

Tratamento atual da síndrome coronária aguda sem supradesnivelamento do segmento ST

Acute management of unstable angina and non-ST segment elevation myocardial infarction

Fernando Morita Fernandes Silva¹, Antonio Eduardo Pereira Pesaro¹, Marcelo Franken¹, Mauricio Wajngarten²

RESUMO

A síndrome coronária sem supradesnivelamento do ST geralmente resulta da instabilização de uma placa aterosclerótica, com subsequente ativação plaquetária e de diversos fatores de coagulação. O tratamento visa aliviar a dor isquêmica, limitar o dano miocárdico e diminuir a mortalidade. Diversos agentes antiagregantes e anticoagulantes provaram sua utilidade, e novas drogas passaram a compor o arsenal terapêutico, buscando maior eficácia anti-isquêmica e menores índices de sangramento. Apesar dos avanços, as taxas de mortalidade, infarto e reinternação ainda permanecem elevadas.

Descritores: Angina instável; Infarto do miocárdio; Dor no peito; Isquemia miocárdica/quimioterapia

ABSTRACT

Non-ST segment elevation coronary syndrome usually results from instability of an atherosclerotic plaque, with subsequent activation of platelets and several coagulation factors. Its treatment aims to reduce the ischemic pain, limiting myocardial damage and decreasing mortality. Several antiplatelet and anticoagulation agents have been proven useful, and new drugs have been added to the therapeutic armamentarium in the search for higher anti-ischemic efficacy and lower bleeding rates. Despite the advances, the mortality, infarction and readmission rates remain high.

Keywords: Angina, unstable; Myocardial infarction; Chest pain; Myocardial ischemia/drug therapy

INTRODUÇÃO

O conceito de síndrome coronária aguda (SCA) compreende diversas apresentações clínicas decorrentes de isquemia miocárdica, abrangendo a angina instável (AI),

o infarto agudo do miocárdio sem supradesnivelamento de ST (IAMSS-ST) e o infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento de ST (IAMCS-ST). Atualmente, a doença cardíaca isquêmica é a principal causa de mortalidade no Brasil e no mundo.⁽¹⁾

Entre as síndromes coronárias agudas sem supradesnivelamento do ST (SCASS-ST), estão incluídas a AI e o IAMSS-ST. A diferenciação ocorre primariamente se a isquemia é suficientemente severa para causar dano miocárdico e liberar marcadores de injúria miocárdica (troponinas). No entanto, o advento das troponinas ultrasensíveis reduziu consideravelmente a frequência de AI e elevou consideravelmente a de IAMSS-ST.

A SCASS-ST se apresenta de forma heterogênea com diferentes níveis de risco em termos de morte, infarto e recorrência do infarto. Para cada paciente, é necessário: estratificar corretamente o risco de morte/reinfarto; implementar precocemente o tratamento antitrombótico amplo, com dois ou três antiplaquetários e um agente anticoagulante; definir o método de estratificação funcional/anatômica coronária, de forma invasiva ou não invasiva.

Esta revisão pretendeu abordar, de forma concisa, os aspectos atuais mais relevantes do tratamento das SCASS-ST.

ESTRATIFICAÇÃO PRECOCE DE RISCO DE MORTE/INFARTO

Diversos marcadores clínicos se associam ao risco de evolução desfavorável nos pacientes com SCASS-ST como: idade avançada, diabetes, insuficiência renal, dor

¹ Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, SP, Brasil.

² Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

Autor correspondente: Fernando Morita Fernandes Silva – Avenida Albert Einstein, 627/701 – Bloco A1 – 4ª andar – Sala 410 – Morumbi – CEP: 05652-900 – São Paulo, SP, Brasil – Tel.: (11) 2151-5410 E-mail: fmorita@einstein.br

Data de submissão: 11/5/2014 – Data de aceite: 14/3/2015

DOI: 10.1590/S1679-45082015RW3172

precordial prolongada em repouso, hipotensão, taquicardia e insuficiência cardíaca. Porém a avaliação quantitativa por meio dos escores do risco de morte/infarto é também ferramenta útil para a tomada de decisões.^(2,3)

Alguns escores foram desenvolvidos a partir de diferentes populações para estimar os riscos isquêmicos (morte, infarto e isquemia recorrente) e hemorrágicos. Os escores *Global Registry of Acute Coronary Events* (GRACE),⁽²⁾ *Thrombolysis in Myocardial Infarction* (TIMI)⁽³⁾ e Braunwald⁽⁴⁾ são os mais usados globalmente. O primeiro é mais complexo e necessita da utilização de *software* para seu cálculo. Alternativamente, é possível utilizar o *site* <http://www.outcomes.org/grace> para sua estimativa. Permite boa discriminação de risco na admissão e alta hospitalar. O escore de TIMI é mais simples de utilizar, mas sua acurácia parece ser menor,⁽⁵⁾ possivelmente por não utilizar dados hemodinâmicos, como pressão sistólica, frequência cardíaca e classificação de Killip.

Apesar do escore de Braunwald ser o mais simples dos três para aplicação à beira do leito, o advento das troponinas ultrassensíveis pode reduzir a sensibilidade desse escore, já que basta uma troponina positiva para o paciente ser considerado de alto risco. Mesmo assim, o escore ainda é uma opção recomendada para estratificação precoce.

TRATAMENTO ANTI-ISQUÊMICO INICIAL

Após o diagnóstico de SCASS-ST, o tratamento inicial deve abordar os seguintes aspectos: alívio da dor, estratificação precoce de risco, avaliação hemodinâmica, terapêutica antitrombótica e anticoagulante, estratégia invasiva ou conservadora, monitorização e tratamento precoce de arritmias. Repouso e monitorização eletrocardiográfica contínua são recomendados para todos os pacientes com SCASS-ST durante a fase hospitalar inicial.⁽⁶⁾

OXIGÊNIO

Oxigênio suplementar deve ser ofertado para os pacientes que apresentem saturação <90%, dispneia ou alto risco para hipoxemia.⁽⁶⁾ Não há evidência para seu uso em pacientes eupneicos sem hipoxemia e existe o risco remoto de indução de hiperóxia e vasoconstrição.⁽⁷⁾

Metanálise publicada na Cochrane, que avaliou o uso rotineiro de oxigênio em 430 pacientes com infarto do miocárdio, não evidenciou benefício.⁽⁸⁾ No recente estudo AVOID (*Air Verses Oxygen In myoCARDial infarction study*),⁽⁹⁾ que incluiu 441 pacientes com SCACS-ST, a utilização rotineira de oxigênio em pacientes não hipoxêmicos esteve associada a isquemia recorrente, arritmias e maiores infartos ao final de 6 meses.

NITRATOS

A utilização de nitratos em SCASS-ST é baseada principalmente em aspectos fisiopatológicos e na experiência clínica. Essa classe de drogas causa vasodilatação em circulação coronária e periférica. Diminui a pré-carga, o volume diastólico final do ventrículo esquerdo e, conseqüentemente, o consumo miocárdico de oxigênio.

Apesar de não haver evidência em estudos prévios de redução de mortalidade com o uso de nitratos, ainda são medicações de primeira escolha em pacientes com sintomas isquêmicos ou congestivos.⁽¹⁰⁾ Podem causar cefaleia e hipotensão postural, as quais podem ser revertidas com diminuição da dose e analgésicos. Devem ser evitados em pacientes com hipotensão, infarto do ventrículo direito e uso recente (24 a 48 horas) de inibidores da fosfodiesterase (sildenafil, vardenafil ou tadalafil).

MORFINA

Quando houver persistência de dor anginosa, apesar do uso de nitrato, morfina pode ser utilizada. Além do potente efeito analgésico, a ação vasodilatadora colabora com o alívio da dor, e a redução de pressão arterial e dos sintomas congestivos.

Sulfato de morfina endovenoso pode ser utilizado para controle de dor e ansiedade em doses de 2 a 4mg, repetindo-se em intervalos de 5 a 15 minutos.

BETABLOQUEADORES

Essa classe de drogas diminui o consumo miocárdico de oxigênio por meio da diminuição da frequência cardíaca, da contratilidade miocárdica e da pressão arterial. Prolonga a diástole e aumenta a perfusão coronária. Reduz a liberação de renina, angiotensina II e aldosterona, bloqueando os receptores beta-1 nas células renais justaglomerulares, além de apresentar efeitos antiarrítmicos, com diminuição do risco de fibrilação ventricular.⁽¹¹⁾

Os ensaios clínicos que embasam o uso de betabloqueadores envolveram pacientes com infarto não especificado, mas com proporção muito maior de indivíduos com IAMCS-ST. Metanálise demonstrou diminuição da mortalidade em 23% (intervalo de confiança de 95% – IC95%: 15-31%) quando utilizados por tempo prolongado após SCA.⁽¹²⁾ Não há estudos randomizados especificamente na população com IAMSS-ST, mas evidências observacionais não sugerem desfechos diferentes.⁽¹³⁾

Betabloqueadores orais são indicados em todos os pacientes com SCACS-ST que não tenham contraindicações, como broncoespasmo ativo, instabilidade hemodinâmica, bradicardia severa, uso recente de cocaína,

bloqueios atrioventriculares maiores que de primeiro grau e insuficiência cardíaca descompensada. Em pacientes com disfunção ventricular compensada, devem ser usados com cautela. Utilizar preferencialmente os cardiosseletivos (metoprolol ou atenolol), que apresentam predomínio de ação sobre os receptores beta-1 e menor risco de broncoespasmo em baixas doses.

O estudo COMMIT/CCS2 (*Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial/Second Chinese Cardiac Study*),⁽¹⁴⁾ que envolveu 45.852 pacientes com SCA (93% com SCACS-ST), utilizou metoprolol endovenoso em um protocolo agressivo (até 15mg endovenosas, seguidas de 200mg em formulação oral por dia). Houve diminuição do risco de reinfarto e fibrilação ventricular, mas aumento do risco de evolução para choque cardiogênico. Recomenda-se evitar o uso de betabloqueador endovenoso em pacientes com maior possibilidade de evolução para choque cardiogênico (idosos, taquicárdicos, disfunção sistólica moderada a importante, e hipotensos).

ESTATINAS

Todos os pacientes com SCA devem receber estatinas em regime intensivo e com início precoce, independentemente dos valores de lipoproteína de baixa densidade.⁽¹⁵⁾ Sugere-se atorvastatina 80mg/dia em comparação com outros regimes de estatinas, com base em estudos em SCA.⁽¹⁶⁾ Alternativamente, pode-se utilizar rosuvastatina 20 a 40mg/dia.⁽¹⁵⁾

ANTIPLAQUETÁRIOS

Na última década, a antiagregação plaquetária múltipla foi considerada fundamental para o sucesso do tratamento das SCA. A ativação e a agregação plaquetária ocorre por vias distintas, o que demanda que a antagonização por fármacos antiplaquetários contemple todas as vias envolvidas. Desse modo, o tratamento atual antiplaquetário é feito com dois ou três fármacos combinados⁽¹⁷⁾ (Quadro 1).

Quadro 1. Medicações antitrombóticas

Fármaco	Dose	Tempo de uso	Contraindicações	Efeitos colaterais	Ajuste função renal	Observação
AAS	Oral ataque: 200mg Manutenção: 100mg, uma vez ao dia	Permanente	Hemorragia	Anafilaxia Hemorragia Úlcera gástrica	Não	
Ticagrelor	Oral ataque: 180mg Manutenção: 90mg, duas vezes dia	1 ano	Doença do nó sinusal Bloqueio atrioventricular de segundo e terceiro graus Hemorragia	Pausa ventricular (6%) Dispneia (13%) Hiperuricemia (>10%) Hemorragia	Não	Manter ataque se clopidogrel previamente
Prasugrel	Oral ataque: 60mg Manutenção: 10mg, uma vez dia	1 ano	Idade >75 anos Peso <60kg Acidente vascular cerebral prévio Hemorragia	Hemorragia	Não	
Abciximab	Endovenoso Ataque: 0,25mg/kg Manutenção: 0,125mcg/kg/minuto (máximo 10mcg/minuto)	12 horas	Acidente vascular cerebral <2 anos Cirurgia/trauma <2 meses Neoplasia cerebral Hepatopatia Diálise Trombocitopenia Hemorragia	Hemorragia		

AAS: ácido acetilsalicílico.

Ácido acetilsalicílico

O ácido acetilsalicílico (AAS) exerce sua ação pela acetilação da ciclo-oxigenase-1 (COX-1) inibindo, irreversivelmente, a enzima responsável pela conversão do ácido araquidônico em tromboxano A2. A redução da atividade do tromboxano A2 inibe a ativação, a degranulação e a agregação plaquetária. A ação do AAS nas SCA foi avaliada em diversos estudos randomizados clássicos.⁽¹⁸⁾ Em todos eles, o AAS foi capaz de reduzir o risco relativo de morte ou reinfarto em até 64%.

Essa medicação deve ser introduzida imediatamente após o diagnóstico em todos os pacientes, na dose inicial de ataque de 162 a 325mg, seguida de dose de manutenção diária de 100mg, e mantida indefinidamente. Deve ser evitada apenas em pacientes com antecedente de alergia ao fármaco, úlcera péptica hemorrágica ou sangramento ativo. Apesar do AAS ser uma medicação obrigatória nas SCA, altas taxas hiperatividade plaquetária residual (até 30%) foram observadas em pacientes usuários de AAS.

Tienopiridínicos (clopidogrel, ticagrelor e prasugrel)

Os tienopiridínicos exercem seu efeito inibindo o receptor da adenosina difosfato (ADP) na superfície plaquetária. O estudo CURE (*Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial*)⁽¹⁹⁾ analisou o efeito do clopidogrel associado ao AAS em SCASS-ST. Um total de 12.562 pacientes, nas primeiras 24 horas do início dos sintomas, foi randomizado para receber clopidogrel *versus* placebo, associados ao AAS, por 3 a 12 meses. A associação reduziu em cerca de 20% o risco de eventos cardiovasculares combinados (infarto agudo do miocárdio – IAM, morte cardiovascular e acidente vascular cerebral – AVC). A redução de risco relativo chegou a 30% nos pacientes submetidos a angioplastia com implante de *stents*. O benefício ocorreu em pacientes de baixo, médio e alto risco.

Mais recentemente, inibidores de ADP com ação mais rápida e maior potência mostraram-se superiores ao clopidogrel. O prasugrel foi superior ao clopidogrel no estudo TRITON,⁽²⁰⁾ avaliando pacientes pós-IAM com e sem supradesnivelamento de ST, com menores taxas de eventos combinados de reinfarto, trombose de *stent* e óbito (RRR=19%, NNT=46). No entanto, os sangramentos foram mais frequentes com incremento absoluto no grupo prasugrel nos subgrupos de pacientes com AVC prévio, >75 anos ou com baixo peso (<60kg). O ticagrelor também foi superior ao clopidogrel no estudo PLATO (*Platelet Inhibition and Patient Outcomes*),⁽²¹⁾ cuja amostra era de pacientes com IAM com e sem supradesnivelamento de ST, com estratégia invasiva ou conservadora. Houve redução do risco de reinfarto, trombose de *stent* e óbito (RRR=16%; NNT=54), com incremento absoluto discreto do risco de sangramento.

Desse modo, os novos inibidores de ADP podem ser considerados opções de primeira linha. Ticagrelor pode ser utilizado desde a admissão do paciente – inclusive naqueles que vinham em uso de clopidogrel pode haver troca por ticagrelor. Prasugrel deve ser administrado apenas nos casos de certeza de angioplastia em pacientes que não faziam uso anterior de clopidogrel. Quando houver somatória de diversos fatores de alto risco hemorrágico (muito idosos, mulheres, baixo peso, uso de varfarina e insuficiência renal), o clopidogrel é uma opção mais segura e viável.

Considerando os resultados dos estudos TRITON e PLATO, os inibidores da glicoproteína (GP) IIb/IIIa tornaram-se opções de segunda linha, que podem ser adicionados como terapêutica tripla, associada ao AAS e ao inibidor de ADP, em casos selecionados de pacientes com SCA submetidos à angioplastia (elevada carga trombótica, *no-reflow* e embolização distal).

ANTICOAGULANTES

Anticoagulantes são drogas que inibem a geração de trombina e/ou sua atividade. A utilização de anticoagulantes em SCA é área de ativa investigação. É difícil obter conclusões definitivas sobre a melhor estratégia anticoagulante, devido a diferentes tempos de tratamento, incerteza sobre doses anticoagulantes equipotentes e diferentes drogas antiagregantes utilizadas nos estudos. Diversos anticoagulantes foram testados, mas, atualmente, quatro drogas estão disponíveis para uso em SCASS-ST: heparina não fracionada, enoxaparina, fondaparinux e bivalirudina (Quadro 2).

Quadro 2. Tratamento anticoagulante

Fármaco	Dose	Tempo de uso	Contraindicação	Efeitos colaterais	Ajustes	Observação
Heparina não fracionada	Ataque IV: 60UI/kg máximo 5.000UI Manutenção IV: 12UI/kg/h (máximo 1.000UI/h) Manter TTPA entre 50 e 70 segundos (relação 1,5 a 2,0) Na angioplastia manter TCA 200-300 segundos	48 horas ou interromper após angioplastia	Sangramento ativo Trombocitopenia	Trombocitopenia Sangramento Aumento de transaminases	De acordo com TTPA	Antídoto: protamina
Enoxaparina	1mg/kg subcutâneo a cada 12 horas até 100kg Para angioplastia, se última dose entre 8-12 horas ou se recebeu somente uma dose de enoxaparina: 0,3mg/kg IV	8 dias ou interromper após angioplastia	Sangramento ativo Trombocitopenia	Trombocitopenia Sangramento Aumento de transaminases	50% redução dose em IRA/IRC Opcional: 25% redução em muito idosos	Monitorar anti-Xa em obesos, idosos, IRA/IRC Antídoto: protamina (efeito parcial)
Fondaparinux	2,5mg subcutâneo 1 vez ao dia	8 dias ou interromper após angioplastia	Sangramento ativo <i>Clearance</i> Creatinina <20mL/min	Sangramento, anemia	Sem ajustes	Associar heparina se angioplastia

IV: intravenoso; TTPA: tempo de tromboplastina parcial ativada; TCA: tempo de coagulação ativada; IRA: insuficiência renal aguda; IRC: insuficiência renal crônica.

Heparina não fracionada

A heparina não fracionada (HNF) é uma mistura heterogênea de polissacarídeos com peso molecular variando entre 2.000 e 30.000 daltons. Age ligando-se à antitrombina e potencializa sua ação. Apresenta estreita faixa terapêutica e necessita de frequente monitorização por meio do tempo parcial de tromboplastina ativada.

A anticoagulação com HNF tem sido a pedra angular da terapia para os pacientes com AI/IAMSS-ST baseada em vários estudos randomizados que constatarem taxas menores de morte ou reinfarto com a associação HNF e AAS, em relação ao AAS isoladamente.^(22,23)

A administração de HNF deve ser iniciada com bólus endovenoso inicial de 60 unidades por kg até o máximo de 5.000UI, seguida por infusão contínua de 12UI/kg/hora até o máximo de 1.000UI/hora e ajustes por meio do tempo parcial de tromboplastina ativada, com alvo entre 50 e 70 segundos. Recomenda-se aferir diariamente as taxas de hemoglobina, hematócrito e plaquetas.

Enoxaparina

As heparinas de baixo peso molecular (HBPM) são obtidas pela despolimerização das HNFs e a seleção daquelas com menores pesos moleculares (entre 2.000 e 10.000 daltons). Apresentam melhor absorção subcutânea, menor ligação a proteínas, menos ativação plaquetária e efeito mais previsível e reprodutível. Geralmente, não é necessário o controle da anticoagulação nem ajuste da dose. Apenas em pacientes com insuficiência renal ou, eventualmente, em obesos e idosos, recomenda-se o controle da ação da HBPM com mensuração da atividade anti-Xa.

Os estudos ESSENCE⁽²⁴⁾ e TIMI 11B,⁽²⁵⁾ que compararam enoxaparina com HNF associadas com dois antiplaquetários, em pacientes em estratégia conservadora inicial, sugeriram benefício anti-isquêmico com enoxaparina.

No estudo SYNERGY,⁽²⁶⁾ que envolveu 10.027 pacientes que receberam estratégia de tratamento contemporânea, com a realização de angiografia precoce e o uso de inibidor de plaquetário da GP IIb/IIIa, enoxaparina e HNF, foram obtidos resultados anti-isquêmicos semelhantes. Houve mais sangramento com enoxaparina utilizando os critérios de TIMI (9,1% versus 7,6%; $p=0,008$), mas sem diferença estatisticamente significativa utilizando os critérios GUSTO ou maior necessidade de transfusão. Aqueles que utilizaram uma formulação de heparina e, posteriormente, a outra antes da cineangiografiografia apresentaram taxas

mais altas de sangramento e no desfecho composto de morte ou infarto.

Pacientes com AI/IAMSS-ST de alto risco, submetidos à estratégia invasiva precoce, inclusive aqueles em uso de inibidores da GP IIb/IIIa, podem receber enoxaparina ou HNF. No entanto, após a escolha de uma delas, recomenda-se a manutenção da mesma medicação até o final do tratamento.

Fondaparinux

Fondaparinux é um pentassacarídeo sintético análogo ao sítio de ligação da antitrombina presente nas moléculas de heparina. Age neutralizando o fator Xa e, assim, previne a geração de trombina. Apresenta excelente biodisponibilidade após injeção subcutânea e meia-vida plasmática de 17 horas, o que possibilita sua administração uma vez ao dia. Droga de eliminação exclusivamente renal, não deve ser utilizada em pacientes com *clearance* <20mL/minuto. Nenhum caso definitivo de trombocitopenia autoimune induzido por fondaparinux foi relatado.⁽²⁷⁾

No estudo OASIS-5,⁽²⁸⁾ 20.078 pacientes com SCA sem supradesnivelamento de ST (SCASS-ST) foram randomizados para receber 2,5mg de fondaparinux subcutâneo uma vez ao dia, ou enoxaparina 1mg/kg duas vezes ao dia, por 8 dias ou até a alta hospitalar. O grupo que utilizou fondaparinux apresentou redução do risco de eventos isquêmicos semelhante ao grupo que fez uso de enoxaparina e ocorreu diminuição substancial das taxas sangramento maior (2,2 versus 4,1%; $p<0,001$) e fatal (7 versus 22%; $p=0,005$), respectivamente.

Fondaparinux esteve associado à menor mortalidade em 30 dias (2,9% versus 3,5%; $p=0,02$) e 180 dias (5,8% versus 6,5%; $p=0,05$). Porém, nos pacientes que realizaram revascularização percutânea, ocorreu maior trombose relacionada ao cateter no grupo fondaparinux (0,9% versus 0,4%; $p=0,001$), o que resultou na recomendação do uso de HNF ou bivalirudina nos pacientes em uso de fondaparinux, que são submetidos à angioplastia. Apesar desse excelente resultado com a utilização de fondaparinux, é necessário citar que, no grupo enoxaparina, muitos pacientes receberam dose adicional de HNF no momento da angioplastia, prática atualmente contraindicada, devido ao aumento dos riscos de sangramento.⁽²⁶⁾

Em suma, fondaparinux se mostrou uma opção mais segura para pacientes com SCA. Os pacientes com SCASS-ST em tratamento conservador se beneficiam com menor risco de sangramento e, se indicada angioplastia, o acréscimo de HNF durante o procedimento

previne a trombose associada ao cateter, sem aparentemente incrementar o risco hemorrágico. Representa uma alternativa em estratégia invasiva (<72 horas após a admissão). Naqueles que necessitam de procedimento invasivo de urgência/emergência (<2 horas após a admissão), fondaparinux não é recomendado e, provavelmente, HNF ou bivalirudina são as melhores drogas nesta situação.⁽²⁷⁾

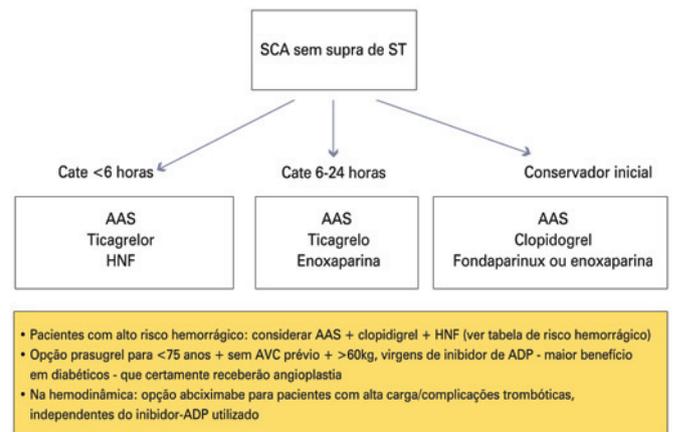
Bivalirudina

Bivalirudina pertence ao grupo dos inibidores diretos da trombina, que se ligam e inativam um ou mais locais da molécula de trombina. Bivalirudina é um polipeptídeo sintético análogo à hirudina. Como não se liga às proteínas plasmáticas, seu efeito anticoagulante é mais previsível. Ao contrário das heparinas, não necessita de cofator para agir e pode inibir a trombina ligada ao coágulo. A meia-vida é de aproximadamente 25 minutos em pacientes com função renal normal, e os parâmetros da coagulação retornam ao normal aproximadamente 1 hora após sua interrupção.

Bivalirudina foi testada em pacientes com SCASS-ST no estudo ACUITY.⁽²⁹⁾ Foram randomizados 13.819 pacientes em três grupos: HNF ou enoxaparina associada com inibidor da GP IIb/IIIa; bivalirudina associada a inibidor da GP IIb/IIIa; ou somente bivalirudina (9,1% dos pacientes desse último grupo receberam inibidor da GP IIb/IIIa). Os desfechos compostos de isquemia em 30 dias (morte de qualquer etiologia, infarto do miocárdio ou revascularização não planejada) foram semelhantes nos três grupos, mas ocorreu menor taxa de sangramento maior no grupo que utilizou apenas bivalirudina em comparação com heparinas + inibidor da GP IIb/IIIa (3,0% versus 5,7%; $p < 0,001$).

É possível afirmar que bivalirudina, em associação com antiagregação dupla (ou tripla em casos selecionados), tem o mesmo perfil de eficácia e menores índices de sangramento que heparina em antiagregação tripla utilizada de forma rotineira e precoce, mas não temos dados para simplesmente afirmar que bivalirudina é superior às heparinas em SCA. Não recomendamos antiagregação tripla de forma rotineira nos pacientes com SCASS-ST.

A escolha da associação antiagregante e anticoagulante envolve características dos pacientes, risco de sangramento, disponibilidade de drogas e definição de estratégia invasiva ou conservadora. A figura 1 sugere um fluxograma de tratamento antitrombótico conforme estratificação, nas SCASS-ST no Hospital Israelita Albert Einstein.



SCA: síndrome coronária aguda; AAS: ácido acetilsalicílico; HNF: heparina não fracionada; AVC: acidente vascular cerebral; ADP: adenosina difosfato.

Figura 1. Fluxograma de tratamento antitrombótico conforme estratificação, nas síndrome coronária aguda sem elevação de ST do Hospital Israelita Albert Einstein

ESTRATÉGIAS CONSERVADORA E INVASIVA

Após o diagnóstico de SCASS-ST, além do tratamento farmacológico, os pacientes devem ser submetidos a algum tipo de estratégia de estratificação com exames subsidiários para avaliação coronariana funcional (testes de isquemia não invasivos) ou anatômica (cineangiocoronariografia). De maneira geral, a escolha do método depende do risco do paciente, da presença de comorbidades, da expectativa de vida, do *status* funcional e da disponibilidade dos métodos de estratificação de cada serviço médico. Podemos optar por: cineangiocoronariografia imediata (nas 2 horas seguintes), estratégia invasiva (cineangiocoronariografia dentro de 48 a 72 horas) e estratégia conservadora.

Recomenda-se cineangiocoronariografia imediata em SCASS-ST para os seguintes grupos de pacientes instáveis que apresentam alto risco de evolução desfavorável: angina recorrente ou persistente, apesar de tratamento clínico intensivo; instabilidade hemodinâmica; disfunção ventricular severa e insuficiência cardíaca; arritmia ventricular sustentada; e complicações mecânicas (insuficiência mitral aguda e defeito do septo ventricular).

A estratégia invasiva (cineangiocoronariografia com a intenção de revascularização dentro de 48 a 72) pode limitar a extensão do infarto e melhorar o prognóstico em pacientes SCASS-ST de moderado e alto risco.⁽³⁰⁾ Sugere-se optar pela estratégia invasiva quando existirem as seguintes características, sempre considerando o risco hemorrágico e o *status* funcional dos pacientes: escore de TIMI ≥ 3 ; escore de GRACE ≥ 108 ; elevação de troponinas; infradesnivelamento do ST novo ou pre-

sumivelmente novo; fração de ejeção <40%; angioplastia coronária nos últimos 6 meses ou cirurgia de revascularização do miocárdio prévia; e angina pós-infarto.

Nos pacientes de mais alto risco, como aqueles com escore de GRACE ≥ 140 , a estratégia invasiva dentro das primeiras 24 horas (14 horas em média) foi superior no estudo TIMACS (*Timing of Intervention in Acute Coronary Syndrome*)⁽³¹⁾ quando comparado à estratégia invasiva após 36 horas (50 horas em média).

A estratégia conservadora consiste na realização de teste de isquemia não invasivo após o evento. Teste ergométrico, cintilografia do miocárdio com estresse farmacológico (adenosina, dipiridamole dobutamina) ou exercício, e ecocardiograma com dobutamina. Qualquer um dos métodos disponíveis tem sensibilidade para detecção de isquemia e avaliação do risco do paciente. Opta-se pelo mais adequado, de acordo com a disponibilidade do serviço médico, condições físicas do paciente (capacidade de se exercitar), tolerância a fármacos (asmáticos não devem utilizar adenosina ou dipiridamol) e eletrocardiograma de base (pacientes com bloqueios de ramo, marca-passo ou sobrecarga ventricular acentuada devem submeter-se a exames de imagem).

Nos pacientes de baixo risco (escore de GRACE ≤ 108 ou TIMI ≤ 2) e que não apresentem nenhuma das características descritas previamente que indicam benefício com a utilização de estratégia invasiva, a opção inicialmente conservadora parece ser a mais adequada.

CONCLUSÃO

O tratamento das síndromes coronárias agudas sem supradesnivelamento do ST está em contínua evolução, com a inclusão de novas drogas antiagregantes e anticoagulantes, que objetivam maior eficácia anti-isquêmica e menores índices de sangramento. A correta abordagem terapêutica, com a utilização de intervenções baseadas em evidências, associada com medidas de prevenção realmente efetivas, pode ajudar a diminuir a morbimortalidade.

REFERÊNCIAS

- World Health Organization (WHO). World Health Statistics 2014. Highlighted topics. Part II. [Internet]. Geneva: WHO; 2014. [cited 2015 Jul 14]. Available from: http://www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/EN_WHS2014_Part2.pdf?ua=1
- Fox KA, Dabbous OH, Goldberg RJ, Pieper KS, Eagle KA, Van de Werf F, et al. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *BMJ*. 2006;333(7578):1091.
- 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;284(7):835-42.
- Braunwald E. Unstable angina. A classification. *Circulation*. 1989;80(2):410-4.
- Aragam KG, Tamhane UU, Kline-Rogers E, Li J, Fox KA, Goodman SG, et al. Does simplicity compromise accuracy in ACS risk prediction? A retrospective analysis of the TIMI and GRACE risk scores. *PLoS One*. 2009;4(11):e7947.
- Anderson JL, Adams CD, Antman EM, Bridges CR, Califf RM, Casey DE Jr, Chavey WE 2nd, Fesmire FM, Hochman JS, Levin TN, Lincoff AM, Peterson ED, Theroux P, Wenger NK, Wright RS, Jneid H, Ettinger SM, Ganiats TG, Lincoff AM, Philippides GJ, Zidar JP; American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2012 ACCF/AHA focused update incorporated into the ACCF/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2013;127(23):e663-828. Erratum in: *Circulation*. 2013 127(24):e863-4.
- Shuyi M, Atar D, Gabriel Steg P, Halvorsen S, Jolly S, Yusuf S, et al. Oxygen therapy in acute coronary syndrome: are the benefits worth the risk? *Eur Heart J*. 2013;34(22):1630-5. Review.
- Cabello JB, Burls A, Emparanza JI, Bayliss S, Quinn T. Oxygen therapy for acute myocardial infarction. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(6):CD007160. Review. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;8:CD007160.
- Stub D, Smith K, Bernard S, Bray JE, Stephenson M, Cameron P, Meredith I, Kaye DM; AVOID Study. A randomized controlled trial of oxygen therapy in acute myocardial infarction Air Verses Oxygen In myocarDial infarction study (AVOID Study). *Am Heart J*. 2012;163(3):339-45.e1.
- ISIS-4: a randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58,050 patients with suspected acute myocardial infarction. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet*. 1995;345(8951):669-85.
- López-Sendón J, Swedberg K, McMurray J, Tamargo J, Maggioni AP, Dargie H, Tendera M, Waagstein F, Kjekshus J, Lechat P, Torp-Pedersen C; Task Force On Beta-Blockers of the European Society of Cardiology. Expert consensus document on beta-adrenergic receptor blockers. *Eur Heart J*. 2004;25(15):1341-62. Review.
- Freemantle N, Cleland J, Young P, Mason J, Harrison J. beta Blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *BMJ*. 1999;318(7200):1730-7.
- Miller CD, Roe MT, Mulgund J, Hoekstra JW, Santos R, Pollack CV Jr, et al. Impact of acute beta-blocker therapy for patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Am J Med*. 2007;120(8):685-92.
- Chen ZM, Pan HC, Chen YP, Peto R, Collins R, Jiang LX, Xie JX, Liu LS; COMMIT (ClopidoGrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) collaborative group. Early intravenous then oral metoprolol in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2005;366(9497):1622-32.
- Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, Goldberg AC, Gordon D, Levy D, Lloyd-Jones DM, McBride P, Schwartz JS, Shero ST, Smith SC Jr, Watson K, Wilson PW; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(25 Pt B):2889-934. Erratum in: *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(25 Pt B):3024-025.
- Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, Joyal SV, Hill KA, Pfeffer MA, Skene AM; Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2004;350(15):1495-504. Erratum in: *N Engl J Med*. 2006;354(7):778.
- Campbell-Scherer DL, Green LA. ACC/AHA guideline update for the management of ST-segment elevation myocardial infarction. *Am Fam Physician*. 2009;79(12):1080-6.
- Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, Casey DE Jr, Ganiats TG, Holmes DR

- Jr, Jaffe AS, Jneid H, Kelly RF, Kontos MC, Levine GN, Liebson PR, Mukherjee D, Peterson ED, Sabatine MS, Smalling RW, Zieman SJ; ACC/AHA Task Force Members. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;130(25):2354-94.
19. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK; Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med*. 2001;345(7):494-502. Erratum in: *N Engl J Med*. 2001;345(23):1716; *N Engl J Med*. 2001;345(20):1506.
 20. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, Neumann FJ, Ardissino D, De Servi S, Murphy SA, Riesmeyer J, Weerakkody G, Gibson CM, Antman EM; TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2007;357(20):2001-15.
 21. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, Horrow J, Husted S, James S, Katus H, Mahaffey KW, Scirica BM, Skene A, Steg PG, Storey RF, Harrington RA; PLATO Investigators, Freij A, Thorsén M. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009;361(11):1045-57.
 22. Eikelboom JW, Anand SS, Malmberg K, Weitz JI, Ginsberg JS, Yusuf S. Unfractionated heparin and low-molecular-weight heparin in acute coronary syndrome without ST elevation: a meta-analysis. *Lancet*. 2000;355(9219):1936-42. Erratum in: *Lancet*. 2000;356(9229):600.
 23. Cohen M, Adams PC, Parry G, Xiong J, Chamberlain D, Wieczorek I, et al. Combination antithrombotic therapy in unstable rest angina and non-Q-wave infarction in nonprior aspirin users. Primary end points analysis from the ATACS trial. Antithrombotic Therapy in Acute Coronary Syndromes Research Group. *Circulation*. 1994;89(1):81-8.
 24. 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;337(7):447-52.
 25. 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;100(15):1593-601.
 26. Ferguson JJ, Califf RM, Antman EM, Cohen M, Grines CL, Goodman S, Kereiakes DJ, Langer A, Mahaffey KW, Nessel CC, Armstrong PW, Avezum A, Aylward P, Becker RC, Biasucci L, Borzak S, Col J, Frey MJ, Fry E, Gulba DC, Guneri S, Gurfinkel E, Harrington R, Hochman JS, Kleiman NS, Leon MB, Lopez-Sendon JL, Pepine CJ, Ruzyllo W, Steinhilb SR, Teirstein PS, Toro-Figueroa L, White H; SYNERGY Trial Investigators. 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;292(1):45-54.
 27. Silva FM, Pesaro AE, Katz M, Serrano Júnior CV. Novos anticoagulantes na prática clínica – Parte II Síndromes coronárias agudas. In: Makdisse MR, Editora da seção. Atualização terapêutica. Educ Contin Saúde einstein. 2012; 10(1):30-5.
 28. Fifth Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes Investigators, Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, Afzal R, Pogue J, Granger CB, Budaj A, Peters RJ, Bassand JP, Wallentin L, Joyner C, Fox KA. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2006;354(14):1464-76.
 29. Stone GW, McLaurin BT, Cox DA, Bertrand ME, Lincoff AM, Moses JW, White HD, Pocock SJ, Ware JH, Feit F, Colombo A, Aylward PE, Cequier AR, Darius H, Desmet W, Ebrahimi R, Hamon M, Rasmussen LH, Rupprecht HJ, Hoekstra J, Mehran R, Ohman EM; ACUITY Investigators. Bivalirudin for patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2006;355(21):2203-16.
 30. 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;48(7):1319-25.
 31. Mehta SR, Granger CB, Boden WE, Steg PG, Bassand JP, Faxon DP, Afzal R, Chrolavicius S, Jolly SS, Widimsky P, Avezum A, Rupprecht HJ, Zhu J, Col J, Natarajan MK, Horsman C, Fox KA, Yusuf S; TIMACS Investigators. Early versus delayed invasive intervention in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009;360(21):2165-75.