



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

EDITOR

José Carlos Nicolau

EDITORES ASSOCIADOS

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

COORDENADOR DE NORMATIZAÇÕES E DIRETRIZES DA SBC

Anis Rassi Jr.

GECETI

Grupo de Estudos em Coronariopatias, Emergências e Terapia Intensiva

Este artigo deverá ser citado como: Nicolau JC, Timerman A, Piegas LS, Marin-Neto JA, Rassi A. Jr. *Guidelines for Unstable Angina and Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction of the Brazilian Society of Cardiology (II Edition, 2007)*. Arq Bras Cardiol 2007; 89 (4): e89-e131

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

GRUPOS DE TRABALHO

GRUPO I

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

Ari Timerman (Coordenador)
Antonio Carlos de Camargo Carvalho
Brivaldo Markman Filho
Carisi Anne Polanczyk
Luis Antonio Machado Cesar
Maurício da Rocha Pantoja
Luciano Moreira Baracioli
Roberto Luiz Marino
Ricardo Vivacqua Cardoso Costa
Sérgio Timerman

GRUPO II

Condutas no paciente com angina instável de risco intermediário

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

GRUPO III

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

José Antonio Marin-Neto (Coordenador)
Álvaro Avezum
Carlos Vicente Serrano Jr.
Denílson Campos de Albuquerque
Elias Knobel
Fábio Jatene
Fernando Antonio de Portugal Morcerf
José Cláudio Meneghetti
Eulógio Martinez
Otávio Rizzi Coelho
Oscar Pereira Dutra
Romeu Sérgio Meneghelo

Declaração de potencial conflito de interesses dos autores/colaboradores das Diretrizes sobre Angina Instável e Infarto Agudo do Miocárdio sem Supradesnível do Segmento ST (II Edição, 2007)

Se nos últimos 3 anos o autor/colaborador das Diretrizes:

	Participou de estudos clínicos e/ou experimentais subvencionados pela indústria farmacêutica ou de equipamentos relacionados à diretriz em questão	Foi palestrante em eventos ou atividades patrocinadas pela indústria relacionados à diretriz em questão	Foi (é) membro do conselho consultivo ou diretivo da indústria farmacêutica ou de equipamentos	Participou de comitês normativos de estudos científicos patrocinados pela indústria	Recebeu auxílio pessoal ou institucional da indústria	Elaborou textos científicos em periódicos patrocinados pela indústria	Tem ações da indústria
José Carlos Nicolau	Astra-Zeneca, Bayer, BMS, J&J, GSK, Lilly, MSD, Pfizer, Schering Plough, Sanofi-Aventis	BMS, Sanofi-Aventis	Astra--Zeneca, Lilly, Sanofi-Aventis	Não	Astra-Zeneca, Pfizer, Schering-Plough, Sanofi-Aventis	BMS	Não
Leopoldo Soares Piegas	Sanofi-Aventis GSK	não	não	não	não	não	não
José Antonio Marin-Neto	sim*	não	não	não	não	não	não
Ari Timerman	Sanofi-Aventis	Sanofi-Aventis	Sanofi-Aventis	não	não	Sanofi-Aventis	não
Anis Rassi Jr	não	não	não	não	não	não	não
Pedro Ferreira de Albuquerque	não	não	não	não	não	não	não
Paulo Ernesto Leães	Boehringer Sanofi-Aventis Schering Plough	Novartis	não	não	Sanofi-Aventis, Novartis	não	não
Otávio Rizzi Coelho	Sanofi-Aventis	Sanofi-Aventis Pfizer	Sanofi-Aventis, Schering Plough, Novartis	não	não	Novartis, Medley, Boehringer	não
Luciano Moreira Baracioli	Astra-Zeneca, Bayer, BMS, J&J, GSK, Lilly, MSD, Pfizer, Schering Plough, Sanofi-Aventis	BMS	não	não	Sanofi-Aventis, MSD	BMS	não
Edson Stefanini	Schering Plough	Sanofi-Aventis	não	não	não	não	não
Oscar Pereira Dutra	Sanofi-Aventis, BMS	Sanofi-Aventis, BMS	Sanofi-Aventis, BMS	não	sim	Sanofi-Aventis BMS	não
Gilson Soares Feitosa	Sanofi-Aventis, Novartis, MSD, BMS, Janssen	Sanofi-Aventis, Novartis, MSD	Novartis	MSD	não	Novartis	não
Fausto Feres	não	Sanofi-Aventis	não	não	não	não	não
Fábio Jatene	não	não	não	não	não	não	não
Elias Knobel	não	não	não	não	não	não	não
Wilson Mathias Jr	não	não	não	não	não	não	não
Denilson Campos de Albuquerque	Sanofi-Aventis	Sanofi-Aventis	Sanofi-Aventis	não	não	não	não
Dalton Bertolini Precoma	não	não	não	não	MSD, Sanofi-Aventis	Torrent	não
Cesar Cardoso de Oliveira	não	não	não	não	não	Servier	não
Carlos Vicente Serrano Jr	Astra-Zeneca, Bayer, BMS, J&J, GSK, Lilly, MSD, Pfizer, Schering Plough, Sanofi-Aventis	não	não	não	MSD	Novartis	não
Carisi Polanczyk	Boehringer, Sanofi-Aventis	não	não	não	não	não	não
Brivaldo Markman Filho	não	não	não	não	não	não	não
Álvaro Avezum	Sanofi-Aventis, GSK	Sanofi-Aventis, GSK	não	Sanofi-Aventis	não	Sanofi-Aventis	não

Os demais autores/colaboradores não informaram seus potenciais conflitos de interesses.

*Marin-Neto declara que todo e qualquer pagamento referente a esses estudos foi inteiramente depositado em Fundação de Apoio ao Ensino, Pesquisa e Assistência do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, da Universidade de São Paulo, e destinado sempre às finalidades essenciais da Instituição.

DEFINIÇÕES DAS RECOMENDAÇÕES E EVIDÊNCIAS

Recomendações

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

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

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

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

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

Evidências

Nível A: Dados obtidos a partir de múltiplos estudos randomizados de bom porte, concordantes e/ou de meta-análise robusta de estudos clínicos randomizados.

Nível B: Dados obtidos a partir de meta-análise menos robusta, a partir de um único estudo randomizado ou de estudos não-randomizados (observacionais).

Nível C: Dados obtidos de opiniões consensuais de especialistas.

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

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

Introdução

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

1- História clínica e exame físico

História de Doença Atual

A história clínica do paciente com SIMI sem supradesnível do ST desempenha importante papel na estratificação de

risco. A classificação da AI mais utilizada é a proposta por E. Braunwald (6;7). Seu valor prognóstico e terapêutico tem sido validado em numerosos estudos clínicos prospectivos, alcançando por isso alto grau de aceitação (8;9). Ela leva em conta a gravidade dos sintomas anginosos, as circunstâncias clínicas de sua ocorrência e a intensidade do tratamento utilizado (Tabela 1). Esse mesmo autor propõe também uma classificação baseada em critérios clínicos, onde os pacientes são divididos em subgrupos de alto, intermediário e baixo risco para óbito ou IAM não fatal (7) (Tabela 2). A classificação de Braunwald evidencia as diferenças no prognóstico dos pacientes conforme o subgrupo em que ele se situa (6). Entretanto, alguns dos critérios dessa classificação não estão suficientemente apoiados em evidências clínicas disponíveis na literatura, ocorrendo também dificuldades do ponto de vista prático para a inclusão de certos pacientes em determinados subgrupos. Alguns estudos não têm encontrado boa correlação entre os diferentes subgrupos e a estimativa de risco para eventos cardíacos maiores (10). Van Miltenburg et al (9) observaram 417 pacientes com AI e os seguiram por seis meses. Óbito e IAM ocorreram mais frequentemente nos subgrupos de angina recente e com dor em repouso, e nos pacientes com angina pós-infarto (Classe C). Nesse estudo, os pacientes na Classe C tiveram sobrevida significativamente menor (80%) comparados às Classes A (97%) e B (89%). A sobrevida livre de infarto ou necessidade de intervenção foi maior na Classe II (72%), intermediária na Classe I (53%), e menor na Classe III (35%). A presença de alterações eletrocardiográficas, a necessidade de terapêutica antianginosa máxima, e a presença de isquemia recorrente

ou refratária, são também fatores de risco independentes para mau prognóstico. No estudo ECLA III (11), a angina refratária foi o fator prognóstico independente mais importante para infarto e óbito. Os pacientes que tiveram alívio da angina após a admissão constituíram um subgrupo de risco muito baixo. Neste subgrupo, as incidências de IAM e óbito foram, respectivamente, de 1,8%, e 1,5%; por outro lado, nos pacientes que evoluíram com angina refratária após tratamento clínico adequado, as incidências

de IAM e óbito foram, respectivamente, de 15% e 14%. No GUSTO IIB (12), dos 3.513 pacientes com IAM não Q analisados 36% evoluíram com isquemia recorrente, sendo que 79% responderam a tratamento clínico. Aqueles com isquemia refratária apresentaram, em 30 dias de seguimento, incidências de reinfarto e óbito de 29% e 16%, respectivamente. No subgrupo com isquemia recorrente responsiva ao tratamento clínico, estas incidências foram de 12% e 6%; e no subgrupo que não apresentou isquemia, as incidências foram, respectivamente, de 3% e 4,3%. Neste mesmo estudo, incluíram-se 4.488 pacientes com AI. Destes, 34% tiveram isquemia recorrente, dos quais 82% responderam ao tratamento clínico. As incidências de IAM em até 30 dias nos subgrupos com isquemia recorrente refratária, com isquemia responsiva a tratamento clínico e sem isquemia recorrente, foram de 22%, 7,2% e 2,3%, respectivamente. E as incidências de óbito foram de 8,2%, 2,9% e 1,6%, respectivamente. Os marcadores bioquímicos mais sensíveis de lesão miocárdica como as troponinas, trouxeram subsídios importantes para o diagnóstico e prognóstico das SIMI sem supradesnível de ST, levando a uma adaptação, adotada pelas Diretrizes Norte-Americanas, na classificação original de Braunwald. Como se nota na Tabela 3, a alteração fundamental ocorreu no grupo IIIB, que foi subdividido em IIIB-troponina negativa e IIIB-troponina positiva. Obviamente, o subgrupo IIIB-troponina positiva apresenta pior prognóstico em relação àquele com troponina negativa (13;14). Na AI, os fatores de risco para eventos adversos incluem idade, dor contínua em repouso, trombos intracoronários (15), diabetes melito (4) e lesão coronária complexa ou de múltiplos vasos. Antman et al (16), a partir de uma análise do banco de dados do estudo TIMI 11B, encontraram os seguintes marcadores independentes de pior prognóstico em pacientes com SIMI sem supradesnível de ST ("score de risco do grupo TIMI"): idade \geq 65 anos; elevação de marcadores bioquímicos;

Tabela 1 - Classificação de Braunwald para angina instável (7)

1- Gravidade dos sintomas:

Classe I - Angina de início recente (menos de 2 meses), freqüente ou de grande intensidade (3 ou mais vezes ao dia), acelerada (evolutivamente mais freqüente ou desencadeada por esforços progressivamente menores)

Classe II - Angina de repouso sub-aguda (1 ou mais episódios em repouso nos últimos 30 dias, o último episódio ocorrido há mais de 48 horas)

Classe III - Angina de repouso aguda (um ou mais episódios em repouso nas últimas 48 horas)

2 - Circunstâncias das manifestações clínicas:

Classe A - Angina instável secundária (anemia, febre, hipotensão, hipertensão não controlada, emoções não rotineiras, estenose aórtica, arritmias, tireotoxicoses, hipoxemia, etc)

Classe B - Angina instável primária

Classe C - Angina pós-infarto do miocárdio (mais de 24 horas e menos de 2 semanas)

3 - Intensidade do tratamento:

Classe 1 - Sem tratamento ou com tratamento mínimo

Classe 2 - Terapia antianginosa usual

Classe 3 - Terapia máxima

Tabela 2 - Estratificação de Risco na Angina Instável (7)

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

DAC - doença arterial coronária; CCS - Canadian Cardiovascular Society.

Tabela 3 - Estratificação de risco de morte ou infarto em pacientes com síndrome isquêmica aguda sem supra-desnível do segmento ST (14)

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 sopro de regurgitação mitral, B3, hipotensão, bradicardia e taquicardia		
Eletrocardiograma	Infradesnível 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

*Tnlc, 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.

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). Esse “escore de risco” foi validado em outros estudos de SIMI sem supradesnível do segmento, observando-se em todos eles aumento na incidência de eventos (óbito, reinfarto e isquemia recorrente necessitando de revascularização) em proporção direta ao aumento do escore de risco.

AI no idoso

A ONU estabelece que um indivíduo é considerado idoso quando tiver 60 anos ou mais nos países em desenvolvimento e 65 anos ou mais nos países desenvolvidos. As doenças cardiovasculares apresentam expressiva morbimortalidade na população idosa. Nos Estados Unidos, os idosos constituem 13% da população; entretanto, são responsáveis por 65% das hospitalizações por doença cardíaca. Cerca de 85% das mortes por IAM ocorrem na população idosa (17;18). Até os 65 anos a doença arterial coronária (DAC) é muito mais prevalente nos homens e a partir dos 80 anos sua prevalência é equivalente em ambos os sexos. Os idosos com SIMI geralmente apresentam perfil de risco diferente dos não-idosos: têm maior prevalência de hipertensão arterial, diabetes melito, infarto do miocárdio prévio, angina, doença vascular periférica, acidente vascular cerebral (AVC), doença multiarterial e insuficiência cardíaca. Por outro lado, apresentam níveis menos elevados de colesterol, e menor prevalência de tabagismo. Geralmente o idoso se apresenta para o atendimento médico mais tardiamente após o

início dos sintomas. No caso das SIMI, ao invés de dor, freqüentemente apresentam os chamados “equivalentes isquêmicos” como dispnéia, mal estar, confusão mental, síncope ou edema pulmonar. Ainda, em relação aos não-idosos têm menor elevação das enzimas cardíacas e maior ocorrência de IAM não Q (19). Nas SIMI, os idosos têm maior incidência de complicações, o que implica na necessidade de tratamento mais intensivo. Entretanto, especialmente naqueles acima de 75 anos, freqüentemente a terapêutica mais adequada, com beta-bloqueador, AAS, anticoagulante e hipolipemiante não é utilizada. Ainda são menos utilizadas, nos idosos, a terapêutica trombolítica e a revascularização por angioplastia ou por cirurgia (20;21). No registro do estudo TIMI III (22), com 3.318 pacientes portadores de AI e IAM não Q, 828 pacientes tinham mais de 75 anos. Estes indivíduos receberam terapêutica antiisquêmica, e foram submetidos à cinecoronariografia em menor percentual, em relação aos mais jovens. E embora apresentassem DAC mais grave e extensa, foram menos freqüentemente submetidos a procedimentos de revascularização miocárdica e tiveram mais eventos adversos em até seis semanas de evolução.

História progressa

- Pacientes submetidos a procedimentos (angioplastia com ou sem stent, e/ou cirurgia de revascularização miocárdica - CRM)

A recorrência de angina após CRM ou intervenção percutânea pode significar o desenvolvimento de complicações agudas, novas lesões, trombose 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. O registro TIMI III comparou a incidência de óbito ou infarto não fatal entre pacientes que apresentaram AI e infarto não Q com ou sem CRM prévia. Os pacientes com CRM prévia tiveram taxas mais elevadas de complicações, tanto na análise de até 10 dias pós-admissão (4,5% no grupo com CRM prévia vs 2,8% no grupo sem CRM), quanto na análise após 42 dias (7,7% vs 5,1%, respectivamente) (23).

- Fatores de risco para DAC

Embora a presença de fatores de risco como hipertensão arterial sistêmica, diabetes melito, dislipidemia, história familiar e tabagismo estejam associados a maior probabilidade de DAC, não há uma correlação bem definida de sua importância na evolução clínica de pacientes admitidos com SIMI. Em alguns estudos há, inclusive, observações paradoxais indicativas de melhor evolução entre os tabagistas (24;25). Por outro lado, Antman et al (16) demonstraram que a presença de 3 ou mais destes fatores em conjunto constitui marcador independente de pior prognóstico.

Exame Físico

Habitualmente o exame físico no contexto das SIMI é pouco expressivo. De fato, pode-se dizer que 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, desassossegado, fácies de dor, muitas vezes com sudorese e taquipnéico. Pacientes queixando-se de dor precordial e descontraídos, conversando sem preocupação e sem sinais de desconforto, não possuem o substrato mais adequado para se valorizar uma hipótese de SIMI. Como regra, a avaliação isolada do exame físico normal ou com discretas alterações é insuficiente para estratificação de risco, porque mesmo pacientes com lesões multiarteriais ou de tronco de coronária esquerda, podem apresentar exame físico normal (6;26-28). No entanto, quando presentes, as alterações no exame físico podem ter implicações importantes na categorização do paciente como de alto risco. Entre estes marcadores de mau prognóstico, destacam-se:

1. A presença de sopro mitral, holossistólico ou não, transitório ou não, com ou sem irradiação, com primeira bulha normo ou hipofonética. A constatação de sopro durante os episódios dolorosos ou a intensificação de

sopro pré-existente reforça sobremaneira o diagnóstico de isquemia ou mesmo rotura de músculo papilar. Quando existe isquemia de músculo papilar com insuficiência mitral pouco importante, via de regra se consegue o controle clínico inicial do paciente, e a própria insuficiência mitral tende a involuir. Entretanto, a presença de rotura de músculo papilar com importante regurgitação mitral configura uma situação por vezes dramática, onde a estratificação invasiva imediata se impõe. De qualquer modo, está bem demonstrado que a presença de nova insuficiência mitral, ou piora de uma pré-existente, é um marcador de mau prognóstico em pacientes com SIMI (29;30).

2. 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. O exame físico é útil não apenas na estratificação do risco, mas também no próprio diagnóstico das SIMI, quando existem dúvidas. Assim, a presença de sopro carotídeo uni ou bilateral, diminuição de pulsos periféricos, xantelasma ou xantomias e presença de aneurisma de aorta abdominal reforçam o diagnóstico de doença aterosclerótica coronária. Por outro lado, a presença de atrito pericárdico sugere pericardite aguda, atrito pleural sugere embolia com infarto pulmonar, diminuição de murmúrio vesicular sugere pneumotórax, assimetria de pulsos e/ou insuficiência aórtica sugerem dissecação de aorta, "clicks" ou sopros meso-telessistólicos mitral sugerem prolapso de válvula mitral, sopro sistólico ejetivo para-esternal sugere miocardiopatia hipertrófica, e onda A gigante e segunda bulha hiperfonética sugerem hipertensão arterial pulmonar.

História clínica e exame físico – Sumário das Recomendações e Evidências

Recomendação Classe I

Nível de evidência: B

- Todos os pacientes devem ser avaliados e classificados em probabilidade alta, intermediária ou baixa de apresentarem SIMI sem supradesnível do segmento ST (Tabela 4).
- Todos os pacientes devem ser estratificados e classificados em risco alto, intermediário ou baixo de desenvolverem eventos cardíacos maiores (Tabela 3).

2- Utilização prévia de medicamentos

A terapia prévia parece influenciar a evolução e a resposta terapêutica dos pacientes admitidos por SIMI. Os pacientes admitidos com uso prévio de ácido acetil-salicílico apresentam mais frequentemente o diagnóstico final de angina instável do que o diagnóstico de infarto agudo do miocárdio e evoluem com menor área de infarto e sem desenvolvimento de onda Q (31-33). Na fase de registro do estudo TIMI (Thrombolysis in Myocardial Ischemia) III observou-se que, apesar da alta prevalência de doença arterial coronária prévia em pacientes admitidos por angina instável ou IAM sem supradesnível de ST,

Tabela 4 - Probabilidade dos sinais e sintomas serem devidos a síndromes isquêmicas miocárdicas instáveis secundárias a doença obstrutiva coronária

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

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

apenas 45% dos pacientes usavam AAS e 27% utilizavam betabloqueadores, enquanto que nitratos e antagonistas dos canais de cálcio eram empregados por cerca de 45% dos pacientes. Em análise multivariada, o uso prévio de nitratos correlacionou-se com um risco 1,6 vezes maior de óbito ou infarto no primeiro ano subsequente (IC 95% = 1,16-2,20; $p=0,004$) (34). Entretanto, no estudo TIMI IIIB apesar das mulheres terem recebido com maior frequência nitratos, betabloqueadores e bloqueadores de canais de cálcio e menos aspirina, sua evolução foi semelhante à dos homens e correlacionou-se apenas a outros marcadores de gravidade da doença (35). Em análise multivariada do estudo PURSUIT, os subgrupos em uso prévio de betabloqueadores, antagonistas dos canais de cálcio ou nitratos apresentaram um risco relativo de óbito ou óbito + infarto do miocárdio não-fatal de 15% a 40% maior, quando comparados com pacientes que não utilizavam estes medicamentos. Pacientes com angioplastia prévia apresentaram melhor sobrevida, mas o oposto ocorreu com aqueles submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica (36). Este mesmo tipo de interação foi observado no estudo PRISM-PLUS. A cirurgia de revascularização prévia aumentou em 46% e a angioplastia reduziu em 32% a incidência de trombo residual após a infusão de tirofiban, sendo que o efeito benéfico do tirofiban foi significativamente maior entre os pacientes em terapia prévia com betabloqueadores. Constatou-se ainda uma tendência à melhor evolução entre os usuários de ácido acetil-salicílico (37;38). Por outro lado, em análise retrospectiva dos estudos TIMI IIB e ESSENCE, observou-se que o uso prévio de ácido acetil-salicílico e betabloqueadores representou importante fator de risco para eventos isquêmicos (16).

Resumo

Uso prévio de ácido acetil-salicílico é um fator de maior gravidade em pacientes com suspeita ou diagnóstico confirmado de síndromes coronárias miocárdicas instáveis sem supradesnível do segmento ST.

Uso prévio de beta-bloqueadores, nitratos e bloqueadores

dos canais de cálcio está associado com pior evolução.

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

3- Eletrocardiograma

Dados de necropsia têm demonstrado que o ECG não tem sensibilidade e especificidade suficientes para permitir uma diferenciação confiável entre infarto transmural ou subendocárdico, pois pacientes com infartos transmural podem não desenvolver ondas Q, e ondas Q podem ser vistas em pacientes com achado de autópsia de infarto subendocárdico (não transmural) (39). Entretanto, a categorização de pacientes em grupos com ondas Q e sem ondas Q baseada no ECG é útil, porque os IAM com ondas Q são em geral associados com maior dano miocárdico, maior tendência para expansão e remodelamento do infarto e, consequentemente, maior mortalidade (40). Onda Q no ECG significa atividade elétrica anormal, mas não é sinônimo de dano miocárdico irreversível. Por outro lado, a ausência de onda Q pode simplesmente refletir a falta de sensibilidade do ECG convencional de 12 derivações, especialmente na zona posterior do ventrículo esquerdo. Em casos de IAM subendocárdicos confirmados à necropsia, são observadas depressões do segmento ST e/ou alterações na onda T em apenas 50% das vezes (41). No IAM sem elevação do segmento ST observa-se maior incidência de obstrução sub-total do vaso coronário culpado, e de maior fluxo colateral para a zona infartada. Além disso, os pacientes são, na média, mais idosos, e apresentam maior prevalência de IAM prévio (39). Alterações no segmento ST e na onda T não são específicos e podem ocorrer numa série de condições que incluem: angina estável e instável, hipertrofia ventricular, pericardite aguda e crônica, miocardite, repolarização precoce, alteração eletrolítica, choque, desordem metabólica e efeito digitálico. 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.

Angina instável (AI)

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 (42). Uma manifestação eletrocardiográfica sutil e infrequente de AI é a presença de onda U invertida transitória (43). Pacientes com alterações de ST em derivações anteroseptais, freqüentemente apresentam estenose significativa da artéria coronária descendente anterior e constituem um grupo de alto risco (44). A acurácia diagnóstica de um ECG anormal aumenta quando se dispõe de um traçado de ECG prévio para comparação. Em geral, essas alterações de ECG revertem completamente ou parcialmente com o alívio da dor. A persistência dessas alterações por mais de 12 horas pode sugerir IAM não Q. Se o paciente tem um histórico típico de angina estável ou DAC estabelecida (IAM prévio, documentação angiográfica de lesão coronária ou teste ergométrico prévio positivo), o diagnóstico de AI pode basear-se na presença de sintomas clínicos, mesmo na ausência de alterações eletrocardiográficas. É no subgrupo de pacientes sem evidências de DAC prévia e sem alterações de ECG associadas à dor, que o diagnóstico se torna mais difícil.

Monitorização contínua do ECG

A dor torácica isquêmica não é um marcador confiável ou sensível de isquemia aguda miocárdica transitória. Episódios de redução primária do fluxo coronário podem se associar a alterações variáveis e mínimas do ECG, que precedem os sintomas de dor ou desconforto. Antes do uso disseminado do AAS e da heparina constatou-se, por monitorização contínua do ECG, que 60% dos pacientes com AI apresentavam episódios assintomáticos de depressão do segmento ST (45). Esses episódios diminuíram para níveis entre 5% e 20%, em anos mais recentes, com o uso de AAS e heparina (44). A presença de isquemia ao Holter é um excelente marcador de evolução clínica desfavorável, tanto em curto quanto em longo prazos (46-48).

Angina Variante de Prinzmetal

Os dados mais característicos para o diagnóstico de angina variante são a elevação do segmento ST na presença de dor

e a regressão do supradesnível com o alívio do sintoma. Em alguns pacientes, episódios de depressão do ST podem seguir os episódios de elevação do ST, e são associados com alterações da onda T. A alternância do segmento ST e da onda T é o resultado do retardo isquêmico na condução do estímulo, e pode estar associada a arritmias ventriculares potencialmente letais. Por outro lado, crescimento da onda R pode estar associado à ocorrência de arritmias ventriculares (44). Muitos pacientes exibem múltiplos episódios de elevação assintomática do segmento ST (isquemia silenciosa). Os desvios do segmento ST podem estar presentes em qualquer derivação. A presença concomitante de elevação do ST nas derivações anteriores e inferiores (refletindo isquemia extensa), se associa a maior risco de morte súbita (44). Distúrbios transitórios da condução do estímulo podem ocorrer durante episódios de isquemia. A atividade ectópica ventricular é mais comum durante episódios mais longos de isquemia e está freqüentemente, associada a alterações do segmento ST e da onda T, guardando relação com pior prognóstico. Rouan et al (48) demonstraram que pacientes com ECG inicial normal ou com alterações mínimas e não específicas, apresentaram taxas de 3% de IAM e 6% de mortalidade, que salta para 12% em pacientes já com evidência inicial de IAM no ECG. Dos 1.009 pacientes com IAM, 80% apresentaram onda Q, novas alterações do segmento ST ou inversão de onda T, e 10% apresentavam bloqueio de ramo esquerdo ou ritmo de marcapasso (MP), dificultando o diagnóstico eletrocardiográfico. Os restantes 10% tinham ECG normal ou com alterações mínimas não específicas. Esses dados suportam o estudo de Brush et al (49), onde as complicações com risco de morte em pacientes com evidência de infarto, isquemia, hipertrofia de VE, BRE ou ritmo de MP, foram 23 vezes maior em relação a pacientes com ECG normal ou com alterações inespecíficas. Novos e aperfeiçoados métodos de aquisição e de interpretação computadorizada do ECG têm melhorado a utilidade desse método em acessar o sinal elétrico cardíaco (50).

ECG de 12 derivações seriado

Cerca de 50% dos pacientes com IAM avaliados em Pronto Atendimento apresentam ECG de 12 derivações normal ou não diagnóstico. Durante a fase inicial de hospitalização aproximadamente 20% desses pacientes desenvolvem alterações consistentes com lesão transmural. Assim, o ideal nesta fase inicial é realizar eletrocardiogramas seriados. Por meio de monitorização seriada do ST, Krucoff et al (50), ao analisar critérios de reperfusão ao ECG (comprovada angiograficamente), demonstraram uma sensibilidade de 89% e especificidade de 82%. Outra forma de medir a onda elétrica cardíaca consiste em utilizar 22 eletrodos de superfície e um programa de computação, no sentido de evidenciar a variação do sinal em cada derivação por amostra de alta freqüência. Com esta metodologia, Justis e Hession (51) notaram que pacientes com isquemia por oclusão coronária parcial parecem ter variabilidade de onda elétrica emanando do miocárdio afetado. A sensibilidade para IAM foi de 83%, comparado com o ECG convencional, enquanto que a especificidade foi reduzida para 76%, comparada com 99% do ECG convencional.

Prognóstico

No estudo GUSTO II, o ECG de apresentação dos pacientes com SIMI teve importância prognóstica em relação à mortalidade precoce (47).

Bloqueio de ramo esquerdo, hipertrofia ventricular esquerda ou ritmo de MP cursaram com mortalidade de 11,6%; depressão do segmento ST com 8%; elevação do segmento ST com 7,4%; e inversão da onda T ou ECG normal com 1,2%. No Estudo complementar com ECG do Registro TIMI III(39), em 1.416 pacientes com AI ou IAM não Q, as seguintes formas de apresentação do ECG foram observadas: desvio do segmento ST ≥ 1 mm em 14,3%; bloqueio de ramo esquerdo em 19%; inversão isolada da onda T em 21,9%; e ausência dessas alterações em 54,9%.

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

nos pacientes com alterações na onda T ou sem alterações no ECG ($p < 0,001$) (Tabelas 5 e 6).

Graus de alteração do segmento ST e evolução (Tabela 7)

Um total de 187 pacientes (13% do grupo total) tinha alterações do segmento ST igual ou maior que 0,5 mm(39). O resultado clínico na evolução foi similar ou até mesmo pior para os pacientes com ST desviado em 0,5 mm, em relação àqueles com desvio ≥ 1 mm.

Análise multivariada (Tabela 8)

Foram identificadas sete variáveis como fatores prognósticos independentes de morte ou de IAM em 1 ano. As duas variáveis relacionadas ao ECG foram o BRE e o desvio do ST $\geq 0,5$ mm (Tabela 4) (39). Em outro modelo, o desvio de ST ≥ 1 mm foi um fator prognóstico independente mas tinha um poder discriminatório menor, em relação ao desvio de 0,5 mm. Usando o critério de BRE ou alteração do ST $\geq 0,5$ mm, a taxa de morte ou de IAM em 1 ano foi de 15,8%. O código de Minnesota não foi utilizado nesse estudo pois foi considerado complexo e sem aplicação clínica. Por outro lado, pacientes com IAM com depressão do segmento ST representavam 11% dos casos do estudo de Mahon et al (52). Nesse estudo foi utilizado o Código de Minnesota. Os pacientes com depressão do segmento ST eram mais idosos, em relação ao restante do grupo, e apresentavam maior prevalência de IAM prévio (40% vs 25%) e doença multiarterial (71% vs 47%). O grupo com depressão de ST apresentou maior mortalidade hospitalar (31% vs 17%, $p < 0,01$) e após 36 meses (56% vs 32%, $p < 0,001$). Cohen et al (53;54) verificaram, em pacientes com IAM Q e AI, que a depressão de segmento ST tinha valor prognóstico para óbito morte ou IAM. Farkouh et

Tabela 5 - ECG e evolução intra-hospitalar (12)

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

Tabela 6 - Eventos em 42 dias e 1 ano (12)

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

Tabela 7 - Grau de desvio de ST e evolução (12)

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

Tabela 8 - Análise Multivariada. Fatores prognósticos (Óbito ou IAM em 1 ano com 1.411 pacientes) (12)

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

al (55), comparando 424 pacientes admitidos em unidade da dor torácica com pacientes internados em hospital, não encontrou diferenças significativas nos achados de ECG entre os dois grupos.

Arritmias

Paciente com taquicardia (frequência acima de 100 bpm) e com bradicardia (frequência cardíaca < 50 bpm) têm pior prognóstico. Extrapolando os dados do estudo GUSTO I, em pacientes com IAM com onda Q(56), a fibrilação atrial, embora não seja comum no IAM, é um marcador de pior prognóstico. A taquicardia e a fibrilação ventricular (FV) ocorrem em até 20% de pacientes com IAM e ambos são associados a pior prognóstico. No estudo GUSTO I 10,2% tinham taquicardia ventricular sustentada, FV ou ambos. Idade

avançada, hipertensão arterial, IAM prévio, IAM de parede anterior e fração de ejeção diminuída, estiveram associados com risco maior de taquicardia ventricular sustentada e FV. Essas arritmias ventriculares se associaram com maior mortalidade hospitalar, nos acompanhamentos de 30 dias e de um ano (57).

Eletrocardiograma – Sumário das Recomendações e das Evidências

Recomendação Classe I

- 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 (*nível de evidência: B*).
- O ECG deve ser repetido nos casos não diagnósticos, pelo menos uma vez, em até 6 horas (*nível de evidência: C*).

Obs.: na presença de 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 > 0.5mm está associada a alto risco de eventos cardíacos em pacientes com SIMI. Indivíduos com inversão de onda T >2mm ou ondas Q patológicas, apresentam risco intermediário de eventos. Alterações dinâmicas do segmento ST (depressão ou elevação do ST \geq 1mm, e/ou inversões da onda T que se resolvem pelo menos parcialmente quando os sintomas são aliviados, são marcadores de prognóstico adverso.

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

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

4- Marcadores bioquímicos de lesão miocárdica

Marcadores bioquímicos são úteis para auxiliar tanto no diagnóstico quanto no prognóstico de pacientes com SIMI. Tradicionalmente, eram mensuradas as enzimas creatinoquinase (CK) total e desidrogenase láctica (DHL). Entretanto, atualmente outros marcadores bioquímicos, constituintes protéicos da célula muscular e sem função enzimática, também têm sido utilizados para este propósito. O conjunto destas macromoléculas liberadas para a corrente sanguínea tem sido denominado de marcadores bioquímicos de lesão miocárdica. Quando as células miocárdicas são irreversivelmente danificadas, suas membranas celulares perdem a integridade, as enzimas se difundem no interstício e vão para os linfáticos e capilares. Se a liberação de proteínas é sempre um indicador de lesão irreversível é ainda um tema controverso. Existem evidências, em modelos animais, de que a atividade elevada de CK no plasma não ocorre com dano reversível miocárdico como o induzido por isquemia, mas somente ocorre quando a lesão miocárdica é irreversível,

como no infarto. Por outro lado, estudos recentes, também experimentais, sugerem que dano miocárdico reversível libera pequenas quantidades de proteínas citoplasmáticas solúveis (incluindo as troponinas solúveis). Após a lesão miocárdica, a cinética dos marcadores depende de diversos fatores: o compartimento intracelular das proteínas, o tamanho das moléculas, o fluxo regional linfático e sanguíneo e a taxa de depuração do marcador. São estes fatores, em conjunto com as características de cada marcador, que diferencia o desempenho diagnóstico de cada um para infarto agudo do miocárdio (58). Em pacientes que se apresentam com quadro sugestivo de SIMI, nos quais o diagnóstico de infarto do miocárdio não está estabelecido, os marcadores bioquímicos são úteis para confirmar o diagnóstico de infarto. Além disso, os mesmos fornecem importantes informações prognósticas, na medida em que existe uma direta associação entre a elevação dos marcadores séricos e o risco de eventos cardíacos a curto e médio prazo (59).

Creatinoquinase, suas isoenzimas e isoformas

A enzima creatinoquinase MB (CK-MB) é o marcador tradicionalmente utilizado, embora tenha diversas limitações conhecidas. Idealmente, a CK-MB deve ser mensurada através de imunoensaio para dosagem da sua concentração no plasma (CK-MB massa) ao invés da sua atividade. Esta mudança no padrão de aferição se deve, em parte, a estudos que demonstraram uma maior sensibilidade e especificidade para infarto agudo do miocárdio com o uso de CK-MB massa (60). Metanálises de diagnósticos retrospectivos de infarto do miocárdio demonstram sensibilidade de 97% e especificidade de 90% (61). 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. As subformas da CK-MB têm surgido como marcadores precoces (menos de 6 horas) de lesão miocárdica. Alguns estudos demonstraram que uma relação de CK-MB2/MB1 é mais sensível para o diagnóstico de infarto do miocárdio na admissão e 6 horas após, quando comparada com CK total, CK-MB atividade, CK-MB massa e mioglobina (62;63). Uma limitação das subformas de CK-MB é a sua menor especificidade e a dificuldade técnica para reprodução dos resultados, justificando sua pequena penetração no mercado.

Troponinas

As troponinas são proteínas do complexo de regulação miofibrilar, que não estão presentes no músculo liso. Existem três subunidades: troponina T, troponina I e troponina C. A troponina C é co-expressa nas fibras musculares esqueléticas de contração lenta e não é considerada como um marcador específico cardíaco. Na última década foram desenvolvidas técnicas de imunoensaios com anticorpos monoclonais específicos para troponinas T cardíaca (TnTc) e troponina I cardíaca (TnIc). Os novos ensaios para troponinas cardíacas (TnIc e TnTc) têm sido comparados com CK-MB massa em diversos estudos. Acredita-se que estes ensaios têm duas principais vantagens em relação à CK-MB: 1) maior especificidade para lesão miocárdica, na medida em que a CK-MB é encontrada em tecidos não cardíacos, e 2)

habilidade em detectar pequenas quantidades de lesão miocárdica, não detectáveis pelos ensaios de CK-MB. A maioria dos estudos demonstra que troponinas e CK-MB massa têm sensibilidade semelhante para diagnóstico de IAM nas primeiras 24 horas, sempre ressaltando um número elevado de pacientes com TnTc e TnIc anormal entre os pacientes sem infarto. Metanálises demonstraram que TnIc tem sensibilidade e especificidade clínica para o diagnóstico de IAM na ordem de 90% e 97%, respectivamente. Levando-se em consideração as limitações em se estabelecer um padrão-ouro para o diagnóstico de infarto, estima-se que a CK-MB massa e as troponinas tenham um desempenho diagnóstico semelhante para o infarto nas primeiras 12 a 24 horas de evolução. As troponinas cardíacas permanecem elevadas por tempo mais prolongado, portanto, após 24 horas do início dos sintomas. TnIc e TnTc são significativamente mais sensíveis que CK-MB massa. É estimado que em torno de 30% a 40% dos pacientes com angina instável apresentem troponinas elevadas. São escassas as evidências histológicas para definir se este grupo de pacientes tem efetivamente necrose miocárdica. Existe uma tendência forte, na comunidade científica internacional, em se acreditar que indivíduos com troponinas elevadas e CK-MB normal tenham “microinfartos” ou algum grau de necrose. Os dados que auxiliam a resolver este impasse são os inúmeros estudos prospectivos demonstrando que pacientes sem diagnóstico de infarto, mas com troponinas elevadas têm um risco maior de óbito e de outros eventos cardiovasculares maiores a curto e a médio prazos, semelhantes àquele de pacientes com infarto do miocárdio sem onda Q (64;65). Elevações desses marcadores são fatores indicativos de pior prognóstico após ajuste para características clínicas, eletrocardiograma e teste de esforço (59;64;65). Embora as troponinas sejam um importante fator prognóstico de risco, elas não devem ser utilizadas isoladamente para definir o risco de pacientes com SIMI. A maior parte dos pacientes que desenvolvem complicações apresenta troponinas normais. Nenhum marcador bioquímico é perfeitamente acurado para determinar dano miocárdico (66). Por outro lado, níveis anormais de marcadores bioquímicos, incluindo as troponinas, não traduzem obrigatoriamente diagnóstico de IAM (64;67). 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. As troponinas também têm valor na avaliação de pacientes com alterações isquêmicas no ECG ou com clínica sugestiva de dor anginosa (Tabelas 3 e 4). Pacientes com troponinas elevadas apresentam risco aumentado de eventos cardíacos nos primeiros dias de internação, havendo aparentemente benefício especial de manuseio invasivo nesta população (68).

Mioglobina

A mioglobina é um marcador muito precoce de necrose miocárdica, precedendo a liberação de CK-MB em 2 a 5 horas. Como é uma molécula pequena, é liberada na circulação dentro de 1 hora após a morte da célula miocárdica, com valores de pico sendo atingidos em 5 a 12 horas. A

mioglobina não é específica para o músculo cardíaco e pode ser liberada em diversas condições, que incluem dano muscular esquelético, distrofia muscular, insuficiência renal, uremia grave, choque, trauma e após cirurgias. Por não ser um marcador cardioespecífico, a principal vantagem deste marcador parece ser a detecção de IAM nas primeiras horas de evolução. Entretanto, um valor alterado nas primeiras horas do início dos sintomas não determina definitivamente o diagnóstico de infarto agudo, necessitando confirmação com outros marcadores. Por outro lado, pela elevada sensibilidade precoce, mioglobina normal pode auxiliar a afastar o diagnóstico de infarto (elevado valor preditivo negativo) (58;69). Embora estes marcadores (CK-MB massa, troponinas e mioglobina) sejam importantes fatores prognósticos de eventos cardíacos a curto e longo prazo, eles não necessitam ser mensurados em conjunto em todos os pacientes com suspeita de SIMI (70). A mioglobina é um marcador precoce que pode auxiliar em algumas situações específicas quando o paciente apresenta-se precocemente à emergência (antes de 4 horas do início dos sintomas) e as troponinas substituem a DHL para detecção de infarto com mais de 24 horas a 7 dias de evolução.

Nota: do ponto de vista de marcadores bioquímicos de necrose miocárdica, o diagnóstico de IAM deve ser feito de acordo com os seguintes critérios(71):

1. Troponina T ou I: aumento acima do percentil 99 em pelo menos uma ocasião nas primeiras 24 horas de evolução.

2. Valor máximo de CK-MB, preferencialmente massa, maior do que o limite superior da normalidade em 2 amostras sucessivas; valor máximo de CK-MB acima de 2 vezes o limite máximo da normalidade em 1 ocasião, durante as primeiras horas após o evento. Na ausência de CK-MB ou troponina, CK total acima de 2 vezes o limite superior pode ser utilizado, mas este biomarcador é consideravelmente menos satisfatório do que a CKMB.

Marcadores Bioquímicos – Sumário das Recomendações e das Evidências

Recomendação Classe I

- Marcadores bioquímicos de lesão miocárdica devem ser mensurados em todos os pacientes com suspeita de SIMI. Os marcadores devem ser medidos na admissão e repetidos pelo menos uma vez, 6-9 horas após (preferencialmente 9-12 horas após o início dos sintomas), caso a primeira dosagem seja normal ou discretamente elevada (*nível de evidência: B*).

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

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

Recomendação Classe IIa

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

- Nos pacientes com outros fatores de alto risco, bem

como em grupos de muito baixo risco, as troponinas podem ser dispensáveis (nível de evidência: B).

Recomendação Classe IIb

• 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) (nível de evidência: B).

Recomendação Classe III

• Utilização da desidrogenase lática (DHL), aspartato aminotransferase (TGO) para detecção de necrose miocárdica em pacientes com suspeita de SIMI (nível de evidência: A).

5- Ergometria

A realização de teste ergométrico (TE), precocemente, constitui um conceito recente na avaliação de pacientes com SIMI (após estabilização), auxiliando no prognóstico e na conduta terapêutica subsequente. Trata-se de procedimento seguro e deve-se utilizar protocolos individualizados e adequados às condições clínicas e biomecânicas do paciente, como os de Rampa, Naughton ou Sheffield (Bruce modificado) em esteira rolante. Também podem ser realizados em cicloergômetro, utilizando-se cargas progressivas atenuadas e individualizadas (15W/min). Além de seguros, contribuem para a determinação mais precisa dos níveis máximos de consumo de oxigênio miocárdico, através dos valores do “duplo-produto” ($PA_{\text{sistólica}_{\text{max}}} \times FC_{\text{max}}$) e do desprendimento calórico ($VO_2 \text{ max}$) em ml/kg/min ou METs, que podem desencadear isquemia miocárdica, ou seja, o “Limiar Isquêmico” (28;55;72-78). A monitorização eletrocardiográfica e os registros durante o Teste devem ser realizados com as 12 derivações simultâneas tradicionais. A positividade do TE é caracterizada por alterações do segmento ST, no mínimo em duas derivações consecutivas (infradesnível $\geq 1,5$ mm, ou supradesnível $\geq 2,0$ mm). A presença de dor precordial (angina), a redução da pressão arterial sistólica e o “deficit” cronotrópico(79) com a progressão do exercício, reforçam o diagnóstico e apontam para maior gravidade da doença. A ergoespirometria ou teste de exercício cárdio-respiratório pode ser aplicada nestes pacientes e os resultados obtidos através de parâmetros metabólicos, ventilatórios e hemodinâmicos permitem detectar a presença de disfunção ventricular esquerda:

1) Consumo de oxigênio no pico do esforço ($VO_2 \text{ max}$) = reduzido.

2) Cinética de Oxigênio, avaliada em cicloergômetro: ($VO_2 / \text{Carga (L/min / W)}$) = reduzida.

3) Pulso de oxigênio: consumo de oxigênio/batimento cardíaco (ml/bat.), relacionado ao volume sistólico, em “plateau”, durante o exercício ou reduzido no pico do esforço. Precedendo angina e/ou alteração de ST, corresponde à “cascata isquêmica”(80).

Estas variáveis, quando presentes, permitem concluir que as alterações de ST observadas durante o exercício são

funcionalmente significativas. Estudos têm demonstrado a seguinte acurácia diagnóstica deste teste para a presença de 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.

Importância do Teste Ergométrico na Estratificação de Pacientes com Dor Torácica na Emergência Hospitalar

Nos setores de emergência de vários hospitais, o manuseio de pacientes com dor torácica passou a ter uma especial atenção, levando-se em conta que este quadro clínico pode expressar isquemia miocárdica, implicando em eventuais complicações e risco de morte. Habitualmente estes pacientes são transferidos para uma unidade coronária por dois ou três dias para observação. Entretanto, têm-se demonstrado que 70% destes pacientes não sofreram infarto do miocárdio, e muitos deles apresentam baixo risco de doença arterial coronária ou, até mesmo, angina instável de baixo risco, não necessitando de internação hospitalar. Em 1983, no Hospital St. Agnes em Baltimore (E.U.A.), o Dr. Raymond Bahr introduziu a primeira Unidade de Dor Torácica com um laboratório de ergometria acoplado. Desde então, cerca de mil dessas unidades foram criadas nos E.U.A. visando um atendimento mais eficaz, mais rápido, mais seguro e menos dispendioso aos pacientes, principalmente àqueles que procuram hospitais gerais. Em 1996, o Hospital Pró-Cardíaco (RJ) iniciou o Projeto Dor Torácica executado pelo “staff” da Unidade de Emergência, com importante participação do Laboratório de Medicina do Exercício, que estabeleceu um regime de sobreaviso de seus médicos ergometristas, diariamente até 22 horas, incluindo sábados, domingos e feriados(28). 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 (81). Aplica-se protocolo de rampa, adaptado às condições biomecânicas do paciente, em esteira rolante, com duração de dez minutos, com “software” de última geração, estabelecendo-se velocidade e inclinação inicial e final, de acordo com o desprendimento calórico máximo previsto, em “mets”, obtido através do questionário de aptidão física (VSAC) (82). O exercício é interrompido por cansaço, alteração eletrocardiográfica e/ou dor precordial. O protocolo de rampa, com carga progressiva, tem permitido determinar com mais precisão os níveis de consumo de oxigênio miocárdico (duplo-produto) e de desprendimento calórico (METs) desencadeadores da isquemia miocárdica, ou seja, o limiar isquêmico. A monitorização eletrocardiográfica e os registros durante o teste são realizados com as 12 derivações simultâneas, tradicionais. Finalmente, estudos têm evidenciado a redução inadequada da frequência cardíaca no primeiro minuto da recuperação como preditor de mortalidade (83).

Conclusões

1) O Teste Ergométrico é seguro e eficaz na estratificação de risco de pacientes com dor torácica que não tenham sofrido complicações clínicas.

2) A maioria dos pacientes com diagnóstico pré-teste de angina instável, estabilizada durante a permanência na unidade de dor torácica, apresenta Teste Ergométrico positivo, ou seja, com resposta isquêmica clínica (dor com esforço) ou eletrocardiográfica (alterações da repolarização ventricular).

3) O Teste Ergométrico com protocolo atenuado e adaptado às condições clínicas e biomecânicas dos pacientes apresenta excelente acurácia diagnóstica para excluir os portadores de angina instável.

4) O TE negativo tem elevado valor preditivo negativo (95%) para doença arterial coronária, facilitando uma alta hospitalar mais precoce e segura (84).

Eletrocardiograma de esforço – Sumário das Recomendações e Evidências

Recomendação I

Nível de evidência: B

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

6- Ecocardiografia

A ecocardiografia é um método complementar de grande utilidade na avaliação da dor torácica na admissão hospitalar (85-87). É um exame não invasivo e a informação diagnóstica é disponibilizada em curto espaço de tempo (88-91). Quando o ecocardiograma é realizado durante um episódio de dor precordial, a ausência de anormalidade de contração segmentar ventricular é uma evidência contrária à isquemia como causa do sintoma. Embora o ecocardiograma não seja capaz de garantir se a alteração segmentar é recente ou pré-existente, a presença de anormalidades de contração segmentar reforça a probabilidade de doença arterial coronária, sendo indicativa de infarto, isquemia ou ambos, embora possa também ser evidenciada em casos de miocardites (92-95). Além disso, etiologias não menos importantes de dor torácica, tais como dissecação aórtica, estenose aórtica, miocardiopatia hipertrófica e doença pericárdica podem ser avaliadas através do método. Doença coronária importante é habitualmente encontrada em pacientes com AI. Estes pacientes são geralmente identificados pela história clínica e alterações eletrocardiográficas reversíveis podem ser detectadas, concomitantes aos episódios de dor. Quando a história e o eletrocardiograma não são confiáveis, a documentação de anormalidade da contração segmentar ao ecocardiograma, durante ou imediatamente após um

episódio doloroso, geralmente confirma o diagnóstico (96). Sem qualquer risco para o paciente, o ecocardiograma avalia ainda a presença e extensão da disfunção ventricular e, se presente, a gravidade de anormalidades valvares (insuficiência mitral, freqüentemente associada à etiologia isquêmica). Estudos realizados na década de 80 já confirmavam a utilidade do ecocardiograma na estratificação de risco de pacientes com dor torácica aguda (92;97). Sabia et al. estudaram 185 pacientes com pelo menos 30 minutos de dor torácica ou sintomas equivalentes, de provável etiologia cardiovascular. Disfunção ventricular esquerda foi encontrada em 107 pacientes. Após considerar o impacto da idade, história, exame físico e anormalidades eletrocardiográficas, a presença de disfunção ventricular esquerda ao eco duplicou a informação prognóstica disponível (87). Fleischman et al. (98) avaliaram a capacidade do ecocardiograma na estratificação prognóstica de 513 pacientes que realizaram o exame nos primeiros 30 dias após atendimento em emergência cardiológica. Alterações isquêmicas ao ECG estavam presentes em 48% dos casos. A presença de disfunção ventricular esquerda (risco relativo = 3,8) e insuficiência mitral importante (risco relativo = 2,4) foram superiores em termos de informação prognóstica independente, quando comparados aos dados de anamnese, exame físico e do ECG. Mohler et al. (99) investigaram 92 pacientes com uma taxa de eventos de 60%, que é típica de uma população de alto risco de IAM. Infarto foi diagnosticado através de enzimas e/ou ECG. A AI foi identificada em 15 pacientes por meio da dosagem de troponina T ou dor precordial típica com duração superior a 30 minutos. Baseado neste critério, AI pode ter sido diagnosticada em excesso, levando a um baixo valor preditivo negativo do eco em afastar a doença. A peculiaridade do estudo é que os ecocardiogramas só foram considerados positivos se as anormalidades contráteis presentes fossem recentes, quando comparadas às evidenciadas em ecos anteriores. Os ecocardiogramas foram anormais em 15 dos 18 pacientes com IAM e em 12 dos 37 pacientes com angina instável. No grupo de AI, 5 pacientes apresentaram alterações contráteis semelhantes aos ecos anteriores e foram, portanto, considerados negativos. No grupo de IAM, 2 pacientes de 3 que não foram detectados ao eco receberam terapêutica trombolítica. Todos os pacientes com alteração da contratilidade segmentar recente sofreram um evento cardíaco, resultando em um valor preditivo positivo de 100% para a ecocardiografia. O valor preditivo negativo foi de 57%, demonstrando que 43% dos pacientes com eventos não foram detectados pelo método. Os protocolos existentes para estratificação de risco em pacientes com AI são dirigidos à identificação de pacientes de alto risco para eventos cardíacos adversos. Fundamentam-se na avaliação do paciente através de dados de história, exame físico e eletrocardiográficos (6;8;100-105). Contudo, tais protocolos não observam que a taxa de eventos adversos é relativamente pequena, mesmo para uma população de alto risco (103;106;107). Além do mais, parâmetros clínicos associados com alto risco possuem especificidade e valor preditivo positivo baixos, ou seja, muitos pacientes classificados como sendo de alto risco não apresentam eventos adversos (103;107). Numa época em que análises de custos vêm adquirindo importância crescente, atenção também deve ser dirigida ao diagnóstico dos pacientes de baixo risco, que podem receber alta

hospitalar precoce, com conseqüente diminuição nos gastos financeiros. Isto requer definição de parâmetros diagnósticos com alta especificidade para detecção destes pacientes, que são aqueles onde a chance de eventos é muito improvável. Neste contexto, o ecocardiograma realizado na admissão hospitalar é mais sensível e específico para o diagnóstico de isquemia miocárdica (105;106;108-111). Stein et al (109) analisaram 66 pacientes admitidos com diagnóstico de angina instável que foram submetidos a ecocardiograma nas primeiras 24 horas da internação hospitalar com os seguintes objetivos: 1) Identificar pacientes de baixo risco para eventos cardíacos adversos intra-hospitalares; 2) Diferenciar os pacientes de baixo risco dos de alto risco. Foram identificados três fatores preditivos ecocardiográficos para eventos adversos: índice de movimentação parietal < 0.2 , fração de ejeção do VE $< 40\%$ e grau da insuficiência mitral. Um ou mais fatores preditivos ecocardiográficos estiveram presentes em 32 pacientes (48%). Estes fatores preditivos foram específicos, apresentaram alto valor preditivo positivo para identificação de pacientes de alto risco e alto poder de discriminação para pacientes de alto e de baixo risco, no que tange ao aparecimento de eventos adversos (óbito, IAM, ICC e taquiarritmias ventriculares) durante a hospitalização.

Ecocardiografia de Estresse

A ecocardiografia de estresse vem adquirindo aceitação crescente na avaliação de pacientes no departamento de emergência, e precocemente após internação hospitalar (110). Investigação em 26 pacientes de baixo risco revelou anormalidades da contração segmentar em apenas 3 pacientes, nenhum dos quais apresentou evento cardíaco (111). Recentemente, 108 pacientes foram observados por 4 horas com enzimas seriadas e ECG, sendo posteriormente submetidos a teste ergométrico ou a eco de estresse com dobutamina. Dez pacientes evidenciaram positividade ao teste ergométrico. O mesmo aconteceu com 8 pacientes ao eco de estresse. Os exames foram concordantes em 4 pacientes. Todos os pacientes com eco de estresse sem evidência de isquemia estiveram livres de eventos cardíacos ao final de 12 meses de seguimento, bem como 97% dos pacientes com testes ergométricos negativos (112). Sitges et al (113) estudaram 132 pacientes com diagnóstico de AI por ecocardiografia de estresse com dobutamina-atropina no terceiro dia de internação hospitalar. Não houve complicações maiores relacionadas ao exame. Os pacientes de alto risco não faziam parte da amostra estudada. Após um ano, a sobrevivência livre de eventos foi de 91% para os que apresentaram eco de estresse negativo, comparado a 57% para os que evidenciaram positividade ao exame ($p < 0,0001$). Disfunção ventricular esquerda ($p = 0,01$), IAM prévio ($p = 0,03$) e eco de estresse positivo ($p = 0,04$) foram preditores independentes de eventos cardíacos durante o seguimento.

Em conclusão, o diagnóstico de AI engloba um grupo heterogêneo de pacientes com prognósticos diferentes a curto e longo prazo. Portanto, torna-se imprescindível a estratificação de risco destes pacientes, visando racionalização da terapêutica e diminuição dos custos relacionados a internações hospitalares prolongadas. Variáveis clínicas e eletrocardiográficas encontram-se bem definidas classificando

os pacientes em baixo, intermediário e alto risco de morte ou IAM não fatal em curto prazo (6). E, mais recentemente, a incorporação da dosagem de troponinas à prática clínica permitiu identificar pacientes com risco elevado de complicações, implicando em estratificação mais segura destes em relação à incidência de eventos, tanto durante a fase hospitalar, quanto após esta fase (60). 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 na investigação destes pacientes. A ecocardiografia de estresse provou ser um método seguro e que pode ser disponibilizado para os pacientes de baixo e médio 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.

Ecocardiografia - Sumário das recomendações e evidências

Recomendação Classe I

- O ecocardiograma transtorácico deve ser realizado no diagnóstico diferencial com outras doenças, quando houver suspeita clínica de doenças de aorta, doenças do pericárdio, embolia pulmonar e valvopatias (*nível de evidência: C*).
- Nos casos de complicações decorrentes de SIMI, como comunicação interventricular e insuficiência mitral (*nível de evidência: C*).
- Ecocardiografia de estresse é uma alternativa ao teste ergométrico nos pacientes com impossibilidade de o realizarem (*nível de evidência: B*).

Recomendação Classe IIa

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

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

Introdução

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

investigação e/ou tratamento para cardiopatias nas quais a perfusão coronária e a função cardíaca possam estar afetadas direta ou indiretamente (114-116). No âmbito das SIMI, a cintigrafia miocárdica de perfusão desponta como um instrumento importante na estimativa do significado funcional das estenoses coronárias angiográficas, na avaliação da eficácia de intervenções terapêuticas, e na estratificação do risco após o infarto do miocárdio. Contudo, a capacidade da Cardiologia Nuclear em prever a ocorrência de fenômenos agudos (fissura/rotura da placa aterosclerótica com trombose), é ainda limitada, embora venha sendo alvo de novas e intensas pesquisas (117-120). Diversas publicações têm demonstrado o valor diagnóstico e prognóstico, como também a favorável relação custo-benefício da cintigrafia de perfusão nas SIMI. Estudos da perfusão miocárdica estão sendo incluídos nos algoritmos para triagem e manuseio dos pacientes nessas circunstâncias. Atualmente, nos EUA, médicos em unidades de emergência cada vez mais se utilizam da Cardiologia Nuclear no auxílio à tomada de decisão em pacientes que são atendidos com dor torácica de origem indeterminada, sendo demonstrada alta sensibilidade do método na identificação de infarto agudo do miocárdio em centros de dor torácica (121-125).

Metodologia em Cardiologia Nuclear

A Cardiologia Nuclear pode avaliar o coração enfocando os aspectos de perfusão miocárdica, integridade celular, metabolismo miocárdico, contratilidade miocárdica e função ventricular global ou segmentar, como evidenciado no quadro I. Habitualmente, todas essas avaliações são realizadas mediante vários exames. Ultimamente, com a incorporação aos recursos da Cardiologia Nuclear de equipamentos de última geração (detectores digitais duplos), novos radiofármacos e programas de computador mais

sofisticados, essas avaliações podem ser obtidas com apenas um único exame. Em nosso meio os fatores limitantes mais importantes destes métodos são os equipamentos (gama-câmeras) e os radiotraçadores (p. ex. Tálcio-201, Tecnécio-99m, isonitrila, tetrofosmin) por serem produzidos fora do Brasil e importados para o nosso meio. Estes problemas, envolvendo o aspecto de custo-benefício, restringem a utilização em larga escala dos métodos nucleares (26;126-128). A disponibilidade e os detalhes dos diversos métodos estão resumidamente expostos no quadro II. Note-se, em itálico, aquelas técnicas em desenvolvimento, ou não disponíveis, ou disponíveis em apenas alguns centros do Brasil, ainda não podendo ser consideradas como procedimentos de rotina. A interpretação dos resultados dos exames, análise qualitativa e quantitativa, bem como os protocolos específicos, em função do radiofármaco utilizado, fogem ao escopo desta revisão e são discutidos em Diretriz específica sobre Cardiologia Nuclear (129-131).

Avaliação do paciente com dor torácica no setor de emergência

Estima-se que 6 milhões de pacientes/ano procuram atendimento de emergência em hospitais nos EUA por quadros de dor torácica aguda. Embora cerca de 50% destes pacientes sejam internados em unidades coronárias para definição diagnóstica, somente 10 a 15% deles efetivamente tem infarto agudo do miocárdio. Dentre estes últimos, 2 a 8% são liberados inadequadamente do hospital acarretando sérios problemas médico-legais. Vários estudos publicados demonstram que indivíduos com uma cintigrafia miocárdica em repouso considerada de baixo risco, realizada de emergência, determina um risco de eventos cardíacos subsequentes bastante reduzido. Por outro lado, pacientes com uma cintigrafia de alto risco tem uma probabilidade muito aumentada de desenvolverem infarto agudo, serem revascularizados (cirurgia ou angioplastia) ou de apresentarem lesões coronárias obstrutivas à coronariografia (119-121;132). No estudo ERASE (*Emergency Room Assessment of Sestamibi*

Quadro I - Parâmetros de uso clínico em Cardiologia Nuclear

Ventriculografia com radionuclídeos

Parâmetros (função de bomba)

- contratilidade segmentar
- fração de ejeção do VE (repouso)
- variação da FEVE (repouso/estresse)
- volume sistólico/diastólico final

Cintigrafia miocárdica

Perfusão

Parâmetros (isquemia e viabilidade)

- extensão do déficit de perfusão
- número de segmentos com hipoperfusão
- defeitos únicos ou múltiplos
- reversibilidade dos defeitos de perfusão
 - defeitos fixos (fibrose)
 - defeitos reversíveis (isquemia)
- intensidade da hipocaptação do radiotraçador
- dilatação transitória do VE
- hiperfixação pulmonar do radiotraçador
- território da artéria coronária envolvida (e.g., DA)

Metabolismo

Parâmetros (metabolismo)

- hiperfixação

Quadro II - Metodologias para uso clínico em Cardiologia Nuclear

Reserva coronária (fluxo) e miocárdica (metabolismo)

Cintigrafia miocárdica de perfusão

- convencional (planar)
- tomográfica ("SPECT")
 - Tálcio-201
 - Tecnécio-99m isonitrila (MIBI) / tetrofosmin
 - *Tecnécio-99m nitroimidazole*
 - *Tecnécio-99m glucarato*

Tomografia miocárdica do metabolismo ("PET")

- *Flúor-18 deoxiglicose*

Reserva do ventrículo esquerdo (contratilidade)

Ventriculografia

- equilíbrio (sincronizada com ECG)
- primeira passagem

Cintigrafia miocárdica de perfusão ("gated SPECT")

- Tálcio-201
- Tecnécio-99m isonitrila (MIBI)/tetrofosmin

for Evaluation of Chest Pain), onde foram avaliadas estratégias de atendimento de pacientes com SIMI com ECG normal ou não diagnóstico, ainda na sala de emergência, observou-se taxa de admissão de 54% para os pacientes que realizaram cintigrafia de perfusão miocárdica e de 63% para os outros, sugerindo que a estratégia inicial com estudo cintigráfico ao repouso é um bom estratificador de risco (132).

Avaliação do paciente com síndrome isquêmica miocárdica instável

Alguns estudos têm avaliado a utilização da cintigrafia miocárdica de perfusão em repouso e sob estresse em pacientes com angina instável e após o infarto do miocárdio (com ou sem supradesnível de ST). Também neste contexto, indivíduos com imagens normais, negativas para isquemia ou com pequenos defeitos de perfusão, tiveram um prognóstico melhor do que os pacientes com imagens consideradas anormais. A informação simultânea da perfusão miocárdica e da função ventricular mediante cintigrafia sincronizada com o ECG ("gated SPECT") são muito importantes, pois tanto o valor absoluto da fração de ejeção do ventrículo esquerdo, bem como a extensão do defeito de perfusão, têm acentuado valor preditivo para ocorrência de eventos cardíacos futuros (125).

Uso clínico da Cardiologia Nuclear nos pacientes com dor torácica ou SIMI sem supradesnível do segmento ST

Em alguns centros médicos no exterior, a cintigrafia miocárdica de perfusão é utilizada para melhorar a capacidade de identificar e estratificar o risco de pacientes no setor de emergência com dor torácica aguda e, especialmente, 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. Estas premissas fazem com que raras instituições médicas no Brasil possam oferecê-la, já que pressupõem a disponibilidade de material radioativo, de pessoal técnico treinado com o método, e de pessoal médico experiente na interpretação e valorização das imagens. A cintigrafia de perfusão miocárdica, objetivando definição de diagnóstico e conseqüente conduta, dentro das primeiras 12 horas de chegada do paciente ao hospital, deve ser realizada com injeção do radiofármaco em repouso e aquisição imediata de imagens durante episódios sintomáticos, sendo indicada em casos de dor torácica com ECG normal ou inespecífico. A cintigrafia 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) (131). As condições clínicas e hemodinâmicas estáveis são primordiais em ambas as situações. Algumas das limitações mencionadas anteriormente também se aplicam a estes protocolos no Brasil.

Conclusões

A busca por isquemia miocárdica ou alteração de perfusão rotineiramente, por métodos de imagem radioisotópicos, em pacientes com dor típica, atípica ou

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

Cardiologia nuclear - Sumário das Recomendações e Evidências

Recomendação Classe I

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

Recomendação Classe IIa

- Pacientes em vigência de dor torácica podem ser avaliados pela cintigrafia miocárdica de perfusão em repouso para determinar a origem isquêmica ou não da dor (*nível de evidência: A*).

Sumário da utilização dos exames subsidiários no IAM sem supradesnível de ST e na AI

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

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

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

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

Recomendação Classe I

Nível de evidência: C

2- Oxigenioterapia

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

Evidência limitada e antiga sugere que a administração de oxigênio é capaz de limitar a extensão da lesão isquêmica aguda(133;134). A administração de oxigênio a 100% (3 l/min), habitualmente por meio de cateter intranasal, 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 determinação da gasimetria 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 gasimetrias seriadas. Habitualmente 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.

Recomendação Classe I

- Oxigenioterapia em pacientes com risco intermediário e alto (nível de evidência: C)

3- Analgesia e sedação

A dor precordial e a ansiedade costumemente 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 atriais e ventriculares. Assim, recomenda-se a utilização de analgésicos potentes a pacientes com dor isquêmica, refratários à terapêutica antianginosa(6). 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. Devem-se evitar derivados da morfina, a não ser em casos de hipersensibilidade a esta, que nessa situação (de hipersensibilidade) pode ser substituída pelo sulfato de meperidina em doses fracionadas de 20-50 mg IV.

O emprego rotineiro de ansiolíticos tem sido prática comum em nosso meio. Parece muitas vezes ser dispensável, devendo ser reservado para situações especiais. Estudo clínico randomizado (135), duplo-cego, envolvendo 131 pacientes do gênero masculino com infarto agudo do miocárdio, observou que o grau de ansiedade, pressão arterial, frequência cardíaca e desconforto precordial não diferiram, quer os pacientes tenham sido tratados com diazepam ou com placebo. Os derivados diazepínicos têm sido os mais utilizados nessa indicação.

Recomendação Classe I

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

Recomendação Classe IIa

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

4- Nitratos

O emprego de nitratos fundamenta-se em seu mecanismo de ação e na experiência clínica de muitos anos de uso e

onde, entre outras ações, nota-se eficácia na melhora do sintoma doloroso. Não existem estudos clínicos controlados que tenham testado os efeitos dos nitratos em desfechos clínicos e mortalidade na angina instável, embora seu uso seja universalmente aceito. Os estudos em angina instável, que os avaliaram, foram pequenos e do tipo observacional (136-138). Portanto, não existem informações conclusivas dos benefícios proporcionados por essa classe de medicamentos no alívio dos sintomas e na redução de eventos adversos maiores (infarto do miocárdio e óbito).

Os benefícios terapêuticos dos nitratos estão relacionados aos seus efeitos na circulação periférica e coronária. 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 coronária 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 as vias sublingual e IV (139;140). 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. O uso sublingual de nitroglicerina (0,4 mg/comp.), dinitrato de isossorbida (5 mg/comp.) ou mononitrato de isossorbida (5 mg/comp.), não deve ultrapassar 3 comprimidos, separadas as administrações por intervalos de 5 minutos. A nitroglicerina IV é empregada na dose de 10 µg/min com incrementos de 10 µg a cada 5 minutos até obter-se melhora sintomática ou redução da pressão arterial (queda da PAS não superior a 20 mmHg ou PAS atingindo 110 mmHg), ou então aumento da frequência cardíaca (> 10% da basal). É de se esperar o aparecimento de tolerância aos efeitos hemodinâmicos do medicamento após 24 horas de uso. O fenômeno de tolerância tem sido atribuído à depleção dos radicais 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 (no mínimo 8 horas); já com a via intravenosa será necessário o incremento periódico das doses administradas. O tratamento intravenoso deverá ser mantido por 24-48 h da última dor anginosa e sua suspensão deverá ser feita de forma gradual.

Recomendação Classe I

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

5- Beta-bloqueadores adrenérgicos

Assim como com os nitratos, a experiência clínica controlada do emprego de beta-bloqueadores na angina instável 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 estável e infarto agudo do miocárdio. Os beta-bloqueadores inibem competitivamente os efeitos das catecolaminas circulantes. Na angina instável seus benefícios estão relacionados à 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 angina instável foram poucos e de pequeno porte os estudos que compararam beta-bloqueadores com placebo (141-143). 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. Meta-análise de cinco pequenos estudos (144) avaliando a utilização da terapêutica beta-bloqueadora em 4.700 pacientes com angina instável, mostrou redução de 13% no risco relativo de progressão para infarto agudo do miocárdio. Apesar de desenvolvido em pacientes com IAM com supradesnível do segmento ST, o estudo COMMIT sugere que a utilização rotineira de beta-bloqueador IV seguido de oral pode aumentar a incidência de choque cardiogênico, principalmente quando utilizado nas primeiras 24-48 horas de evolução, e em pacientes com quadro clínico de disfunção ventricular esquerda (145). Assim, 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. No caso de o paciente apresentar dor isquêmica persistente e/ou taquicardia (não compensatória de um quadro de insuficiência cardíaca), pode-se utilizar a formulação venosa. São usados vários regimes terapêuticos na dependência do beta-bloqueador selecionado. Não existem evidências de superioridade de um beta-bloqueador sobre outro.

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

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

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.

Durante a administração intravenosa deverão ser monitorados, cuidadosamente, a frequência cardíaca, a pressão arterial, o eletrocardiograma e a ausculta pulmonar.

Recomendação Classe I

- Administrar beta-bloqueadores VO em pacientes de risco intermediário e alto (*nível de evidência: B*)

Recomendação Classe IIb

- Administrar beta-bloqueadores EV em pacientes de risco intermediário e alto (*nível de evidência: B*).

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 atrioventricular e a atividade do nó sinusal. Existem três grupos de antagonistas dos canais de cálcio disponíveis comercialmente, que são quimicamente distintos e com efeitos farmacológicos diferentes: os derivados dihidropiridínicos (protótipo da primeira geração 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 arterial, reduzir a contratilidade miocárdica e retardar a condução atrioventricular. 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 depressão do 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.

Para controlar os sintomas (146;147), os antagonistas do cálcio são tão eficientes quanto os beta-bloqueadores. Entretanto, não reduzem a incidência de angina refratária, infarto ou óbito; ao contrário, parecem acentuar a incidência dessas complicações, como sugerido por meta-análise (148). Até o momento foram avaliados na angina instável apenas os representantes de primeira geração. Essas ações deletérias foram observadas com todas as classes de antagonistas do cálcio (143;144;149) testados nessa indicação, mas inexistem dados conclusivos em relação aos dihidropiridínicos mais recentes. Por outro lado, em casos de infarto do miocárdio

sem supradesnível do segmento ST, existem evidências de que o diltiazem e o verapamil possam ter um efeito protetor (150;151). 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.

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

Recomendação Classe I

- Pacientes com risco intermediário e alto. Uso de derivado não-dihidropiridínico em casos de contra-indicação aos beta-bloqueadores (*nível de evidência: B*);
- Pacientes com angina variante (Prinzmetal) (*nível de evidência: B*).

Recomendação classe IIa

- Dihidropiridínicos de ação prolongada na presença de isquemia refratária para pacientes em uso adequado de nitratos e beta-bloqueadores e sem disfunção ventricular (*nível de evidência: B*).

Recomendação classe IIb

- Derivados não-dihidropiridínicos de ação prolongada como substitutos aos beta-bloqueadores e derivados dihidropiridínicos de início de ação rápida para pacientes já em uso adequado de beta-bloqueadores em pacientes de alto risco (*nível de evidência: B*).

Recomendação classe III

- Derivados dihidropiridínicos de início de ação rápida em pacientes sem uso adequado de beta-bloqueadores (*nível de evidência: B*).

7- Agentes antiplaquetários

A) Ácido acetil-salicílico

A trombose coronária tem papel de destaque no desencadeamento e na progressão dos quadros de SIMI, sendo essencial o emprego de anti-trombóticos no tratamento de pacientes com tais síndromes. O AAS é o antiplaquetário de excelência, devendo ser sempre prescrito, exceção a raros casos de contra-indicação (alergia ou intolerância gástrica, sangramento ativo, hemofilia e úlcera péptica ativa), ou alta probabilidade de sangramento gastro-intestinal ou genito-urinário.

O AAS bloqueia a formação de tromboxane A₂ (substância vasoconstritora e pró-trombótica), interferindo

no metabolismo do ácido aracdônico 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 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) (152-155).

Com o emprego de doses baixas são raros os efeitos colaterais gastro-intestinais. Dispnéia 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 AAS. 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 (156). Entre todos os medicamentos relacionados para o tratamento da angina instável, o AAS é o que foi mais consistentemente documentado como benéfico, independente do delineamento do estudo, duração do seguimento e doses empregadas.

Recomendação Classe I

- Uso de AAS em todos pacientes. (nível de evidência: A).

B) Derivados tienopiridínicos

A ticlopidina e o clopidogrel são os representantes desta classe disponíveis comercialmente. Ambos 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, dificultando sua ligação ao fibrinogênio e ao fator von Willebrand. A indicação inicial destes fármacos foi como substituto preferencial para o AAS, em casos de intolerância ou alergia a este. 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 (fundamentalmente dores abdominais, náuseas, vômitos, neutropenia e/ou trombocitopenia e, raramente, púrpura trombocitopênica idiopática), em comparação ao clopidogrel. A ticlopidina foi testada na angina instável no início da década de 90, em estudo que reuniu 652 pacientes com SIMI sem supradesnível de ST. Observou-se redução significativa no número de óbitos e/ou infarto não-fatal em seis meses, de 13,6% para 7,3% (p=0,01)(157), redução muito similar àquela demonstrada com o uso de AAS. Nesse estudo, que precedeu as recomendações terapêuticas atualmente adotadas, não foram empregados no grupo controle AAS e/ou heparina.

Em relação ao clopidogrel, este foi testado em comparação com o AAS, inicialmente em pacientes com DAC crônica, no estudo CAPRIE (Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events) (158). Neste estudo, o clopidogrel foi marginalmente superior ao AAS, demonstrando diminuição do risco relativo de eventos maiores de 8,7% (p=0,043) ao final de aproximadamente 2 anos de seguimento. Já no contexto das SIMIs sem supradesnível de ST, o estudo

CURE (*Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events*) (159) testou o papel do clopidogrel em adição ao AAS em >12.000 pacientes com SIMI sem supradesnível de ST, acompanhados por 3 a 12 meses (média de 9 meses). Ao final do seguimento, demonstrou-se 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 + AAS, em relação ao grupo AAS + placebo, à custa de um aumento na incidência de sangramento (RR 1,38, P=0,001). Interessantemente, os efeitos benéficos com a utilização do clopidogrel ocorreram tanto nos pacientes de alto risco, como naqueles de risco intermediário ou baixo. Análises subsequentes demonstraram que existe benefício adicional com a utilização do clopidogrel após o primeiro mês e até 1 ano após o evento agudo (160), que o clopidogrel é particularmente útil no subgrupo submetido a intervenção coronária percutânea durante o período de internação hospitalar (161), e que o aumento de sangramento com a utilização de aspirina + clopidogrel ocorre fundamentalmente com o uso de doses maiores de AAS(162).

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. Há evidências preliminares de que, para pacientes sendo tratados com intervenção coronária percutânea (ICP), a dose de ataque de clopidogrel de 600 mg possa ser mais benéfica, mas aguarda-se comprovação deste conceito por estudos em andamento, fundamentalmente o OASIS-7. Principalmente no caso da ticlopidina, é recomendável o acompanhamento com leucogramas mensais durante os três primeiros meses de tratamento.

Quando os pacientes com SIMI sem supradesnível de ST são tratados com ICP, o duplo bloqueio da agregação plaquetária (por AAS + tienopiridínico) torna-se imperativo, com base em estudo que focalizou primariamente o contexto da ICP (163), como também em publicações que abordaram as SIMIs *per se*. Nesta última condição se inserem o subestudo do CURE (PCI-CURE), prospectivamente desenvolvido (161), e o estudo CREDO (164).

O período de prescrição dos tienoperidínicos após um evento de SIMI sem supradesnível de ST não está bem definido, porém, como referido anteriormente, o estudo CURE demonstrou benefício até 12 meses (o prazo médio de seguimento no estudo foi de 9 meses) (159;160). Se 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 (165). 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 per-operatório. Em condições de emergência, deve-se recorrer à transfusão de plaquetas.

Recomendação Classe I

- Adição de clopidogrel ao AAS em pacientes de risco intermediário e alto (nível de evidência: A).
- Adição de ticlopidina ao AAS em pacientes de risco intermediário e alto (nível de evidência: C).

- Tienopiridínicos em pacientes com contra-indicação ao AAS (Nível de evidência: B).

C) Antagonistas dos receptores glicoproteicos IIb/IIIa

Esta classe de medicamentos bloqueia a via final comum da agregação plaquetária, independentemente do estímulo inicial. A ativação dos receptores existentes na superfície das plaquetas (ao redor de 80.000 para cada plaqueta), denominados de glicoproteína (GP) IIb/IIIa, constitui-se no mecanismo final e obrigatório de agregação plaquetária, em consequência de alteração morfológica sofrida pelo receptor, que aumenta a sua afinidade para ligar-se à molécula de fibrinogênio, elemento que funciona como ponte de ligação entre duas plaquetas. A esse processo denomina-se agregação plaquetária. Os mesmos receptores atuam, mediante ligação de fibrinogênio ao fator de Von Willebrand, no desencadeamento do processo de adesão plaquetária às superfícies endotelial e sub-endotelial (quando exposta), fenômeno prévio à própria agregação plaquetária. Os antagonistas desses receptores impedem a ligação do fibrinogênio aos receptores ativados, bloqueando o processo de agregação plaquetária e a formação do trombo plaquetário. Esses fármacos têm sido utilizados em situações clínicas com grande potencial de ativação plaquetária, como, por exemplo, intervenções coronárias percutâneas complexas ou não, e SIMI sem supradesnível do segmento ST.

Dos compostos desta classe, todos utilizados em formulação IV, apenas dois estão disponíveis comercialmente no Brasil (abciximab e tirofiban). Embora pertencendo à mesma categoria, esses agentes possuem propriedades estruturais, farmacocinéticas e farmacodinâmicas muito diferentes entre si. 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 5-10 min, pois a molécula rapidamente se liga aos receptores plaquetários. Sua meia-vida biológica é de 6-12 h após a injeção de um bolo isolado. Com doses terapêuticas, consegue-se o bloqueio de 80-90% dos receptores de superfície. Cinqüenta 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. Por outro lado, o tirofiban é um derivado sintético, não-peptídeo, de molécula pequena, que possui em sua estrutura molecular a seqüência RGD (arginina-glicina-aspartato), sítio de reconhecimento das integrinas, presente nas proteínas adesivas do tipo fibrinogênio, fator von Willebrand e vitronectina, 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. 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 3 min, seguida de 0,15µg/kg/min durante 48-96 horas. Finalmente, o eptifibatide, não disponível comercialmente no Brasil, 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 ESPRIT (166) (*Enhanced Suppression of the Platelet IIb/IIIa Receptor with Integrilin Therapy*), em 2.064 pacientes submetidos a implante de stents eletivo ou de emergência, foi de dois bolos de 180µg/kg, separados por um intervalo de 10 min, e administração de 2µg/kg/min a partir do término do primeiro bolus durante 18-24 horas. Genericamente, os bloqueadores GP IIb/IIIa tendem a aumentar o risco de hemorragia, e trombocitopenia é complicação rara, mas não negligível.

No contexto de pacientes com SIMI sem supradesnível de ST submetidos à estratégia essencialmente “conservadora” (não realização rotineira de procedimentos intervencionistas precoces), os bloqueadores GP IIb/IIIa tiveram seu uso fundamentado em estudos nos quais, além de heparinização, a ativação plaquetária era antagonizada, sistematicamente, apenas pelo AAS (38;167-171). Embora os resultados desses estudos tenham sido bastante heterogêneos (de modo geral sugerindo benefício com o uso dos bloqueadores GP IIb/IIIa de pequena molécula, mas não com o abciximab), meta-análise que incluiu >30.000 pacientes demonstrou uma redução de apenas 9% no risco relativo de óbito ou infarto aos 30 dias de seguimento (p=0,015) (172), sendo o benefício restrito aos pacientes de maior risco, fundamentalmente com troponina elevada e/ou com depressão do segmento ST e/ou submetidos a ICP (24% aos 30 dias de seguimento).

Diversos estudos testaram o papel dos bloqueadores GP IIb/IIIa no contexto de pacientes submetidos a estratégia intervencionista precoce, com realização de ICP sempre que factível (173-180). Os resultados desses estudos são mais homogêneos, demonstrando invariavelmente benefício com o uso destes medicamentos, porém à custa de aumento na incidência de sangramento. Saliente-se que esses estudos foram desenvolvidos sem o uso rotineiro de tienopiridínico quando da chegada do paciente ao hospital. Meta-análise que incluiu estudos que analisaram o papel dos bloqueadores IIb/IIIa em pacientes com SIMI sem ou com supradesnível de ST demonstrou, além de diminuições significativas nas incidências de óbito ou (re)infarto (p<0,0001), também diminuição de 21% (IC de 95%: 0,64-0,67) no risco relativo de óbito aos 6 meses de seguimento (181). Essa meta-análise também realçou o conceito de que quando se usa essa classe de medicamentos, é fundamental ter muita cautela com doses e período de utilização de heparinas. Assim, verificou-se risco mais elevado de sangramento no grupo bloqueador IIb/IIIa em relação ao grupo placebo, apenas quando a heparina foi mantida após a ICP, mas não quando sua utilização se restringia ao momento do procedimento.

O uso concomitante de tríplex bloqueio da agregação plaquetária (AAS + tienopiridínico + bloqueador GP IIb/IIIa) não está suficientemente justificado por evidências. O mais recente estudo, ISAR-REACT 2, demonstrou que a adição de abciximab a AAS (500 mg) e clopidogrel (600 mg) não aumentava significativamente o risco de sangramento e era benéfica, mas somente no subgrupo de pacientes

com elevação nos níveis de troponina (180). Por outro lado, o estudo AUCITY-TIMING, recém publicado, não mostrou benefício clínico líquido (redução de complicações isquêmicas/trombóticas e de hemorragias) com a estratégia de sempre utilizar inibidores IIb/IIIa (tirofiban ou eptifibatide), comparativamente à estratégia de seu uso restrito (apenas durante a intervenção) (182). Os pacientes deste estudo estavam em uso de AAS e de clopidogrel iniciado até duas horas antes da intervenção, e a mesma investigação (em outra publicação) sugeriu que o uso de um antitrombínico direto seria mais eficaz no sentido de reduzir complicações isquêmicas sem aumentar o risco de hemorragias (183).

Em relação a dados do “mundo real”, dois estudos desenvolvidos a partir do mesmo banco de dados (Registro Norte-Americano de Infarto Agudo do Miocárdio – “NRMI-4”) analisaram o assunto em pacientes com IAM sem supradesnível de ST. O primeiro, publicado em 2003, demonstrou diminuição significativa da mortalidade em pacientes submetidos ou não a bloqueador GP IIb/IIIa; saliente-se que os modelos ajustados não levaram em conta o uso concomitante ou não de tienopiridínicos (184). O segundo, mais recente, comparou a utilização isolada de bloqueador GP IIb/IIIa (65% da população), clopidogrel (16,1% da população), ou a combinação dos dois (18,8% da população), sendo a comparação entre os grupos estratificada adicionalmente quanto à realização ou não de intervenção. Quando os resultados do desfecho composto de óbito, reinfarto não fatal e sangramento grave foram corrigidos por escores de propensividade, o tratamento com bloqueadores IIb/IIIa não mostrou benefício no grupo tratado com intervenção, sendo inferior no grupo de pacientes tratados conservadoramente (185).

Antagonista dos receptores da glicoproteína IIb/IIIa – Sumário das recomendações e evidências

Estratégia intervencionista precoce:

Recomendação Classe I

- Pacientes de alto risco. Uso de Abciximab e Tirofiban quando se opta por não ministrar tienopiridínicos (*nível de evidência: A*).

Recomendação Classe IIb

- Pacientes de alto risco. Uso de Abciximab em adição a AAS e tienopiridínicos (*nível de evidência: B*).

Estratégia conservadora:

Recomendação Classe IIa

- Pacientes com alto risco. Uso de Tirofiban quando se opta por não administrar tienopiridínico (*nível de evidência: B*).

Recomendação Classe IIb

- Pacientes com alto risco. Uso de Tirofiban em adição a AAS e tienopiridínicos (*nível de evidência: B*).

Recomendação Classe III

- Uso de Abciximab de rotina em pacientes de alto risco (*nível de evidência B*).
- Uso de Abciximab ou Tirofiban em pacientes de risco intermediário (*nível de evidência: B*).

Obs: o abciximab deve ser utilizado o mais próximo possível do início do procedimento

8- Inibidores do sistema renina-angiotensina

São potentes fármacos utilizados no tratamento da hipertensão arterial, insuficiência cardíaca e alguns grupos de pacientes com doença arterial coronária. São utilizados com êxito na insuficiência cardíaca, hipertensão arterial, diabetes melito, disfunção ventricular esquerda pós-infarto agudo do miocárdio e mesmo no infarto agudo recente sem manifestações de insuficiência cardíaca. Não existem evidências de benefícios quando da utilização precoce dos mesmos, mas alguns estudos sugerem que podem ser úteis na fase crônica após o episódio agudo. O estudo HOPE (186) (*The Heart Outcomes Prevention Evaluation*) demonstrou que pacientes de alto risco para eventos cardiovasculares, frequentemente com doença arterial aterosclerótica importante (geralmente atingindo o território coronário) e independentemente da fase em que se encontravam, beneficiavam-se com o uso de ramipril 10 mg/dia a longo prazo. Em 5 anos de seguimento, observou-se redução do risco relativo de óbito de 26% ($p < 0,001$), infarto 20% ($p < 0,001$) e acidente vascular cerebral 32% ($p < 0,001$). Resultados similares também foram demonstrados em pacientes com coronariopatia crônica com o uso de perindopril (187). Por outro lado, o estudo PEACE, que testou o trandolapril, não mostrou benefício na população geral (admite-se que a população tinha muito baixo risco), apesar da observação de menor incidência de eventos com o uso do trandolapril na subpopulação com filtração glomerular estimada $< 60 \text{mg/mL/min/1,73m}^2$ (188;189). Embora não empregados rotineiramente na angina instável, os inibidores do sistema renina-angiotensina têm sua indicação reconhecida no controle da hipertensão arterial sistêmica e da disfunção ventricular esquerda.

Recomendação Classe I

- Administrar inibidores da ECA em pacientes de risco intermediário e alto com disfunção ventricular esquerda, hipertensão ou diabetes melito (*nível de evidência: A*).

- Administrar bloqueadores dos receptores da angiotensina II em pacientes de risco intermediário e alto com contra-indicação aos inibidores da ECA (*nível de evidência: C*)

Recomendação Classe IIa

- Administrar inibidores da ECA em todos pacientes de risco intermediário e alto (*nível de evidência B*)

9- Antitrombóticos

Embora houvesse no passado alguma discordância (190), predomina hoje o conceito de que a erosão (fissura) ou a rotura da placa aterosclerótica sejam mecanismos essenciais que disparam os eventos fisiopatológicos que se exteriorizam clinicamente como AI e IAM com ou sem supradesnível do segmento ST, respectivamente (191-193). Com a fissura, mais ou menos extensa da placa aterosclerótica, os elementos figurados do sangue bem como os fatores de coagulação são expostos ao contacto com o material subendotelial. Isso leva 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, um estado protrombótico transitório de características sistêmicas esteja presente (194;195).

Finalmente, deve ser considerado que o incremento da atividade trombínica em pacientes com SIMI tem conotação prognóstica negativa (196;197). Por todos esses aspectos, é bastante justificável a utilização de fármaco antitrombótico padrão (heparina não-fractionada - HNF), em concomitância à terapêutica antiplaquetária, para o tratamento rotineiro de pacientes com as diversas modalidades de SIMI. Embora por mecanismo indireto, o principal efeito anticoagulante da heparina depende de sua ligação específica à antitrombina, que ocorre mediante atuação de uma 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. Essa alteração conformacional da molécula do complexo heparina-antitrombina somente é possível quando a heparina contém um mínimo de 18 unidades polissacarídeas, correspondendo à cerca de 6000 daltons. 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 (198). 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 efetiva em termos do valor de TTPa desejado (199), não há demonstração de vantagens clínicas com esse regime terapêutico. Já as injeções intermitentes de HNF mostraram-se efetivas apenas em um relato da literatura, mas não no estudo RISC, nem em outro ensaio menor, progresso (200). 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 (1).

Durante investigações para melhor compreensão da estrutura da heparina convencional (HNF), verificou-se que suas cadeias polissacarídes podem ser despolimerizadas por meio de vários processos físicos e químicos, de forma a se obter compostos também heterogêneos, porém de mais baixo peso molecular, que recebem o nome genérico de heparinas fracionadas ou de baixo peso molecular (HBPM) (201;202). Por definição, uma HBPM deve ter peso molecular médio inferior a 8000 daltons, e com pelo menos 60% de suas moléculas também atendendo a esse critério (203). Tipicamente, são obtidos compostos com peso molecular

entre 2000 e 10000 daltons, a partir da HNF que possui de 5000 a 30000 daltons. 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.

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

O estudo FRAXIS demonstrou que a nadroparina é similar à HNF, e que não existe ganho adicional com a utilização mais prolongada do produto, além da fase de hospitalização (204).

Três estudos testaram a dalteparina no contexto das SIMI sem supradesnível de ST e demonstraram que este composto é melhor do que placebo e similar à HNF, além de corroborar o achado prévio da não utilidade do uso do medicamento por tempo mais prolongado (205-209).

Na mesma época, dois estudos foram publicados comparando a enoxaparina com a HNF, em termos de eficácia clínica e segurança, no tratamento de pacientes com AI e IAM sem supradesnível de ST. Em resumo, demonstraram pela primeira vez que uma HBPM (no caso a enoxaparina) era superior à HNF, além de corroborar os anteriormente citados, no sentido de que não existe benefício adicional com a utilização do medicamento após a fase de hospitalização. Talvez mais importante, a análise conjunta dos dois estudos demonstrou diminuição significativa na incidência de eventos "duros", óbito ou (re)infarto, a favor da enoxaparina em relação à HNF, sendo os benefícios mantidos por pelo menos 1 ano após o tratamento inicial (210-215).

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

Os estudos iniciais, relativamente pequenos, testaram fundamentalmente o papel da enoxaparina, em relação à HNF, em populações tratadas com bloqueadores IIb/IIIa e submetidas à estratificação invasiva precoce. De modo geral, foram favoráveis à HBPM, com execução do estudo A to Z, que mostrou similaridade entre as heparinas (216-218). Por conta da necessidade de uma resposta definitiva sobre o assunto, desenvolveu-se o estudo SYNERGY (217), 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. Nos grupos enoxaparina e HNF o uso de bloqueadores IIb/IIIa ocorreu em 56% e 58% dos casos, respectivamente. Coronariografia foi realizada em 92% da população global, em mediana 21 horas após a chegada ao hospital, ICP foi realizada em 46% e 47% e cirurgia de revascularização miocárdica em 19% e 18%, respectivamente. Do ponto de vista de eficácia, a meta principal do estudo foi o desfecho de óbito ou (re)IAM aos 30 dias, que teve incidência de 14,0% e 14,5% respectivamente, nos grupos enoxaparina e HNF ($p=0,396$). Tampouco houve diferenças significativas em relação a cada um dos parâmetros isoladamente, mas todas as análises atingiram as metas de não-inferioridade. Ainda, quando se analisou especificamente a população submetida à ICP, demonstrou-se que a enoxaparina foi tão eficaz quanto a HNF nos diversos parâmetros analisados, que incluíam insucesso do procedimento, oclusão aguda ou necessidade de cirurgia de revascularização miocárdica de emergência. Do ponto de vista de sangramento importante, houve incidência significativamente maior no grupo enoxaparina quando se levou em consideração o critério TIMI (9,1% vs 7,6%, $p=0,008$), mas não quando se levou em conta o critério GUSTO (2,9% vs 2,4%, $p=0,106$) ou transfusão sanguínea (17% vs 16%, $p=0,155$). A incidência de hemorragia cerebral foi <0,1% em ambos os grupos. Aproximadamente 1/3 da população analisada utilizou ambas as heparinas testadas durante o período de internação; isso era permitido por protocolo em situações específicas, e em aproximadamente 800 casos ocorreu por conta de “crossover” (portanto falha do investigador). Analisando-se especificamente a população com terapêutica “consistente” (que utilizou apenas uma das heparinas testadas – $n=6138$), os autores demonstraram benefício a favor da enoxaparina (incidências de óbito ou IAM aos 30 dias 12,8% vs 15,6%, respectivamente, $p=0,0029$). Finalmente, analisando os pacientes que sofreram ou não “crossover”, encontraram aumento nas incidências de sangramento no grupo “crossover”, sem que houvesse qualquer benefício em termos de efetividade. Entretanto, é importante salientar que essas análises foram “post-hoc”, o que de certo modo limita suas conclusões. Mais recentemente, Mahaffey et al (219) publicaram o seguimento de 6 meses (óbito/IAM) e 1 ano (óbito) da população analisada, demonstrando fundamentalmente que os resultados iniciais foram mantidos no período de acompanhamento. Petersen et al.(220), analisando em conjunto 6 estudos randomizados que compararam enoxaparina com HNF ($n=21.946$ pacientes), encontraram diminuições significativas nas incidências de óbito/IAM aos 30 dias, a favor da HBPM, com razões de probabilidade de 0,91 (95% IC 0,83 a 0,99) na população global (NNT=107), e de 0,81 (95% IC 0,71 a 0,94) na população com “terapêutica consistente” (NNT=72). Não houve diferenças significativas em termos de sangramento importante ou transfusões sanguíneas entre os grupos. No sentido de minimizar-se o problema de sangramento, a enoxaparina deve ter sua dose de manutenção diminuída em 25% (0,75 mg/kg de 12/12 horas, 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).

Estas diferenças clínicas em relação às diversas HBPM têm sido explicadas por diferenças entre as mesmas, relacionadas a diferentes processos de manufatura, que em última análise explicam perfis diferentes relacionados aos seus pesos moleculares, tempos de absorção e de eliminação, ativação plaquetária e ação sobre fatores como o de von Willebrand (202;221-226).

Assim, pode-se concluir que as HBPM de uma forma geral são pelo menos tão eficazes quanto a HNF (227;228). Entretanto, a enoxaparina aparentemente é superior à HNF (220). 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 (217). 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.

Anti-trombóticos – Sumário das recomendações e evidências

Recomendação Classe I

- Uso de Heparina não fracionada em todos os pacientes (nível de evidência: A).
- Uso de Heparina de baixo peso molecular em todos os pacientes (nível de evidência: A).

Recomendação IIa

- Uso de Enoxaparina preferencialmente à HNF, a não ser que cirurgia de revascularização miocárdica esteja planejada para as próximas 24 horas (nível de evidência: A).
- Não realizar uso alternado ou concomitante de HNF e HBPM (nível de evidência B).

É importante recordar que no paciente de alto risco submetido a tratamento com bloqueadores IIb/IIIa e estrofinização invasiva precoce, deve-se dar preferência à utilização da HNF ou da enoxaparina, já que são as heparinas com estudos específicos nesta situação.

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 dois estudos, OASIS-2(229) com os obtidos no TIMI-9B e GUSTO-II-b, demonstra-se redução de 22% no RR de óbito/IAM após 72 horas ($p = 0,0004$), de 16% após 1 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 se explicaria, provavelmente, a atenuação do benefício inicialmente observado nos estudos citados. Revisão sistemática dos resultados dos estudos que testaram hirulog em pacientes com todos os tipos de SIMI (inclusive os pacientes do que seria o estudo TIMI-8), englobou um total de 5.674 pacientes (230). Destes, 4.603 casos relacionavam-se a procedimentos eletivos de revascularização percutânea, e 1.071 outros apresentavam vários tipos de SIMI. Métodos meta-analíticos foram empregados para comparar resultados de 4 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], $p < 0,001$) (230). 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, é necessário considerar que os estudos incluídos na meta-análise eram bastante heterogêneos, e que os resultados foram muito provavelmente influenciados pelo grande contingente (87%) de pacientes que foram tratados com angioplastia coronária por via percutânea relatados no estudo HAS (*Hirulog Angioplasty Study*). Algumas das limitações apontadas para a hirudina, acima, aplicam-se também a este outro antitrombótico direto, no que se refere à 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. 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) (183).

Outro produto ainda não disponível em nosso meio é o fondaparinux, 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, $p < 0,0001$). Interessantemente, a incidência de óbito aos 30

dias de evolução foi superior no grupo enoxaparina (3,5% vs 2,9%, $p < 0,03$) (231).

10- Diagnóstico e estratificação de risco com métodos complementares

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

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

Em essência, permite a visualização direta da luz coronária, com avaliação da extensão e gravidade das obstruções, e análise da função ventricular diastólica e sistólica, global (fração de ejeção) e regional (232).

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

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

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

Desde há alguns anos, observa-se 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 (233). Pela chamada estratégia “intervencionista” precoce, os pacientes de risco intermediário/alto são rotineiramente abordados, tão logo quanto possível, com o método intravascular (1). Esta estratégia objetiva complementar a estratificação prognóstica e a identificação da mais apropriada forma de tratamento (clínico, revascularização percutânea ou cirúrgica), pela anatomia coronária desvendada angiograficamente e pelo estudo combinado da função ventricular. Corolário direto desta conduta é a freqüente possibilidade de revascularização miocárdica, por via percutânea ou cirúrgica, se possível e indicada, com base em resultados anatômicos da coronariografia.

A estratégia intervencionista precoce permite identificar imediatamente:

a) Os cerca de 10-20% de pacientes sem lesões ou com obstruções coronárias não significantes hemodinamicamente ($< 50\%$), e que podem ter alta hospitalar precoce, com excelente prognóstico desde que controlem adequadamente

seus fatores de risco;

b) Os 5-10% de pacientes com lesão significativa de tronco de coronária esquerda e os 20-30% dos pacientes com envolvimento multiarterial (com ou sem disfunção global ventricular), que usualmente se beneficiam da revascularização miocárdica.

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

As estratégias intervencionista e não invasiva foram comparadas em vários registros observacionais e em 11 estudos randomizados. Os registros atestam que existe grande variabilidade de condutas referentes a essas duas modalidades de abordagem em pacientes com SIMI sem supradesnível de ST nos diversos países participantes, sendo os resultados obtidos geralmente inconclusivos em relação a melhor estratégia a ser adotada (30;234-236).

Dos 11 estudos controlados e randomizados, quatro foram de pequeno porte (237-240). Os sete restantes incluíram números substancialmente maiores de pacientes (>900), e foram desenvolvidos a partir do final da década de 1990 até os dias atuais. Do ponto de vista metodológico, nota-se ampla variação nos critérios de inclusão e exclusão, no tempo entre o início dos sintomas e a realização da coronariografia, e na consequente intervenção de revascularização, nas terapêuticas concomitantes, e mesmo na interpretação dos resultados. Como consequência, os resultados obtidos são bastante heterogêneos e, eventualmente, discrepantes em vários pontos relevantes (1;209;241-245).

Embora não haja unanimidade quanto à melhor estratégia, deve-se reconhecer a noção de as evidências mais recentes, majoritariamente, apoiarem a estratégia “intervencionista”. Essa visão é lastreada por três estudos de meta-análise independentes, com utilização de técnicas estatísticas variadas, e que concluíram homogeneamente pela superioridade da estratégia “intervencionista”, em relação à diminuição na incidência de óbito e (re)infarto não fatal (246-248). 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 dos estudos anteriormente citados (249;250), e também em recente meta-análise (251).

Importante ressaltar que o conjunto das evidências demonstra que o benefício da estratégia “intervencionista” é tanto maior quando maior o risco do paciente. Ademais, adequado regime antitrombótico com antiplaquetários e antitrombóticos é fundamental para o sucesso dessa abordagem. Finalmente, como nenhum dos estudos comparando as estratégias “intervencionista” ou “conservadora” utilizou stents farmacológicos, ou regimes antitrombóticos

mais eficazes, há amplo potencial de aperfeiçoamento para ambas as estratégias aqui discutidas.

Estudo hemodinâmico e cineangiográfico - Sumário das recomendações e níveis de evidência:

Recomendação Classe I

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

Recomendação classe III

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

Observação 1 - As recomendações de classe I para angiografia coronária 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 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) (244).

Exames não invasivos para diagnóstico de isquemia e avaliação prognóstica:

a) Teste ergométrico (TE)

O TE eletrocardiográfico pode constituir a abordagem essencial em pacientes com SIMI, quando outros recursos não-invasivos não estiverem disponíveis e nem houver indicação para a estratégia intravascular. Além de oferecer subsídios diagnósticos, tem reconhecido valor prognóstico; testes positivos associam-se a maior incidência de eventos coronários em um ano, quando comparados a testes negativos. É um procedimento barato, seguro, e de fácil aplicação em homens e mulheres após um episódio agudo. Seu valor preditivo negativo é muito elevado, de 98% a 100%, embora com valor preditivo positivo modesto, de aproximadamente 50%, sendo os testes ergométricos positivos infrequentes na população indicada para esse procedimento (252-254). A utilidade dessa estratégia é confirmada pela sua segurança e eficiência em reduzir o período de hospitalizações prolongadas. O exame não deve ser realizado em pacientes com alterações persistentes de ST-T e T.

Estudos clínicos e classificação de risco a partir das respostas ao Teste Ergométrico

O valor prognóstico do TE após um episódio de SIMI tem sido convincentemente demonstrado. Vários autores desenvolveram scores prognósticos após análises das respostas obtidas no TE em milhares de pacientes (255). A maioria considera que um teste precocemente positivo (depressão de ST igual ou >1mm nos primeiros estágios do protocolo de Bruce) identifica população de alto risco para desenvolver eventos cardiovasculares (256). Usando o registro do CASS, Weiner e colaboradores (257) analisaram 4.083 pacientes identificando 12% como de alto risco, baseado na depressão de segmento ST >1mm e a incapacidade para completar o 1º estágio do protocolo de Bruce. A mortalidade anual nesse grupo de pacientes foi superior a 5%, enquanto pacientes que completaram o 3º estágio sem depressão do segmento ST (considerados de baixo risco), apresentaram mortalidade anual menor que 1%.

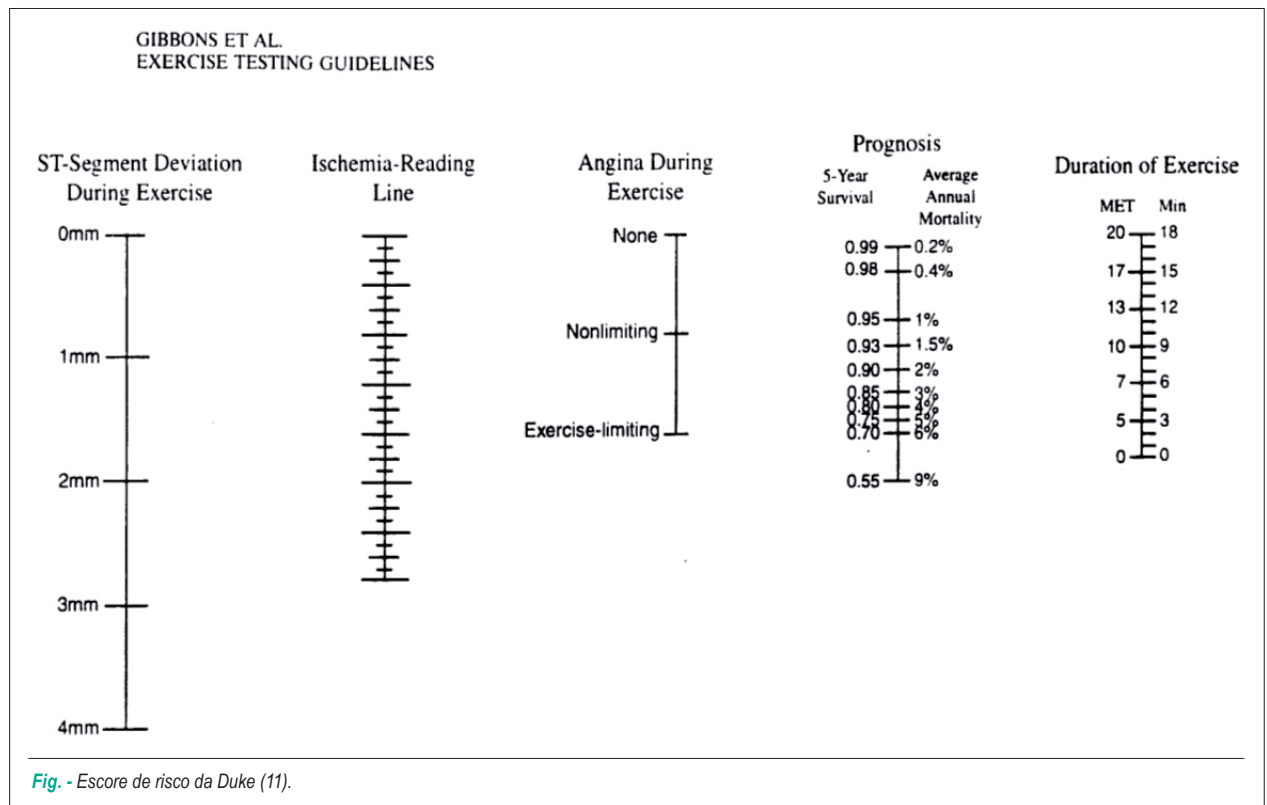
No estudo RISC (258;259) foram examinados 740 homens com AI e IAM não Q. Os principais preditores de mortalidade foram o número de derivações com depressão de ST e a duração do exercício. A depressão do segmento ST em 3 derivações e a baixa tolerância ao esforço corresponderam a um aumento de 2,5 vezes o risco para futuros eventos (infarto, angina classe III ou IV e morte). Por outro lado, a presença de dor anginosa durante o teste não adicionou informações prognósticas relacionadas a infarto e morte, a não ser quando acompanhada de depressão de ST. Porém, foi fator preditor independente para o desenvolvimento de angina classe II ou IV. Este estudo

também demonstrou que a medicação não influenciou no resultado do teste após DAC aguda. No estudo FRISC (260) 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. Nesse estudo 29% dos pacientes de alto risco tiveram eventos, em oposição a apenas 5% dos pacientes considerados de baixo risco. Para Butman et al (261) pacientes com testes positivos (depressão de ST igual ou >1mm) apresentaram incidências de complicações (angina classe III e IV da AHA, cirurgia de revascularização, infarto ou morte cardíaca) muito superiores aos pacientes com testes negativos (58% x 29%) após 1 ano de evolução, com sensibilidade de 73%, especificidade de 85%, valor preditivo positivo de 87% e negativo de 71%.

Classificação de Risco

Os parâmetros medidos no teste determinam o grau residual de isquemia e servem para avaliar o desempenho cardíaco. A isquemia residual é estimada por meio do comportamento do segmento ST e da presença de dor anginosa. O desempenho cardíaco é avaliado por meio do tempo de exercício, do comportamento da pressão arterial e do duplo produto. O desempenho cardíaco tem apresentado melhor correlação com mortalidade em comparação a outros parâmetros.

Na prática, pode-se utilizar o escore da Duke proposto por Mark et al (262), convertido em nomograma para facilitar o seu uso clínico (figura). Nesse escore o prognóstico é determinado pelo desvio do segmento ST, presença de dor anginosa ao



esforço, e duração do exercício ou equivalente em METs.

Pela intercessão das linhas obtém-se o prognóstico para 5 anos de sobrevida, classificando-se os pacientes em 3 grupos distintos:

- alto risco: mortalidade anual acima de 4%.
- médio risco: mortalidade anual entre 2% e 3%.
- baixo risco: mortalidade anual igual ou inferior a 1%.

Os principais preditores independentes de sobrevida livre de eventos (morte e IAM) em 1 ano, em análise de regressão multivariada, foram o número de derivações com depressão do segmento ST e a carga máxima alcançada. Em 766 pacientes com SIMI no estudo FRISC e que tinham TE pré-alta e troponina, a combinação depressão de ST e troponina T identificou pacientes em grupos com risco de IAM ou morte variando de 1% a 20%. Em 395 mulheres do FRISC 1 com SIMI estabilizada que se submeteram a TE sintoma-limitado, o risco de eventos cardíacos variou de 1% a 19%(252).

Segurança

Admite-se que o TE em pacientes estabilizados seja um método seguro, com incidência de 0,5% de complicações (óbito ou IAM) em até 24 horas após o exame (252;263;264).

Risco intermediário

Com objetivo de estimar o prognóstico e auxiliar na decisão clínica em pacientes de risco intermediário, 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 \geq 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.

Recomendações Gerais e Protocolo - os testes devem ser realizados em esteira ou bicicleta ergométrica, em ambiente hospitalar, e sempre limitados por sintomas. Para a esteira pode-se utilizar o protocolo de Bruce modificado (2 estágios de 1.7 mph de 0% e 5% de inclinação, precedendo o protocolo padrão de Bruce) ou protocolo não escalonado, individualizado e adequado às condições clínicas e biomecânicas dos pacientes (tipo protocolo de rampa). Para a bicicleta deve-se iniciar com 10 a 30 watts, com incrementos de 10 watts/minuto.

Crítérios de Interrupção do teste

- Dor no peito.

- Dispnéia importante, fadiga ou tontura.
- Forte exaustão (escala 17/20 de Borg).
- Depressão do segmento ST $>$ 2 mm medida a 0,08 segundos do ponto J.
- Elevação do segmento ST.
- Queda da PA (\geq a 15 mmHg) ou queda de 10 mmHg com intervalo de 1 minuto.
- Arritmia grave (taquicardia supraventricular ou ventricular, bigeminismo ventricular de 5 batimentos, extrasístoles ventriculares polifocais e bloqueios AV do 2º e 3º graus).

Marcadores prognósticos

1 - Eletrocardiográficos

- depressão máxima do segmento ST.
- elevação do segmento ST.
- número de derivações com depressão do segmento ST.
- duração da depressão do segmento ST.
- tempo de início das alterações do segmento ST.
- presença de arritmia esforço induzida (taquicardia ventricular, extra-sístolia ventricular bigeminada em mais de 5 complexos, bloqueios atrioventriculares do 2º e 3º graus).

2 - Hemodinâmicos

- F.C. máxima atingida.
- Duplo produto máximo atingido.

3 - Clínicos

- Angina.
- Baixa tolerância ao esforço (inferior a 5 METS).

Teste Ergométrico - Sumário das recomendações e evidências

Recomendação Classe I

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

Recomendação Classe IIb

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

Recomendação classe III

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

Portanto, TE como estratégia precoce ($<$ 48h) é contra-indicado 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) 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 invasiva, para avaliação da função ventricular global e da contratilidade regional, derivando elementos prognósticos muito relevantes e precoces (87;109;265-269).

Recomendação Classe I (Nível de evidência: B)

Em circunstâncias especiais, necessita ser substituído ou complementado pelo exame transesofágico, por exemplo, quando há impossibilidade técnica de avaliação pelo transtorácico (270).

Recomendação Classe IIa (Nível de evidência: B)

Ecocardiografia com estresse

O teste ecocardiográfico sob estresse permite a verificação das anormalidades regionais transitórias da contração, indicativas de isquemia induzida. O estresse farmacológico com administração de dobutamina é seguro e eficaz neste contexto, 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. Respostas de melhora de contração segmentar em áreas dissinérgicas, com doses iniciais de dobutamina (5 a 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$), identificam viabilidade miocárdica nessas regiões "atordoadas" pela isquemia pregressa (271-275).

Recomendação Classe I

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

Recomendação Classe IIa

- Ecocardiografia de estresse como alternativa ao Teste Ergométrico (nível de evidência: B)

Recomendação Classe III

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

Estudos com avaliação da perfusão miocárdica

Os agentes de contraste ecocardiográfico são soluções contendo microbolhas de gás do tamanho das hemáceas, cuja interface com o meio líquido é altamente refringente, melhorando o sinal ecocardiográfico do meio que as contém. As microbolhas utilizadas atualmente são formadas a base de perfluorocarbonos e possuem estabilidade suficiente para, quando injetadas por via endovenosa periférica, atravessar a barreira pulmonar e contrastar as cavidades cardíacas esquerdas e a circulação coronariana. O contraste

ecocardiográfico possibilita uma melhor definição dos bordos endocárdicos, permitindo uma avaliação mais adequada do espessamento miocárdico parietal e da função contrátil global e segmentar do ventrículo esquerdo, em repouso e sob estresse. Adicionalmente, os agentes de contraste permitem medida mais acurada dos volumes ventriculares e da fração de ejeção, principalmente em casos de imagens sub-ótimas, e têm comprovada utilidade na definição de alterações da anatomia (271;276;277).

Embora as microbolhas melhorem a definição de bordas endocárdicas, sua maior contribuição para a ecocardiografia sob estresse está no potencial de permitir a detecção de alterações de perfusão miocárdica. O desenvolvimento de contrastes contendo microbolhas de menor diâmetro e maior estabilidade associado a avanços tecnológicos, como a imagem harmônica intermitente e a imagem com baixo índice mecânico, permitiu o estudo da perfusão miocárdica pela ecocardiografia.

O teste ecocardiográfico sob estresse com microbolhas permite a verificação das anormalidades regionais transitórias da perfusão, indicativas de isquemia induzida. O estresse farmacológico com administração de dobutamina é seguro e eficaz neste contexto, e também propicia informações prognósticas. Defeitos regionais de perfusão extensos durante o estresse são indicativos de DAC grave. Respostas de melhora de contração segmentar em áreas dissinérgicas, com doses iniciais de dobutamina (5 a 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$), identificam viabilidade miocárdica nessas regiões "atordoadas" pela isquemia pregressa.

A imagem com perfusão em tempo real é uma nova técnica que utiliza baixa energia ultra-sônica, com redução da destruição das microbolhas. O uso de contrastes ecocardiográficos durante a ecocardiografia sob estresse pela dobutamina com análise de imagem em tempo real, permite uma avaliação simultânea da perfusão miocárdica e das alterações de motilidade segmentar.

O ecocardiograma contrastado em pacientes com SIMI de risco intermediário é extremamente útil para o diagnóstico de IAM à beira do leito em pacientes com SIMI. Por este método pode-se avaliar a microcirculação miocárdica, pois as microbolhas são marcadores microvasculares que se comportam como as hemáceas e, portanto, não atingem áreas de obstrução microvascular. Desta forma, áreas com infarto não apresentam este contraste e são facilmente detectadas pela ecocardiografia (271;278-280).

Recomendação Classe IIa

- Ecocardiografia transtorácica contrastada para melhora do sinal Doppler em pacientes com imagem sub-ótima ou ecocardiografia transtorácica contrastada para delineamento de bordos endocárdicos durante a ecocardiografia sob estresse em pacientes com imagens subótimas em repouso (nível de evidência: B).

Recomendação Classe IIb

- Ecocardiograma sob estresse com microbolhas em pacientes com risco intermediário nos quais persistem dúvidas

após a realização de teste ergométrico (*nível de evidência: B*).

Recomendação Classe III

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

c) Métodos de medicina nuclear

A cintigrafia miocárdica de perfusão (CMP) e a ventriculografia nuclear têm um grande valor diagnóstico e prognóstico na coronariopatia aguda e crônica (281-283). A CMP 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: presença de desvelamentos 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); doenças cardíacas e não-cardíacas associadas a alterações eletrocardiográficas basais. Uma das principais indicações da CMP é a possibilidade da realização precoce nas SIMI, 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 (284;285). Em relação a outros exames, a CMP mostrou-se superior nessa aplicação. Deve ser ainda destacada a possibilidade de, sincronizando-se o estudo cintilográfico tomográfico ao ECG (“gated-SPECT”), avaliar-se 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 farmacológico (286-291). 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.

Cintilografia miocárdica de perfusão - Sumário das recomendações e evidências

Recomendação Classe I

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

Recomendação Classe IIb

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

Recomendação Classe III

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

Angiocardiorrafia nuclear - Sumário das recomendações e evidências

Recomendação Classe I

- Em pacientes de risco intermediário e alto para avaliar a função ventricular esquerda e direita (*nível de evidência: A*)

Recomendação Classe IIa

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

11- Revascularização miocárdica

A) Cirúrgica

A revascularização miocárdica controla a isquemia persistente e evita a progressão para infarto agudo do miocárdio. 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 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. São observadas variações regionais na sua indicação que vão de 0,2% a 36% (30). Em relação às modalidades de intervenção, no passado as indicações para cirurgia predominavam. Entretanto, o desenvolvimento da angioplastia, principalmente com o emprego de stents, fez com que predominassem as intervenções coronárias 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 angina instável são semelhantes às 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.

Cirurgia de revascularização miocárdica – Sumário das recomendações e evidências

Pacientes com risco intermediário

Recomendação 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 presença de isquemia provocada (*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*).

Recomendação 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*).

Recomendação Classe III

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

Pacientes com alto risco

Recomendação 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 atordoado (*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*).

Recomendação 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*).

Recomendação Classe III

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

B) Intervenção coronária percutânea

Registra-se, atualmente, contínuo e intenso crescimento numérico das indicações de Intervenção Coronária Percutânea (ICP) no contexto. Entre vários fatores, isso se deve a esse procedimento ter-se tornado mais eficaz e seguro com implante de “stents” e emprego coadjuvante de bloqueadores do complexo GP-IIb/IIIa (173-176;178) e bloqueadores de ADP (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 24 h 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 coronária (uni, bi, ou triarterial)

- 2- Importância anatômica do vaso
- 3- Número de lesões a serem abordadas
- 4- Características morfológicas da lesão
- 5- Dificuldade técnica do procedimento
- 6- Quantidade de miocárdio em risco
- 7- Condições clínicas do paciente
- 8- Doenças associadas

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 serem obtidos. Este método de revascularização miocárdica tem as seguintes recomendações:

Recomendação 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*).

Recomendação 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*).

Recomendação 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*).

Recomendação 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*).

Referências

1. Effects of tissue plasminogen activator and a comparison of early invasive and conservative strategies in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. Results of the TIMI IIIB Trial. Thrombolysis in Myocardial Ischemia. *Circulation* 1994 Apr;89(4):1545-56.
2. Theroux P, Fuster V. Acute coronary syndromes: unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. *Circulation* 1998 Mar 31;97(12):1195-206.
3. Zaacks SM, Liebson PR, Calvin JE, Parrillo JE, Klein LW. Unstable angina and non-Q wave myocardial infarction: does the clinical diagnosis have therapeutic implications? *J Am Coll Cardiol* 1999 Jan;33(1):107-18.
4. Calvin JE, Klein LW, VandenBerg BJ, Meyer P, Ramirez-Morgen LM, Parrillo JE. Clinical predictors easily obtained at presentation predict resource utilization in unstable angina. *Am Heart J* 1998 Sep;136(3):373-81.
5. Kong DF, Blazing MA, O'Connor CM. The health care burden of unstable angina. *Cardiol Clin* 1999 May;17(2):247-61.
6. Braunwald E, Jones RH, Mark DB, Brown J, Brown L, Cheitlin MD, et al. Diagnosing and managing unstable angina. Agency for Health Care Policy and Research. *Circulation* 1994 Jul;90(1):613-22.
7. Braunwald E. Unstable angina. A classification. *Circulation* 1989 Aug;80(2):410-4.
8. Calvin JE, Klein LW, VandenBerg BJ, Meyer P, Condon JV, Snell RJ, et al. Risk stratification in unstable angina. Prospective validation of the Braunwald classification. *JAMA* 1995 Jan 11;273(2):136-41.
9. van Miltenburg-van Zijl AJ, Simoons ML, Veerhoek RJ, Bossuyt PM. Incidence and follow-up of Braunwald subgroups in unstable angina pectoris. *J Am Coll Cardiol* 1995 May;25(6):1286-92.
10. Lopez de SE, Lopez-Sendon J, Rubio R, Delcan JL. [Validity of different classifications of unstable angina]. *Rev Esp Cardiol* 1999;52 Suppl 1:46-54.
11. Bazzino O, Diaz R, Tajer C, Paviotti C, Mele E, Trivi M, et al. Clinical predictors of in-hospital prognosis in unstable angina: ECLA 3. The ECLA Collaborative Group. *Am Heart J* 1999 Feb;137(2):322-31.
12. Armstrong PW, Fu Y, Chang WC, Topol EJ, Granger CB, Betriu A, et al. Acute coronary syndromes in the GUSTO-IIb trial: prognostic insights and impact of recurrent ischemia. The GUSTO-IIb Investigators. *Circulation* 1998 Nov 3;98(18):1860-8.
13. Hamm CW, Braunwald E. A classification of unstable angina revisited. *Circulation* 2000 Jul 4;102(1):118-22.
14. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, Califf RM, Cheitlin MD, Hochman JS, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). *J Am Coll Cardiol* 2000 Sep;36(3):970-1062.
15. Freeman MR, Williams AE, Chisholm RJ, Armstrong PW. Intracoronary thrombus and complex morphology in unstable angina. Relation to timing of angiography and in-hospital cardiac events. *Circulation* 1989 Jul;80(1):17-23.
16. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, McCabe CH, Horacek T, Papuchis G, et al. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: A method

- for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA* 2000 Aug 16;284(7):835-42.
17. United States Department of Health and Human Services Ncfhs. Advance report of final mortality statistics. 39 (suppl 7), 1-48. 1990. Washington, DC. Ref Type: Generic
 18. United States Department of Health and Human Services Ncfhs. National hospital discharge survey. 1987. Washington, DC. Ref Type: Generic
 19. Keller NM, Feit F. Coronary artery disease in the geriatric population. *Prog Cardiovasc Dis* 1996 Mar;38(5):407-18.
 20. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet* 1988 Aug 13;2(8607):349-60.
 21. Sokolyk S, Tresch D. Treatment of myocardial infarction in elderly patients. *Compr Ther* 1994;20(10):537-44.
 22. Stone PH, Thompson B, Anderson HV, Kronenberg MW, Gibson RS, Rogers WJ, et al. Influence of race, sex, and age on management of unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: The TIMI III registry. *JAMA* 1996 Apr 10;275(14):1104-12.
 23. Kleiman NS, Anderson HV, Rogers WJ, Theroux P, Thompson B, Stone PH. Comparison of outcome of patients with unstable angina and non-Q-wave acute myocardial infarction with and without prior coronary artery bypass grafting (Thrombolysis in Myocardial Ischemia III Registry). *Am J Cardiol* 1996 Feb 1;77(4):227-31.
 24. Barbash GI, Reiner J, White HD, Wilcox RG, Armstrong PW, Sadowski Z, et al. Evaluation of paradoxical beneficial effects of smoking in patients receiving thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: mechanism of the "smoker's paradox" from the GUSTO-I trial, with angiographic insights. Global Utilization of Streptokinase and Tissue-Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries. *J Am Coll Cardiol* 1995 Nov 1;26(5):1222-9.
 25. Barbash GI, White HD, Modan M, Diaz R, Hampton JR, Heikkila J, et al. Significance of smoking in patients receiving thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. Experience gleaned from the International Tissue Plasminogen Activator/Streptokinase Mortality Trial. *Circulation* 1993 Jan;87(1):53-8.
 26. Yeghiazarians Y, Braunstein JB, Askari A, Stone PH. Unstable angina pectoris. *N Engl J Med* 2000 Jan 13;342(2):101-14.
 27. Braunwald E, Califf RM, Cannon CP, Fox KA, Fuster V, Gibler WB, et al. Redefining medical treatment in the management of unstable angina. *Am J Med* 2000 Jan;108(1):41-53.
 28. Bassan R, Gamarski R, Pimenta L, Volschan A, Scofano M, Dohmann HF, et al. Efficacy of a diagnostic strategy for patients with chest pain and no ST-segment elevation in the emergency room. *Arq Bras Cardiol* 2000 May;74(5):405-17.
 29. Lopez BL, Fernandez-Ortiz A, Bueno ZH, Coma C, I, Lidon Corbi RM, Cequier FA, et al. [Clinical practice guidelines of the Spanish Society of Cardiology on unstable angina/infarction without ST elevation]. *Rev Esp Cardiol* 2000 Jun;53(6):838-50.
 30. Yusuf S, Flather M, Pogue J, Hunt D, Varigos J, Piegas L, et al. Variations between countries in invasive cardiac procedures and outcomes in patients with suspected unstable angina or myocardial infarction without initial ST elevation. OASIS (Organisation to Assess Strategies for Ischaemic Syndromes) Registry Investigators. *Lancet* 1998 Aug 15;352(9127):507-14.
 31. Kennon S, Suliman A, MacCallum PK, Ranjadayan K, Wilkinson P, Timmis AD. Clinical characteristics determining the mode of presentation in patients with acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 1998 Dec;32(7):2018-22.
 32. Col NF, Yarzbaski J, Gore JM, Alpert JS, Goldberg RJ. Does aspirin consumption affect the presentation or severity of acute myocardial infarction? *Arch Intern Med* 1995 Jul 10;155(13):1386-9.
 33. Abdelnoor M, Landmark K. Infarct size is reduced and the frequency of non-Q-wave myocardial infarctions is increased in patients using aspirin at the onset of symptoms. *Cardiology* 1999;91(2):119-26.
 34. Cannon CP, McCabe CH, Stone PH, Rogers WJ, Schactman M, Thompson BW, et al. The electrocardiogram predicts one-year outcome of patients with unstable angina and non-Q wave myocardial infarction: results of the TIMI III Registry ECG Ancillary Study. Thrombolysis in Myocardial Ischemia. *J Am Coll Cardiol* 1997 Jul;30(1):133-40.
 35. Hochman JS, McCabe CH, Stone PH, Becker RC, Cannon CP, Feo-Fraulini T, et al. Outcome and profile of women and men presenting with acute coronary syndromes: a report from TIMI IIIB. TIMI Investigators. Thrombolysis in Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 1997 Jul;30(1):141-8.
 36. Boersma E, Pieper KS, Steyerberg EW, Wilcox RG, Chang WC, Lee KL, et al. Predictors of outcome in patients with acute coronary syndromes without persistent ST-segment elevation. Results from an international trial of 9461 patients. The PURSUIT Investigators. *Circulation* 2000 Jun 6;101(22):2557-67.
 37. Zhao XQ, Theroux P, Snapinn SM, Sax FL. Intracoronary thrombus and platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade with tirofiban in unstable angina or non-Q-wave myocardial infarction. Angiographic results from the PRISM-PLUS trial (Platelet receptor inhibition for ischemic syndrome management in patients limited by unstable signs and symptoms). PRISM-PLUS Investigators. *Circulation* 1999 Oct 12;100(15):1609-15.
 38. 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 May 21;338(21):1488-97.
 39. Antman EM, Braunwald E. Acute Myocardial Infarction. Braunwald E, editor. *Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine*. [5th edition], 1184-1288. 1997. Philadelphia, W. B. Saunders Company. Ref Type: Generic
 40. Pfeffer MA, Braunwald E. Ventricular remodeling after myocardial infarction. Experimental observations and clinical implications. *Circulation* 1990 Apr;81(4):1161-72.
 41. Levine HD. Subendocardial infarction in retrospect: pathologic, cardiographic, and ancillary features. *Circulation* 1985 Oct;72(4):790-800.
 42. Bosch X, Theroux P, Pelletier GB, Sanz G, Roy D, Waters D. Clinical and angiographic features and prognostic significance of early postinfarction angina with and without electrocardiographic signs of transient ischemia. *Am J Med* 1991 Nov;91(5):493-501.
 43. Gersh B.J., Braunwald E. Chronic Coronary Artery Disease. Braunwald E, editor. *Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine*. [5th edition], 1289-1365. 1997. Philadelphia, W. B. Saunders Company. Ref Type: Generic
 44. Gottlieb SO, Weisfeldt ML, Ouyang P, Mellits ED, Gerstenblith G. Silent ischemia predicts infarction and death during 2 year follow-up of unstable angina. *J Am Coll Cardiol* 1987 Oct;10(4):756-60.
 45. Moliterno D.J., Granger CB. Differences between unstable angina and acute myocardial infarction. Topol EJ, editor. *Acute Coronary Syndromes*. 67-103. 1998. New York, Marcel Dekker. Ref Type: Generic
 46. Gibbler W.B. Diagnosis of acute coronary syndromes in the emergency department. Topol EJ, editor. *Acute Coronary Syndromes*. 405-435. 1998. New York, Marcel Dekker. Ref Type: Generic
 47. Newby L.K., Ohman E.M., Christenson R.H. The role of troponin and other markers for myocardial necrosis in risk stratification. Topol EJ, editor. *Acute Coronary Syndromes*. 405-435. 1998. New York, Marcel Dekker. Ref Type: Generic
 48. Rouan GW, Lee TH, Cook EF, Brand DA, Weisberg MC, Goldman L. Clinical characteristics and outcome of acute myocardial infarction in patients with initially normal or nonspecific electrocardiograms (a report from the Multicenter Chest Pain Study). *Am J Cardiol* 1989 Nov 15;64(18):1087-92.
 49. Brush JE, Jr., Brand DA, Acampora D, Chalmer B, Wackers FJ. Use of the initial electrocardiogram to predict in-hospital complications of acute myocardial

- infarction. *N Engl J Med* 1985 May 2;312(18):1137-41.
50. Krucoff MW, Green CE, Satler LF, Miller FC, Pallas RS, Kent KM, et al. Noninvasive detection of coronary artery patency using continuous ST-segment monitoring. *Am J Cardiol* 1986 Apr 15;57(11):916-22.
51. Justis DL, Hession WT. Accuracy of 22-lead ECG analysis for diagnosis of acute myocardial infarction and coronary artery disease in the emergency department: a comparison with 12-lead ECG. *Ann Emerg Med* 1992 Jan;21(1):1-9.
52. Mahon NC, Codd MB, McKenna CJ, O'Rorke C, McCann HA, Sugrue DD. Characteristics and outcomes in patients with acute myocardial infarction with ST-segment depression on initial electrocardiogram. *Am Heart J* 2000 Feb;139(2 Pt 1):311-9.
53. Cohen M, Hawkins L, Greenberg S, Fuster V. Usefulness of ST-segment changes in greater than or equal to 2 leads on the emergency room electrocardiogram in either unstable angina pectoris or non-Q-wave myocardial infarction in predicting outcome. *Am J Cardiol* 1991 Jun 15;67(16):1368-73.
54. Cohen M, Stinnett SS, Weatherley BD, Gurfinkel EP, Fromell CJ, Goodman SC, et al. Predictors of recurrent ischemic events and death in unstable coronary artery disease after treatment with combination antithrombotic therapy. *Am Heart J* 2000 Jun;139(6):962-70.
55. Farkouh ME, Smars PA, Reeder GS, Zinsmeister AR, Evans RW, Meloy TD, et al. A clinical trial of a chest-pain observation unit for patients with unstable angina. Chest Pain Evaluation in the Emergency Room (CHEER) Investigators. *N Engl J Med* 1998 Dec 24;339(26):1882-8.
56. Crenshaw BS, Ward SR, Granger CB, Stebbins AL, Topol EJ, Califf RM. Atrial fibrillation in the setting of acute myocardial infarction: the GUSTO-I experience. Global Utilization of Streptokinase and TPA for Occluded Coronary Arteries. *J Am Coll Cardiol* 1997 Aug;30(2):406-13.
57. Newby KH, Thompson T, Stebbins A, Topol EJ, Califf RM, Natale A. Sustained ventricular arrhythmias in patients receiving thrombolytic therapy: incidence and outcomes. The GUSTO Investigators. *Circulation* 1998 Dec 8;98(23):2567-73.
58. Lee T.H., Goldman L. Serum enzymes assays in the diagnosis of acute myocardial infarction. Sox H., editor. Common diagnostic tests. Use and interpretation. 34-68. 1990. Philadelphia, ACP Press. Ref Type: Generic
59. Newby LK, Christenson RH, Ohman EM, Armstrong PW, Thompson TD, Lee KL, et al. Value of serial troponin T measures for early and late risk stratification in patients with acute coronary syndromes. The GUSTO-IIa Investigators. *Circulation* 1998 Nov 3;98(18):1853-9.
60. Mair J, Morandell D, Genser N, Lechleitner P, Dienstl F, Puschendorf B. Equivalent early sensitivities of myoglobin, creatine kinase MB mass, creatine kinase isoform ratios, and cardiac troponins I and T for acute myocardial infarction. *Clin Chem* 1995 Sep;41(9):1266-72.
61. Christenson RH, Duh SH. Evidence based approach to practice guides and decision thresholds for cardiac markers. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 1999;230:90-102.
62. Puleo PR, Meyer D, Wathen C, Tawa CB, Wheeler S, Hamburg RJ, et al. Use of a rapid assay of subforms of creatine kinase-MB to diagnose or rule out acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1994 Sep 1;331(9):561-6.
63. Zimmerman J, Fromm R, Meyer D, Boudreaux A, Wun CC, Smalling R, et al. Diagnostic marker cooperative study for the diagnosis of myocardial infarction. *Circulation* 1999 Apr 6;99(13):1671-7.
64. Ohman EM, Armstrong PW, Christenson RH, Granger CB, Katus HA, Hamm CW, et al. Cardiac troponin T levels for risk stratification in acute myocardial ischemia. GUSTO IIA Investigators. *N Engl J Med* 1996 Oct 31;335(18):1333-41.
65. Antman EM, Tanasijevic MJ, Thompson B, Schactman M, McCabe CH, Cannon CP, et al. Cardiac-specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1996 Oct 31;335(18):1342-9.
66. Polanczyk CA, Lee TH, Cook EF, Walls R, Wybenga D, Printy-Klein G, et al. Cardiac troponin I as a predictor of major cardiac events in emergency department patients with acute chest pain. *J Am Coll Cardiol* 1998 Jul;32(1):8-14.
67. Jaffe AS, Ravkilde J, Roberts R, Naslund U, Apple FS, Galvani M, et al. It's time for a change to a troponin standard. *Circulation* 2000 Sep 12;102(11):1216-20.
68. Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, Vicari R, Frey MJ, Lakkis N, et al. 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 Jun 21;344(25):1879-87.
69. Montague C, Kircher T. Myoglobin in the early evaluation of acute chest pain. *Am J Clin Pathol* 1995 Oct;104(4):472-6.
70. Polanczyk CA, Johnson PA, Cook EF, Lee TH. A proposed strategy for utilization of creatine kinase-MB and troponin I in the evaluation of acute chest pain. *Am J Cardiol* 1999 Apr 15;83(8):1175-9.
71. Cannon CP, Battler A, Brindis RG, Cox JL, Ellis SG, Every NR, et al. American College of Cardiology key data elements and definitions for measuring the clinical management and outcomes of patients with acute coronary syndromes. A report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Data Standards (Acute Coronary Syndromes Writing Committee). *J Am Coll Cardiol* 2001 Dec;38(7):2114-30.
72. Bahr RD. Acute outpatient care and comprehensive management of acute myocardial ischemia in chest pain emergency departments. *Md Med J* 1995 Sep;44(9):691-3.
73. Graff LG, Dallara J, Ross MA, Joseph AJ, Itzcovitz J, Andelman RP, et al. Impact on the care of the emergency department chest pain patient from the chest pain evaluation registry (CHEPER) study. *Am J Cardiol* 1997 Sep 1;80(5):563-8.
74. Myers J, Buchanan N, Smith D, Neutel J, Bowes E, Walsh D, et al. Individualized ramp treadmill. Observations on a new protocol. *Chest* 1992 May;101(5 Suppl):236S-41S.
75. Myers J, Buchanan N, Walsh D, Kraemer M, McAuley P, Hamilton-Wessler M, et al. Comparison of the ramp versus standard exercise protocols. *J Am Coll Cardiol* 1991 May;17(6):1334-42.
76. Myers J, Do D, Herbert W, Ribisl P, Froelicher VF. A nomogram to predict exercise capacity from a specific activity questionnaire and clinical data. *Am J Cardiol* 1994 Mar 15;73(8):591-6.
77. de Winter RJ, Koster RW, Schotveld JH, Sturk A, van Straalen JP, Sanders GT. Prognostic value of troponin T, myoglobin, and CK-MB mass in patients presenting with chest pain without acute myocardial infarction. *Heart* 1996 Mar;75(3):235-9.
78. Newby LK, Mark DB. The chest-pain unit--ready for prime time? *N Engl J Med* 1998 Dec 24;339(26):1930-2.
79. Routledge HC, Townend JN. Why does the heart rate response to exercise predict adverse cardiac events? *Heart* 2006 May;92(5):577-8.
80. Belardinelli R, Lacialaprice F, Carle F, Minnucci A, Cianci G, Perna G, et al. Exercise-induced myocardial ischaemia detected by cardiopulmonary exercise testing. *Eur Heart J* 2003 Jul;24(14):1304-13.
81. Macaciel RM, Mesquita ET, Vivacqua R, Serra S, Campos A, Miranda M, et al. Safety, feasibility, and results of exercise testing for stratifying patients with chest pain in the emergency room. *Arq Bras Cardiol* 2003 Aug;81(2):174-73.
82. Myers J, Bader D, Madhavan R, Froelicher V. Validation of a specific activity questionnaire to estimate exercise tolerance in patients referred for exercise testing. *Am Heart J* 2001 Dec;142(6):1041-6.
83. Cole CR, Blackstone EH, Pashkow FJ, Snader CE, Lauer MS. Heart-rate recovery immediately after exercise as a predictor of mortality. *N Engl J Med* 1999 Oct 28;341(18):1351-7.
84. Sanchis J, Bodi V, Nunez J, Bertomeu-Gonzalez V, Gomez C, Consuegra L, et al. Usefulness of early exercise testing and clinical risk score for prognostic evaluation in chest pain units without preexisting evidence of myocardial

- ischemia. *Am J Cardiol* 2006 Mar 1;97(5):633-5.
85. Peels CH, Visser CA, Kupper AJ, Visser FC, Roos JP. Usefulness of two-dimensional echocardiography for immediate detection of myocardial ischemia in the emergency room. *Am J Cardiol* 1990 Mar 15;65(11):687-91.
86. Sabia P, Abbott RD, Afrookteh A, Keller MW, Touchstone DA, Kaul S. Importance of two-dimensional echocardiographic assessment of left ventricular systolic function in patients presenting to the emergency room with cardiac-related symptoms. *Circulation* 1991 Oct;84(4):1615-24.
87. Sabia P, Afrookteh A, Touchstone DA, Keller MW, Esquivel L, Kaul S. Value of regional wall motion abnormality in the emergency room diagnosis of acute myocardial infarction. A prospective study using two-dimensional echocardiography. *Circulation* 1991 Sep;84(3 Suppl):185-192.
88. Feigenbaum H. Role of echocardiography in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1990 Nov 20;66(18):17H-22H.
89. Parisi AF. The case for echocardiography in acute myocardial infarction. *J Am Soc Echocardiogr* 1988 May;1(3):173-8.
90. Reeder GS, Seward JB, Tajik AJ. The role of two-dimensional echocardiography in coronary artery disease: a critical appraisal. *Mayo Clin Proc* 1982 Apr;57(4):247-58.
91. Gibson RS, Bishop HL, Stamm RB, Crampton RS, Beller GA, Martin RP. Value of early two dimensional echocardiography in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1982 Apr 1;49(5):1110-9.
92. Visser CA, Lie KI, Kan G, Meltzer R, Durrer D. Detection and quantification of acute, isolated myocardial infarction by two dimensional echocardiography. *Am J Cardiol* 1981 May;47(5):1020-5.
93. Heger JJ, Weyman AE, Wann LS, Rogers EW, Dillon JC, Feigenbaum H. Cross-sectional echocardiographic analysis of the extent of left ventricular asynergy in acute myocardial infarction. *Circulation* 1980 Jun;61(6):1113-8.
94. Ryan T, Vasey CG, Presti CF, O'Donnell JA, Feigenbaum H, Armstrong WF. Exercise echocardiography: detection of coronary artery disease in patients with normal left ventricular wall motion at rest. *J Am Coll Cardiol* 1988 May;11(5):993-9.
95. Sawada SG, Ryan T, Conley MJ, Corya BC, Feigenbaum H, Armstrong WF. Prognostic value of a normal exercise echocardiogram. *Am Heart J* 1990 Jul;120(1):49-55.
96. Cheitlin MD, Alpert JS, Armstrong WF, Aurigemma GP, Beller GA, Bierman FZ, et al. ACC/AHA Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Clinical Application of Echocardiography). Developed in collaboration with the American Society of Echocardiography. *Circulation* 1997 Mar 18;95(6):1686-744.
97. Kloner RA, Parisi AF. Acute myocardial infarction: diagnostic and prognostic applications of two-dimensional echocardiography. *Circulation* 1987 Mar;75(3):521-4.
98. Fleischmann KE, Goldman L, Robiolio PA, Lee RT, Johnson PA, Cook EF, et al. Echocardiographic correlates of survival in patients with chest pain. *J Am Coll Cardiol* 1994 May;23(6):1390-6.
99. Mohler ER, III, Ryan T, Segar DS, Sawada SG, Sonel AF, Perkins L, et al. Clinical utility of troponin T levels and echocardiography in the emergency department. *Am Heart J* 1998 Feb;135(2 Pt 1):253-60.
100. Lee TH, Cook EF, Weisberg M, Sargent RK, Wilson C, Goldman L. Acute chest pain in the emergency room. Identification and examination of low-risk patients. *Arch Intern Med* 1985 Jan;145(1):65-9.
101. Goldman L, Cook EF, Johnson PA, Brand DA, Rouan GW, Lee TH. Prediction of the need for intensive care in patients who come to the emergency departments with acute chest pain. *N Engl J Med* 1996 Jun 6;334(23):1498-504.
102. Rizik DG, Healy S, Margulis A, Vandam D, Bakalyar D, Timmis G, et al. A new clinical classification for hospital prognosis of unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1995 May 15;75(15):993-7.
103. Lewis WR, Amsterdam EA. Evaluation of the patient with 'rule out myocardial infarction'. *Arch Intern Med* 1996 Jan 8;156(1):41-5.
104. Katz DA, Griffith JL, Beshansky JR, Selker HP. The use of empiric clinical data in the evaluation of practice guidelines for unstable angina. *JAMA* 1996 Nov 20;276(19):1568-74.
105. Visser CA, David GK, Kan C, Romijn KH, Meltzer RS, Koolen JJ, et al. Two-dimensional echocardiography during percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am Heart J* 1986 Jun;111(6):1035-41.
106. Hauser AM, Gangadharan V, Ramos RC, Gordon S, Timmis GC. Sequence of mechanical, electrocardiographic and clinical effects of repeated coronary artery occlusion in human beings: echocardiographic observations during coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1985 Feb;5(2 Pt 1):193-7.
107. Nixon JV, Brown CN, Smitherman TC. Identification of transient and persistent segmental wall motion abnormalities in patients with unstable angina by two-dimensional echocardiography. *Circulation* 1982 Jun;65(7):1497-503.
108. Oh JK, Meloy TD, Seward JB. Echocardiography in the emergency room: is it feasible, beneficial, and cost-effective? *Echocardiography* 1995 Mar;12(2):163-70.
109. Stein JH, Neumann A, Preston LM, VandenBerg BJ, Parrillo JE, Calvin JE, et al. Improved risk stratification in unstable angina: identification of patients at low risk for in-hospital cardiac events by admission echocardiography. *Clin Cardiol* 1998 Oct;21(10):725-30.
110. Lin SS, Lauer MS, Marwick TH. Risk stratification of patients with medically treated unstable angina using exercise echocardiography. *Am J Cardiol* 1998 Sep 15;82(6):720-4.
111. Trippi JA, Kopp C, Lee KS, Morrison H, Risk G, Jones JH, et al. The feasibility of dobutamine stress echocardiography in the emergency department with telemedicine interpretation. *J Am Soc Echocardiogr* 1996 Mar;9(2):113-8.
112. Colon PJ, III, Guarisco JS, Murgo J, Cheirif J. Utility of stress echocardiography in the triage of patients with atypical chest pain from the emergency department. *Am J Cardiol* 1998 Nov 15;82(10):1282-4, A10.
113. Sitges M, Pare C, Azqueta M, Bosch X, Miranda-Guardiola F, Velamazán M, et al. Feasibility and prognostic value of dobutamine-atropine stress echocardiography early in unstable angina. *Eur Heart J* 2000 Jul;21(13):1063-71.
114. Varetto T, Cantalupi D, Altieri A, Orlandi C. Emergency room technetium-99m sestamibi imaging to rule out acute myocardial ischemic events in patients with nondiagnostic electrocardiograms. *J Am Coll Cardiol* 1993 Dec;22(7):1804-8.
115. Hilton TC, Thompson RC, Williams HJ, Saylor R, Fulmer H, Stowers SA. Technetium-99m sestamibi myocardial perfusion imaging in the emergency room evaluation of chest pain. *J Am Coll Cardiol* 1994 Apr;23(5):1016-22.
116. Stratmann HG, Tamesis BR, Younis LT, Wittry MD, Amato M, Miller DD. Prognostic value of predischARGE dipryidamole technetium 99m sestamibi myocardial tomography in medically treated patients with unstable angina. *Am Heart J* 1995 Oct;130(4):734-40.
117. Hilton TC, Fulmer H, Abuan T, Thompson RC, Stowers SA. Ninety-day follow-up of patients in the emergency department with chest pain who undergo initial single-photon emission computed tomographic perfusion scintigraphy with technetium 99m-labeled sestamibi. *J Nucl Cardiol* 1996 Jul;3(4):308-11.
118. Radensky PW, Hilton TC, Fulmer H, McLaughlin BA, Stowers SA. Potential cost effectiveness of initial myocardial perfusion imaging for assessment of emergency department patients with chest pain. *Am J Cardiol* 1997 Mar 1;79(5):595-9.
119. Jain D, Thompson B, Wackers FJ, Zaret BL. Relevance of increased lung thallium uptake on stress imaging in patients with unstable angina and non-Q wave myocardial infarction: results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI)-IIIB Study. *J Am Coll Cardiol* 1997 Aug;30(2):421-9.

120. Geleijnse ML, Elhendy A, van Domburg RT, Cornel JH, Rambaldi R, Salustri A, et al. Cardiac imaging for risk stratification with dobutamine-atropine stress testing in patients with chest pain. *Echocardiography, perfusion scintigraphy, or both?* *Circulation* 1997 Jul 1;96(1):137-47.
121. Kontos MC, Jesse RL, Schmidt KL, Ornato JP, Tatum JL. Value of acute rest sestamibi perfusion imaging for evaluation of patients admitted to the emergency department with chest pain. *J Am Coll Cardiol* 1997 Oct;30(4):976-82.
122. Iskander S, Iskandrian AE. Risk assessment using single-photon emission computed tomographic technetium-99m sestamibi imaging. *J Am Coll Cardiol* 1998 Jul;32(1):57-62.
123. Heller GV, Stowers SA, Hendel RC, Herman SD, Daher E, Ahlberg AW, et al. Clinical value of acute rest technetium-99m tetrofosmin tomographic myocardial perfusion imaging in patients with acute chest pain and nondiagnostic electrocardiograms. *J Am Coll Cardiol* 1998 Apr;31(5):1011-7.
124. Brown KA. Do stress echocardiography and myocardial perfusion imaging have the same ability to identify the low-risk patient with known or suspected coronary artery disease? *Am J Cardiol* 1998 Apr 15;81(8):1050-3.
125. Polaczyk CA, Johnson PA, Hartley LH, Walls RM, Shaykevich S, Lee TH. Clinical correlates and prognostic significance of early negative exercise tolerance test in patients with acute chest pain seen in the hospital emergency department. *Am J Cardiol* 1998 Feb 1;81(3):288-92.
126. Kontos MC, Jesse RL, Anderson FP, Schmidt KL, Ornato JP, Tatum JL. Comparison of myocardial perfusion imaging and cardiac troponin I in patients admitted to the emergency department with chest pain. *Circulation* 1999 Apr 27;99(16):2073-8.
127. Lee TH, Goldman L. Evaluation of the patient with acute chest pain. *N Engl J Med* 2000 Apr 20;342(16):1187-95.
128. Stowers SA, Eisenstein EL, Th Wackers FJ, Berman DS, Blackshear JL, Jones AD, Jr., et al. An economic analysis of an aggressive diagnostic strategy with single photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging and early exercise stress testing in emergency department patients who present with chest pain but nondiagnostic electrocardiograms: results from a randomized trial. *Ann Emerg Med* 2000 Jan;35(1):17-25.
129. Pope JH, Aufderheide TP, Ruthazer R, Woolard RH, Feldman JA, Beshansky JR, et al. Missed diagnoses of acute cardiac ischemia in the emergency department. *N Engl J Med* 2000 Apr 20;342(16):1163-70.
130. Canto JG, Shlipak MG, Rogers WJ, Malmgren JA, Frederick PD, Lambrew CT, et al. Prevalence, clinical characteristics, and mortality among patients with myocardial infarction presenting without chest pain. *JAMA* 2000 Jun 28;283(24):3223-9.
131. Chalella WA, Camargo E.E., Marin-Neto J.A., Meneghetti J.C. Atualização da Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Cardiologia Nuclear. *Arq Bras Cardiol* http://publicacoes.cardiol.br/consenso/2005/dir_cardiologianuclear.pdf. 2005. Ref Type: Generic
132. Kapetanopoulos A, Heller GV, Selker HP, Ruthazer R, Beshansky JR, Feldman JA, et al. Acute resting myocardial perfusion imaging in patients with diabetes mellitus: results from the Emergency Room Assessment of Sestamibi for Evaluation of Chest Pain (ERASE Chest Pain) trial. *J Nucl Cardiol* 2004 Sep;11(5):570-7.
133. Maroko PR, Radvany P, Braunwald E, Hale SL. Reduction of infarct size by oxygen inhalation following acute coronary occlusion. *Circulation* 1975 Sep;52(3):360-8.
134. Madias JE, Hood WB, Jr. Reduction of precordial ST-segment elevation in patients with anterior myocardial infarction by oxygen breathing. *Circulation* 1976 Mar;53(3 Suppl):I198-I200.
135. Dixon RA, Edwards IR, Pilcher J. Diazepam in immediate post-myocardial infarct period. A double blind trial. *Br Heart J* 1980 May;43(5):535-40.
136. DePace NL, Herling IM, Kotler MN, Hakki AH, Spielman SR, Segal BL. Intravenous nitroglycerin for rest angina. Potential pathophysiologic mechanisms of action. *Arch Intern Med* 1982 Oct;142(10):1806-9.
137. Kaplan K, Davison R, Parker M, Przybylke J, Teagarden JR, Lesch M. Intravenous nitroglycerin for the treatment of angina at rest unresponsive to standard nitrate therapy. *Am J Cardiol* 1983 Mar 1;51(5):694-8.
138. Roubin GS, Harris PJ, Eckhardt I, Hensley W, Kelly DT. Intravenous nitroglycerin in refractory unstable angina pectoris. *Aust N Z J Med* 1982 Dec;12(6):598-602.
139. Curfman GD, Heinsimer JA, Lozner EC, Fung HL. Intravenous nitroglycerin in the treatment of spontaneous angina pectoris: a prospective, randomized trial. *Circulation* 1983 Feb;67(2):276-82.
140. Dellborg M, Gustafsson G, Swedberg K. Buccal versus intravenous nitroglycerin in unstable angina pectoris. *Eur J Clin Pharmacol* 1991;41(1):5-9.
141. Gottlieb SO, Weisfeldt ML, Ouyang P, Achuff SC, Baughman KL, Traill TA, et al. Effect of the addition of propranolol to therapy with nifedipine for unstable angina pectoris: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Circulation* 1986 Feb;73(2):331-7.
142. Telford AM, Wilson C. Trial of heparin versus atenolol in prevention of myocardial infarction in intermediate coronary syndrome. *Lancet* 1981 Jun 6;1(8232):1225-8.
143. Lubsen J, Tijssen JG. Efficacy of nifedipine and metoprolol in the early treatment of unstable angina in the coronary care unit: findings from the Holland Interuniversity Nifedipine/metoprolol Trial (HINT). *Am J Cardiol* 1987 Jul 15;60(2):18A-25A.
144. Yusuf S, Wittes J, Friedman L. Overview of results of randomized clinical trials in heart disease. II. Unstable angina, heart failure, primary prevention with aspirin, and risk factor modification. *JAMA* 1988 Oct 21;260(15):2259-63.
145. Chen ZM, Pan HC, Chen YP, Peto R, Collins R, Jiang LX, et al. Early intravenous then oral metoprolol in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005 Nov 5;366(9497):1622-32.
146. Theroux P, Taeymans Y, Morissette D, Bosch X, Pelletier GB, Waters DD. A randomized study comparing propranolol and diltiazem in the treatment of unstable angina. *J Am Coll Cardiol* 1985 Mar;5(3):717-22.
147. Parodi O, Simonetti I, Michelassi C, Carpeggiani C, Biagini A, L'Abbate A, et al. Comparison of verapamil and propranolol therapy for angina pectoris at rest: a randomized, multiple-crossover, controlled trial in the coronary care unit. *Am J Cardiol* 1986 Apr 15;57(11):899-906.
148. Held PH, Yusuf S, Furberg CD. Calcium channel blockers in acute myocardial infarction and unstable angina: an overview. *BMJ* 1989 Nov 11;299(6709):1187-92.
149. Smith NL, Reiber GE, Psaty BM, Heckbert SR, Siscovick DS, Ritchie JL, et al. Health outcomes associated with beta-blocker and diltiazem treatment of unstable angina. *J Am Coll Cardiol* 1998 Nov;32(5):1305-11.
150. 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 Jun 1;67(15):1295-7.
151. Boden WE, van Gilst WH, Scheldewaert RG, Starkey IR, Carlier MF, Julian DG, et al. Diltiazem in acute myocardial infarction treated with thrombolytic agents: a randomised placebo-controlled trial. Incomplete Infarction Trial of European Research Collaborators Evaluating Prognosis post-Thrombolysis (INTERCEPT). *Lancet* 2000 May 20;355(9217):1751-6.
152. Lewis HD, Jr., Davis JW, Archibald DG, Steinke WE, Smitherman TC, Doherty JE, III, et al. Protective effects of aspirin against acute myocardial infarction and death in men with unstable angina. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med* 1983 Aug 18;309(7):396-403.
153. Cairns JA, Gent M, Singer J, Finnie KJ, Froggatt GM, Holder DA, et al. Aspirin, sulfipyrazone, or both in unstable angina. Results of a Canadian multicenter trial. *N Engl J Med* 1985 Nov 28;313(22):1369-75.
154. Risk of myocardial infarction and death during treatment with low dose aspirin and intravenous heparin in men with unstable coronary artery disease.

- The RISC Group. *Lancet* 1990 Oct 6;336(8719):827-30.
155. Theroux P, Ouimet H, McCans J, Latour JG, Joly P, Levy G, et al. Aspirin, heparin, or both to treat acute unstable angina. *N Engl J Med* 1988 Oct 27;319(17):1105-11.
156. 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 Oct 17;325(16):1137-41.
157. Balsano F, Rizzon P, Violi F, Scrutinio D, Cimminiello C, Aguglia 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 Jul;82(1):17-26.
158. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet* 1996 Nov 16;348(9038):1329-39.
159. 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.
160. Yusuf S, Mehta SR, Zhao F, Gersh BJ, Commerford PJ, Blumenthal M, et al. Early and late effects of clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2003 Feb 25;107(7):966-72.
161. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, Bertrand ME, Lewis BS, Natarajan MK, et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 2001 Aug 18;358(9281):527-33.
162. Peters RJ, Mehta SR, Fox KA, Zhao F, Lewis BS, Kopecky SL, et al. Effects of aspirin dose when used alone or in combination with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: observations from the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) study. *Circulation* 2003 Oct 7;108(14):1682-7.
163. Leon MB, Baim DS, Popma JJ, Gordon PC, Cutlip DE, Ho KK, et al. A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting. Stent Anticoagulation Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med* 1998 Dec 3;339(23):1665-71.
164. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT, III, Fry ET, DeLago A, Wilmer C, et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002 Nov 20;288(19):2411-20.
165. 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.
166. Novel dosing regimen of eptifibatid in planned coronary stent implantation (ESPRIT): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2000 Dec 16;356(9247):2037-44.
167. 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 May 21;338(21):1498-505.
168. International, randomized, controlled trial of lamifiban (a platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitor), heparin, or both in unstable angina. The PARAGON Investigators. Platelet IIb/IIIa Antagonism for the Reduction of Acute coronary syndrome events in a Global Organization Network. *Circulation* 1998 Jun 23;97(24):2386-95.
169. Inhibition of platelet glycoprotein IIb/IIIa with eptifibatid in patients with acute coronary syndromes. The PURSUIT Trial Investigators. Platelet Glycoprotein IIb/IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy. *N Engl J Med* 1998 Aug 13;339(7):436-43.
170. Mukherjee D, Mahaffey KW, Moliterno DJ, Harrington RA, Yadav JS, Pieper KS, et al. Promise of combined low-molecular-weight heparin and platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition: results from Platelet IIb/IIIa Antagonist for the Reduction of Acute coronary syndrome events in a Global Organization Network B (PARAGON B). *Am Heart J* 2002 Dec;144(6):995-1002.
171. Simoons ML. Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor blocker abciximab on outcome in patients with acute coronary syndromes without early coronary revascularisation: the GUSTO IV-ACS randomised trial. *Lancet* 2001 Jun 16;357(9272):1915-24.
172. Boersma E, Harrington RA, Moliterno DJ, White H, Theroux P, Van de WF, et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: a meta-analysis of all major randomised clinical trials. *Lancet* 2002 Jan 19;359(9302):189-98.
173. Use of a monoclonal antibody directed against the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor in high-risk coronary angioplasty. The EPIC Investigation. *N Engl J Med* 1994 Apr 7;330(14):956-61.
174. Randomised placebo-controlled trial of abciximab before and during coronary intervention in refractory unstable angina: the CAPTURE Study. *Lancet* 1997 May 17;349(9063):1429-35.
175. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade and low-dose heparin during percutaneous coronary revascularization. The EPILOG Investigators. *N Engl J Med* 1997 Jun 12;336(24):1689-96.
176. Randomised placebo-controlled and balloon-angioplasty-controlled trial to assess safety of coronary stenting with use of platelet glycoprotein-IIb/IIIa blockade. The EPISTENT Investigators. Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibitor for Stenting. *Lancet* 1998 Jul 11;352(9122):87-92.
177. Randomised placebo-controlled trial of effect of eptifibatid on complications of percutaneous coronary intervention: IMPACT-II. Integrilin to Minimise Platelet Aggregation and Coronary Thrombosis-II. *Lancet* 1997 May 17;349(9063):1422-8.
178. Effects of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade with tirofiban on adverse cardiac events in patients with unstable angina or acute myocardial infarction undergoing coronary angioplasty. The RESTORE Investigators. Randomized Efficacy Study of Tirofiban for Outcomes and REstenosis. *Circulation* 1997 Sep 2;96(5):1445-53.
179. O'Shea JC, Hafley GE, Greenberg S, Hasselblad V, Lorenz TJ, Kitt MM, et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa integrin blockade with eptifibatid in coronary stent intervention: the ESPRIT trial: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001 May 16;285(19):2468-73.
180. Kastrati A, Mehilli J, Neumann FJ, Dotzer F, ten BJ, Bollwein H, et al. Abciximab in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention after clopidogrel pretreatment: the ISAR-REACT 2 randomized trial. *JAMA* 2006 Apr 5;295(13):1531-8.
181. Karvouni E, Katritsis DG, Ioannidis JP. Intravenous glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonists reduce mortality after percutaneous coronary interventions. *J Am Coll Cardiol* 2003 Jan 1;41(1):26-32.
182. 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 ACUITY Timing trial. *JAMA* 2007 Feb 14;297(6):591-602.
183. Stone GW, McLaurin BT, Cox DA, Bertrand ME, Lincoff AM, Moses JW, et al. Bivalirudin for patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2006 Nov 23;355(21):2203-16.
184. Peterson ED, Pollack CV, Jr., Roe MT, Parsons LS, Littrell KA, Canto JG, et al. Early use of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in non-ST-elevation acute myocardial infarction: observations from the National Registry of Myocardial Infarction 4. *J Am Coll Cardiol* 2003 Jul 2;42(1):45-53.
185. Bromberg-Marin G, Marin-Neto JA, Parsons LS, Canto JG, Rogers WJ. Effectiveness and safety of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors and clopidogrel alone and in combination in non-ST-segment elevation myocardial infarction (from the National Registry of Myocardial Infarction-4). *Am J Cardiol* 2006 Nov 1;98(9):1125-31.
186. 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 Jan 20;342(3):145-53.
187. Fox KM. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003 Sep 6;362(9386):782-8.
188. Braunwald E, Domanski MJ, Fowler SE, Geller NL, Gersh BJ, Hsia J, et al. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2004 Nov 11;351(20):2058-68.
189. Solomon SD, Rice MM, Jablonski A, Jose P, Domanski M, Sabatine M, et al. Renal function and effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in patients with chronic stable coronary disease in the Prevention of Events with ACE inhibition (PEACE) trial. *Circulation* 2006 Jul 4;114(1):26-31.
190. Maseri A, Sanna T. The role of plaque fissures in unstable angina: fact or fiction? *Eur Heart J* 1998 Sep;19 Suppl K:K2-K4.
191. Davies MJ, Thomas AC. Plaque fissuring--the cause of acute myocardial infarction, sudden ischaemic death, and crescendo angina. *Br Heart J* 1985 Apr;53(4):363-73.
192. Fuster V, Badimon L, Cohen M, Ambrose JA, Badimon JJ, Chesebro J. Insights into the pathogenesis of acute ischemic syndromes. *Circulation* 1988 Jun;77(6):1213-20.
193. Libby P. Molecular bases of the acute coronary syndromes. *Circulation* 1995 Jun 1;91(11):2844-50.
194. 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 Oct 30;342(8879):1076-9.
195. Prins MH, Hirsh J. A critical review of the relationship between impaired fibrinolysis and myocardial infarction. *Am Heart J* 1991 Aug;122(2):545-51.
196. Thompson SG, Kienast J, Pyke SD, Haverkate F, van de Loo JC. Hemostatic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. *N Engl J Med* 1995 Mar 9;332(10):635-41.
197. Ardissino D, Merlini PA, Eisenberg PR, Kottke-Marchant K, Crenshaw BS, Granger CB. Coagulation markers and outcomes in acute coronary syndromes. *Am Heart J* 1998 Oct;136(4 Pt 2 Suppl):S7-18.
198. Cairns JA, Lewis HD, Jr., Meade TW, Sutton GC, Theroux P. Antithrombotic agents in coronary artery disease. *Chest* 1995 Oct;108(4 Suppl):380S-400S.
199. Raschke RA, Reilly BM, Guidry JR, Fontana JR, Srinivas S. The weight-based heparin dosing nomogram compared with a "standard care" nomogram. A randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 1993 Nov 1;119(9):874-81.
200. Neri Serneri GG, Gensini GF, Poggessi L, Trotta F, Modesti PA, Boddì M, et al. Effect of heparin, aspirin, or alteplase in reduction of myocardial ischaemia in refractory unstable angina. *Lancet* 1990 Mar 17;335(8690):615-8.
201. Hirsh J, Levine MN. Low molecular weight heparin. *Blood* 1992 Jan 1;79(1):1-17.
202. Fareed J, Jeske W, Hoppensteadt D, Clarizio R, Walenga JM. Low-molecular-weight heparins: pharmacologic profile and product differentiation. *Am J Cardiol* 1998 Sep 10;82(5B):3L-10L.
203. Linhardt RJ, Gunay NS. Production and chemical processing of low molecular weight heparins. *Semin Thromb Hemost* 1999;25 Suppl 3:5-16.
204. Comparison of two treatment durations (6 days and 14 days) of a low molecular weight heparin with a 6-day treatment of unfractionated heparin in the initial management of unstable angina or non-Q wave myocardial infarction: FRAX.I.S. (FRAXiparine in Ischaemic Syndrome). *Eur Heart J* 1999 Nov;20(21):1553-62.
205. Low-molecular-weight heparin during instability in coronary artery disease, Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease (FRISC) study group. *Lancet* 1996 Mar 2;347(9001):561-8.
206. Klein W, Buchwald A, Hillis WS, Monrad S, Sanz G, Turpie AG, et al. Fragmin in unstable angina pectoris or in non-Q-wave acute myocardial infarction (the FRIC study). Fragmin in Unstable Coronary Artery Disease. *Am J Cardiol* 1997 Sep 4;80(5A):30E-4E.
207. Klein W, Buchwald A, Hillis SE, Monrad S, Sanz G, Turpie AG, et al. Comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin acutely and with placebo for 6 weeks in the management of unstable coronary artery disease. Fragmin in unstable coronary artery disease study (FRIC). *Circulation* 1997 Jul 1;96(1):61-8.
208. Long-term low-molecular-mass heparin in unstable coronary-artery disease: FRISC II prospective randomised multicentre study. FRagmin and Fast Revascularisation during InStability in Coronary artery disease. Investigators. *Lancet* 1999 Aug 28;354(9180):701-7.
209. Invasive compared with non-invasive treatment in unstable coronary-artery disease: FRISC II prospective randomised multicentre study. FRagmin and Fast Revascularisation during InStability in Coronary artery disease Investigators. *Lancet* 1999 Aug 28;354(9180):708-15.
210. Cohen M, Demers C, Gurfinkel EP, Turpie AG, Fromell GJ, Goodman S, et al. A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for unstable coronary artery disease. Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Non-Q-Wave Coronary Events Study Group. *N Engl J Med* 1997 Aug 14;337(7):447-52.
211. Theroux P, Waters D, Lam J, Juneau M, McCans J. Reactivation of unstable angina after the discontinuation of heparin. *N Engl J Med* 1992 Jul 16;327(3):141-5.
212. 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.
213. 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.
214. 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 Oct;140(4):637-42.
215. Antman EM, Cohen M, Radley D, McCabe C, Rush J, Premeureur , et al. Assessment of the treatment effect of enoxaparin for unstable angina/non-Q-wave myocardial infarction. TIMI 11B-ESSENCE meta-analysis. *Circulation* 1999 Oct 12;100(15):1602-8.
216. Cohen M, Theroux P, Borzak S, Frey MJ, White HD, Van Mieghem W, et al. Randomized double-blind safety study of enoxaparin versus unfractionated heparin in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes treated with tirofiban and aspirin: the ACUTE II study. The Antithrombotic Combination Using Tirofiban and Enoxaparin. *Am Heart J* 2002 Sep;144(3):470-7.
217. Ferguson JJ, Califf RM, Antman EM, Cohen M, Grines CL, Goodman S, et al. Enoxaparin vs unfractionated heparin in high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes managed with an intended early invasive strategy: primary results of the SYNERGY randomized trial. *JAMA* 2004 Jul 7;292(1):45-54.
218. Blazing MA, de Lemos JA, White HD, Fox KA, Verheugt FW, Ardissino D, et al. Safety and efficacy of enoxaparin vs unfractionated heparin in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes who receive tirofiban and aspirin: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004 Jul 7;292(1):55-64.
219. Mahaffey KW, Cohen M, Garg J, Antman E, Kleiman NS, Goodman SG, et al. High-risk patients with acute coronary syndromes treated with low-molecular-weight or unfractionated heparin: outcomes at 6 months and 1 year in the SYNERGY trial. *JAMA* 2005 Nov 23;294(20):2594-600.

220. Petersen JL, Mahaffey KW, Hasselblad V, Antman EM, Cohen M, Goodman SG, et al. Efficacy and bleeding complications among patients randomized to enoxaparin or unfractionated heparin for antithrombin therapy in non-ST-Segment elevation acute coronary syndromes: a systematic overview. *JAMA* 2004 Jul 7;292(1):89-96.
221. Furberg CD, Herrington DM, Psaty BM. Are drugs within a class interchangeable? *Lancet* 1999 Oct 2;354(9185):1202-4.
222. Fareed J, Walenga JM, Hoppensteadt D, Huan X, Nonn R. Biochemical and pharmacologic inequivalence of low molecular weight heparins. *Ann NY Acad Sci* 1989;556:333-53.
223. Fareed J, Jeske W, Hoppensteadt D, Clarizio R, Walenga JM. Are the available low-molecular-weight heparin preparations the same? *Semin Thromb Hemost* 1996;22 Suppl 1:77-91.
224. Fareed J, Haas S, Sasahar A. Past, present and future considerations on low molecular weight heparin differentiation: an epilogue. *Semin Thromb Hemost* 1999;25 Suppl 3:145-7.
225. Montalescot G, Collet JP, Lison L, Choussat R, Ankri A, Vicaut E, et al. Effects of various anticoagulant treatments on von Willebrand factor release in unstable angina. *J Am Coll Cardiol* 2000 Jul;36(1):110-4.
226. Montalescot G, Philippe F, Ankri A, Vicaut E, Bearez E, Poulard JE, et al. Early increase of von Willebrand factor predicts adverse outcome in unstable coronary artery disease: beneficial effects of enoxaparin. French Investigators of the ESSENCE Trial. *Circulation* 1998 Jul 28;98(4):294-9.
227. 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 Jun;35(7):1699-712.
228. 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 Jun 3;355(9219):1936-42.
229. 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. Organisation to Assess Strategies for Ischemic Syndromes (OASIS-2) Investigators. *Lancet* 1999 Feb 6;353(9151):429-38.
230. Kong DF, Topol EJ, Bittl JA, White HD, Theroux P, Hasselblad V, et al. Clinical outcomes of bivalirudin for ischemic heart disease. *Circulation* 1999 Nov 16;100(20):2049-53.
231. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, Afzal R, Pogue J, Granger CB, et al. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2006 Apr 6;354(14):1464-76.
232. Smith SC, Jr., Feldman TE, Hirshfeld JW, Jr., Jacobs AK, Kern MJ, King SB, III, et al. ACC/AHA/SCAI 2005 guideline update for percutaneous coronary intervention: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/SCAI Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention). *J Am Coll Cardiol* 2006 Jan 3;47(1):e1-121.
233. Marin-Neto JA, Ayres Neto. Cinecoronariografia: quando não é e quando é preciso indicar. Timerman A, César L.A.M., Ferreira J.F.M., Bertolami M.C., editors. In: Manual de Cardiologia SOCESP. 207-211. 2000. São Paulo, Editora Atheneu. Ref Type: Generic
234. Scull GS, Martin JS, Weaver WD, Every NR. Early angiography versus conservative treatment in patients with non-ST elevation acute myocardial infarction: MITI Investigators. Myocardial Infarction Triage and Intervention. *J Am Coll Cardiol* 2000 Mar 15;35(4):895-902.
235. Bhatt DL, Roe MT, Peterson ED, Li Y, Chen AY, Harrington RA, et al. Utilization of early invasive management strategies for high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: results from the CRUSADE Quality Improvement Initiative. *JAMA* 2004 Nov 3;292(17):2096-104.
236. Fox KA, Goodman SG, Klein W, Brieger D, Steg PG, Dabbous O, et al. Management of acute coronary syndromes. Variations in practice and outcome; findings from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Eur Heart J* 2002 Aug;23(15):1177-89.
237. McCullough PA, O'Neill WW, Graham M, Stomel RJ, Rogers F, David S, et al. A prospective randomized trial of triage angiography in acute coronary syndromes ineligible for thrombolytic therapy. Results of the medicine versus angiography in thrombolytic exclusion (MATE) trial. *J Am Coll Cardiol* 1998 Sep;32(3):596-605.
238. Michalis LK, Stroumbis CS, Pappas K, Sourla E, Niokou D, Goudevenos JA, et al. Treatment of refractory unstable angina in geographically isolated areas without cardiac surgery. Invasive versus conservative strategy (TRUCS study). *Eur Heart J* 2000 Dec;21(23):1954-9.
239. Spacek R, Widimsky P, Straka Z, Jiresova E, Dvorak J, Polasek R, et al. Value of first day angiography/angioplasty in evolving Non-ST segment elevation myocardial infarction: an open multicenter randomized trial. The VINO Study. *Eur Heart J* 2002 Feb;23(3):230-8.
240. van 't Hof AW, de Vries ST, Dambrink JH, Miedema K, Suryapranata H, Hoorntje JC, et al. A comparison of two invasive strategies in patients with non-ST elevation acute coronary syndromes: results of the Early or Late Intervention in unStable Angina (ELISA) pilot study. 2b/3a upstream therapy and acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2003 Aug;24(15):1401-5.
241. Boden WE, O'Rourke RA, Crawford MH, Blaustein AS, Deedwania PC, Zoble RG, et al. Outcomes in patients with acute non-Q-wave myocardial infarction randomly assigned to an invasive as compared with a conservative management strategy. Veterans Affairs Non-Q-Wave Infarction Strategies in Hospital (VANQWISH) Trial Investigators. *N Engl J Med* 1998 Jun 18;338(25):1785-92.
242. Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, Vicari R, Frey MJ, Lakkis N, et al. 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 Jun 21;344(25):1879-87.
243. Fox KA, Poole-Wilson PA, Henderson RA, Clayton TC, Chamberlain DA, Shaw TR, et al. Interventional versus conservative treatment for patients with unstable angina or non-ST-elevation myocardial infarction: the British Heart Foundation RITA 3 randomised trial. Randomized Intervention Trial of unstable Angina. *Lancet* 2002 Sep 7;360(9335):743-51.
244. Neumann FJ, Kastrati A, Pogatsa-Murray G, Mehilli J, Bollwein H, Bestehorn HP, et al. Evaluation of prolonged antithrombotic pretreatment ("cooling-off" strategy) before intervention in patients with unstable coronary syndromes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003 Sep 24;290(12):1593-9.
245. de Winter RJ, Windhausen F, Cornel JH, Dunselman PH, Janus CL, Bendermacher PE, et al. Early invasive versus selectively invasive management for acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2005 Sep 15;353(11):1095-104.
246. Bavry AA, Kumbhani DJ, Quiroz R, Ramchandani SR, Kenchaiah S, Antman EM. Invasive therapy along with glycoprotein IIb/IIIa inhibitors and intracoronary stents improves survival in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: a meta-analysis and review of the literature. *Am J Cardiol* 2004 Apr 1;93(7):830-5.
247. Biondi-Zoccai CG, Abbate A, Agostoni P, Testa L, Burzotta F, Lotrionte M, et al. Long-term benefits of an early invasive management in acute coronary syndromes depend on intracoronary stenting and aggressive antiplatelet treatment: a metaregression. *Am Heart J* 2005 Mar;149(3):504-11.
248. Mehta SR, Cannon CP, Fox KA, Wallentin L, Boden WE, Spacek R, et al. Routine vs selective invasive strategies in patients with acute coronary syndromes: a collaborative meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2005 Jun 15;293(23):2908-17.
249. Lagerqvist B, Husted S, Kontny F, Naslund U, Stahle E, Swahn E, et al. A long-term perspective on the protective effects of an early invasive strategy in unstable coronary artery disease: two-year follow-up of the FRISC-II invasive study. *J Am Coll Cardiol* 2002 Dec 4;40(11):1902-14.
250. Fox KA, Poole-Wilson P, Clayton TC, Henderson RA, Shaw TR, Wheatley DJ, et al. 5-year outcome of an interventional strategy in non-ST-elevation acute coronary syndrome: the British Heart Foundation RITA 3 randomised trial. *Lancet* 2005 Sep 10;366(9489):914-20.

251. Bavry AA, Kumbhani DJ, Rassi AN, Bhatt DL, Askari AT. Benefit of early invasive therapy in acute coronary syndromes: a meta-analysis of contemporary randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 2006 Oct 3;48(7):1319-25.
252. Gibbons RJ, Balady GJ, Bricker JT, Chaitman BR, Fletcher GF, Froelicher VF, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines). *Circulation* 2002 Oct 1;106(14):1883-92.
253. Gibler WB, Cannon CP, Blomkalns AL, Char DM, Drew BJ, Hollander JE, et al. Practical implementation of the guidelines for unstable angina/non-ST-segment elevation myocardial infarction in the emergency department: a scientific statement from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Acute Cardiac Care), Council on Cardiovascular Nursing, and Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group, in Collaboration With the Society of Chest Pain Centers. *Circulation* 2005 May 24;111(20):2699-710.
254. Amsterdam EA, Kirk JD, Diercks DB, Lewis WR, Turnipseed SD. Early exercise testing in the management of low risk patients in chest pain centers. *Prog Cardiovasc Dis* 2004 Mar;46(5):438-52.
255. Morrow K, Morris CK, Froelicher VF, Hideg A, Hunter D, Johnson E, et al. Prediction of cardiovascular death in men undergoing noninvasive evaluation for coronary artery disease. *Ann Intern Med* 1993 May 1;118(9):689-95.
256. McNeer JF, Margolis JR, Lee KL, Kisslo JA, Peter RH, Kong Y, et al. The role of the exercise test in the evaluation of patients for ischemic heart disease. *Circulation* 1978 Jan;57(1):64-70.
257. Weiner DA, Ryan TJ, McCabe CH, Chaitman BR, Sheffield LT, Ferguson JC, et al. Prognostic importance of a clinical profile and exercise test in medically treated patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1984 Mar;3(3):772-9.
258. Nyman I, Larsson H, Areskog M, Areskog NH, Wallentin L. The predictive value of silent ischemia at an exercise test before discharge after an episode of unstable coronary artery disease. RISC Study Group. *Am Heart J* 1992 Feb;123(2):324-31.
259. Nyman I, Wallentin L, Areskog M, Areskog NH, Swahn E. Risk stratification by early exercise testing after an episode of unstable coronary artery disease. The RISC Study Group. *Int J Cardiol* 1993 May;39(2):131-42.
260. Lindahl B, Andren B, Ohlsson J, Venge P, Wallentin L. Noninvasive risk stratification in unstable coronary artery disease: exercise test and biochemical markers. FRISC Study Group. *Am J Cardiol* 1997 Sep 4;80(5A):40E-4E.
261. Butman SM, Olson HG, Gardin JM, Piters KM, Hullett M, Butman LK. Submaximal exercise testing after stabilization of unstable angina pectoris. *J Am Coll Cardiol* 1984 Oct;4(4):667-73.
262. Mark DB, Hlatky MA, Harrell FE, Jr., Lee KL, Califf RM, Pryor DB. Exercise treadmill score for predicting prognosis in coronary artery disease. *Ann Intern Med* 1987 Jun;106(6):793-800.
263. Stein RA, Chaitman BR, Balady GJ, Fleg JL, Limacher MC, Pina IL, et al. Safety and utility of exercise testing in emergency room chest pain centers: An advisory from the Committee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention, Council on Clinical Cardiology, American Heart Association. *Circulation* 2000 Sep 19;102(12):1463-7.
264. Larsson H, Areskog M, Areskog NH, Nylander E, Nyman I, Swahn E, et al. Should the exercise test (ET) be performed at discharge or one month later after an episode of unstable angina or non-Q-wave myocardial infarction? *Int J Card Imaging* 1991;7(1):7-14.
265. Berthe C, Pierard LA, Hiernaux M, Trotteur G, Lempereur P, Carlier J, et al. Predicting the extent and location of coronary artery disease in acute myocardial infarction by echocardiography during dobutamine infusion. *Am J Cardiol* 1986 Dec 1;58(13):1167-72.
266. Horowitz RS, Morganroth J, Parrotto C, Chen CC, Soffer J, Pauletto FJ. Immediate diagnosis of acute myocardial infarction by two-dimensional echocardiography. *Circulation* 1982 Feb;65(2):323-9.
267. Kontos MC, Arrowood JA, Paulsen WH, Nixon JV. Early echocardiography can predict cardiac events in emergency department patients with chest pain. *Ann Emerg Med* 1998 May;31(5):550-7.
268. Gibler WB, Runyon JP, Levy RC, Sayre MR, Kacich R, Hattemer CR, et al. A rapid diagnostic and treatment center for patients with chest pain in the emergency department. *Ann Emerg Med* 1995 Jan;25(1):1-8.
269. de ZC, Cherix EC, Braat SH, Stappers JL, Wellens HJ. Improvement of systolic and diastolic left ventricular wall motion by serial echocardiograms in selected patients treated for unstable angina. *Am Heart J* 1991 Mar;121(3 Pt 1):789-97.
270. Campos FO, Zielinsky P, Ortiz J, Maciel BC, Andrade JL, Mathias W, Jr., et al. [Guideline for indication and utilization of echocardiography in clinical practice]. *Arq Bras Cardiol* 2004 Jan;82 Suppl 2:11-34.
271. Caldas MA, Tsutsui JM, Kowatsch I, Andrade JL, Nicolau JC, Ramires JF, et al. Value of myocardial contrast echocardiography for predicting left ventricular remodeling and segmental functional recovery after anterior wall acute myocardial infarction. *J Am Soc Echocardiogr* 2004 Sep;17(9):923-32.
272. Cwajg JM, Cwajg E, Nagueh SF, He ZX, Qureshi U, Olmos LI, et al. End-diastolic wall thickness as a predictor of recovery of function in myocardial hibernation: relation to rest-redistribution T1-201 tomography and dobutamine stress echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 2000 Apr;35(5):1152-61.
273. Picano E, Mathias W, Jr., Pingitore A, Bigi R, Previtali M. Safety and tolerability of dobutamine-atropine stress echocardiography: a prospective, multicentre study. Echo Dobutamine International Cooperative Study Group. *Lancet* 1994 Oct 29;344(8931):1190-2.
274. Picano E, Sicari R, Landi P, Cortigiani L, Bigi R, Coletta C, et al. Prognostic value of myocardial viability in medically treated patients with global left ventricular dysfunction early after an acute uncomplicated myocardial infarction: a dobutamine stress echocardiographic study. *Circulation* 1998 Sep 15;98(11):1078-84.
275. Sicari R, Landi P, Picano E, Pirelli S, Chiaranda G, Previtali M, et al. Exercise-electrocardiography and/or pharmacological stress echocardiography for non-invasive risk stratification early after uncomplicated myocardial infarction. A prospective international large scale multicentre study. *Eur Heart J* 2002 Jul;23(13):1030-7.
276. Mathias W, Jr., Arruda AL, Andrade JL, Filho OC, Porter TR. Endocardial border delineation during dobutamine infusion using contrast echocardiography. *Echocardiography* 2002 Feb;19(2):109-14.
277. Falcone RA, Marcovitz PA, Perez JE, Dittrich HC, Hopkins WE, Armstrong WF. Intravenous alburnex during dobutamine stress echocardiography: enhanced localization of left ventricular endocardial borders. *Am Heart J* 1995 Aug;130(2):254-8.
278. Tsutsui JM, Elhendy A, Xie F, O'Leary EL, McGrain AC, Porter TR. Safety of dobutamine stress real-time myocardial contrast echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 2005 Apr 19;45(8):1235-42.
279. Tsutsui JM, Xie F, O'Leary EL, Elhendy A, Anderson JR, McGrain AC, et al. Diagnostic accuracy and prognostic value of dobutamine stress myocardial contrast echocardiography in patients with suspected acute coronary syndromes. *Echocardiography* 2005 Jul;22(6):487-95.
280. Mulvagh SL, DeMaria AN, Feinstein SB, Burns PN, Kaul S, Miller JG, et al. Contrast echocardiography: current and future applications. *J Am Soc Echocardiogr* 2000 Apr;13(4):331-42.
281. Brown KA. Evaluation of the unstable angina patient in 2005: is there still a role for noninvasive risk stratification? *J Nucl Cardiol* 2005 Jan;12(1):9-11.
282. Amanullah AM. Noninvasive testing in the diagnosis and management of unstable angina. *Int J Cardiol* 1994 Dec;47(2):95-103.
283. Miller DD. Risk stratification in unstable angina pectoris. Zaret BL, Beller GA, editors. In: *Nuclear Cardiology. State of the art and future directions.* 490-499. 1999. St. Louis, Mosby Inc. Ref Type: Generic

284. Allman KC, Freedman SB. Emergency department assessment of patients with acute chest pain: myocardial perfusion imaging, blood tests, or both? *J Nucl Cardiol* 2004 Jan;11(1):87-9.
285. Udelson JE, Beshansky JR, Ballin DS, Feldman JA, Griffith JL, Handler J, et al. Myocardial perfusion imaging for evaluation and triage of patients with suspected acute cardiac ischemia: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002 Dec 4;288(21):2693-700.
286. 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 Dec 1;62(17):1164-70.
287. Zhu YY, Chung WS, Botvinick EH, Dae MW, Lim AD, Ports TA, et al. Dipyridamole perfusion scintigraphy: the experience with its application in one hundred seventy patients with known or suspected unstable angina. *Am Heart J* 1991 Jan;121(1 Pt 1):33-43.
288. 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 Apr;17(5):1053-7.
289. Madsen JK, Stubgaard M, Utne HE, Hansen JF, van DK, Reiber JH, et al. Prognosis and thallium-201 scintigraphy in patients admitted with chest pain without confirmed acute myocardial infarction. *Br Heart J* 1988 Feb;59(2):184-9.
290. 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 Aug 1;76(4):236-40.
291. 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 Apr;39(1):71-8.