirina, em casos de intolerância ou alergia a esta, embora no futuro possam ter novas indicações. Tem seu início de ação retardado (12h-24h), sendo o clopidogrel o que age mais rapidamente. A ticlopidina foi testada na AI no início da década de 90, em um estudo que reuniu 652 pacientes²⁷. Observou-se uma redução no número de óbitos e/ou infarto não-fatal em seis meses, de 13,6% para 7,3% (p=0,01). Nesse estudo, que precedeu as recomendações terapêuticas atualmente adotadas, não foram empregadas no grupo controle aspirina e/ou heparina. O clopidogrel, embora eficaz e discretamente superior à aspirina, no tratamento da DAC crônica, como demonstrado pela redução de 8,7% no risco relativo de eventos maiores no estudo CAPRIE 28 (*Clopidogrel versus Aspirin in Patients at*

Risk of Ischemic Events), ainda carece de informações sobre sua ação na fase aguda. O estudo CURE²⁹ (*Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events*), que o empregou em associação com a aspirina nessa indicação, deverá ter seus resultados publicados nos próximos meses*. Além de uma ação mais rápida, o clopidogrel apresenta menos efeitos colaterais do que a ticlopidina. Além de alergia e intolerância gastrointestinal, são descritos neutropenia e plaquetopenia, reversíveis com a suspensão do tratamento. Foram relatados raros casos de púrpura trombocitopênica trombótica, mais freqüentemente associada à ticlopidina. A dose recomendada de ticlopidina é a de 250mg duas vezes ao dia, e de clopidogrel 300mg como ataque e 75mg/dia como manutenção. Enquanto não se conhecem os resultados mais recentes sobre sua utilização na fase aguda, sua indicação é restrita aos casos de intolerância à aspirina, quer por hipersensibilidade ou por contra-indicações gastrointestinais importantes.

Risco intermediário:

Clopidogrel

Recomendação A - Nível de evidência 1

Contra-indicação à aspirina

Ticlopidina

Recomendação A - Nível de evidência 2

Contra-indicação à aspirina

Alto risco:

Clopidogrel

Recomendação A - Nível de evidência 1

Contra-indicação à aspirina

Ticlopidina

Recomendação A - Nível de evidência 2

Contra-indicação à aspirina

C) Antagonistas dos receptores de glicoproteína IIb/IIIa

A ativação dos receptores existentes na superfície das plaquetas (ao redor de 80.000 para cada plaqueta) constitui-se no mecanismo final e obrigatório de ativação plaquetária, independente da via utilizada. A alteração morfológica sofrida pelo receptor aumenta a sua afinidade para ligar-se à molécula de fibrinogênio, elemento que funciona como ponte de ligação entre duas plaquetas, processo que denominamos agregação plaquetária. Os antagonistas desses receptores impedem a ligação do fibrinogênio aos receptores ativados, bloqueando o processo de agregação plaquetária e a formação do trombo plaquetário. Esses fármacos têm sido utilizados em situações clínicas com grande potencial de ativação plaquetária, como intervenções coronarianas percutâneas complexas ou não, SIMI sem supradesnível do segmento ST e IAM com supradesnível de ST, em associação aos fibrinolíticos ou à angioplastia primária. Estão liberados para uso clínico três agentes de uso intravenoso, abciximab, tirofiban e eptifibatide, estando apenas os dois primeiros disponíveis no mercado nacional. Embora pertencendo a uma mesma categoria têm propriedades farmacoci-

* **Nota dos coordenadores:** após as decisões destas Diretrizes, os resultados deste estudo foram divulgados, demonstrando uma diminuição de 20% (RR 0,80; 95% IC 0,72-0,89; p=0,00005) na incidência dos eventos (óbito cardiovascular, IM e acidente vascular cerebral), a favor do grupo clopidogrel + aspirina em relação ao grupo aspirina + placebo.

néticas e farmacodinâmicas muito diferentes. O abciximab é um anticorpo monoclonal que atua como bloqueador não-competitivo e irreversível dos receptores de GP IIb/IIIa. Quando administrado, tem uma meia-vida plasmática curta de 5min-10min, pois a molécula rapidamente se liga aos receptores plaquetários. Sua meia-vida biológica é de 6h-12h após a injeção de um *bolus* isolado. Com doses terapêuticas, consegue-se o bloqueio de 80%-90% dos receptores de superfície. Uma semana após sua utilização, 50% desses receptores ainda permanecem bloqueados. A dose recomendada é de 0,25mg/kg em *bolus*, seguida de uma administração de 0,125µg/kg durante 12h. O tirofiban é um derivado sintético, não-peptídeo, de molécula pequena, que possui em sua estrutura molecular uma seqüência RGD (arginina-glicina-aspartato), sitio de reconhecimento das integrinas, presente nas proteínas adesivas do tipo fibrinogênio, fator von Willebrand e vetronectina, entre outras. A capacidade da GP IIb/IIIa de enlaçar as proteínas adesivas é decorrente da presença dessa seqüência comum. Age competitivamente no receptor celular IIb/IIIa, impedindo sua ligação ao fibrinogênio. A dose recomendada é a de 0,4µg/kg/min por 30min, seguida da dose de manutenção de 0,1µg/kg/min por 48h-96h. No caso de se iniciar a utilização do medicamento na sala de hemodinâmica, deve-se iniciar com a dose de 10µg/kg administrada em *bolus* em 3min, seguida de 0,15µg/kg/min durante 48h-96h. O eptifibatide é um heptapeptídeo cíclico sintético, derivado do veneno de víboras. Pertence à família das desintegrinas e possui em sua molécula a seqüência KGD (lisina-glicina-aspartato), que mimetiza a estrutura do fibrinogênio, atuando como antagonista competitivo e reversível do receptor GP IIb/IIIa. O eptifibatide apresenta rápida dissociação e *clearance* aumentado, diminuindo os riscos de sangramento. Devido ao pequeno tamanho de sua molécula não causa imunogenicidade, permitindo novas administrações caso necessárias. A dose empregada no estudo mais recente, o ESPRIT³⁰ (*Enhanced Suppression of the Platelet IIb/IIIa Receptor with Integrilin Therapy*), em 2.064 pacientes submetidos a implante de *stents* eletivo ou de emergência, é a de dois *bolus* de 180µg/kg, separados por um intervalo de 10min, e a administração de 2µg/kg/min a partir do término do primeiro *bolus* durante 18h-24h. A ação benéfica desses fármacos foi bem demonstrada em inúmeros estudos de prevenção de complicações em intervenções coronarianas percutâneas complexas, muitos incluindo substancial número de pacientes com AI. Em estudos específicos de AI, dois estudos com tirofiban, PRISM³¹ (*Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management*) e PRISM PLUS³² (*Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management in Patients Limited by Unstable Signs and Symptoms*) e um com eptifibatide, PURSUIT³³ (*Platelet Glycoprotein IIb/IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy*) documentaram sua eficácia nessa indicação. Ambos os agentes reduziram a taxa de desfechos compostos que incluíam isquemia refratária, novo infarto e óbito. O tirofiban foi empregado como pré-tratamento no estudo TACTICS-TIMI 18³⁴ (*Treat Angina with Aggrastat and determine*

Cost of Therapy with an Invasive or Conservative Strategy. Thrombolysis In Myocardial Infarction) que analisou o valor da intervenção precoce em 2.200 pacientes com AI. Esse estudo mostrou uma melhor evolução do grupo submetido à estratégia intervencionista precoce, sendo mais freqüente a intervenção coronariana percutânea (41%). Com a estratégia invasiva, considerando seis meses de observação, houve 22% de redução no desfecho primário (morte + infarto + reintervenção + nova internação) em relação à conservadora, respectivamente, 15,9% vs 19,4% (OR= 0,78, p=0,025). Quanto ao desfecho morte + infarto agudo, houve 26% de redução com a estratégia invasiva vs a conservadora (p=0,049). Foram mais beneficiados os pacientes que apresentavam segmento ST infradesnívelado ou elevação dos níveis de troponina T. Os autores consideraram que o tirofiban contribuiu para a melhor evolução do grupo que recebeu intervenção precoce. O abciximab foi avaliado em muitos estudos que incluíam também casos de AI. Com essa indicação específica foi avaliado no estudo GUSTO IV³⁵ ACS (*The Global Use of Strategies To Open occluded coronary arteries, number IV. Acute Coronary Syndromes*), que incluiu 7.800 pacientes, randomizando-os para dois regimes de administração de abciximab, 24h e 48h, ou placebo. Esse estudo foi idealizado para avaliar o abciximab na ausência de procedimentos de intervenção percutânea. Não conseguiu demonstrar redução no número de óbito e/ou infarto não-fatal em 30 dias, mesmo naqueles que apresentavam troponina elevada. Especula-se que a administração prolongada possa ter ocasionado um efeito pró-inflamatório indesejável. Esses resultados contrariaram a expectativa da maioria dos investigadores atuantes na área de isquemia miocárdica. Baseado fundamentalmente no estudo CAPTURE³⁶ (*c7E3Fab Anti Platelet Therapy in Unstable Refractory Angina*), onde foi administrado abciximab por 18h a 24h antes da intervenção percutânea, em pacientes com AI refratária ao tratamento padrão, o uso do abciximab só estaria indicado, quando houvesse indicação de uma intervenção percutânea dentro de, no máximo, 24h. Esses tratamentos aumentam o risco de sangramento, muitas vezes relacionado aos locais de punção. Nenhum estudo mostrou aumento de sangramento intracerebral. A trombocitopenia é uma complicação rara. Deve ser ressaltado, que o emprego desse grupo de fármacos não exclui o uso concomitante e necessário de aspirina e heparina.

Risco intermediário:

Não estão indicados

Alto risco:

Tirofiban e Eptifibatide

Recomendação A - Nível de evidência I

Abciximab (apenas como pré-tratamento para intervenção coronariana percutânea, durante as 12h prévias e nos casos em que esteja planejada).

Recomendação A - Nível de evidência I

8) Inibidores da enzima de conversão da angiotensina

São potentes fármacos utilizados no tratamento da hipertensão arterial, insuficiência cardíaca e alguns grupos de pacientes com DAC. São utilizados com êxito na insuficiência cardíaca, hipertensão arterial, diabetes mellitus, disfunção ventricular esquerda pós-IAM e mesmo no infarto agudo recente sem manifestações de insuficiência cardíaca. O estudo HOPE³⁷ (*The Heart Outcomes Prevention Evaluation study*) demonstrou que pacientes com doença arterial aterosclerótica importante, atingindo mais freqüentemente o território coronariano e independentemente da fase em que se encontravam, beneficiavam-se com o uso de ramipril 10mg/dia a longo prazo. Em cinco anos observou-se redução do risco relativo de óbito de 26% ($p < 0,001$), infarto 20% ($p < 0,001$) e acidente vascular cerebral 32% ($p < 0,001$). Embora não empregados rotineiramente na AI, têm sua indicação reconhecida no controle da hipertensão arterial sistêmica e da disfunção ventricular esquerda. Os mais prescritos e suas doses-alvo/dia são: o captopril, 100mg-150mg, enalapril, 20mg, ramipril, 10mg, e lisinopril, 20mg.

Risco intermediário:

Recomendação B1 - Nível de evidência 1

Alto risco:

Presença de disfunção ventricular esquerda

Grau de recomendação A - Nível de evidência 1

9) Antitrombóticos

Embora haja alguma discordância³⁸, predomina hoje o conceito de que a erosão (fissura), ou a rotura da placa aterosclerótica seja mecanismo essencial que dispara os eventos fisiopatológicos que se exteriorizam clinicamente como, respectivamente, AI e IAM com ou sem supradesnível do segmento ST^{39,40}. Com a fissura, mais ou menos extensa da placa aterosclerótica, os elementos figurados do sangue bem como os fatores de coagulação são expostos ao contato com o material subendotelial, levando à ativação, adesão e agregação plaquetária, e à geração acelerada de trombina, como mecanismos essenciais de trombose subsequente localizada no local da fissura. Esses dois mecanismos (plaquetário e trombínico) atuam de forma sinérgica, potenciando-se mutuamente para a manutenção e ampliação do processo de trombose. Entre outros efeitos, a trombina é um potente ativador plaquetário, assim como o fator Xa da cascata coagulante; além disso, ativação da cascata trombínica, pelos fatores Va e Xa, ocorre ao nível da membrana plaquetária. Além desses distúrbios fisiopatológicos que ocorrem nos locais de lesão vascular detonadora do evento clínico, há evidências convincentes de que, em pacientes com SIMI, seja vigente um estado protrombótico transitório de características sistêmicas^{41,42}. Finalmente, deve ser considerado que o incremento da atividade trombínica

em pacientes com SIMI tem conotação prognóstica negativa^{43,44}. Por todos esses aspectos, é lógico que se tenha estabelecido a noção de, em concomitância à terapêutica antiplaquetária, utilizar-se o fármaco antitrombótico padrão, a heparina, não-fracionada (HNF), para o tratamento rotineiro de pacientes com as diversas modalidades de SIMI. Embora por um mecanismo indireto, o principal efeito anticoagulante da heparina é dependente de sua ligação específica à antitrombina, ocorrida mediante atuação de uma seqüência pentassacáridea presente em cerca de um terço das moléculas de heparina. O complexo heparina-antitrombina altera-se do ponto de vista estereotático, permitindo o acoplamento simultâneo tanto à trombina como ao fator Xa, assim neutralizados. Essa alteração conformacional da molécula do complexo heparina-antitrombina somente é possível quando a heparina contiver um mínimo de 18 unidades polissacárideas, correspondendo em torno de 6.000 dáltons. Metanálise de seis estudos randomizados realizados até 1996, referenda a conduta virtualmente generalizada durante a década passada, de se tratar pacientes SIMI sem supradesnível de ST pela combinação de AAS e HNF⁴⁵. No conjunto de 1.353 pacientes, observou-se risco relativo (RR) de óbito e IAM não-fatal de 0,67 – HNF + AAS vs AAS - mas com intervalo de confiança (IC) ultrapassando a unidade (0,44-1,02), portanto, com $p = 0,06$. Assim, a conclusão da metanálise baseou-se na forte tendência observada quanto ao benefício, inclusive pelo comportamento bastante homogêneo dos estudos individualizados. Nesses estudos, o regime de heparinização mais utilizado foi o convencional, com injeção inicial de 5000 UI, seguida de infusão de 1000 UI/h, e ajuste do TTPa para dobrar o valor controle. Embora seja teoricamente recomendável ajustar as doses pelo peso do paciente, de forma a permitir anticoagulação mais eficaz em termos do valor de TTPa desejado⁴⁶, não há demonstração de vantagens clínicas com esse regime terapêutico. Já injeções intermitentes de HNF mostraram-se efetivas apenas em um relato, mas não no estudo RISC, nem em outro menor, progresso⁴⁷. Rotina bastante generalizada é a de ajustar-se o regime de heparinização para valores de TTPa entre 1.5-2.0 vezes o controle laboratorial (50s a 70s), de acordo com a estratégia do estudo TIMI-3⁴⁸. Durante investigações para compreender-se a estrutura da heparina convencional (HNF), verificou-se que suas cadeias polissacárides podem ser despolimerizadas por meio de vários processos físicos e químicos, de forma a se obter compostos também heterogêneos, porém de peso molecular mais baixo, que recebem o nome genérico de heparinas fracionadas (HF)^{49,50}. Por definição, uma HF deve ter peso molecular médio inferior a 8.000 dáltons, e com pelo menos 60% de suas moléculas também atendendo a esse critério⁵¹. Tipicamente, são obtidos compostos com peso molecular entre 2.000 e 10.000 dáltons, a partir da HNF, que possuem de 5.000 a 30.000 dáltons. Como já citado, a atividade antitrombótica essencial da HNF consiste em potenciar a antitrombina, que pertence ao sistema naturalmente desenvolvido para se contrapor às tendências coagulantes. Estimulada por sua ligação à HNF, a antitrombina inativa os fatores IIa e Xa. As HF também possuem a mesma seqüência polissacáride que permite a ligação à antitrombina-III. Contudo, com peso molecular

médio de 4.000 a 6.000 dáltons, menos de 25%-50% de suas moléculas terão unidades com 18 monossacarídeos (peso molecular >6.000 dáltons). Em consequência, a antitrombina ligada à HF não terá quase capacidade de se ligar, simultaneamente, à trombina (fator-II), apenas conservando intacta sua propriedade de ligar-se ao fator Xa, inativando-o. Esta última característica, comum às HF, embora em grau variável, confere-lhes a singular capacidade de exercer efeito antitrombótico, sem alterar substancialmente (a não ser em altas doses) os testes de coagulação, usualmente empregados, para monitorar o efeito terapêutico da HNF. Ademais, não alterando significativamente o tempo de coagulação, a HF apresenta menor potencial de efeitos colaterais hemorrágicos, quando comparada ao risco de induzir sangramentos da HNF. Outra diferença marcante deriva do fato de as HF não se ligarem às proteínas plasmáticas, às superfícies celulares (plaquetas, macrófagos e osteoblastos) e ao endotélio de forma tão intensa (20 vezes menos) como a HNF. Com isso, evita-se a inativação não-específica, variável individualmente e de acordo com estados patológicos, por proteínas plasmáticas (inclusive o fator-4 plaquetário), que constitui o principal mecanismo de *clearance* da HNF, conseguindo-se, para a HF, quando administrada por via subcutânea, muito maior biodisponibilidade (80%-90% HF vs 30% HNF). Além disso, a meia-vida da HF prolonga-se acetuadamente com relação à da HNF. Um corolário clínico geral dessas características é que, com a HF, torna-se possível administrá-la subcutaneamente, em doses esparsas uma ou duas vezes ao dia, inclusive ambulatorialmente, e obter-se dose-resposta estável e previsível, com ação terapêutica mais constante, dispensando-se assim a monitoração de efeitos anticoagulantes por testes laboratoriais. Três HFs são disponíveis no Brasil para uso clínico, todas testadas em estudos internacionais, multicêntricos, prospectivamente desenhados para comparar sua eficácia clínica com a da HNF no tratamento de pacientes com SIMI: a nadroparina, a dalteparina, e a enoxaparina. O estudo FRAX.I.S permitiu concluir-se que a nadroparina, usada por apenas 6±2 dias, possibilita resultados comparáveis, em termos de eficácia e segurança clínica, aos obtidos com HNF utilizada durante o mesmo período, em pacientes com SIMI sem supradesnível de ST, para evitar um conjunto de complicações isquêmicas (englobadas as mais relevantes: óbito e IAM não fatal). Por outro lado, não há benefício em se prolongar o tratamento com essa HF e, previsivelmente, incrementar-se o risco de complicações hemorrágicas sérias. Caracteristicamente, nesse estudo de grande porte, não foram confirmadas as expectativas mais otimistas de superioridade da nadroparina sobre a HNF, derivadas de estudo preliminar anterior. Três grandes estudos internacionais, multicêntricos, foram já divulgados sobre o uso de dalteparina neste contexto. No estudo FRISC (*FRagmin during InStability in Coronary artery disease*)⁵², pacientes em número de 1.506, recrutados durante as primeiras 72h de quadro clínico de AI ou IAM não-Q, foram randomizados para receber ácido acetilsalicílico ou dalteparina (120 UI/kg, sc, 2x/dia) + AAS durante a 1ª fase, até seis dias. Na 2ª fase, até o dia 45 do evento, receberam dalteparina (7.500 UI s.c./dia) ou placebo injetado subcutaneamente. O desfecho composto

primário no 6º dia (morte + IAM não fatal + revascularização urgente) foi reduzido no grupo recebendo dalteparina + AAS, em comparação àquele recebendo apenas AAS: 5.4% vs 10,3%, p=0,005. O benefício ainda era aparente no 40º dia após o evento (p=0,005), mas não após seis meses (p=0,18).

No estudo FRIC (*FRagmin In unstable Coronary artery disease*), verificada a superioridade da dalteparina combinada ao ácido acetilsalicílico, sobre o uso deste último isoladamente, restava comparar sua eficácia diretamente contra a HNF na AI e no IAM não-Q. Para isso, nesse estudo FRIC³⁵, 1.482 pacientes foram novamente admitidos até 72h do início de um desses contextos clínicos, e randomizados para tratamento com dalteparina ou HNF durante seis dias, e, na fase crônica, para dalteparina ou placebo, até o 45º dia. As doses de dalteparina foram idênticas às do estudo FRISC, enquanto a HNF foi administrada apenas na fase aguda, em doses de 5.000 UI iniciais EV, seguidas de 1.000 UI/h EV até 48h, e depois até o 6º dia, 12.500 UI SC 2x/dia. As taxas de ocorrência do desfecho primário composto por morte, IAM não fatal e angina recorrente ao final dos seis dias foram estatisticamente similares (p=0,33) nos dois grupos: 7,6% para HNF e 9,3% para dalteparina. Também foram superponíveis as taxas de ocorrência de intervenções de revascularização miocárdica, e de sangramentos graves. Finalmente, em ambos os grupos (placebo e dalteparina), ao final da fase crônica a taxa de eventos compostos primários foi a mesma (12,3%). Portanto, à semelhança do constatado com a HNF, a dalteparina adicionada ao ácido acetilsalicílico mostra-se nitidamente superior ao tratamento com ácido acetilsalicílico isoladamente (estudo FRISC). Como no caso da nadroparina, com a dalteparina não se conseguiu demonstração de superioridade sobre a HNF, na fase inicial do tratamento (estudo FRIC). Novamente, não houve benefício demonstrável com o tratamento prolongado após a fase aguda (ambos os estudos). No estudo FRISC-II, além da comparação das estratégias terapêuticas invasiva vs não-invasiva, foi analisado o tratamento prolongado com dalteparina administrada subcutaneamente, em duas doses diárias, ajustadas por peso e sexo do paciente, contra placebo^{54,55}. Inicialmente, 2.267 pacientes em três países escandinavos, com AI ou IAM não-Q, durante período de pelo menos cinco dias, receberam, de maneira aberta, dalteparina, em duas doses diárias. Em seguida, foram alocados randomicamente para receber placebo ou dalteparina por período prolongado (três meses) e, simultâneo, também aleatoriamente para o tratamento invasivo precoce (após período de alguns dias de estabilização) ou conservador. Verificou-se redução relativa de risco da ordem de 47%, quanto ao desfecho primário composto de óbito ou IAM não fatal no grupo tratado não-invasivamente, e apenas até o 1º mês de tratamento prolongado com dalteparina (RR=0,53 IC 0,35-0,80, p=0,002). Esse benefício restringiu-se ao grupo de pacientes de mais alto risco, caracterizado por elevação dos níveis de troponina-T, em análise *post-hoc*⁵⁴. Entretanto, mesmo esse efeito benéfico restrito, não se manteve no seguimento mais prolongado, nessa coorte tratada não-invasivamente: ao final dos três meses, 8,0% e 6,7% dos pacientes, respectivamente, nos grupos placebo e daltepa-

rina, apresentaram um evento primário (óbito ou IAM não fatal), correspondendo a $RR=0,81$, $IC\ 0,6-1,1$, $p=0,17$). Combinando-se aos eventos mais sérios a necessidade de revascularização, redução significativa do risco (13%) foi observada apenas enquanto perdurou o tratamento (três meses), mas não se manteve aos seis meses de seguimento.

Os resultados do estudo FRISC-II, embora não demonstrem qualquer vantagem do uso prolongado de dalteparina, abrem perspectivas promissoras de que: a) essa heparina fracionada possa ter benefício inicial em subgrupos de pacientes com mais elevado risco de eventos graves; b) seu uso, combinado a intervenções de revascularização miocárdica, possa conferir benefício significativo pelo menos nas primeiras fases de evolução. Essas hipóteses atraentes requerem estudos especificamente desenhados, para testá-las de forma conclusiva. Dois estudos de grande porte compararam a enoxaparina com a HNF, em termos de eficácia clínica e segurança, no tratamento de pacientes com AI e IAM não-Q. No estudo ESSENCE (*Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin In Non-Q wave Coronary Events*), multicêntrico, com desenho randômico, duplo-cego, controlado por placebo, 3.171 pacientes na fase aguda da AI e do IAM não-Q foram recrutados em 176 hospitais⁵⁶. Todos os pacientes foram tratados com ácido acetilsalicílico e aleatoriamente alocados para receber, durante 48h a 8 dias, enoxaparina (1 mg/kg, em duas doses subcutâneas diárias) ou HNF em infusão endovenosa contínua (5.000 UI injeção inicial e, em seguida, titulação para TTPa entre 55s-85s). Vale realçar, que entre 12h e 48h após início do tratamento 84% dos pacientes recebendo HNF já mantinham TTPa dentro do ou mesmo ultrapassando o limite anticoagulante desejado. O desfecho composto primário consistiu de óbito, IAM não-fatal e angina recorrente, com alteração de ECG dinâmica ou requerendo revascularização miocárdica. A incidência do desfecho após 14 dias foi de 19,8% e 16,5%, respectivamente, para a HNF e a enoxaparina, correspondendo a significativa ($p=0,019$) redução de risco (16,2%). O ORR e correspondente IC 95% foi 0,80 (0,67-0,96). Esse benefício ainda era manifesto após 30 dias: 23,3% vs 19,8% de eventos nos dois grupos respectivos, conferindo à enoxaparina, portanto, redução de risco da ordem de 15% sobre a HNF: $RR=0,81$, $IC\ 0,68-0,96$, $p=0,02$. É importante ressaltar, que, pela persistência do benefício aos 30 dias, não pareceu ocorrer o fenômeno rebote, descrito quando da suspensão do tratamento com HNF⁵⁷. A incidência de sangramento grave foi equivalente nos dois grupos: 6,5% vs 7,0%, mas a de sangramento leve predominou no grupo tratado com enoxaparina (13,8%), em comparação com o da HNF (8,8%), principalmente devido a equimoses no local de aplicação subcutânea. Além disso, análise prospectivamente contemplada de subgrupo com maior risco de eventos isquêmicos (depressão de ST, revascularização prévia, doença multivascular, uso anterior de ácido acetilsalicílico) evidenciou mais nítido benefício, estatisticamente significativo, da enoxaparina em relação à HNF. Não obstante esses aspectos positivos, cabe assinalar que a discriminação estatística dos resultados de eficácia entre enoxaparina e HNF foi determinada pelas taxas menos elevadas de

angina recorrente, mas não por redução significativa do risco de óbito ou IAM. Assim, após 30 dias, as reduções de 19,8% quanto a óbito e de 25,5% quanto a IAM não fatal, não foram estatisticamente significantes⁵⁶. Já se relatou o acompanhamento até um ano dos pacientes incluídos no estudo ESSENCE⁵⁸. As taxas de aproveitamento relativas ao número inicial de pacientes estudados foram de 91,4% e de 92,5%, respectivamente, nos grupos tratados com enoxaparina e HNF. O risco do desfecho composto de óbito, IAM não-fatal ou isquemia recorrente manteve-se menor no grupo tratado na fase do estudo com enoxaparina ($n=1617$) vs o do grupo que recebeu HNF ($n=1.584$): 32% vs 35,7% ($p=0,022$), com $RR=0,87$. Durante esse período de um ano, as taxas de procedimentos diagnósticos invasivos e de revascularização miocárdica (percutânea ou cirúrgica) foram significativamente menores no grupo tratado com enoxaparina (55,8% e 35,9%), em comparação com as verificadas no grupo tratado com HNF (59,4% e 41,2%) - $p=0,036$ para o cateterismo diagnóstico e $p=0,002$ para os procedimentos de revascularização. No estudo TIMI 11B, 3.910 pacientes com AI ou IAM não-Q foram randomizados para se testar a eficácia e a segurança do tratamento com enoxaparina, comparativamente à HNF⁵⁹. Diferentemente do estudo ESSENCE, todos os pacientes no grupo alocado para enoxaparina receberam injeção endovenosa inicial de 30mg desta HF. Como no estudo ESSENCE, por até 8 dias os pacientes receberam, em formato duplo-cego, enoxaparina ou HNF. Entretanto, novamente em distinção ao estudo ESSENCE, no trabalho TIMI 11B, após esse período, ocorreu nova randomização. Um grupo continuando a receber enoxaparina e o outro passando a receber placebo, por até 43 dias. O desfecho primário composto (morte, IAM não fatal e angina recorrente) foi estipulado prospectivamente aos 14 e 43 dias. Com 14 dias, observou-se redução de 15% na taxa de eventos compostos primários com uso de enoxaparina (14,2%), em comparação ao emprego de HNF (16,7% - $p=0,03$). Ao cabo de 43 dias, verificou-se tendência não estatisticamente significativa à manutenção desse benefício ($p=0,06$), sendo as taxas de eventos de 17,3% e 19,7%, respectivamente, para enoxaparina e HNF. Seria possível admitir-se que esse benefício conferido pela enoxaparina fosse apenas devido ao fato de não se obter nível adequado de heparinização com a HNF. No entanto, a superioridade, considerando-se o desfecho composto, persistiu em análise *post hoc* para todos os subgrupos desse estudo, sendo estatisticamente significativa quando se observava a diferença no subgrupo hiper-heparinizado⁶⁰. Com os dois estudos tomados isoladamente, registrava-se nítida tendência, mas sem alcançar-se nível de significância estatística para redução da taxa de eventos mais graves, isto é, morte e infarto não fatal, usando-se enoxaparina em comparação com o emprego de HNF. Não havia suficiente número de pacientes e de eventos mais graves - óbito e IAM não-fatal - e correspondente poder estatístico para se detectar eventuais diferenças entre os dois regimes terapêuticos confrontados, quanto a esse aspecto clinicamente crucial. Em publicação sobre os estudos ESSENCE e TIMI-11B, registrou-se que a metanálise dos resultados das duas investigações fora prospectivamente planejada⁶¹. Para esta análise conjunta, 92% dos pacientes arrolados para o estudo ESSENCE foram considerados com base em

resultados disponíveis aos 43 dias de seguimento. Assim, por combinação de resultados, relativa a 7.081 pacientes, observou-se consistente benefício associado à enoxaparina, com RRR da ordem de 13%-18% desde a 1ª semana, até o 43º dia de seguimento, em comparação com a HNF. Previsivelmente, os resultados combinados evidenciaram que o uso de enoxaparina associava-se a risco significativamente mais elevado de complicações hemorrágicas menores, mas não de eventos graves dessa natureza. Em síntese, contrastando com os resultados dos estudos que exploraram os efeitos clínicos da dalteparina e da nadroparina, essas investigações com enoxaparina evidenciam que esta heparina fracionada possa acarretar benefícios mais expressivos do que os conferidos pelo tratamento padrão com HNF. Essa vantagem é certamente real para a combinação de complicações isquêmicas - morte, IAM e angina recorrente grave - e muito provavelmente aplica-se também em termos dos eventos mais graves, óbito e IAM não-fatal, de acordo com os resultados analisados para eficácia e segurança clínica. Parece inquestionável, à luz das evidências expostas, que as heparinas fracionadas empregadas por tempo curto (até cerca de sete dias), associam-se a efeitos benéficos no mínimo equivalentes aos proporcionados pelo uso de HNF, também nesse prazo, sempre tratando-se todos os pacientes com ácido acetilsalicílico. A eficácia, para redução de complicações miocárdicas isquêmicas, assim conseguida com esses dois regimes antitrombóticos adicionados ao antiplaquetário ácido acetilsalicílico, é verificada com segurança clínica também comparável em termos de complicações hemorrágicas. Essa conclusão é análoga àquela alcançada no contexto do tratamento e prevenção de complicações tromboembólicas periféricas, comparando-se a HNF e várias heparinas de baixo peso molecular^{62,63}. De fato, para evitar a recorrência de tromboembolismo, as heparinas comportam-se homogeneamente, a despeito de, em forma muito intrigante, constatar-se menor mortalidade geral em associação às fracionadas⁶³. Essas conclusões coadunam-se também com o conceito de um verdadeiro efeito de classe, comum tanto à HNF como às diversas heparinas fracionadas estudadas. Esse conceito foi tacitamente incorporado à revisão sistemática e à metanálise recentemente publicadas sobre o assunto^{64,65}. Esse conceito é discutível, em termos genéricos⁶⁶, e bastante indefinido quando aplicado ao contexto das heparinas, uma vez que, como referido acima, há nítidas diferenças estruturais, farmacocinéticas, e fármaco-dinâmicas entre elas, refletindo-se em potenciais discriminações de emprego e efeitos clínicos. Além de as diferenças biológicas entre as várias heparinas constituírem potenciais contribuintes, a própria concepção e formato geral dos estudos realizados devem ser fator responsável pela discriminação dos resultados clínicos obtidos até o momento. Isso é patente quando se observam o diferenciado risco do grupo controle em cada estudo, os variados regimes de HNF (e os correspondentes níveis de alteração dos parâmetros de anticoagulação), e demais características clínicas diversificadas de cada um das grandes pesquisas realizadas. Assim, por exemplo, é possível que, além de outras distintas propriedades, a enoxaparina atue benéficamente sobre o risco em pacientes com SIMI, antagonizando especificamente a elevação do fator de von

Willebrand^{67,68}. Em síntese, para tratar pacientes internados com AI/IAM-SSST, de risco intermediário ou alto:

HNF - Recomendação A - Nível de evidência 1

HF - Recomendação A - Nível de evidência 1

Importante recordar que no paciente de alto risco, submetido a tratamento com bloqueadores IIb/IIIa, deve-se dar preferência à utilização da HNF.

Dois outros compostos, a hirudina e a bivalidurina, ainda não disponíveis no Brasil, têm propriedades antitrombóticas diretas, potencialmente úteis em pacientes com síndromes de trombocitopenia induzida pela heparina. Combinando-se os resultados de três estudos, OASIS-2⁶⁹ com os obtidos no TIMI-9B e GUSTO-II-b, demonstra-se redução de 22% no RR de óbito/IAM após 72h ($p=0,0004$), de 16% após uma semana ($p=0,002$), e de 10% após 35 dias ($p=0,016$). O conjunto dessas evidências é compatível com a noção de que a hirudina, um antitrombótico direto, poderia representar alternativa mais eficaz do que a HNF para se tratar pacientes com SIMI, mantendo-se razoável perfil de segurança. Entretanto, não há vantagens operacionais de uso, requerendo-se monitoração do efeito anticoagulante e administração endovenosa. É possível também que suas vantagens de combinação direta, comparativamente à HNF, sejam parcialmente contrabalançadas por limitações pelo menos teoricamente plausíveis: "exaustão" da disponibilidade, pois a ligação à trombina é irreversível, e insuficiência de doses para antagonizar a ativação plaquetária induzida pela trombina, nas concentrações propiciadas pelo uso clínico (por sua vez balizado pelo risco de complicações hemorrágicas). Assim poder-se-ia explicar, provavelmente, a atenuação do benefício inicialmente observado nos estudos citados. Revisão sistemática dos resultados de estudos divulgados usando hirulog em pacientes com todos os tipos de SIMI (inclusive os pacientes que pertenceriam ao estudo TIMI-8) foi recentemente publicada, englobando-se um total de 5.674 pacientes em seis estudos⁷⁰. Desses, 4.603 casos relacionavam-se a procedimentos eletivos de revascularização percutânea, e 1.071 outros apresentavam vários tipos de SIMI. Métodos metanalíticos foram empregados para comparar resultados de quatro estudos randomizados comparativos de hirulog com HNF, em 4.973 pacientes, verificando-se que o primeiro associou-se a significativa ($p=0,02$) redução da razão de chances de óbito ou IAM ($OR=0,73$, $IC=0,57-0,95$) aos 30-50 dias de seguimento. Também ocorreu, com hirulog, diminuição significativa da razão de chances de hemorragia grave, em comparação com a HNF ($OR=0,41$ $IC\ 95\% = 0,32-0,52$, $p<0,001$)⁷⁰. Portanto, os autores consideraram que a bivalirudina constituiria agente antitrombótico de eficácia, no mínimo comparável à da HNF, porém com melhor perfil de segurança para uso clínico em pacientes com SIMI. Todavia, deve-se considerar que os estudos incluídos na metanálise eram bastante heterogêneos, e que os resultados obtidos muito provavelmente, influenciados pelo grande contingente (87%) de pacientes tratados com angioplastia coronariana por via percutânea, relatados no estudo HAS (*Hirulog Angioplasty Study*). Algumas das limitações apontadas para a hirudina, já mencionadas, aplicam-se também a este outro antitrombótico direto, no que se refere a facilidade de uso e ausência de

estudos de custo-eficácia-benefício.

Portanto, hirudina e bivalirudina deverão ser empregadas em pacientes de risco intermediário ou alto, em lugar das heparinas, quando houver ocorrido a síndrome de trombocitopenia induzida:

Antitrombóticos diretos

Recomendação grau A - Nível de evidência 2

10) Diagnóstico e estratificação de risco com métodos complementares

Em pacientes com SIMI, a estratificação de risco deve ser espaço processo contínuo, desde a avaliação clínica inicial, passando pelos exames laboratoriais já discutidos nestas Diretrizes, e culminando com os complementares expostos a seguir. Os métodos complementares, a serem empregados durante os primeiros dias após o diagnóstico, neste contexto, podem ser divididos em duas categorias: a) o exame hemodinâmico intravascular, com realização de cinecoronariografia, de ventriculografia de contraste radiológico, e de medida das pressões intracardíacas. Em essência, permite a direta visualização da luz coronária e a avaliação da função ventricular diastólica, e sistólica global (fração de ejeção) e regional⁷¹; b) Exames “não-invasivos”, como o teste ergométrico com eletrocardiografia, o ecocardiograma e os exames nucleares.

Em contraposição ao exame intravascular, que proporciona informações anatômicas da circulação coronariana, estes métodos avaliam a ocorrência de isquemia miocárdica. Assim, a abordagem é funcional, e a presença ou ausência de lesão coronariana é indiretamente avaliada pela correspondente ocorrência ou não de isquemia. Esses métodos também fornecem subsídios indiretos (ergometria) ou diretos (ecocardiografia e nucleares) sobre a função ventricular. Ambas as categorias de métodos são empregadas para complementação diagnóstica e prognóstica, no sentido de se definir a melhor conduta médica para pacientes com risco intermediário ou elevado de complicações. Observa-se atualmente intensa controvérsia quanto aos méritos relativos de duas estratégias cardiológicas fundamentais, baseadas no respectivo uso inicial e preferencial de cada uma dessas categorias de exames, para avaliar pacientes com essas características clínicas^{72,73}. Pela chamada estratégia “invasiva” precoce, os pacientes de risco intermediário/alto são rotineiramente abordados, tão logo quanto possível, com o método intravascular⁷⁴. Esta estratégia objetiva complementar a estratificação prognóstica e a identificação da mais apropriada forma de tratamento (clínico, revascularização percutânea ou cirúrgica), pela anatomia coronariana desvendada angiograficamente e pelo estudo combinado da função ventricular.

Corolário direto desta conduta é a freqüente possibilidade de revascularização miocárdica, por via percutânea ou cirúrgica, se possível e indicada, com base em resultados anatômicos da coronariografia.

A estratégia “invasiva” precoce permite identificar

corretamente: a) os cerca de 10%-20% de pacientes sem lesões ou com obstruções coronarianas não significantes hemodinamicamente (<50%), e que podem ter alta hospitalar rápida, com excelente prognóstico; b) os 5%-10% de pacientes com lesão troncular esquerda significativa e os 40%-50% dos pacientes com envolvimento multiarterial (com ou sem disfunção global ventricular), que usualmente têm manifesto benefício por revascularização miocárdica.

Pela estratégia “não-invasiva”, pacientes de risco intermediário ou alto são estabilizados por tratamento clínico, e submetidos precocemente aos exames funcionais, não-intravasculares. Somente quando há indícios clínicos de isquemia recorrente, ou resultados anormais dos testes “não-invasivos”, são os pacientes encaminhados para cinecoronariografia. Apesar de vários trabalhos randomizados e observacionais terem abordado a questão, não há presentemente consenso quanto à melhor estratégia^{35,74-78}. Em grande parte, essa incerteza deve-se aos estudos, mesmo os randomizados, que foram muito variados em aspectos de seleção de pacientes, tempo decorrido para o estudo coronariográfico e a conseqüente intervenção de revascularização, terapêuticas concomitantes, e mesmo interpretação dos resultados. Em conseqüência, os resultados são expressivamente muito heterogêneos e discrepantes em múltiplos pontos muito relevantes. Para exemplificar, no estudo FRISC-II, os pacientes randomizados para o braço “intervencionista”, eram revascularizados após vários dias – (em média 4 para ICP e 8 para cirurgia) – de “passivação” das lesões coronarianas, por tratamento clínico que incluía o uso de heparina fracionada; obviamente, esse protocolo de estudo difere radicalmente daqueles empregados em estudos em geral analisados correlatamente, como o TIMI-III⁷⁴ e o VANQWHISH^{75*}. Também, as técnicas integrantes e os regimes terapêuticos coadjuvantes aos processos de revascularização nos vários estudos foram muito diversos. De forma sintética, pode-se concluir que: a) ambas as estratégias têm mérito clínico indiscutível; b) muitos pacientes, em realidade, somente serão tratados de forma otimizada pelo concurso complementar dessas duas abordagens; c) a adoção de cada uma delas, mesmo quando existe conduta rotineira em determinado serviço de cardiologia, deve passar sempre pelo crivo da individualização racional e judiciosa, para pacientes e circunstâncias específicas.

A seguir, são discutidos aspectos básicos de recomendações de cada método complementar:

A) Estudo hemodinâmico e cineangiocardiógráfico de contraste radiológico de rotina

Risco intermediário:

* **Nota dos coordenadores:** após as decisões destas Diretrizes, foram divulgados os resultados do estudo “TACTICS-TIMI 18”, que comparou estratégia inicial invasiva ou conservadora em pacientes com SIMI sem supradesnível de segmento ST submetidos a tratamento com bloqueador IIb/IIIa, demonstrando vantagens significativas a favor da estratégia invasiva. As vantagens são bastantes evidentes nos pacientes que tinham troponina elevada além do percentil 99%, mas não nos outros. (referência 35).

Recomendação B2 - Nível de evidência 2

Alto risco:

Recomendação A - Nível de evidência 2

Observação 1 - As recomendações de grau A para todo paciente de alto risco (mesmo baseado em fatores clínicos simples) são especialmente realçadas quando ocorre: instabilidade hemodinâmica e/ou elétrica, refratariedade ao tratamento medicamentoso otimizado, e recorrência espontânea ou provocada (testes “não-invasivos” de estresse) de isquemia miocárdica, subjetiva ou objetivamente detectada.

Observação 2 - Conforme citado acima, não existe consenso sobre o tempo mais apropriado para a realização do estudo intravascular, havendo desde condutas de indicação imediata até aquelas que preconizam genericamente o período de internação hospitalar.

Não se deve indicar a angiografia coronariana de rotina - mesmo para pacientes com risco intermediário/alto, nas seguintes situações: em pacientes com intensa ou extensa co-morbidade, ou reduzida expectativa de vida (e.g. insuficiência respiratória, renal, hepática, câncer de prognóstico fechado); e em pacientes, que, “a priori” recusem perspectivas de tratamento por revascularização miocárdica.

Recomendação C - Nível de evidência 3

Conforme exposto no tópico de tratamento antiplaquetário^{31-35,37}, há evidências bastante convincentes de que os inibidores do complexo GP-IIb/IIIa sejam coadjuvantes terapêuticos valiosos em pacientes submetidos a exames intravasculares diagnósticos e terapêuticos, particularmente quando se detecta a presença de trombo intracoronário.

Recomendação A - Nível de evidência 2

B) Exames não-intravasculares, para diagnóstico de isquemia e prognosticação:

1) Teste ergométrico (TE).

O TE eletrocardiográfico pode constituir a abordagem essencial em pacientes de risco intermediário, quando não são disponíveis outros recursos não-invasivos e a estratégia intravascular não estiver indicada. Além de oferecer subsídios diagnósticos, tem reconhecido valor prognóstico; testes positivos associam-se a maior incidência de eventos coronarianos em um ano, quando comparados a TE negativo. *O exame não deve ser realizado em pacientes com alterações persistentes de ST-T e T.* As principais alterações no TE indicativas de maior risco são: 1) trabalho <5 mets; 2) desnivelamento de ST >1mm, especialmente se associado a sintomas ou em baixa carga; 3) resposta de PA inadequada (PAS máx. <110mmHg ou aumento <30mmHg em relação ao repouso).

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

Risco intermediário:

Recomendação A - Nível de evidência 2

Alto risco: antes de 48h

Grau de recomendação C - Nível de evidência 3

Portanto, TE como estratégia precoce (<48h) é contra-indicado formalmente em pacientes de alto risco. Entretanto, o TE realizado após 48h de plena estabilização do quadro clínico, ainda durante a internação, poderá ser indicado em pacientes submetidos à cinecoronariografia, quando for necessária avaliação funcional de lesão conhecida ou estabelecimento de risco antes da alta hospitalar. O teste deve ser realizado em ambiente hospitalar por pessoal com reconhecida experiência no método.

Alto risco: após 48h

Recomendação B2 - Nível de evidência 3

2) Exames ecocardiográficos

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

Recomendação B1 - Nível de evidência 2

Em circunstâncias especiais, necessita ser substituído ou complementado pelo exame transesofágico, por exemplo, quando há impossibilidade técnica de avaliação pelo transtorácico.

Recomendação B2 - Nível de evidência 2

O teste ecocardiográfico de estresse (TEE) permite a verificação das anormalidades regionais transitórias da contração, indicativas de isquemia induzida. O estresse farmacológico com administração de dobutamina é seguro e eficaz neste contexto, e também propicia informações prognósticas. Entretanto, aplicam-se a este método as mesmas restrições de cautela e mesmo de contra-indicações expostas para o TE. São consideradas respostas indicativas de maior risco: a incapacidade de aumentar ou a diminuição da FE >5% ao esforço e defeitos regionais de contração durante o estresse. Respostas de melhora de contração segmentar em áreas dissinérgicas, com doses iniciais de dobutamina (5 a 10µg/kg/min), identificam viabilidade miocárdica nessas regiões “atordoadas” pela isquemia pregressa.

Risco intermediário:

A) Em pacientes nos quais persistem dúvidas, após serem submetidos a TE

Recomendação A - Nível de evidência 2

B) Como 1ª opção

Recomendação B2 - Nível de evidência 2

Alto risco:

Recomendação C - Nível de evidência 3

Nota: Podem ser consideradas promissoras perspectivas de uso de técnicas de microbolhas para avaliar a perfusão miocárdica regional ecocardiograficamente. Esse méto-

do ainda se encontra em fase de investigação para efeito de padronização técnica e validação clínica, principalmente em outros contextos de doença coronariana^{79,80}.

3) Métodos de medicina nuclear

Estes métodos, englobando a cintilografia miocárdica de perfusão (CMP) e a ventriculografia nuclear, têm excelente potencial em identificar pacientes com coronariopatia obstrutiva grave e com risco elevado de eventos graves no seguimento a curto prazo^{81,82}. A angiocardiografia nuclear é o método disponível mais acurado para avaliação da função biventricular. A CMP é especialmente indicada em pacientes nos quais há dificuldades para a interpretação adequada do ECG de esforço: presença de desnivelamentos significativos de ST durante manobras respiratórias e alterações posturais; sobrecarga ventricular esquerda; bloqueios de ramo; presença de áreas extensas eletricamente inativas; uso de fármacos que alteram a repolarização ventricular ou dificultam a interpretação eletrocardiográfica (digitálicos, betabloqueadores, antiarrítmicos, antidepressivos); moléstias cardíacas e não-cardíacas associadas a alterações eletrocardiográficas basais. De particular interesse é a possível realização precoce deste exame em pacientes sem condição de executar esforço físico, com ampla margem de segurança (apesar da recente instabilização de sua coronariopatia), empregando-se “estresse” vasodilatador com dipiridamol ou adenosina. Com esta modalidade de estresse o exame detecta, sem necessidade de induzir-se isquemia, a heterogeneidade regional de fluxo provocada pela coronariopatia obstrutiva. Neste sentido, o exame cintilográfico é potencialmente superior, inclusive, à ecocardiografia de estresse. Deve ser ainda destacado, que, recentemente tornou-se possível, sincronizando-se o estudo cintilográfico tomográfico ao ECG (*gated-SPECT*), avaliar a função sistólica regional e medir a fração de ejeção ventricular com exame único. Há demonstração clara de efetividade e segurança clínica da CMP, quando empregada em pacientes estabilizados clinicamente após o evento inicial, conforme estudos utilizando as técnicas planar ou tomográfica, ²⁰¹tálio ou ^{99m}Tc-sestamibi, e esforço físico dinâmico ou estresse farmacológico⁸³⁻⁸⁸. Os vários estudos são consistentes na demonstração de que pacientes com diagnóstico de AI, que apresentam cintilografia normal durante estresse, pertencem a subgrupo com risco notadamente reduzido de eventos graves, de cerca de 1% em um ano, enquanto a detecção de defeitos reversíveis expressa prognóstico muito desfavorável, com taxa de eventos da ordem de 20% para o mesmo prazo de seguimento. Finalmente, há inequívoca demonstração, na literatura, e na experiência de muitos centros, de que os métodos de CMP, principalmente à base de tálio-201 (mas também, em muitas circunstâncias, com compostos marcados por Tc-99m), sejam muito valiosos para detecção de viabilidade miocárdica em regiões ventriculares discinérgicas. Isso pode ocorrer em condições de miocárdio atordado

(*stunned myocardium*) – após isquemia aguda, e subsequente recanalização arterial - ou de hibernação miocárdica – em vigência de isquemia crônica.

Resumo das indicações da Cintilografia Miocárdica de Perfusão

Risco intermediário:

A) *Em pacientes nos quais persistem dúvidas após a realização de TE, ou impossibilitados de submeter-se ao TE*
Grau de recomendação A - Nível de evidência 2

B) *Como 1ª opção*
Recomendação B2 - Nível de evidência 2

Risco alto:

A) *Antes das primeiras 48h de estabilização do paciente:*
Grau de recomendação C - Nível de evidência 3

B) *Para identificação da presença/extensão de isquemia em pacientes que não podem realizar cateterismo, ou quando seus resultados não são suficientes para estabelecimento de condutas.*
Recomendação A Nível de evidência 2

C) *Após o cateterismo, para identificação da artéria relacionada ao evento (região a ser revascularizada), e/ou estratificação de risco*
Recomendação A - Nível de evidência 1

D) *Em pacientes com regiões ventriculares discinérgicas, em que se torna necessário comprovar ou excluir a presença de miocárdio viável, para guiar a conduta terapêutica.*
Recomendação A - Nível de evidência 1

Resumo das indicações da angiocardiografia nuclear (pacientes de risco intermediário e alto)

A) *Identificação de envolvimento do VD:*
Recomendação B1 - Nível de evidência 3

B) *Avaliação da função de VD e VE*
Recomendação A - Nível de evidência 1

11) Revascularização miocárdica

a) Revascularização cirúrgica

A revascularização miocárdica controla a isquemia persistente e evita a progressão para IAM. Alivia os sintomas, previne as complicações isquêmicas e melhora a capacidade funcional e o prognóstico. Pode ser realizada tanto por intervenção cirúrgica como por intervenção coronariana percutânea. Suas indicações têm variado de acordo com as diversas correntes de opinião, desde aquelas em que se adotam posições extremamente conservadoras, até àquelas que prevêm

seu uso indiscriminado. São observadas variações regionais na sua indicação que vão de 0,2 a 36%⁷⁷. Em relação às modalidades de intervenção, no passado, as indicações para cirurgia predominavam. Entretanto, o desenvolvimento da angioplastia e, mais recentemente, o emprego de *stents*, fez com que predominassem as intervenções coronarianas percutâneas, sempre que fosse possível seu emprego. Ainda assim, permanece elevado o número de doentes que se beneficiam com a revascularização cirúrgica precoce.

As indicações para revascularização cirúrgica na AI são semelhantes àquelas adotadas para pacientes com angina crônica estável. O emprego da revascularização cirúrgica deve levar em consideração a anatomia coronariana (grau de obstrução, localização da lesão e importância do vaso) e a função ventricular esquerda. Também influenciam na tomada de decisão a expectativa de vida, doenças associadas, gravidade dos sintomas e quantidade de miocárdio viável em risco.

Risco intermediário:

Recomendação A - Nível de evidência: 1

Lesão de tronco da artéria coronária esquerda

Doença triarterial com função ventricular diminuída (fração de ejeção <0,50).

Lesão biarterial com comprometimento proximal da artéria descendente anterior e função ventricular diminuída (fração de ejeção <0,50) ou presença de isquemia provocada

Lesão uni ou biarterial, sem comprometimento proximal da artéria descendente anterior, com critérios de alto risco nos testes não-invasivos e extensa área de miocárdio em risco (pode receber tratamento alternativo com intervenção coronária percutânea)

Recomendação B1 - Nível de evidência 2

Lesão uni ou biarterial sem comprometimento proximal da artéria descendente anterior mas com área moderada de musculatura viável e isquemia nos testes não-invasivos (pode receber tratamento alternativo com intervenção coronariana percutânea)

Lesão uniarterial com comprometimento proximal importante da artéria descendente anterior (pode receber tratamento alternativo com intervenção coronária percutânea)
Doença multiarterial em diabéticos

Recomendação B1 - Nível de evidência 3

Reoperação para pacientes com estenoses múltiplas em enxertos, particularmente quando houver comprometimento do fluxo para a artéria descendente anterior

Recomendação C - Nível de evidência 3

Estenoses coronárias não-significativas (< 50%)

Alto risco:

Recomendação A - Nível de evidência: 1

Lesão de tronco da artéria coronária esquerda

Doença triarterial com função ventricular diminuída (fração de ejeção <0,50)

Lesão biarterial com comprometimento proximal da

artéria descendente anterior e função ventricular diminuída (fração de ejeção <0,50), ou quando há presença de isquemia provocada em teste já existente, ou por ter sido realizado para avaliar miocárdio atordoado.

Lesão uni ou biarterial, sem comprometimento proximal da artéria descendente anterior, com critérios de alto risco nos testes não-invasivos e extensa área de miocárdio em risco (pode receber tratamento alternativo com intervenção coronárias percutânea)

Recomendação B1 - Nível de evidência 2

Lesão uni ou biarterial sem comprometimento proximal da artéria descendente anterior mas com área moderada de musculatura viável e isquemia nos testes não-invasivos (pode receber tratamento alternativo com intervenção coronariana percutânea)

Lesão uniarterial com comprometimento proximal importante da artéria descendente anterior (pode receber tratamento alternativo com intervenção coronariana percutânea)
Doença multiarterial em diabéticos

Recomendação B1 - Nível de evidência 3

Reoperação para pacientes com estenoses múltiplas em enxertos, particularmente quando houver comprometimento do fluxo para a artéria descendente anterior

Recomendação C - Nível de evidência 3

Estenoses coronárias não-significativas (<50%)

b) Revascularização Miocárdica por Via Percutânea (Intervenção Coronariana Percutânea – ICP)

Registra-se, atualmente, contínuo e intenso crescimento numérico das indicações de ICP no contexto. Entre vários fatores, esse procedimento se deve ao fato de ter-se tornado mais eficaz e seguro com implante de *stents*⁸⁹ e emprego coadjuvante de bloqueadores do complexo GP-IIb/IIIa^{37,90-93} (v. antiplaquetários), de forma a ampliar-se o leque de indicações para as intervenções coronarianas percutâneas. Assim, aborda-se com mais segurança pacientes multiarteriais, portadores de disfunção ventricular grave e lesões anatomicamente mais complexas. Idealmente, o procedimento deve ser realizado pelo menos 24h após o desaparecimento dos sintomas clínicos. O índice de sucesso, de complicações maiores e de eventos isquêmicos graves, após ICP, é influenciado favoravelmente por estabilização inicial. Em oposição, os resultados são afetados negativamente pela refratariedade ao tratamento clínico. Outros aspectos que influenciam a indicação de ICP no contexto são: 1) extensão da doença coronariana (uni, bi, ou triarterial); 2) importância anatômica do vaso; 3) número de lesões a serem abordadas; 4) características morfológicas da lesão; 5) dificuldade técnica do procedimento; 6) quantidade de miocárdio em risco; 7) condições clínicas do paciente; 8) doenças associadas.

Deve-se ainda considerar que, principalmente no que se refere à escolha entre este método e o da revascularização cirúrgica, fatores circunstanciais relativos à experiência de cada centro podem ser decisivos para os resultados a obtidos. Este método de revascularização miocárdica é recomendado em:

a) Pacientes com lesões uni ou biarteriais, com significante lesão proximal em artéria descendente anterior, e com

grande área de miocárdio em risco por testes funcionais

Grau de recomendação A - Nível de evidência 2

b) Pacientes com lesões multiarteriais, anatomia coronária favorável, função ventricular normal e sem diabetes mellitus

Grau de recomendação A - Nível de evidência 2

c) Pacientes uni ou biarteriais, mas sem envolvimento proximal da artéria descendente anterior, porém com moderada área de miocárdio em risco e isquemia pelos testes funcionais.

Grau de recomendação B1 - Nível de evidência 3

d) Pacientes com lesão focal ou múltiplas estenoses em enxertos aorto-coronarianos de veia safena, e que são candidatos de alto risco para reoperação cirúrgica.

Grau de recomendação B1 - Nível de evidência 2

e) Pacientes com lesões tri ou biarteriais, lesão proximal de artéria descendente anterior, função ventricular deprimida (FE<50%) ou diabetes mellitus, mas com anatomia favorável para abordagem percutânea.

Grau de recomendação B2 - Nível de evidência 2

Nota: Não se deve empregar a ICP nas seguintes circunstâncias:

- Pacientes com estenoses coronárias insignificantes hemodinamicamente (redução de diâmetro luminal inferior a 50%)
- Pacientes com significativa lesão em tronco de coronária esquerda candidatos a cirurgia.
- Pacientes uni ou biarteriais sem significativa lesão proximal em DA, ou com sintomas atípicos para isquemia miocárdica, ou que não receberam terapia clínica adequada, ou naqueles que não demonstraram isquemia por testes funcionais.

Recomendação C - Nível de evidência 3

Referências

1. Maroko PR, Radvany P, Braunwald E, et al. Reduction of infarct size by oxygen inhalation following acute coronary occlusion. *Circulation* 1975; 52: 360-8.
2. Madias JE, Hood WB Jr. Reduction of precordial ST-segment elevation in patients with anterior myocardial infarction by oxygen breathing. *Circulation* 1976; 53(suppl 1): I-198-200.
3. Braunwald E, Brown J, Brown L, et al. Unstable angina: diagnosis and management. Clinical practice guideline number 10. Rockville (MD): US Department of Health and Human Services, Agency for Health Care Policy and Research and the National Heart, Lung, and Blood Institute 1994. AHCPR Publication N°. 94-0602.
4. Dixon RA, Edwards IR, Pilcher J. Diazepam in immediate post-myocardial infarct period. A double blind trial. *Br Heart J* 1980; 43: 535-40.
5. DePace N, Herling IM, Kotler MN, Hakki AH, Spielman SR, Segal BL. Intravenous nitroglycerin for rest angina. Potential pathophysiologic mechanisms of action. *Arch Intern Med* 1982; 142: 1806-9.
6. Kaplan K, Davison R, Parker M, Przybylek J, Teagarden JRML. Intravenous nitroglycerin for the treatment of angina at rest unresponsive to standard nitrate therapy. *Am J Cardiol* 1983; 51: 694-8.
7. Roubin G, Harris PJ, Eckhardt I. Intravenous nitroglycerine in refractory unstable angina pectoris. *Aust NZ J Med* 1982; 12: 598-602.
8. Curfman G, Heinsimr JA, Lozner EC, Fung HL. Intravenous nitroglycerin in the treatment of spontaneous angina pectoris: a prospective randomized trial. *Circulation* 1983; 67: 276-82.
9. Dellborg M, Gustafsson G, Swedberg K. Buccal versus intravenous nitroglycerin in unstable angina pectoris. *Eur J Clin Pharmacol* 1991; 41: 5-9.
10. Gottlieb S, Weisfeldt ML, Ouyang P, et al. Effect of the addition of propranolol to therapy with nifedipine for unstable angina pectoris: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Circulation* 1986; 73: 331-7.
11. Telford A, Wilson C. Trial of heparin versus atenolol in prevention of myocardial infarction in intermediate coronary syndrome. *Lancet* 1981; 1: 1225-8.
12. Lubsen JTJ. Efficacy of nifedipine and metoprolol in the early treatment of unstable angina in the coronary care unit: findings from the Holland Interuniversity Nifedipine/metoprolol Trial (HINT). *Am J Cardiol* 1987; 60: 18A-25A.
13. Yusuf S, Witte J, Friedman L. Overview of results of randomized trials in heart disease: unstable angina, heart failure, primary prevention with aspirin and risk factor modifications. *JAMA* 1988; 260: 2259-63.
14. Theroux P, Taeymans Y, Morissette D, et al. A randomized study comparing propranolol and diltiazem in the treatment of unstable angina. *J Am Coll Cardiol* 1985; 5: 717-22.
15. Parodi OSI, Michelassi C, et al. Comparison of verapamil and propranolol therapy for angina pectoris at rest. A randomized, multiple crossover, controlled trial in the coronary care unit. *Am J Cardiol* 1986; 57: 899-906.
16. Held PYS, Furberg CD. Calcium channel blockers in acute myocardial infarction and unstable angina: an overview. *Br Med J* 1989; 299: 1187-92.
17. Lubsen JTJ. Efficacy of nifedipine and metoprolol in the early treatment of unstable angina in the coronary care unit: findings from the Holland Interuniversity Nifedipine/ metoprolol Trial (HINT). *Am J Cardiol* 1987; 60: 18A-25A.
18. Smith NLRG, Psaty BM, et al. Health outcomes associated with beta-blocker and diltiazem treatment of unstable angina. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 1305-11.
19. Yusuf S, Witte J, Friedman L. Overview of results of randomized trials in heart disease: unstable angina, heart failure, primary prevention with aspirin and risk factor modifications. *JAMA* 1988; 260: 2259-63.
20. Yusuf S, Held P, Furberg C. Update of effects of calcium antagonists in myocardial infarction or angina in light of the second Danish Verapamil Infarction Trial (DAVIT-II) and other recent studies. *Am J Cardiol* 1991; 67: 1295-7.
21. Boden W, Van Gilst W, Scheldewaert R, et al. Secondary prevention with diltiazem once daily versus placebo in patients with acute myocardial infarction treated with thrombolysis. *Lancet* 2000 (in press).
22. Lewis H, Davis J, Archibald D, et al. Protective effects of aspirin against acute myocardial infarction and death in men with unstable angina. *N Engl J Med* 1983; 309: 396-403.
23. Cairns J, Gent M, Singer J, et al. Aspirin, sulfapyrazone or both in unstable angina: results of a Canadian Multicenter Trial. *N Engl J Med* 1985; 313: 1369-75.
24. The RISC Group. Risk of myocardial infarction and death during treatment with low dose aspirin and intravenous heparin in men with unstable angina. *Lancet* 1990; 336: 827-30.
25. Theroux P, Ouimet H, McCans J, et al. Aspirin, heparin, or both to treat acute unstable angina. *N Engl J Med* 1988; 319: 1105-11.
26. Clarke RJ, Mayo G, Price P, Fitzgerald GA. Suppression of thromboxane A2 but not of systemic prostacyclin by controlled-release aspirin. *N Engl J Med* 1991; 325: 1137-41.
27. Balsano F, Rizzon P, Violi F, et al. Antiplatelet treatment with ticlopidine in unstable angina. A controlled multicenter clinical trial. The Studio della Ticlopidina nell' Angina Instabile Group. *Circulation* 1990; 82: 17-26.
28. CAPRIE Steering Committee. A randomized blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischemic events. *Lancet* 1996; 348: 1329-39.
29. The Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) trial programme. Rationale, design and baseline characteristics including a meta-analysis of the effects of thienopyridines in vascular disease. *Eur Heart J* 2000; 21: 2033-41.
30. Novel dosing regimen of eptifibatide in planned coronary stent implantation (ESPRIT): a randomised, placebo-controlled trial. The ESPRIT Investigators. Enhanced Suppression of the Platelet IIb/IIIa Receptor with Integrilin Therapy. *Lancet* 2000; 356: 2037-44.
31. A comparison of aspirin plus tirofiban with aspirin plus heparin for unstable angina. Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management (PRISM) Study Investigators. *N Engl J Med* 1998; 338: 1498-505.
32. Inhibition of the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor with tirofiban in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management in Patients Limited by Unstable Signs and Symptoms (PRISM-PLUS) Study Investigators. *N Engl J Med* 1998; 338: 1488-97.
33. Inhibition of platelet glycoprotein IIb/IIIa with eptifibatide in patients with acute coronary syndromes. The PURSUIT Trial Investigators. Platelet Glycoprotein IIb/IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy. *N Engl J Med* 1998; 339: 436-43.
34. Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, et al. for the TACTICS-Thrombolysis in Myocardial Infarction 18 Investigators. Comparison of Early Invasive and Conservative Strategies in Patients with Unstable Coronary Syndromes Treated with the Glycoprotein IIb/IIIa Inhibitor Tirofiban. *N Engl J Med* 2001; 344: 1879-1887.
35. Topol E. GUSTO IV ACS. Presented at XXIIInd Congress of the European Society of Cardiology. August 27-30, 2000; Amsterdam, The Netherlands.
36. Randomised placebo-controlled trial of abciximab before and during coronary intervention in refractory unstable angina: the CAPTURE Study. *Lancet* 1997; 349: 1429-35.
37. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342: 145-53.
38. Maseri A, Sanna T. The role of plaque fissures in unstable angina: fact or fiction? *Eur Heart J* 1988; 19(suppl K): K2-K4.

39. Davies MJ, Thomas A. Plaque fissuring: The cause of acute myocardial infarction, sudden ischemic death, and crescendo angina. *Br Heart J* 1985; 53: 363-3.
40. Fuster V, Badimon L, Cohen M, et al. Insights into the pathogenesis of acute ischemic syndromes. *Circulation* 1988; 77: 1213-20.
41. Meade TW, Ruddock V, Stirling Y, Chakrabarti R, Miller GJ. Fibrinolytic activity, clotting factors, and long-term incidence of ischaemic heart disease in the Northwick Park Heart Study. *Lancet* 1993; 342: 1076-9.
42. Prins MH, Hirsh J. A critical review of the relationship between impaired fibrinolysis and myocardial infarction. *Am Heart J* 1991; 122:5 45-51.
43. Thompson S, Kienast J, Pyke S, Haverkate F, van de Loo JC. Hemostatic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris. *N Engl J Med* 1995; 332: 635-41.
44. Ardissino D, Merlini PA, Eisenberg PR, Kottke-Marchant K, Crenshaw BS, Granger CB. Coagulation markers and outcome in acute coronary syndromes. *Am Heart J* 1998; 136: S7-S18.
45. Cairns JA, Lewis HD, Meade TW, Sutton GC, Theroux P. Antithrombotic agents in coronary artery disease. Fourth ACCP Consensus Conference on Antithrombotic Therapy. *Chest* 1995; 108(Suppl 4): 380S-400S.
46. Raschke RA, Reilly BM, Guidry JR, Fontana JR, Srinavas S. The weight-based heparin dosing nomogram compared with a "standard care" nomogram: a randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 1993; 119: 874-81.
47. Neri-Serneri GG, Gensini GF, Poggesi L, et al. Effect of heparin, aspirin, or alteplase in reduction of myocardial ischaemia in refractory unstable angina. *Lancet* 1990; 335: 615-8.
48. 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. *Circulation* 1994; 89: 1545-56.
49. Hirsh J, Levine MN. Low molecular weight heparin. *Blood* 1992; 79: 1-17.
50. Fareed J, Jeske W, Hoppensteadt D, Clarizio R, Walenga J. Low molecular weight heparins: Pharmacologic profile and product differentiation. *Am J Cardiol* 1998; 82: 3L-10L.
51. Linhardt RJ, Gunay NS. Production and chemical processing of low molecular weight heparins. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis* 1999; 25(suppl 3): 5-16.
52. Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease (FRISC) Study Group. Low-molecular-weight heparin during instability in coronary artery disease (FRISC). *Lancet* 1996; 347: 561-8.
53. Klein W, Buchwald A, Hillis SE, et al. Comparison of low molecular weight heparin with unfractionated heparin acutely and with placebo for 6 weeks in the management of unstable coronary artery disease. *Circulation* 1997; 96: 61-8.
54. FRagmin and Fast Revascularisation during InStability in Coronary artery disease (FRISC II) Investigators. Long-term low-molecular-mass heparin in unstable coronary-artery disease. FRISC II prospective randomised multicentre study. *Lancet* 1999; 354: 701-7.
55. FRagmin and Fast Revascularisation during InStability in Coronary artery disease (FRISC II) Investigators. Invasive compared with non-invasive treatment in unstable coronary-artery disease. FRISC II prospective randomised multicentre study. *Lancet* 1999; 354: 708-15.
56. Cohen M, Demers C, Gurfinkel EP, et al. A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for unstable coronary artery disease. *N Engl J Med* 1997; 337: 447-52.
57. Theroux P, Waters D, Lam J, Juneau M, McCans J. Reactivation of unstable angina after the discontinuation of heparin. *N Engl J Med* 1992; 327: 141-5.
58. Goodman SG, Cohen M, Bigonzi F, et al. Randomized trial of low molecular weight heparin (enoxaparin) versus unfractionated heparin for unstable coronary artery disease: one-year results of the ESSENCE Study. Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Non-Q Wave Coronary Events. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 693-8.
59. Antman EM, McCabe CH, Gurfinkel EP, et al. Enoxaparin prevents death and cardiac ischemic events in unstable angina/non-Q-wave myocardial infarction. Results of the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) 11B Trial. *Circulation* 1999; 100: 1593-601.
60. Bozovich GE, Gurfinkel EP, Antman EM, McCabe CH, Mautner B. Superiority of enoxaparin versus unfractionated heparin for unstable angina/non-Q-wave myocardial infarction regardless of activated partial thromboplastin time. *Am Heart J* 2000; 140: 637-42.
61. Antman EM, Cohen M, Radley D, et al. Assessment of the treatment effect of enoxaparin for unstable angina/non-Q-wave myocardial infarction. TIMI 11B-ESSENCE Meta-Analysis. *Circulation* 1999; 100: 1602-8.
62. Mismetti P, Laporte-Simitsidis S, Tardy B, et al. Prevention of venous thromboembolism in internal medicine with unfractionated or low-molecular-weight heparins: a meta-analysis of randomised clinical trials. *Thrombo Haemost* 2000; 83: 14-9.
63. Dolovich LR, Ginsberg JS, Douketis JD, Holbrook AM, Cheah G. A meta-analysis comparing low-molecular-weight heparins with unfractionated heparin in the treatment of venous thromboembolism: examining some unanswered questions regarding location of treatment, product type, and dosing frequency. *Arch Intern Med* 2000; 160: 181-8.
64. Kaul S, Shah PK. Low molecular weight heparin in acute coronary syndrome: evidence for superior or equivalent efficacy compared with unfractionated heparin? *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 1699-712.
65. Eikelboom JW, Anand SS, Malmberg K, Weitz JI, Ginsberg JS, Yusuf S. Unfractionated heparin and low-molecular-weight heparin in acute coronary syndrome without ST elevation: a meta-analysis. *Lancet* 2000; 355: 1936-42.
66. Furberg CD, Herrington DM, Psaty BM. Are drugs within a class interchangeable? *Lancet* 1999; 354: 1202-4.
67. Montalescot G, Phillippe F, Ankri A, et al. Early increase of von willebrand factor predicts adverse outcome in unstable coronary artery disease: beneficial effects of enoxaparin. *Circulation* 1998; 98: 294-9.
68. Montalescot G, Colet P, Lison L, et al. Effect of various anticoagulant treatments on von Willebrand Factor release in unstable angina. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 110-4.
69. Organisation to Assess Strategies for Ischemic Syndromes (OASIS-2) Investigators. Effects of recombinant hirudin (lepirudin) compared with heparin on death, myocardial infarction, refractory angina, and revascularisation procedures in patients with acute myocardial ischaemia without ST elevation: a randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 429-38.
70. Kong DF, Topol EJ, Bittl JA, et al. Clinical outcomes of bivalirudin for ischemic heart disease. *Circulation* 1999; 100: 2049-53.
71. ACC/AHA Guidelines for coronary Angiography. A report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Coronary Angiography). *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 1756-817.
72. Marin-Neto JA, Ayres-Neto EM. Cinecoronariografia: quando não é e quando é preciso indicar. In: Manual de Cardiologia. SOCESP. Timerman A, César LAM, Ferreira JFM, Bertolami MC. Eds. São Paulo: Editora Atheneu 2000: 207-211.
73. Feres F, Marin-Neto JA. Angiografia de contraste: ainda o método padrão para estratificação de risco em pacientes com síndrome isquêmica miocárdica instável em nosso meio? In: Nicolau JC, Marin-Neto JA. Síndromes Isquêmicas Miocárdicas Instáveis (SIMI). Eds. São Paulo: Editora Atheneu 2001 (no prelo).
74. Effects of tissue plasminogen activator and a comparison of early invasive and conservative strategies in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: results of the TIMI IIIB /trial. Thrombolysis in Myocardial Ischemia. *Circulation* 1994; 89: 1545-56.
75. Boden WE, O'Rourke RA, Crawford MH, et al. Outcomes in patients with acute non-Q-wave myocardial infarction randomly assigned to an invasive as compared with a conservative management strategies Veterans Affairs Non-Q Wave Infarction Strategies in Hospital (VANQWISH) Trial Investigators. *N Engl J Med* 1998; 338: 1785-92.
76. McCullough PA, et al. Medicine vs Angioplasty in Thrombolytic Exclusion (MATE); a prospective, randomized trial of triage angiography in acute coronary syndromes ineligible for thrombolytic therapy. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 596-605.
77. Yusuf S, Flather M, Pogue J, et al. for the OASIS (Organisation to Assess Strategies for Ischaemic Syndromes) Registry Investigators. Variations between countries in invasive cardiac procedures and outcomes in patients with suspected unstable angina or myocardial infarction without initial ST elevation. *Lancet* 1998; 352: 507-14.
78. Fragmin and Fast Revascularization during In Stability in Coronary Artery Disease (FRISCII) Investigators. Invasive compared with non-invasive treatment in unstable coronary-artery disease: FRISC II prospective randomised multicenter study. *Lancet* 1999; 354: 708-15.
79. Kaul S. Myocardial contrast echocardiography: 15 years of research and development. *Circulation* 1997; 96: 3745-60.
80. Morcerf F, Moraes A, Carrinho M, et al. Adenosine contrast echocardiography in 936 consecutive patients with suspected coronary artery disease: Experience of a single center. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35(suppl A): 413A.
81. Amanullah AM. Noninvasive testing in the diagnosis and management of unstable angina. *Int J Cardiol* 1994; 47: 95-103.
82. Miller DD. Risk stratification in unstable angina pectoris. In: Zaret BL, Beller GA. Nuclear Cardiology. State of the Art and Future Directions. Eds. St. Louis, USA: Mosby Inc., 1999: 490-9.
83. Freeman MR, Chisholm RJ, Armstrong PW. Usefulness of exercise electrocardiography and thallium scintigraphy in unstable angina pectoris in predicting the extent and severity of coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1988; 62: 1164-70.
84. Zhu YY, Chung WS, Botvinick EH, et al. Dipyridamole perfusion scintigraphy: the experience with its application in one hundred seventy patients with known or suspected unstable angina. *Am Heart J* 1991; 121: 33-43.
85. Brown KA. Prognostic value of Thallium-201 myocardial perfusion imaging in patients with unstable angina who respond to medical treatment. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 1053-7.
86. Madsen JK, Stubgaard M, Utne HE, et al. Prognosis and Thallium-201 scintigraphy in patients admitted with chest pain without confirmed acute myocardial infarction. *Br Heart J* 1988; 59: 184-9.
87. Stratmann HG, Younis LT, Wittry MD, Amato M, Miller DD. Exercise technetium-99m myocardial tomography for the risk stratification of men with medically treated unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1995; 76: 236-40.
88. Amanullah AM, Lindvall K, Bevegard S. Prognostic significance of exercise thallium-201 myocardial perfusion imaging compared to stress echocardiography and clinical variables in patients with unstable angina who respond to medical treatment. *Int J Cardiol* 1993; 39:71-78.
89. Bonnier L, Ribeiro EE, Serruys P, et al. Safety and efficacy of stenting in MVD or surgery for stable and unstable angina. Analysis of the ARTS trial. Presented at XXIInd Congress of the European Society of Cardiology. August 27-30, 2000; Amsterdam, The Netherlands.
90. The EPIC Investigators. Use of a monoclonal antibody directed against the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor in high-risk coronary angioplasty. *N Engl J Med* 1994; 330: 956-61.
91. The EPILOG Investigators. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade and low-dose heparin during percutaneous coronary revascularization. *N Engl J Med* 1997; 336: 1689-96.
92. The RESTORE Investigators. Effects of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade