

Angina instável e Infarto sem supradesnivelamento de ST

Leonardo Vieira da Rosa

Mariana Andrade Deway

Roberto Kalil Filho

A despeito de ser a principal causa de morte nos países desenvolvidos, mais pessoas vivem com a aterosclerose coronária do que dela morrem. Portanto, a questão mais relevante não é por que a aterosclerose se desenvolve, e sim por que uma placa aterosclerótica quiescente subitamente se rompe e sobre ela ocorre trombose coronária oclusiva ou suboclusiva. A compreensão desta notável heterogeneidade clínica é difícil, e só os recentes avanços no conhecimento têm permitido entender importantes aspectos desta complexa doença - ***seus fatores de risco, fisiopatologia e, principalmente, tratamento.***

A síndrome coronária aguda envolve um amplo espectro de condições clínicas que vão desde a isquemia silenciosa, passando pela angina aos esforços, a angina instável até o infarto agudo do miocárdio com ou sem supradesnivelamento do segmento ST. A angina instável e o infarto do miocárdio são as síndromes caracterizadas pelo pior prognóstico, com maior chance de sequelas e risco de óbito.

Nos Estados Unidos a angina instável é a causa cardiovascular mais comum de internação hospitalar, e também a responsável pela maioria das internações em unidades coronarianas. Durante a evolução, uma parte desses pacientes desenvolve elevações nos marcadores bioquímicos de dano miocárdico, configurando o quadro de infarto agudo do miocárdio sem supradesnível do segmento ST. Estas duas entidades, compõem as síndromes isquêmicas miocárdicas instáveis sem supradesnível do segmento ST.

I. Objetivos da estratégia de atendimento dos pacientes com *Síndrome Coronariana Aguda (SCA)*:

1. Distinguir os pacientes com SCA daqueles com outras condições potencialmente graves (dissecção da aorta, embolia pulmonar, pericardite) ou causas menos graves de dor torácica;
2. Avaliar o risco potencial de desfechos adversos;
3. Iniciar, rapidamente, o tratamento em pacientes com risco elevado.

II. Diagnóstico e Estratificação de Risco

As Síndromes Isquêmicas Agudas sem supra do segmento ST englobam pacientes com angina instável (AI) ou com infarto agudo do miocárdio sem supra do ST (IAMSST). Ela é caracterizada por uma desproporção entre a oferta e a demanda de O₂ pelo miocárdio e, geralmente, associa-se à ruptura de placa aterosclerótica acompanhada de estreitamento da artéria coronária devido a um trombo não oclusivo e também a risco aumentado de morte cardíaca. AI e o IAMSST são condições clínicas muito semelhantes e, dependendo da intensidade da isquemia, podem provocar lesão miocárdica com elevação de marcadores de necrose na corrente sanguínea.

A história clínica do paciente com SCA sem supradesnível do ST desempenha importante papel na estratificação de risco. A classificação da AI mais utilizada é a proposta por *Braunwald et al.* Seu valor prognóstico e terapêutico tem sido validado em numerosos estudos clínicos prospectivos, alcançando, por isso, alto grau de aceitação.

Tab-1. Estratificação de Risco na Angina Instável

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

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

Antman e colaboradores, a partir de uma análise do banco de dados do estudo TIMI 11B, encontraram os seguintes marcadores independentes de pior prognóstico em pacientes com SCA sem supradesnível de ST (**“escore de risco do grupo TIMI”**): idade ≥ 65 anos; elevação de marcadores bioquímicos; depressão do segmento ST ≥ 0.5 mm; uso de AAS nos últimos 7 dias; presença de 3 ou mais fatores de risco tradicionais para doença arterial coronária (hipertensão, hipercolesterolemia, diabetes melito, tabagismo, história familiar); doença arterial coronária conhecida; angina grave recente (< 24 horas). Conferindo um ponto para cada um desses itens, o paciente é

catalogado como de: baixo risco (escore de 0-2), risco intermediário (escore de 3 – 4) ou alto risco (escore de 5 -7).

Tab 2. TIMI RISK Score para angina instável e IAM sem supra

TIMI Risk Score	Mortalidade total, novo IAM, isquemia recorrente, revascularização urgente em 14 dias após randomização
0 – 1	4,7
2	8,3
3	13,2
4	19,9
5	26,2
6-7	40,9

A presença de angina após cirurgia de revascularização miocárdica (CRM) ou intervenção percutânea pode significar o desenvolvimento de complicações agudas, novas lesões, trombose tardia do stent ou reestenose. Dor torácica até 48 horas após intervenção percutânea é indicativa de obstrução aguda, espasmo coronário transitório, trombo não oclusivo, oclusão de ramo ou embolização distal. A dor torácica recorrente até seis meses do procedimento está mais provavelmente relacionada à reestenose; por outro lado, o aparecimento de angina após este período geralmente se relaciona à nova lesão coronária. No caso da CRM, o aparecimento de dor precocemente geralmente se associa à obstrução trombótica do enxerto; do primeiro mês até o primeiro ano pós-CRM, o mecanismo geralmente é o de hiperplasia fibrosa da íntima; após este período, é indicativo de nova lesão aterosclerótica e/ou degeneração não-trombótica do enxerto. Portanto, nos pacientes com sintomas sugestivos de AI que já tenham sido submetidos à revascularização miocárdica, especialmente nos que se apresentam com dor em repouso, está indicada a conduta intervencionista.

III- Exame Físico

O exame físico normal é a regra para as situações de angina instável e IAM sem supradesnível de ST. A avaliação inicial do paciente consiste em um exame físico geral com medida da pressão arterial e frequência cardíaca. Habitualmente o paciente com dor por insuficiência coronária apresenta-se tenso, com fácies de dor, muitas vezes com sudorese e taquipnéico. Pacientes queixando-se de dor precordial e descontraídos, conversando sem preocupação e sem sinais de desconforto, não possuem o substrato mais adequado para se valorizar uma hipótese de SCA. Porém alguns sinais no exame físico podem ser indicativos de mau prognóstico:

- A presença de sopro mitral, holosistólico ou não, transitório ou não, com ou sem irradiação, com primeira bulha normo ou hipofonética;
- A presença de taquicardia (frequência cardíaca acima de 100 bpm), taquipnéia, hipotensão, sudorese, pulsos finos, terceira bulha e estertores pulmonares durante os episódios dolorosos indica grave comprometimento miocárdico levando à falência cardíaca, e também seleciona uma população de alto risco.

IV- Eletrocardiograma

Dados de necrópsia têm demonstrado que o ECG não tem sensibilidade e especificidade suficientes para permitir uma diferenciação confiável entre infarto transmural ou subendocárdico, pois pacientes com infartos transmuralis podem não desenvolver ondas Q, e ondas Q podem ser vistas em pacientes com achado de autópsia de infarto subendocárdico (não transmural). O ECG seriado pode ter um considerável valor na diferenciação dessas condições com o IAM não Q. Alterações transitórias favorecem angina ou distúrbios eletrolíticos, enquanto que alterações persistentes favorecem IAM se outras causas como choque, digital ou desordens metabólicas, puderem ser descartadas. Em última análise, o diagnóstico de IAM não transmural se baseia mais na combinação de achados clínicos e na elevação das enzimas séricas do que no ECG. Pacientes com IAM não Q podem apresentar depressão do segmento ST, inversão de onda T ou até mesmo um ECG de 12 derivações sem uma anormalidade bem definida.

Desvios transitórios do segmento ST (depressão ou elevação) e/ou inversão das ondas T ocorrem comumente na AI, mas não sempre. Alterações dinâmicas no segmento ST (depressão ou elevação do ST) ou inversões da onda T durante episódio doloroso, que se resolvem pelo menos parcialmente quando os sintomas são aliviados, são importantes marcadores de prognóstico adverso, isto é, subsequente IAM ou morte. Uma manifestação eletrocardiográfica sutil e infreqüente de AI é a

presença de onda U invertida transitória. Pacientes com alterações de ST em derivações anteroseptais, freqüentemente apresentam estenose significativa da artéria coronária descendente anterior e constituem um grupo de alto risco.

Cerca de 50% dos pacientes com IAM avaliados em Pronto Atendimento apresentam ECG de 12 derivações normal ou não diagnóstico. Durante a fase inicial de hospitalização aproximadamente 20% desses pacientes desenvolvem alterações consistentes com lesão transmural. Assim, o ideal nesta fase inicial é realizar eletrocardiogramas seriados.

Recomendação

- Todos os pacientes com SIMI ou suspeita de SIMI devem realizar eletrocardiograma (ECG). Idealmente, o ECG deve ser realizado em até 10 minutos após a chegada do paciente ao hospital.
- O ECG deve ser repetido nos casos não diagnósticos, pelo menos uma vez, em até 6 horas.

Na presença de eletrocardiograma prévio, o mesmo deve ser utilizado para comparação. Qualquer alteração nova ou presumidamente nova do segmento ST ou onda T está associada com maior chance de doença coronária. Presença de infradesnível de ST $> 0.5\text{mm}$ está associada a alto risco de eventos cardíacos em pacientes com SIMI. Indivíduos com inversão de onda T $>2\text{mm}$ ou ondas Q patológicas, apresentam risco intermediário de eventos. Alterações dinâmicas do segmento ST (depressão ou elevação do ST $> 1\text{mm}$, e/ou inversões da onda T que se resolvem pelo menos parcialmente quando os sintomas são aliviados, são marcadores de prognóstico adverso. A presença de taquicardia (FC >100 bpm), bradicardia (FC $< 50\text{bpm}$) ou bloqueio completo de ramo novo ou presumidamente novo, são marcadores de pior prognóstico. Presença de ondas Q patológicas novas ou antigas no ECG, implicam em risco intermediário.

V- Marcadores bioquímicos de lesão miocárdica

Em pacientes que se apresentam com quadro sugestivo de SCA, nos quais o diagnóstico de infarto do miocárdio não está estabelecido, os marcadores bioquímicos são úteis para confirmar o diagnóstico de infarto. Além disso, os mesmos fornecem importantes informações prognósticas, na medida em que existe uma direta

associação entre a elevação dos marcadores séricos e o risco de eventos cardíacos a curto e médio prazo. Marcadores bioquímicos de lesão miocárdica devem ser mensurados em todos os pacientes com suspeita de SCA. Os marcadores devem ser medidos na admissão e repetidos pelo menos uma vez, 6-9 horas após (preferencialmente 9-12 horas após o início dos sintomas), caso a primeira dosagem seja normal ou discretamente elevada. A CK-MB massa e troponinas são os marcadores bioquímicos de escolha. Para pacientes que chegam precocemente à emergência (antes de 6 horas do início dos sintomas), mioglobina e subformas de CK-MB podem ser consideradas em adição a um marcador mais tardio (CK-MB ou troponina).

	Início de Elevação	Pico Sérico	Tempo de Normalização
Mioglobina	1-4 hs	6-7hs	24 hs
CK-MB massa	3-12 hs	24 hs	48-72 hs
TroponinaT	3-12 hs	12-48 hs	5-14 dia
Troponina I	3-12 hs	24 hs	5-10 dias

Creatinoquinase - A CK-MB deve ser mensurada através de imunoensaio para dosagem da sua concentração no plasma (CK-MB massa) ao invés da sua atividade. Metanálises de diagnósticos retrospectivos de infarto do miocárdio demonstram sensibilidade de 97% e especificidade de 90%. A CK-MB massa apresenta como principal limitação, elevar-se após dano em outros tecidos não-cardíacos (falso positivos), especialmente após lesão em músculo liso e esquelético.

Troponinas - Os novos ensaios para troponinas cardíacas (TnIc e TnTc) têm sido comparados com CK-MB massa em diversos estudos. Acredita-se que estes ensaios têm duas principais vantagens em relação à CK-MB:

- 1) maior especificidade para lesão miocárdica, na medida em que a CK-MB é encontrada em tecidos não cardíacos;
- 2) habilidade em detectar pequenas quantidades de lesão miocárdica, não detectáveis pelos ensaios de CK-MB.

Levando-se em consideração as limitações em se estabelecer um padrão-ouro para o diagnóstico de infarto, estima-se que a CK-MB massa e as troponinas tenham um desempenho diagnóstico semelhante para o infarto nas primeiras 12 a 24 horas de evolução. As troponinas cardíacas permanecem elevadas por tempo mais prolongado, portanto, após 24 horas do início dos sintomas. TnIc e TnTc são significativamente

mais sensíveis que CK-MB massa. É estimado que em torno de 30% a 40% dos pacientes com angina instável apresentem troponinas elevadas. Se a apresentação clínica não é típica de SIMI, devem ser buscadas outras causas de lesão cardíaca relacionadas com aumento de troponinas, como insuficiência cardíaca, embolia pulmonar, insuficiência renal crônica ou sepse.

Mioglobina - É liberada na circulação dentro de 1 hora após a morte da célula miocárdica, com valores de pico sendo atingidos em 5 a 12 horas. Mioglobina não é específica para o músculo cardíaco e pode ser liberada em diversas condições, que incluem dano muscular esquelético, distrofia muscular, insuficiência renal, uremia grave, choque, trauma e após cirurgias. Pela elevada sensibilidade precocemente, mioglobina normal pode auxiliar a afastar o diagnóstico de infarto (elevado valor preditivo negativo)

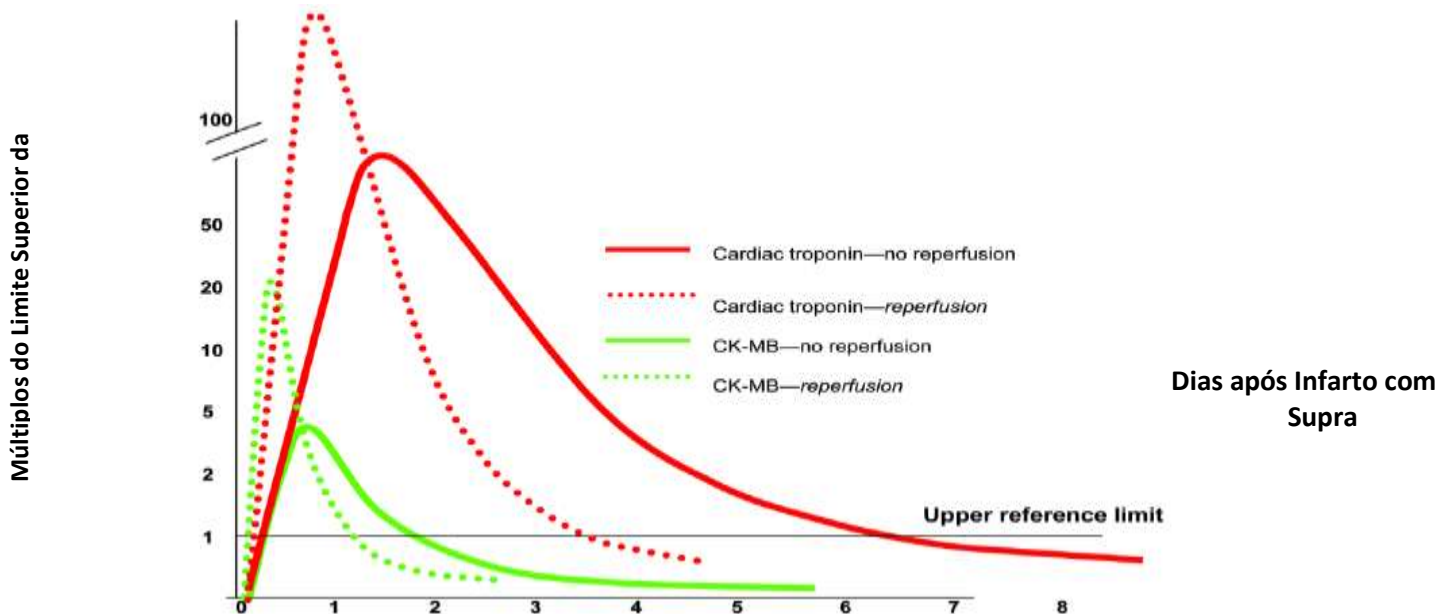


Figura 1 - Adaptado de Alpert et al. J Am Coll Cardiol 2000;36:959 (233) and Wu et al. Clin Chem

VI- Métodos não-invasivos na sala de emergência

Teste Ergométrico - O TE tem sido aplicado, principalmente, no paciente com dor atípica e eletrocardiograma não diagnóstico, após curva enzimática seriada normal. Pacientes com TE normal recebem alta. Os que apresentam resultados não conclusivos para detecção de doença arterial coronária são retidos no hospital. O TE é executado, na maioria das vezes, entre 9 e 12 horas após a entrada na emergência, e

tem como objetivo determinar se o paciente apresenta quadro de angina instável. A positividade do TE é caracterizada por alterações do segmento ST, no mínimo em duas derivações consecutivas (infradesnível > 1,5 mm, ou supradesnível > 2,0mm). A presença de dor precordial (angina), a redução da pressão arterial sistólica e o “deficit” cronotrópico com a progressão do exercício, reforçam o diagnóstico e apontam para maior gravidade da doença. Estudos têm demonstrado a seguinte acurácia diagnóstica deste teste para a presença de doença arterial coronária: sensibilidade: 73%; especificidade: 92%; valor preditivo positivo: 61%; valor preditivo negativo: 95%. Observa-se uma acurácia diagnóstica muito boa para excluir os pacientes que possam ter apresentado quadro de angina instável, estabilizada, com redução no tempo de hospitalização.

Na impossibilidade de realização do teste ergométrico ou nos casos de ECG não interpretável, o paciente pode ser estratificado com teste provocativo de isquemia com imagem.

Ecocardiografia de Estresse - A ecocardiografia de estresse é um método seguro e que pode ser disponibilizado para os pacientes de baixo e médio risco que se encontrem clinicamente compensados há 24/48h, orientando a conduta a ser seguida de acordo com o resultado do teste, não devendo ser empregado nos pacientes de alto risco. Por ser um exame acessível, rápido, não invasivo e de baixo custo, a ecocardiografia tem a capacidade de oferecer informação prognóstica adicional aos parâmetros anteriormente citados, através da avaliação da função ventricular global, regional e a identificação de valvopatia associada, podendo ser utilizado rotineiramente.

Cardiologia nuclear - A cintilografia miocárdica de perfusão é utilizada para melhorar a capacidade de identificar e estratificar o risco de pacientes no setor de emergência com dor torácica aguda e, especialmente, naqueles com ECG normal ou não-diagnóstico. A injeção do radiofármaco deve ser realizada em repouso, enquanto o paciente está sintomático (excepcionalmente após o término dos sintomas), e as imagens obtidas até seis horas após. A cintilografia de perfusão miocárdica com administração do radiofármaco durante o estresse físico ou estímulo farmacológico, nos pacientes com SIMI de risco baixo ou intermediário, seria após estabilização do quadro agudo (após 48/72 horas).

Angiotomografia de Coronárias - Baseado em coronariografia não invasiva por contraste endovenoso e com imagens obtidas por atenuação dos tecidos/contraste ao raio X. É uma tecnologia relativamente nova, com constante avanço na aquisição de

imagens. Entretanto, é um exame numa fase de “curva de aprendizado” e com muitas situações incertas de aplicabilidade clínica. Em dor torácica na emergência, tem indicação precisa no paciente com risco intermediário de SCA e com protocolo de dor torácica negativo (ECG e enzimas inalteradas). Apresenta uma sensibilidade diagnóstica próxima de 100 %, ou seja, quando negativo, praticamente descarta SCA. No entanto, o exame não diferencia placa instável de estável (confusão em pacientes com muitas lesões), não consegue avaliar luz coronária em regiões com muito cálcio, não tem acurácia para avaliação de coronárias de pequeno calibre (menor que 2 mm). O médico deve estar atento para uma série de questões que podem alterar acurácia do exame: artefatos de movimentação, número de detectores do aparelho (conclusões baseadas principalmente em estudos com aparelhos de 64 detectores), o paciente deve ter ritmo regular e bradicárdico ou tolerar cronotrópicos negativos (extrassístolias, ritmo de fibrilação atrial, taquicardia inviabilizam um exame adequado), pacientes renais crônicos e idosos têm percentual grande de cálcio (dificulta a correta avaliação de importância das lesões) e ter um médico experiente na interpretação das imagens.

O “Triple rule out”, modalidade do exame com intenção de descartar simultaneamente dissecação de aorta, SCA e TEP, tem aplicação incerta segundo último consenso de sociedades americanas.

Ressonância Magnética - Método que não usa radiação ionizante (ao contrário de tomografia), e que tem capacidade de avaliação anatômica, funcional, perfusão e viabilidade. Por outro lado, necessita de ritmo regular bradicárdico assim como angiotomografia para evitar artefatos; paciente deve estar estável e tolerar decúbito (duração do exame de pelo menos 30 minutos); demanda aparelhagem e médico capacitado (dificulta disponibilidade); não pode ser feito em pacientes com clips neurovasculares, portadores de marcapasso/desfibrilador e evitar uso de gadolínio/realce tardio em pacientes com clearance de creatinina menor que 30ml/min (relatos de fibrose sistêmica nefrogênica).

Apresenta aplicação incerta nos pacientes com DT e avaliação inicial não diagnóstica segundo último consenso de sociedades americanas.

VII - Manejo dos pacientes com risco intermediário e alto

A - Internação-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 pelo menos até que a conduta definitiva para o seu caso seja decidida.

B - Oxigenioterapia - Geralmente a suplementação de oxigênio é mantida por até quatro horas após o desaparecimento da dor. Naquelas situações em que houver hipoxemia persistente comprovada, essa será mantida conforme a necessidade clínica. A administração desnecessária de oxigênio por tempo prolongado pode causar vasoconstrição sistêmica e ser prejudicial quando desnecessária.

C - Analgesia e sedação - recomenda-se a utilização de analgésicos potentes a pacientes com dor isquêmica, refratários à terapêutica antianginosa. O sulfato de morfina é considerado o analgésico de eleição, sendo administrado por via intravenosa, na dose de 1 a 5 mg 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 5-30 min, monitorando-se a pressão arterial. A administração em pequenos incrementos tem por objetivo evitar efeitos adversos como hipotensão e depressão respiratória. O emprego rotineiro de ansiolíticos tem sido prática comum em nosso meio. Parece muitas vezes ser dispensável, devendo ser reservado para situações especiais.

D - Nitratos - embora seu uso seja universalmente aceito, não existem estudos clínicos controlados que tenham testado os efeitos dos nitratos em desfechos clínicos e mortalidade na angina instável. O tratamento é iniciado na sala de emergência administrando-se o nitrato por via sublingual (nitroglicerina, mononitrato ou dinitrato de isossorbida). Caso não haja alívio rápido da dor, esses pacientes podem se beneficiar com a administração intravenosa (nitroglicerina e mononitrato de isossorbida são os disponíveis em nosso meio). Os nitratos estão contra-indicados na presença de hipotensão arterial importante (pressão arterial sistólica [PAS] < 100 mmHg) ou uso prévio de sildenafil nas últimas 24 h. A nitroglicerina IV é empregada na dose de 10 µg/min com incrementos de 10 µg a cada 5 minutos até obter-se melhora sintomática ou redução da pressão arterial. O tratamento intravenoso deverá ser mantido por 24-48 h da última dor anginosa e sua suspensão deverá ser feita de forma gradual.

E - Beta-bloqueadores – Seus benefícios estão relacionados à sua ação nos receptores beta-1, diminuindo a frequência cardíaca, pressão arterial e contratilidade miocárdica, provocando uma redução do consumo de oxigênio pelo miocárdio. Recomenda-se o uso rotineiro de beta-bloqueador oral nos pacientes sem contra-indicação, devendo-se iniciar sua utilização com o paciente estável, em doses pequenas, aumentando-se as mesmas gradualmente no sentido de se manter a frequência cardíaca ao redor de 60 bpm.

O quadro abaixo relaciona as doses de metoprolol e atenolol:

Metoprolol - IV – 5 mg (1-2 min) a cada 5 min até completar a dose máxima de 15 mg.

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

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

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

Se o paciente apresentar dor isquêmica persistente e/ou taquicardia (não compensatória de um quadro de insuficiência cardíaca), pode-se utilizar a formulação venosa. Não existem evidências de superioridade de um beta-bloqueador sobre outro.

F - Antagonistas dos canais de cálcio – Os efeitos benéficos nas SIMI se devem a uma combinação das suas ações, diminuindo o consumo miocárdico de oxigênio, a pós-carga, a contratilidade e a frequência cardíaca, além de aumentarem a oferta de oxigênio ao miocárdio, pela vasodilatação coronária que promovem. A vasodilatação coronária originada é semelhante e independe do agente usado. Os dihidropiridínicos ocasionam mais vasodilatação arterial periférica, e tendem a produzir taquicardia reflexa (mais evidente com a nifedipina de ação curta); o verapamil e o diltiazem tendem a causar bradicardia por deprimirem o cronotropismo e o dromotropismo, podendo levar a bloqueios átrio-ventriculares (mais evidente com verapamil). Em pacientes com comprometimento da função ventricular esquerda e/ou alterações na condução átrio-ventricular, esses medicamentos devem geralmente ser evitados.

Podem ser usados para tentar controlar sintomas isquêmicos refratários em pacientes já em uso de nitratos e beta-bloqueadores em doses adequadas, ou em pacientes que não toleram o uso destes medicamentos (principalmente nos casos de contra-indicação), ou ainda nos casos de angina variante. Entretanto, não é recomendado o emprego rotineiro de antagonistas dos canais de cálcio, sendo contra-indicado, em particular, o uso isolado da nifedipina de ação rápida.

G- Agentes antiplaquetários

Ácido Acetil-Salicílico - A dose recomendada é de 200 mg/VO macerada quando da chegada do paciente ao hospital, sendo a dose de manutenção a longo prazo de 100 mg/dia, embora doses tão baixas quanto 75mg/dia sejam também consideradas efetivas. Analisando conjuntamente os dados de quatro estudos clínicos controlados que reuniram mais de 2.000 pacientes com angina instável tratados com AAS,

observou-se redução do desfecho combinado óbito e/ou infarto não-fatal de 11,8% (controle) para 6,9% (AAS).

Tienopiridínicos - A ticlopidina e o clopidogrel são antagonistas da ativação plaquetária mediada pelo difosfato de adenosina (ADP), que age sobre o receptor P2Y₁₂ plaquetário. Também reduzem o nível de fibrinogênio circulante e bloqueiam parcialmente os receptores de glicoproteína IIb/IIIa.

A ticlopidina, menos cara, tem início de ação entre 12 e 24 horas e efeito pleno somente após alguns dias (o que limita seu uso no contexto das SIMIs), além de provocar mais efeitos colaterais (náuseas, vômitos, neutropenia e/ou trombocitopenia e, raramente, púrpura trombocitopênica idiopática), em comparação ao clopidogrel.

O estudo CURE (*Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events*) testou o clopidogrel em adição ao AAS em >12.000 pacientes com SIMI sem supradesnível de ST, acompanhados por 3 a 12 meses. Ao final do seguimento, demonstrou-se uma diminuição de 20% na incidência dos eventos (óbito cardiovascular, IM e acidente vascular cerebral), a favor do grupo clopidogrel + AAS, em relação ao grupo AAS + placebo, à custa de um aumento na incidência de sangramento. Análises subseqüentes demonstraram que existe benefício adicional com a utilização do clopidogrel após o primeiro mês e até 1 ano após o evento agudo, que o clopidogrel é particularmente útil no subgrupo submetido a intervenção coronária percutânea durante o período de internação hospitalar.

A dose recomendada de ticlopidina é a de 250 mg duas vezes ao dia, e de clopidogrel 300 mg como ataque e 75 mg/dia como manutenção. Pacientes tratados com intervenção coronária percutânea (ICP), a dose de ataque de clopidogrel de 600 mg talvez possa ser mais benéfica, mas aguarda-se comprovação por estudos em andamento, fundamentalmente o OASIS-7. Caso o paciente receber ICP com stent farmacológico, a recomendação atual é de manter-se o tienopiridínico por um prazo mínimo de um ano após o procedimento. Salienta-se a necessidade de suspensão do tienopiridínico com antecedência mínima de pelo menos cinco dias caso o paciente vá submeter-se a revascularização miocárdica cirúrgica de rotina, dado o risco de sangramento grave perioperatório. Em condições de emergência, deve-se recorrer à transfusão de plaquetas.

Antagonistas dos receptores glicoproteicos IIb/IIIa - A ativação dos receptores existentes na superfície das plaquetas, denominados de glicoproteína (GP) IIb/IIIa, constitui-se no mecanismo final da agregação plaquetária, em consequência de alteração morfológica sofrida pelo receptor, que aumenta a sua afinidade para ligar-se à molécula de fibrinogênio. Os antagonistas desses receptores impedem a ligação do

fibrinogênio aos receptores ativados, bloqueando o processo de agregação plaquetária e a formação do trombo plaquetário.

Apenas dois compostos estão disponíveis no Brasil: abciximab e tirofiban. Embora pertencendo à mesma categoria, esses agentes possuem propriedades estruturais, farmacocinéticas e farmacodinâmicas muito diferentes.

Abciximab - anticorpo monoclonal que atua como bloqueador não-competitivo e irreversível dos receptores de GP IIb/IIIa. Com doses terapêuticas, consegue-se o bloqueio de 80-90% dos receptores de superfície. Cinquenta por cento desses receptores ainda permanecem bloqueados uma semana após sua utilização. A dose recomendada é de 0,25mg/kg em bolus, seguida de uma administração de 0,125µg/kg durante 12 horas.

Tirofiban - é um derivado sintético, não-peptídeo, de molécula pequena, que possui em sua estrutura molecular a 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 0,4 µg/kg/min por 30 minutos, seguida da dose de manutenção de 0,1 µg/kg/min por 48-96 horas.

O uso concomitante de tríplex bloqueio da agregação plaquetária (AAS + tienopiridínico + bloqueador GP IIb/ IIIa) não está suficientemente justificado por evidências.

H - Antitrombóticos

Heparina Não-Fracionada (HNF)- o principal efeito anticoagulante da heparina depende de sua ligação específica à antitrombina, que ocorre mediante atuação de uma seqüência pentassacarídea 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.

Meta-análise de 6 estudos randomizados realizados até 1996 referenda a conduta virtualmente generalizada durante a década passada, de se tratar pacientes com SIMI sem supradesnível de ST com a combinação de AAS e HNF . 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. Rotina bastante generalizada é a de ajustar o regime de heparinização para valores de TTPa entre 1.5-2.0 vezes o controle laboratorial (50 a 70 s) de acordo com a estratégia do estudo TIMI-III.

Heparinas Fracionadas ou de Baixo Peso Molecular (HBPM)- As HBPM têm como característica comum, embora em grau variável, a capacidade de ligar-se preferencialmente ao fator Xa (e menos ao fator II), inativando-o. Esta característica, confere-lhes a singular capacidade de exercer efeito antitrombótico sem alterar substancialmente (a não ser em altas doses) os testes de coagulação usualmente empregados para monitorar o efeito terapêutico da HNF. Três HBPM estão disponíveis no Brasil para uso clínico, todas testadas em estudos internacionais, multicêntricos, prospectivamente desenhados para comparar sua eficácia clínica com a da HNF no tratamento de pacientes com SIMI: a nadroparina, a dalteparina, e a enoxaparina.

Dois estudos, ESSENCE Study e TIMI 11B-ESSENCE, compararam a enoxaparina com a HNF, em termos de eficácia clínica e segurança, no tratamento de pacientes com AI e IAM sem supradesnível de ST. Em resumo, demonstraram pela primeira vez que uma HBPM (no caso a enoxaparina) era superior à HNF.

Por conta da necessidade de uma resposta definitiva sobre o assunto, desenvolveu-se o estudo SYNERGY, que incluiu 10.027 pacientes de alto risco (pelo menos 2 dos seguintes marcadores de alto risco: idade >60 anos, marcadores bioquímicos de necrose elevados, infradesnível ou supradesnível transitório de ST), submetidos a tratamento clínico intensivo e estratégia invasiva precoce.

A enoxaparina deve ter sua dose de manutenção diminuída em 25% (0,75 mg/kg de 12/12 horas, ao invés de 1,0 mg/kg de 12/12 horas) em idosos, e em 50% em pacientes com *clearance* de creatinina <30 (1,0 mg 1x ao dia).

Assim, pode-se concluir que as HBPM de uma forma geral são pelo menos tão eficazes quanto a HNF. Entretanto, a enoxaparina aparentemente é superior à HNF. Nos pacientes que receberam enoxaparina para tratamento de SIMI sem supradesnível de ST e são enviados para ICP em até 8 horas após a última dose SC, não há necessidade de anticoagulação adicional. Naqueles que vão à ICP entre 8 e 12 horas, uma dose adicional de 0,3 mg/kg IV deve ser administrada imediatamente antes do procedimento. Finalmente, sugere-se manter a heparina inicialmente utilizada durante todo o período de heparinização, evitando-se o uso de HBPM e HNF concomitante ou alternadamente.

Hirudina e Bivalidurina - São dois compostos ainda não comercializados no Brasil, apresentam propriedades antitrombóticas diretas, potencialmente úteis em pacientes

com síndromes de trombocitopenia induzida pela heparina. Apesar das evidências positivas demonstradas pelos trials OASIS-2, TIMI-9B e GUSTO-II-b, com redução de 22% de óbito e IAM combinados, a utilização da hirudina é questionável.

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. Mais recentemente, o estudo ACUITY demonstrou, em pacientes com SIMI sem supradesnível de ST, que a bivalirudina é similar à associação heparina + bloqueador IIb/IIIa em termos de eventos isquêmicos (7,8% e 7,3%, respectivamente), porém com menor incidência de sangramento. Por outro lado, parece ser tão eficaz quanto às heparinas (HNF ou HBPM) quando utilizada em conjunto com o bloqueador IIb/IIIa (7,7% e 7,3%, respectivamente, para eventos isquêmicos) com o mesmo perfil de segurança em termos de sangramento importante (5,7% e 5,3%, respectivamente).

Fondaparinux - Medicamento também não disponível no Brasil. O Fondaparinux é um inibidor sintético e específico do fator X ativado (Xa). A atividade antitrombótica de fondaparinux é o resultado da inibição seletiva do Fator Xa mediada pela antitrombina III (ATIII). Através da ligação seletiva à ATIII, fondaparinux potencializa (em aproximadamente 300 vezes) a neutralização fisiológica do Fator Xa pela ATIII. A neutralização do Fator Xa interrompe a cascata da coagulação sanguínea e assim inibe a formação de trombina e o desenvolvimento do trombo.

O Fondaparinux não inativa a trombina (Fator II ativado) e não possui efeito sobre as plaquetas. A dose de 2,5 mg, fondaparinux não afeta os testes de coagulação habituais como tempo parcial de tromboplastina ativada (TTPa), tempo de coagulação ativado (Tca) ou o tempo de protrombina (TP). O Fondaparinux não reage cruzadamente com o soro de pacientes com trombocitopenia heparina-induzida.

Foi testado no estudo OASIS-5 contra a enoxaparina. Neste estudo, o desfecho primário de óbito/IAM/isquemia refratária aos 9 dias de evolução foi similar nos grupos enoxaparina e fondaparinux (5,8% e 5,9%, respectivamente), sendo similar também as incidências de cada um dos componentes do desfecho. Entretanto, a incidência de sangramento, inclusive sangramento maior, foi desfavorável à HBPM (4,0% vs 2,1%, respectivamente).

VIII- Estratificação de risco com métodos complementares

Esses métodos, a serem empregados durante os primeiros dias de hospitalização, podem ser divididos, basicamente, em duas categorias:

A) Exames hemodinâmicos intravasculares, com realização de cinecoronariografia, ventriculografia de contraste radiológico, e medida das pressões intracardíacas. Proporcionam informações anatômicas da circulação coronária.

B) Exames não invasivos, como o teste ergométrico, o ecocardiograma e os exames nucleares. Os métodos não invasivos avaliam a ocorrência de isquemia miocárdica. Também fornecem subsídios indiretos (ergometria) ou diretos (ecocardiografia e nucleares) sobre a função ventricular.

IX- Estratégia intervencionista precoce *versus* conservadora

Existe intensa controvérsia quanto aos méritos das duas estratégias cardiológicas, baseadas no respectivo uso inicial e preferencial de cada uma dessas categorias de exames para avaliar pacientes com essas características clínicas. Na estratégia intervencionista precoce, os pacientes de risco intermediário/alto são rotineiramente abordados, tão logo quanto possível, com o método intravascular. Pela estratégia não invasiva (conservadora) os pacientes de risco intermediário ou alto são estabilizados por tratamento clínico, e submetidos precocemente aos exames funcionais, não intravasculares. Somente quando há indícios clínicos de isquemia persistente ou recorrente, ou se aparecem resultados anormais dos testes não invasivos, são os pacientes encaminhados para cinecoronariografia.

Embora não ocorra unanimidade quanto à melhor estratégia, deve-se reconhecer que as evidências mais recentes, majoritariamente, apoiam a estratégia intervencionista. Essa visão é lastreada por três estudos de meta-análise independentes, com utilização de técnicas estatísticas variadas, e que concluíram homoganeamente pela superioridade da estratégia intervencionista, em relação à diminuição na incidência de óbito e (re)infarto não fatal. Vale assinalar que o benefício da estratégia intervencionista tende a intensificar-se após a fase inicial na qual, paradoxalmente, o risco com o emprego desta estratégia pode ser maior, conforme sugerido no acompanhamento a longo prazo dos pacientes incluídos em alguns estudos. Importante ressaltar que o conjunto das evidências demonstra que o benefício da estratégia intervencionista é tanto maior quando maior o risco do paciente.

Conforme apontado 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. O estudo ISAR-COOL, que analisou o problema de forma prospectiva, sugere que não existe vantagem em esperar em demasia, já que a

realização do estudo nas primeiras 6 horas a partir da randomização (em média, 2,4 horas) foi mais eficaz do que a realização do mesmo após 72 horas (em média, 86 horas).

Tabela 3: Escolha do tratamento inicial: invasivo x conservador

Estratégia preferida	Característica do paciente
Invasiva	Angina recorrente ou isquemia em repouso ou com baixo nível de atividade apesar da terapêutica Marcadores de necrose aumentados Novo ou presumivelmente novo depressão de ST Sinais ou sintomas de IC ou piora da regurgitação mitral Achados de alto risco em testes não invasivos Instabilidade hemodinâmica Taquicardia ventricular sustentada Angioplastia há 6 meses Prévia revascularização alto score TIMI e GRACE FE < 40%
Conservador	Baixo score TIMI e GRACE Ausência de critérios de alto risco

Figura 2: Algoritmo para pacientes com angina instável/IAMSS- Estratégia invasiva

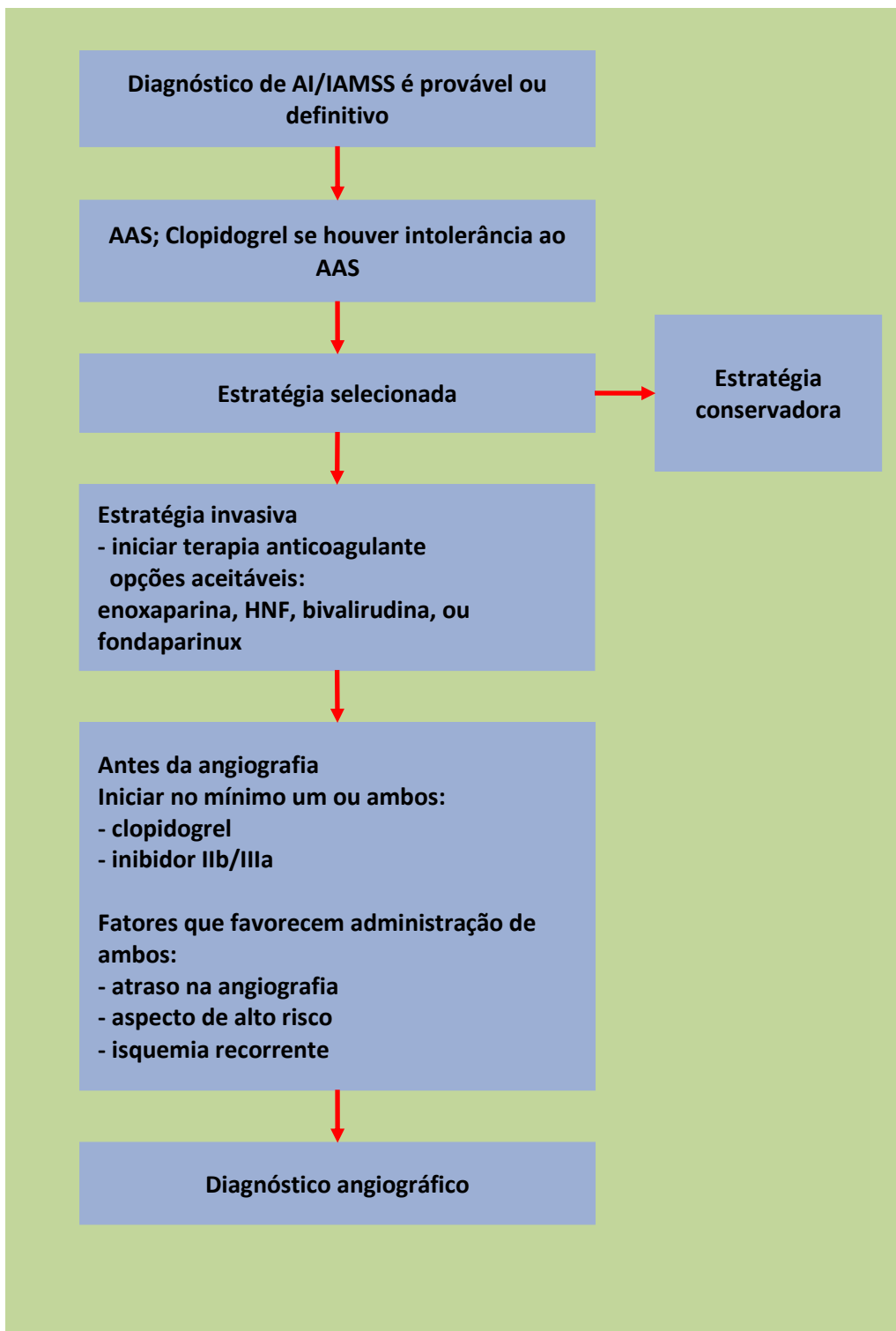
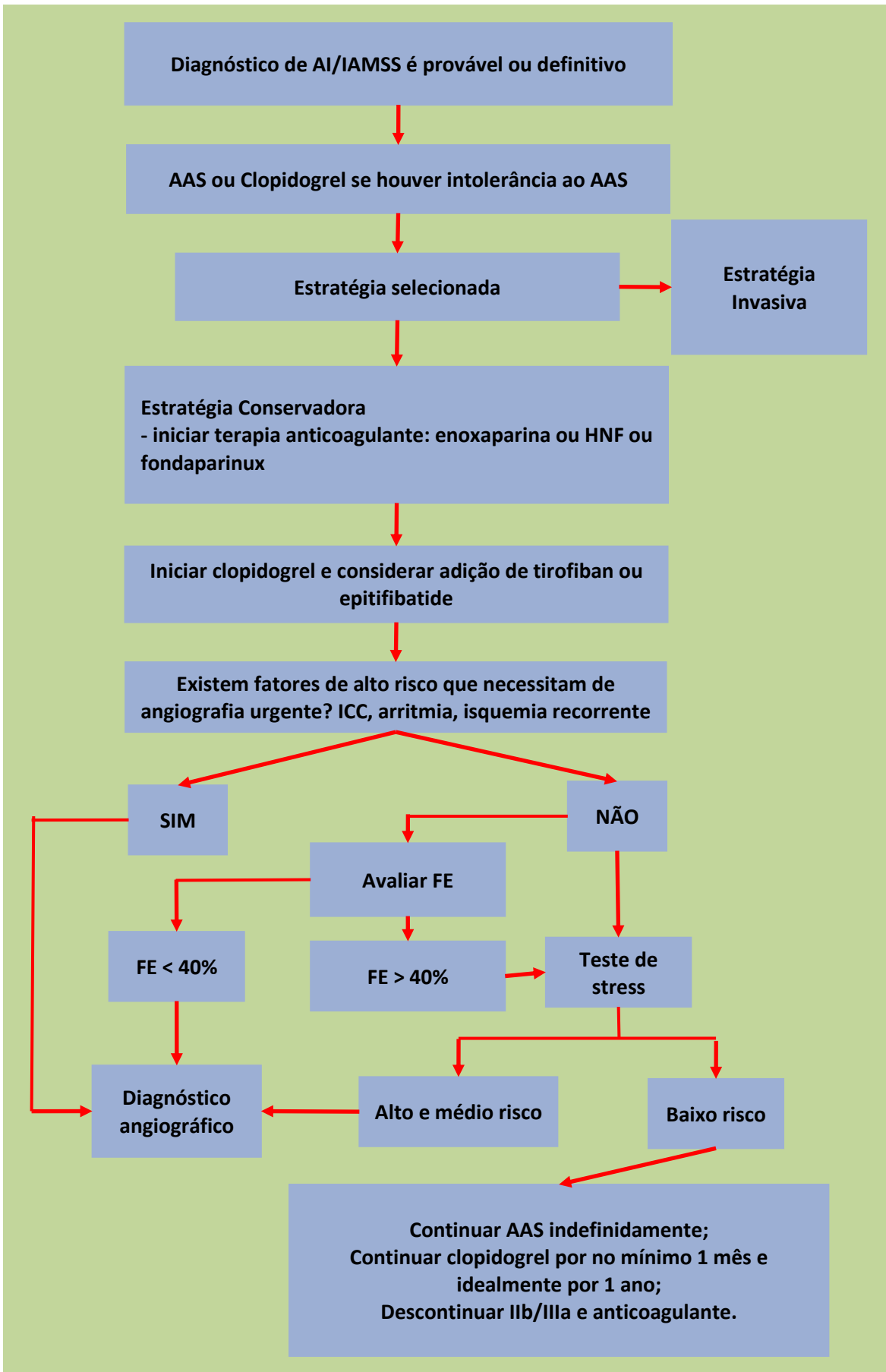


Figura 3 - Algoritmo para pacientes com angina instável/IAMSS Estratégia conservadora



preditores de mortalidade foram o número de derivações com depressão de ST e a duração do exercício. A depressão do segmento ST em 3 derivações e a baixa tolerância ao esforço corresponderam a um aumento de 2,5 vezes o risco para futuros

eventos (infarto, angina classe III ou IV e morte). No estudo FRISC a baixa tolerância ao esforço, hipotensão arterial e depressão do ST em 3 derivações estiveram significativamente associadas a maior risco de óbito e infarto em 5 meses de evolução.

O TE está indicado nesse grupo de pacientes 24 a 48 horas após completa estabilização clínica (estabilidade hemodinâmica, ausência de isquemia ativa clínica ou eletrocardiográfica, ausência de novas ondas Q, ausência de sinais clínicos de insuficiência cardíaca, enzimas sorológicas normais) e desde que haja capacidade para o exercício.

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

Crítérios de Interrupção do teste:

- a) Dor no peito
- b) Dispnéia importante, fadiga ou tontura.
- c) Forte exaustão (escala 17/20 de Borg).
- d) Depressão do segmento ST > 2 mm medida a 0,08 segundos do ponto J.
- e) Elevação do segmento ST.
- f) Queda da PA (> a 15 mmHg) ou queda de 10 mmHg com intervalo de 1 minuto.
- g) Arritmia grave (taquicardia supraventricular ou ventricular, bigeminismo ventricular de 5 batimentos, extrasístoles ventriculares polifocais e bloqueios AV do 2º e 3º graus).

O TE como estratégia precoce (< 48h) é contraindicado formalmente em pacientes de alto risco. Entretanto, TE realizado após 48h de plena estabilização do quadro clínico, ainda durante a internação, poderá ser indicado em pacientes submetidos à cinecoronariografia, quando é 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 experiência no método.

B- Ecocardiografia com estresse

O estresse farmacológico com administração de dobutamina é seguro e eficaz e também propicia informações prognósticas. Entretanto, aplicam-se a este método as

mesmas restrições de cautela e de contra-indicações expostas para o TE. São consideradas respostas indicativas de maior risco: a incapacidade de aumentar a fração de ejeção ou a diminuição da mesma > 5% ao esforço e defeitos regionais de contração durante o estresse.

C- Cintilografia miocárdica de perfusão

É indicada fundamentalmente nos casos de impossibilidade de realização do teste ergométrico e em pacientes nos quais há dificuldades para a interpretação adequada do eletrocardiograma de esforço. Uma das principais indicações da cintilografia é a possibilidade da realização precoce nas SCA, com ampla margem de segurança, empregando-se agentes vasodilatadores como o dipiridamol e a adenosina. Quando realizado na presença da dor anginosa na sala de emergência, mesmo sem a administração dos agentes “estressores” para induzir isquemia, pode ser observado a heterogeneidade do regional do fluxo provocada pela coronariopatia obstrutiva. 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.

X- Revascularização miocárdica

Pode ser realizada tanto por intervenção cirúrgica como por intervenção coronária 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.

As indicações para revascularização cirúrgica na angina instável são semelhantes àquelas adotadas para pacientes com angina crônica estável. O emprego da revascularização cirúrgica deve levar em consideração a anatomia coronária (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.

Recomendações para o tratamento cirúrgico – Diretriz Brasileira - SBC

Classe I

- Lesão de tronco da artéria coronária esquerda (*nível de evidência: A*).

- *Doença triarterial com função ventricular esquerda diminuída (fração de ejeção <0,50) (nível de evidência: A).*
- *Lesão biarterial com comprometimento proximal da artéria descendente anterior e função ventricular esquerda diminuída (fração de ejeção < 0,50) ou quando há presença de isquemia provocada em teste prévio, ou por ter sido realizado para avaliar miocárdio atordado (nível de evidência: A).*
- *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) (nível de evidência: A).*

Classe IIa

- *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 coronária percutânea) (nível de evidência: B).*
- *Lesão uniarterial com comprometimento proximal importante da artéria descendente anterior (pode receber tratamento alternativo com intervenção coronária percutânea) (nível de evidência: B).*
- *Doença multiarterial em diabéticos (nível de evidência: B)*
- *Reoperação para pacientes com estenoses múltiplas em enxertos, particularmente quando houver comprometimento do fluxo para a artéria descendente anterior (nível de evidência: C).*

Classe III

- *Estenoses coronárias não-significativas (< 50%) (nível de evidência: C)*

Recomendações para o tratamento percutâneo – Diretriz Brasileira - SBC

Classe I

- *Pacientes com lesões uni ou biarteriais, com significativa lesão proximal em artéria descendente anterior, e com grande área de miocárdio em risco por testes funcionais (nível de evidência: B).*
- *Pacientes com lesões multiarteriais, anatomia coronária favorável, função ventricular esquerda normal e sem diabetes melito (nível de evidência: B).*

Classe IIa

- *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 (nível de evidência: C).*

- *Pacientes com lesão focal ou múltiplas estenoses em enxertos aorto-coronários de veia safena, e que são candidatos de alto risco para reoperação cirúrgica (nível de evidência: B).*

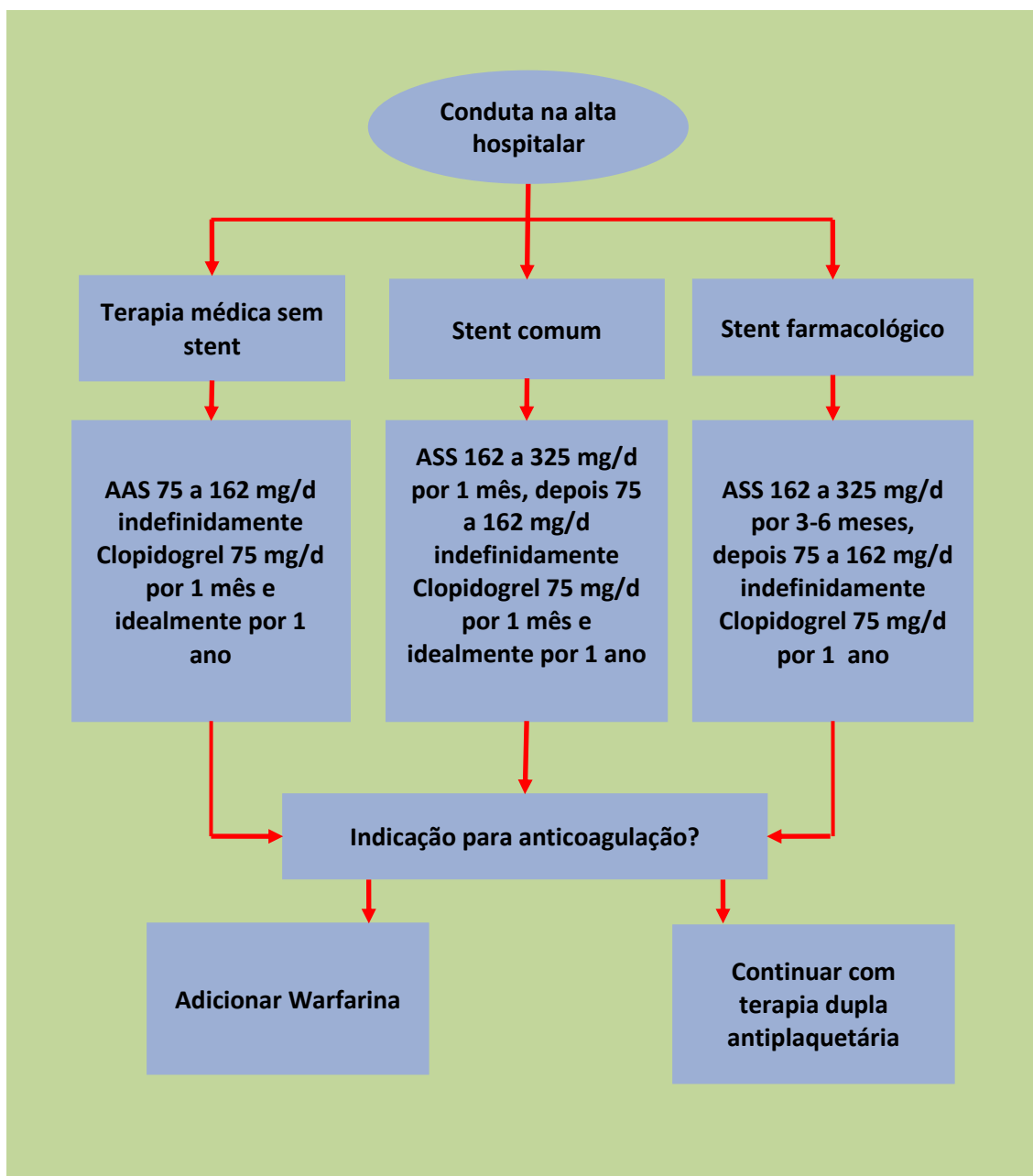
Classe IIb

- *Pacientes com lesões tri ou biarteriais, lesão proximal de artéria descendente anterior, função ventricular esquerda deprimida (FE < 50%) ou diabetes melito, mas com anatomia favorável para abordagem percutânea (nível de evidência: B).*

Classe III

- *Pacientes com estenoses coronárias insignificantes hemodinamicamente (redução de diâmetro luminal inferior a 50%) (nível de evidência: C).*
- *Pacientes com significativa lesão em tronco de coronária esquerda que são candidatos à cirurgia (nível de evidência: C).*
- *Pacientes uni ou biarteriais sem significativa lesão proximal em artéria descendente anterior, ou com sintomas atípicos para isquemia miocárdica, ou que não receberam terapia clínica adequada, ou em quem não se demonstrou isquemia por testes funcionais (nível de evidência: C).*

Figura -4 Algoritmo de antitrombóticos na alta hospitalar



Referências

- 1- Braunwald E, Jones RH, Mark DB, Brown J, Brown L, Cheitlin MD, et al. Diagnosing and managing unstable angina. Agency for Health Care Policy and Research. Circulation 1994 Jul;90(1):613-22.
- 2- Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Angina Instável e Infarto Agudo do Miocárdio sem Supradesnível do Segmento ST (II Edição, 2007) Arq Bras Cardiol 2007; 89(4)

- 3- Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001 Aug 16;345(7):494-502
- 4- Grines CL, Bonow RO, Casey DE, Jr., Gardner TJ, Lockhart PB, Moliterno DJ, et al. Prevention of premature discontinuation of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery stents: a science advisory from the American Heart Association, American College of Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, American College of Surgeons, and American Dental Association, with representation from the American College of Physicians. *J Am Coll Cardiol* 2007 Feb 13;49(6):734-9.
- 5- Stone GW, Bertrand ME, Moses JW, Ohman EM, Lincoff AM, Ware JH, et al. Routine upstream initiation vs deferred selective use of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: the ACUTY Timing trial. *JAMA* 2007 Feb 14;297(6):591-602.
- 6- Goodman SG, Cohen M, Bigonzi F, Gurfinkel EP, Radley DR, Le I, V, et al. Randomized trial of low molecular weight heparin (enoxaparin) versus unfractionated heparin for unstable coronary artery disease: one-year results of the ESSENCE Study. Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Non-Q Wave Coronary Events. *J Am Coll Cardiol* 2000 Sep;36(3):693-8.
- 7- Antman EM, McCabe CH, Gurfinkel EP, Turpie AG, Bernink PJ, Salein D, et al. Enoxaparin prevents death and cardiac ischemic events in unstable angina/ non-Q-wave myocardial infarction. Results of the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) 11B trial. *Circulation* 1999 Oct 12;100(15):1593-601.
- 8- Ferguson JJ, Califf RM, Antman EM, Cohen M, Grines CL, Goodman S, et al. Enoxaparin vs unfractionated heparin in high-risk patients with non-STsegment elevation acute coronary syndromes managed with an intended early invasive strategy: primary results of the SYNERGY randomized trial. *JAMA* 2004 Jul 7;292(1):45-54
- 9- 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 randomized trial. Organisation to Assess Strategies for Ischemic Syndromes (OASIS-2) Investigators. *Lancet* 1999 Feb 6;353(9151):429-38.
- 10- Diagnosing and managing unstable angina. Agency for Health Care Policy and Research. Braunwald E et al. *Circulation* 1994;90;613-622
- 11- Evaluation of the Patient with Acute Chest Pain. Thomas H. Lee and Lee Goldman. *N Engl J Med* 2000;342;1187
- 12- Missed Diagnoses of Acute Cardiac Ischemia in the emergency department. J. Hector Pope et al. *N Engl J Med* 2000;342;1187
- 13- ACC/AHA 2007 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non–ST-Elevation Myocardial Infarction—Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non–ST-Elevation Myocardial Infarction) *Developed in Collaboration with the American College of Emergency Physicians, the Society for Cardiovascular*

Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons Endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Society for Academic Emergency Medicine. *J Am Coll Cardiol* 2007 50: 652-726

- 14- ACC/AHA/ASE 2003 Guideline Update for the Clinical Application of Echocardiography A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASE Committee to Update the 1997 Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography). *J. Am. Coll. Cardiol.*, Sep 2003; 42: 954 - 970

- 15- Appropriateness Criteria for Cardiac Computed Tomography and Cardiac Magnetic Resonance Imaging* A Report of the American College of Cardiology Foundation Quality Strategic Directions Committee Appropriateness Criteria Working Group, American College of Radiology, Society of Cardiovascular Computed Tomography, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, American Society of Nuclear Cardiology, North American Society for Cardiac Imaging, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Interventional Radiology. *J Am Coll Cardiol* Vol. 48, No. 7, 2006

- 16- Role of cardiac computed tomography and magnetic resonance imaging in the evaluation of acute chest pain in the emergency department. *J Nucl Cardiol* 2004;11:470-81.

- 17- Multi-biomarker approach to acute coronary syndrome. Seino Y, Ogawa A, Yamashita T, Fujita N, Ogata K. *Nippon Rinsho*. 2006 Apr;64(4):691-9. Review. Japanese.