

Título: Síndromes Coronarianas Agudas

Autor: Marco Aurélio Salotti

Os pacientes com cardiopatia isquêmica são classificados em dois grandes grupos: os de doença arterial coronariana (DAC) crônica que, mais comumente, apresentam-se com angina estável, e os com síndrome coronarianas agudas (SCA). Esse último grupo compõe-se dos pacientes que apresentam infarto agudo do miocárdio (IAM) com, elevação, ou supra desnivelamento do segmento ST no eletrocardiograma (IAMST), e os com angina instável bem como IAM sem elevação do segmento ST (AI/IAMSST). Essa classificação tem importância na abordagem terapêutica e no prognóstico.

A angina instável descreve uma síndrome intermediária, que está entre angina estável e IAM. O seu diagnóstico é essencialmente clínico, com base na história de dor torácica e exclusão do diagnóstico de IAM baseado no eletrocardiograma (ECG) e marcadores de necrose miocárdica.

A angina instável distingue-se da angina estável pelo início recente ou agravamento dos sintomas nos 60 dias anteriores, sendo chamada também de “angina pré-IAM”, ou pelo desenvolvimento de angina pós-IAM 24 horas ou mais após o início do IAM.

O eletrocardiograma (ECG) na avaliação suspeita de SCA é um divisor de águas. Além de contribuir muito para o diagnóstico, orienta de forma simples e rápida a abordagem inicial dos pacientes com sintomas isquêmicos.

Etiologia e Fisiopatologia

Entre os pacientes com angina instável e IAMSST estudadas por angiografia, aproximadamente 5% tem estenoses do tronco da coronária esquerda, 15% são portadores de DAC envolvendo três artérias, 30% apresentam doença que acomete duas coronárias, 40% mostram lesões em uma única artéria, e 10% não são portadores de estenose coronariana crítica; entre estes últimos, alguns têm angina variante de Prinzmetal.

Os episódios de isquemia podem ser provocados por aumento na demanda miocárdica de oxigênio como, por exemplo, precipitada por hipertensão ou taquicardia, e/ou redução na oferta de oxigênio como, por exemplo, pela redução no diâmetro do lúmen coronariano por trombos ou espasmo. Os cinco principais mecanismos fisiopatológicos envolvidos nas SCA são:

1. trombose;
2. obstrução mecânica (placa aterosclerótica);
3. obstrução dinâmica (espasmo);
4. inflamação;
5. aumento da demanda miocárdica (angina secundária). Pode-se afirmar que a angina instável e o IAMSST são causados, via de regra, por um trombo coronariano suboclusivo, e que o principal mecanismo fisiopatológico é a ruptura ou fissura da placa ateromatosa com a formação subsequente de um trombo sobreposto. Essa fissura superficial da placa promove a deposição plaquetária. O trombo associada à angina instável/IAMSST é branco e composto principalmente de plaquetas, enquanto o trombo nos pacientes com IAMST é vermelho e composto predominantemente de células sanguíneas.

A inflamação possui uma importante função na aterosclerose. A ativação dos macrófagos desencadeia o processo inflamatório levando à instabilidade da placa, estado pró-coagulante e eventos clínicos. A ruptura ou fissura da placa pode ser desencadeada pelo aumento do estresse por cisalhamento com mudanças súbitas na pressão e tônus vasculares. É mais freqüente em placas vulneráveis, com características bem definidas como:

1. núcleo lipídico grande;
2. neovascularização aumentada;
3. capa fibrosa fina;
4. conteúdo de colágeno reduzido;
5. densidade de células musculares lisas reduzidas;
6. aumento da atividade e densidade dos linfócitos T;
7. aumento da atividade e densidade de macrófagos;

8. aumento da atividade e número de mastócitos.

Os macrófagos produzem metaloproteases, enzimas que degradam a matriz extracelular. Os linfócitos T ativados também estão presentes nos locais de ruptura da placa e liberam citosinas que ativam ainda mais os macrófagos, inibem a proliferação das células musculares lisas e deprimem a síntese de colágeno.

Níveis séricos elevados de proteína-C reativa (PCR) são encontrados na maioria dos pacientes com angina instável e infarto do miocárdio (IM) e representam um forte preditor de eventos coronarianos subsequentes em pacientes com doença coronariana. Da mesma forma, a citosina interleucina-6, o principal indutor de produção da PCR no fígado, está elevada na angina instável.

O estímulo que inicia o processo inflamatório agudo na SCA não foi identificado. A *Chlamydia pneumoniae*, o *Helicobacter pylori* e o citomegalovírus foram identificados dentro das lesões ateroscleróticas humanas; estes achados, no entanto, não provam uma causalidade, e ensaios clínicos de terapia antibiótica em pacientes com SCA não mostraram benefício algum.

A deposição de plaquetas dentro da superfície trombogênica exposta da placa rompida é um passo importante na patogênese da SCA, mas, ainda assim, apenas uma pequena fração das placas rompidas culmina em sintomas.

Na SCA, as plaquetas são ativadas e geram tromboxano e metabólitos da prostaglandina. Uma angina instável grave ou persistente está associada à produção aumentada de tromboxano e a estabilização da angina instável é acompanhada por seu retorno aos níveis normais.

Plaquetas ativadas e leucócitos interagem para estimular o sistema de coagulação. Monócitos liberam fator tecidual, uma pequena glicoproteína que inicia via extrínseca da cascata de coagulação, levando ao aumento na geração de trombina.

O fator tissular também está presente no núcleo rico em lipídios da placa aterosclerótica e pode ser um dos principais determinantes da trombogenicidade da placa quando ela se rompe. Os pacientes com SCA elevados níveis circulantes de fibrina apresentam prognósticos desfavoráveis; a hiperatividade de outros componentes do sistema de coagulação foi relatada na angina instável, incluindo-se níveis do fator XII, precursor da bradicinina e do fibrinogênio.

As lesões responsáveis pela angina instável e pelo IAM sem elevação do segmento ST exibem uma resposta intensificada ao estímulo vasoconstritor. Uma das explicações para este achado está nos níveis mais altos de endotelina nessas lesões como resultado da inflamação. O processo de agregação plaquetária e de formação de trombos libera potentes vasoconstritores, como o tromboxano A₂ e a serotonina. A vasoconstrição, ou a ausência de vasodilatação apropriada, provavelmente contribui muito para o desenvolvimento de episódios isquêmicos na SCA e representa um alvo potencial para a terapia.

Os aspectos angiográficos da lesão envolvida demonstram que no momento de um episódio de angina instável ou de um IAMSST, a lesão responsável apresenta maior probabilidade de ser assimétrica ou excêntrica, com um colo ou base estreita e estas características angiográficas refletem a ruptura da placa subjacente com trombo. Lesões com limites irregulares, bordas sobreponentes ou trombos óbvios à angiografia tem maior probabilidade de causar outro evento nos meses subsequentes do que as lesões lisas.

Classificação da Angina Instável

Vários sistemas foram propostos para a classificação da angina instável e a distinção entre angina instável primária e secundária tem valor clínico, pois um agravamento agudo de uma estenose coronariana causa uma angina instável primária pela limitação do fluxo sanguíneo coronariano. A angina instável secundária surge de uma consequência do aumento da demanda miocárdica de oxigênio devido a uma doença coronariana subjacente grave, como por exemplo, taquiarritmia, febre, crise hipertensiva e tireotoxicose.

Algumas classificações foram propostas para a angina instável primária com base nos sintomas de apresentação. Uma delas inclui 3 níveis de gravidade e três circunstâncias clínicas, resultando em nove categorias no total; a outra classifica a angina instável sendo, de repouso, ou de início recente, ou ainda de “em crescendo”. Essas classificações são frequentemente usadas para categorizar pacientes com propósitos de pesquisa não sendo aplicada na prática clínica.

Manifestações Clínicas

Sintomas

O paciente com angina instável ou IAM sem elevação do segmento ST procura cuidados médicos quando reconhece o surgimento de novos sintomas ou que um padrão previamente estável tornou-se instável, e apesar dos recentes avanços na detecção laboratorial da SCA, a história permanece de valor substancial para se estabelecer um diagnóstico. Em muitos pacientes, a manifestação clínica é indistinguível do IAM com elevação do segmento ST, enquanto outros podem ter sintomas inexplicáveis.

O quadro pode ser precedido de prodromos com um *desconforto precordial* inespecífico, porém o que caracteriza a SCA é a dor, variando em sua intensidade, sendo que na maioria dos pacientes é grave e algumas vezes intolerável. A dor é prolongada, com duração, em média, por mais de 30 min. e frequentemente por várias horas, sendo descrito pelo paciente como dor *em aperto*, esmagamento ou compressão; a sua localização é retroesternal, irradiando-se, quase sempre, para ambos os lados do tórax anterior, com predileção para o lado esquerdo. Em alguns casos, a dor da SCA pode se iniciar no epigástrico e

simular uma variedade de distúrbios gastrintestinais, confundindo-se habitualmente a SCA com *indigestão*. Em outros pacientes, o desconforto da SCA se irradia para os ombros, extremidades superiores, pescoço, maxilares e região interescapular, predominando, novamente, no lado esquerdo. Em alguns pacientes, principalmente idosos ou diabéticos, a SCA pode-se manifestar por sintomas de insuficiência ventricular esquerda, como dispnéia, fraqueza ou síncope. Esses sintomas podem vir acompanhados de náuseas, vômitos e sudorese, ou apenas, como cansaço e *mal estar* inespecífico, sendo estes sintomas a única indicação da presença de uma isquemia miocárdica; os quais são rotulados de “equivalentes” anginosos.

A dor também pode ser confundida com a dissecação aguda da aorta, porém essa dor se localiza no centro do peito com irradiação para o dorso e o paciente relata como uma *facada nas costas*. A dor das articulações costoverbrais é localizada, em pontada e piora com a digitopressão no local; a da pericardite aguda geralmente é inespecífica, com piora ao deitar e alívio quando o paciente senta.

Exame Físico

O exame físico dos pacientes geralmente é inocente, porém quando há presença de falência de ventrículo esquerdo, vários sinais são importantes, como, por exemplo, congestão pulmonar, dispnéia, hipotensão, pulso fraco, cianose, oligúria, presença de terceira e quase sempre uma quarta bulha, sendo esta última reflexo de uma disfunção diastólica aguda própria da isquemia. O exame físico também pode revelar causas precipitantes ou fatores contribuintes para a angina instável, como pneumonia e hipertensão descontrolada.

Diagnóstico

Os pacientes com suspeita de SCA devem ser avaliados rápida e de modo eficiente, pois um diagnóstico rápido e acurado permite o início no momento adequado de uma terapia apropriada, o que é importante porque as complicações se acumulam nas fases precoces da SCA e o tratamento adequado reduz a taxa de complicações.

O diagnóstico das SCA embasa-se na história de desconforto torácico, alterações do ECG (eletrocardiograma) e dosagem de marcadores de lesão miocárdica. Dos três fatores, a história é, sem dúvida, o mais importante para ditar o caso em questão trata-se ou não de SCA. Já o ECG é um divisor de *águas*. Com ele, determina-se qual é a fisiopatologia predominante envolvida e, com isso, guia nosso tratamento, sendo um método amplamente utilizado nas salas de emergência.

No paciente com doença coronariana já diagnosticada, os sintomas típicos tem alta probabilidade de serem causados por uma isquemia miocárdica, particularmente se o paciente confirmar que os sintomas são idênticos aos dos episódios anteriores. Por outro lado, mesmo que a dor torácica apresente algumas características típicas, é improvável que esteja relacionada com isquemia miocárdica no indivíduo jovem sem fatores de risco para coronariopatia; embora deva se investigar sobre uso de cocaína nestes pacientes jovens independente da classe social ou da raça, pois esta droga pode causar vasoespasmo coronariano e trombose, além de seus efeitos diretos sobre a frequência cardíaca e pressão arterial, tendo sido implicada como causa da angina instável e IAM.

O diagnóstico da angina instável pode ser mais difícil do que a da angina estável devido a ausência de padrões distintos. A típica relação entre angina estável e esforço físico ou outras atividades estressantes constitui uma característica diagnóstica chave da angina estável que está ausente na angina instável. A SCA pode ser pouco aliviada pela nitroglicerina, que obtém melhor resposta na angina estável, e a duração do desconforto torácico geralmente é mais longa e mais variável na angina instável do que na angina estável. Um ECG normal durante dor torácica não exclui angina instável; entretanto, ele indica que uma área isquêmica, se presente, não é extensa ou suficientemente grave para induzir alterações eletrocardiográficas, e este achado é um sinal prognóstico favorável.

Quando a depressão do segmento ST é um padrão persistente dos ECG registrados com ou sem dor torácica, o achado comumente representa um IAM sem elevação do segmento ST e um padrão eletrocardiográfico comum dos pacientes com angina instável ou IAMST é uma onda T persistentemente negativa, que, geralmente, indica a presença de uma estenose grave na artéria coronária correspondente. Ondas T profundamente negativas, quando presentes em todas as derivações, sugere uma estenose proximal grave da artéria descendente anterior esquerda como a lesão responsável.

As anormalidades do ECG podem aparecer ou evoluir na ausência de novos sintomas em pacientes com SCA. O desenvolvimento de ondas Q significativas pode representar o primeiro indicativo de que o diagnóstico é um IAMST, e não de uma angina instável. As anormalidades da onda T podem, aparecer, agravar ou resolverem-se; condições estas que tornam quase que obrigatórias obter ECG seriados nas primeiras 48 horas e no decorrer de episódios torácicos.

Já os marcadores de lesão cardíaca, de acordo com o paradigma tradicional, níveis elevados de enzimas cardíacas – CKMB e troponina – distinguem angina instável do IAM. A CKMB é uma isoenzima da CK (creatinoquinase), presente principalmente no miocárdio, mas também no músculo esquelético (1 a 2%). Nos últimos anos, tem-se dado importância à dosagem de CKMB massa, ao contrário da atividade, com sensibilidade maior. A CKMB massa é importante também na diferenciação da lesão miocárdica e lesão não miocárdica e um dos critérios é o índice de CKMB massa, calculado pela razão CKMB massa/CK X 100. Razões acima de 2% são consideradas sugestivas de dano no miocárdio.

O diagnóstico de angina instável poderia ser mantido quando detectadas elevações mínimas da CK ou da CKMB, por amostras seriadas, mas hoje se reconhece, que estas elevações correspondem a um sinal prognóstico adverso sendo o principal parâmetro para avaliar o prognóstico desses pacientes.

As troponinas são proteínas do complexo miofibrilar, o qual não está presente no músculo liso e suas medições podem ser normais logo após o início da SCA e tornarem-se positivas mais tarde, geralmente 6 a 12 horas depois.

Entretanto, nos pacientes sem história clínica de isquemia miocárdica, foram detectadas elevações mínimas de troponina, podendo ser causadas por insuficiência cardíaca congestiva, miocardite ou embolia pulmonar, ou representar resultados falso-positivos. Assim, nos pacientes com história obscura, pequenas elevações de troponina podem não confirmar o diagnóstico de uma SCA.

Um terceiro marcador de lesão miocárdica é a mioglobina que é sensível, porém não específica para o músculo cardíaco. A mioglobina apresenta aumento sérico dentro de 1 a 3h do início da dor, porém apresenta queda precoce e seu valor preditivo negativo é alto, ou seja, se a mioglobina for negativa pode-se descartar uma SCA.

Os pacientes com angina instável não apresentam aumento sérico dos marcadores de lesão miocárdica, e não é recomendada a utilização da desidrogenase láctica (DHL) ou aspartato aminotransferase (AST) para detecção de necrose miocárdica em pacientes com suspeita de SCA.

Nos primeiros 10 minutos da suspeita de SCA devem ser realizados ECG, exames laboratoriais contendo marcadores miocárdicos, hemograma, uréia, creatinina, eletrólitos e coagulograma. Uma radiografia de tórax deve estar disponível em, no máximo, 30 minutos para afastar a possibilidade de dissecação aguda da aorta nos casos em que existir dúvida. De posse dos dados clínicos, é possível diagnosticar SCA e, com o ECG, dividi-la nos dois grupos: IAMST ou IAMSST/angina instável.

Avaliação do Risco

A avaliação do paciente com possível SCA demanda não apenas o estabelecimento do diagnóstico, mas também a avaliação do risco a curto prazo de complicações que exigem cuidado intensivo, e esta avaliação determina a intensidade apropriada da terapia. Na extremidade inferior da escala de risco, um paciente pode receber alta com aspirina e beta bloqueador para ser acompanhado como paciente ambulatorial. Na extremidade oposta da escala, um paciente pode ser hospitalizado em uma unidade coronariana, tratado com múltiplas drogas e submeter-se à angiografia coronariana de urgência como um prelúdio para a revascularização.

Portanto, o diagnóstico da SCA implica obrigatoriamente em uma diferenciação inicial e evolutiva de três grupos de pacientes: Alto risco, Médio Risco e Baixo Risco. O termo "risco" refere-se a chance deste paciente evoluir para o óbito (1 a 10%) ou ter novos eventos cardíacos, como o IAM (3 a 10%).

A avaliação do "risco global" pode ser realizada através de escore clínico, como o desenvolvido a partir dos estudos *Thrombolysis in Myocardial Infarction Trials* (TIMI), que incluem sete fatores de risco independentes:

- idade maior ou igual a 65 anos;
- igual ou mais de 3 fatores de risco para DAC;
- estenose prévia maior que 50%;
- desvio de ST;
- igual ou mais de 2 eventos anginosos;
- AAS nos últimos 7 dias; e
- marcadores cardíacos elevados.

Outros fatores de risco são diabetes melito, disfunção ventricular e níveis elevados de creatinina, peptídios natriuréticos atriais e proteína C reativa.

A avaliação do risco precoce (utilizando troponina, alterações do segmento ST e/ou sistema de escore do risco global) é útil para prever o risco de eventos cardíacos recorrentes e identificar os pacientes que possam ser mais beneficiados pelas terapias antitrombóticas mais potentes do que a heparina não-fractionada, como a heparina de baixo peso molecular (HBPM) e os inibidores de glicoproteína (GB) IIb/IIIa, além de intervenção invasiva imediata. Por exemplo, no estudo TACTICS-TIMI 18, uma intervenção invasiva precoce obteve redução de 40% nos eventos cardíacos recorrentes nos pacientes com troponina positiva, e nenhum benefício foi detectado nos indivíduos com troponina negativa.

A proteína C reativa, um marcador de inflamação vascular, e o peptídeo natriurético tipo B, um marcador do aumento da tensão da parede miocárdica, relacionam-se independentemente com o aumento da mortalidade e, em alguns estudos, com eventos cardíacos recorrentes. As estratégias baseadas em múltiplos marcadores estão conquistando crescente aceitação para definir, com mais precisão, os mecanismos fisiopatológicos subjacentes em cada paciente e estratificar mais detalhadamente o risco do paciente.

Tratamento

Os objetivos do tratamento nos pacientes com SCA abrangem o controle dos sintomas e prevenção da progressão para IAMSST ou, pelo menos, a minimização de dano miocárdico. A intervenção rápida é crucial porque a gravidade da manifestação inicial não prediz a gravidade final do dano miocárdico se instituída uma terapia eficaz.

A primeira abordagem ao paciente com suspeita de SCA é semelhante, apresentando ou não, no ECG, supradesnível do segmento ST. Envolve a oferta de seis itens citados a seguir:

Oxigênio

A todos os pacientes deve ser ofertado oxigênio suplementar por cateter nasal a 3 a 4 l/min, por um mínimo de 3h ou enquanto persistir hipoxemia ao ar ambiente.

Ácido Acetilsalicílico

O ácido acetilsalicílico (AAS) deve ser administrado numa dose inicial de 160 a 325mg, por via oral, assim que o paciente é recebido no pronto-socorro e tem dor sugestiva de isquemia miocárdica. Estudos mostram, como por exemplo, o estudo *Second International Study of Infarct Survival (ISIS-2)* que reduz a mortalidade em torno de 20% isoladamente, quase tanto quanto a estreptoquinase. A associação de ambos reduz a mortalidade de IAM em 42%. Outros estudos também evidenciaram, uma redução do risco de IAM fatal e não fatal em 70%, na fase aguda, em 60%, nos primeiros três meses, e em 50% nos primeiros 2 anos.

Trata-se de um antiagregante plaquetário que age pela inibição da cicloxigenase plaquetária, impedindo a formação de tromboxane A₂.

Nitrato

Em pacientes com angina instável, a nitroglicerina sublingual geralmente alivia imediatamente o episódio, apesar de ser menos eficaz do que na angina estável. Em baixas doses, a nitroglicerina é um venodilatador e, em doses maiores, um dilatador arteriolar; reduz a pré-carga e a pós carga, bem como o consumo de oxigênio pelo miocárdio. Estão contra-indicados na presença de hipotensão arterial (pressão sistólica menor que 100mmHg), IAM de ventrículo direito ou uso prévio de sildenafil nas últimas 24 h. A dose de dinitrato de isossorbida é de 5mg, com intervalos de 5min e no máximo 15mg.

Os pacientes com angina instável frequentemente são tratados com uma infusão de nitroglicerina intravenosa para evitar futuros episódios. Uma dose inicial comum é de 10ug/min. A dose pode ser aumentada em incrementos de 10ug/min até que os sintomas sejam controlados ou se desenvolvam sintomas colaterais intoleráveis; os efeitos adversos mais comuns são cefaléia, náusea, tontura, hipotensão e taquicardia reflexa. A evidência de que a nitroglicerina intravenosa evita ataques isquêmicos em pacientes com angina instável baseia-se em estudos de pequena monta e não controlados. Nenhum estudo de grande relevância avaliou se a nitroglicerina intravenosa ou outros preparados de nitrato reduzem o risco de IAM na angina instável. Em geral, os episódios de angina desaparecem inteiramente quando os pacientes com angina instável ou IAMST são hospitalizados e recebem terapia medicamentosa.

Beta-Bloqueador

Todos os pacientes com SCA devem receber beta-bloqueadores com o objetivo de reduzir a frequência cardíaca, reduzindo assim o consumo miocárdico de oxigênio. No quadro de SCA, é razoável tentar um bloqueio de horas e não em dias. O beta-bloqueio algumas vezes é iniciado com bolos endovenosos ajustados para obter uma frequência cardíaca em torno de 50 a 60 batimentos por minuto em repouso e é particularmente importante em pacientes de alto risco ou em pacientes com taquicardia ou pressão arterial elevada na admissão.

As principais contra indicações aos beta-bloqueadores na angina instável são doença reativa das vias aéreas, disfunção do nó sinusal ou bloqueio atrioventricular e insuficiência cardíaca grave. A maioria dos pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica tolera um beta-bloqueador, um agente beta1-seletivo (por ex., metoprolol ou atenolol) teoricamente apresenta menor probabilidade de provocar broncoconstrição. Em pacientes com doenças do sistema de condução, o marcapasso permanente pode ser indicado visando administrar uma terapia a longo prazo com beta-bloqueadores. Uma insuficiência cardíaca leve e estável não constitui uma contra indicação aos beta-bloqueadores na angina instável.

Os bloqueadores dos canais de cálcio (diltiazem ou o verapamil) são escolhas razoáveis para o tratamento da angina instável quando os beta-bloqueadores são contra indicados, pois tais drogas lentificam a frequência cardíaca, reduzem a pós-carga e a contratilidade miocárdica; reduzem a demanda miocárdica de oxigênio e são efetivos no controle dos sintomas isquêmicos.

A combinação do diltiazem ou do verapamil com um beta-bloqueador geralmente não é usada em pacientes com angina instável, porque os efeitos destes bloqueadores dos canais de cálcio sobre a frequência cardíaca e a contratilidade miocárdica são aditivos aos efeitos dos beta-bloqueadores.

Morfina

O sulfato de morfina, usado por via intravenosa, fica reservada às situações em que a dor não cessou apesar do uso do nitrato, o que é muito freqüente. Podem ser feitas doses de 2 em 2mg, intravenoso, até que o sintoma doloroso desapareça. A subdosagem de morfina é comum e deve ser combatida, pois leva à permanência da dor, podendo aumentar o consumo de oxigênio pelo miocárdio.

Clopidogrel

O clopidogrel e a ticlopidina são tienopiridinas e seu mecanismo de ação difere do ácido acetilsalicílico. Ambos inibem a ativação plaquetária mediada pelo difosfato de adenosina (ADP). O clopidogrel suplantou a ticlopidina devido a seu início de ação mais rápido, menor incidência de eventos adversos graves e dados mais conclusivos de ensaios clínicos.

Portanto, o clopidogrel deve ser usado em todos os casos de SCA sem supradesnível de ST, salvo raras exceções quando se divisa a possibilidade da necessidade imediata de cirurgia de revascularização, devido ao aumento do risco de sangramento, obrigando o adiamento do ato cirúrgico, por no mínimo, 5 dias. Em um ensaio clínico com mais de 12000 pacientes com SCA sem elevação do segmento ST, o acréscimo do clopidogrel ao ácido acetilsalicílico ao longo de um período de acompanhamento de 3 a 12 meses, reduziu o objetivo final composto de morte cardiovascular, IAM não-fatal ou acidente vascular cerebral (AVC) em 20%, representando uma redução de 2,1% no risco absoluto.

Terapia Antiplaquetária Intravenosa

Inibidores Da Glicoproteína IIb/IIIa

Essas drogas agem bloqueando os receptores de membrana fundamentais para o processo de agregação plaquetária, sendo talvez os mais potentes antiplaquetários na atualidade. Este grupo tem sido bastante estudado nos últimos anos em duas situações clínicas principais: Pós-Angioplastia e SCA. Existem 3 tipos farmacológicos de inibidor de glicoproteína IIb/IIIa:

1. anticorpo monoclonal contra o receptor (*abciximab*);
2. mimético heptapeptídeo sintético (*eptifibatide*); e
3. mimético não-peptídicos (*tirofiban, lamifiban*).

O primeiro grande estudo (EPIC) testou o efeito do abciximab na evolução pós-angioplastia com *stent* em pacientes com angina instável, demonstrando um grande benefício na redução da taxa de eventos agudos (30%), sendo corroborado por outros estudos e colocando-a como uma droga de uso necessário nas angioplastias de lesão complexa. Recentemente, estas drogas, especialmente o tirofiban e o eptifibatide, têm demonstrado um grande benefício no tratamento da angina instável de alto risco e do IAMSST.

O estudo PRISM-PLUS, realizado em pacientes de alto risco, teve como resultados a maior redução da incidência de IAM e óbito no grupo que fez uso da associação tirofiban + heparina + AAS em relação ao grupo com heparina + AAS. O estudo PURSIST mostrou bons resultados com o eptifibatide. O abciximab não mostrou benefício nos pacientes que não foram submetidos à angioplastia e estudo recentes demonstraram o benefício da associação dos inibidores da glicoproteína IIb/IIIa com a enoxiparina. Estas publicações foram importantes, já que os primeiros trabalhos associaram essas drogas com a heparina não fracionada. Conclui-se, então, que os inibidores de glicoproteínas IIb/IIIa estão indicados em todos os casos de angina instável de alto risco ou IAMSST. O tirofiban e o eptifibatide podem ser usados, mesmo naqueles que não serão submetidos à angioplastia precoce. Qualquer um dos três (inclusive o abciximab) pode ser utilizado como adjuvante à angioplastia (estratégia invasiva precoce).

Terapia Antitrombótica

Heparinas

A Heparina Não-Fracionada (HNF) tem sido feito rotineiramente em todos os casos de SCA sem supra de ST admitidos no hospital, diretamente ou após a triagem inicial, devido ao seu comprovado benefício, principalmente associado ao AAS. Deve ser feita uma dose de ataque venosa em “bolus” (60 U/Kg) e uma infusão venosa contínua de 12 U/Kg/h, devendo fazer monitorização do PTTa a cada 6h, até ficar entre 1,5 a 2 vezes o controle; a resposta é imprevisível e a heparina deve ser mantida por 2-5 dias.

A suspensão da heparina em pacientes com angina instável pode resultar em uma ativação dos episódios isquêmicos refratários em horas. A aspirina ou a varfarina podem bloquear este fenômeno. Ocorre discreta trombocitopenia em 10% a 20% dos pacientes tratados com heparina não-fracionada. Em 2% a 10% dos pacientes, desenvolve-se uma forma mais intensa de trombocitopenia. Outros efeitos adversos da heparina incluem osteoporose, necrose cutânea, alopecia, reações de hipersensibilidade e hipoaldosteronismo.

Recentemente, o estudo ESSENCE e o TIMI 11B compararam a heparina não-fracionada com a heparina de baixo peso molecular Enoxiparina e os resultados foram bastante promissores, pois mostrou 20% a menos de mortalidade e risco de IAM no grupo do enoxiparina. A partir daí, a enoxiparina passou a ser a melhor opção para a terapia antitrombótica na SCA.

E ao contrário da HNF, essas drogas possuem um efeito previsível, de acordo com a dose, não necessitando da dosagem do PTTa, e a dose preconizada na SCA é de 1mg/kg a cada 12h. devendo ser mantida por 2-5 dias.

A HNF deve ser a escolhida nos pacientes que serão submetidos à angioplastia ou à cirurgia de revascularização, por ser uma droga mais facilmente titulável, devendo ser reduzida com quando administrados aspirina e inibidores da glicoproteína IIb/IIIa de modo concomitante.

Dados mais recentes sugerem que o fondaparinux é superior à enoxiparina.

Estatinas

Até pouco tempo atrás, o maior benefício do uso da estatina na fase ainda hospitalar se fazia graças à maior adesão ao tratamento, quando já em acompanhamento ambulatorial.

Em uma experiência randomizada de pacientes com angina instável ou IAMSST para as quais a revascularização precoce não era planejada, a atorvastatina em alta dose durante 16 semanas reduziu o ponto final principal composto. Em outra experiência randomizada comparando atorvastatina (80mg) com

pravastatina (40mg) iniciadas após 10 dias de um episódio de SCA, ponto final principal composto foi reduzido significativamente durante o acompanhamento de 2 anos no grupo da atorvastatina, o qual obteve um nível mais baixo de LDL-colesterol.

Os últimos estudos (PROVE IT) recomendam que a terapia com atorvastatina (80mg) seja iniciada no hospital em pacientes com SCA, com o objetivo de reduzir o LDL-colesterol a 70mg/dL ou ainda mais baixo.

Outras Terapias Clínicas

A bivalirudina, inibidor direto da trombina, foi recomendada como uma melhoria em relação à heparina durante a angioplastia, representando o agente preferido em pacientes com trombocitopenia induzida por heparina. A anticoagulação a longo prazo com a varfarina não é recomendada para os pacientes com angina instável ou IAMST.

Teste Provocativo de Isquemia

Deve ser feito no paciente de baixo risco ou médio risco que apresentou evolução hospitalar favorável. O *Teste Ergométrico* é o exame mais acessível e barato, sendo o método de escolha. Os protocolos utilizados são o Naughton e o Sheffield, iniciando com cargas mais baixas do que o protocolo convencional de Bruce. Pode ser realizado após 12h de estabilização do quadro clínico de baixo risco, 48h nos de médio risco e geralmente 5 dias após os quadros de alto risco.

Nos pacientes nos quais o teste foi inconclusivo ou que apresentam contra indicação ao teste, podemos indicar um outro teste provocativo, como a cintilografia miocárdica de esforço, bem como o ecocardiograma de estresse.

Terapia Intervencionista

O número de angioplastias feitas em pacientes com angina instável está cada vez mais se ampliando e mostrando bons resultados, principalmente com o advento dos *stents* mais modernos e do uso de inibidores da glicoproteína IIb/IIIa. Os pacientes com angina instável e com IAMST apresentam lesão multi-vascular na coronariografia. Um estudo mostrou 40% de trivascular, 20% de bivascular, 10% de univascular e 20% de tronco de coronária esquerda (CE).

O sucesso da angioplastia nessas lesões não é tão bom quanto nas lesões da angina estável. No entanto, oferece uma grande oportunidade terapêutica para os pacientes de alto risco, que possuem grande chance de eventos ao seguir apenas o tratamento clínico.

Estratégia Invasiva Versus Conservadora

Múltiplos estudos clínicos demonstraram o benefício de uma estratégia invasiva precoce para os pacientes de alto risco, isto é, com vários fatores de risco clínico, alterações do segmento ST e/ou biomarcadores positivos. Nesta estratégia, depois do tratamento com agentes antiisquêmicos e antitrombóticos, a coronariografia é realizada em 48h de internação, seguida da revascularização coronariana.

No grupo de baixo risco, os resultados obtidos com uma estratégia invasiva são semelhantes aos conseguidos com a estratégia conservadora, consistindo em uma medicação antiisquêmica e antitrombótica, seguida de “observação cuidadosa”, durante a qual a coronariografia será realizada apenas se dor em repouso ou as alterações do segmento ST reaparecerem, ou houver evidência de isquemia importante na prova de esforço.

Tratamento a Longo Prazo

A ocasião da alta hospitalar é um “momento de orientação” para o paciente com angina instável ou IAMST, quando o médico pode revisar e aperfeiçoar o tratamento clínico. A modificação dos fatores de risco é fundamental, devendo o médico conversar com o paciente acerca da importância de abandonar o fumo, atingir o peso ideal, praticar exercícios diariamente, seguir uma dieta apropriada, controlar a pressão arterial, controlar rigorosamente a hiperglicemia (no caso de pacientes diabéticos) e normalizar os lipídios, conforme se recomenda aos pacientes com angina estável crônica.

Existem evidências demonstrando o benefício do tratamento a longo prazo com cinco classes farmacológicas voltadas para os diferentes componentes do processo aterotrombótico. Os beta bloqueadores são apropriados ao tratamento antiisquêmico e podem reduzir os fatores desencadeantes do IAM. A estatinas (em dose alta, por exemplo, atorvastatina 80 mg/dia) e os inibidores da ECA são recomendados para a estabilização das placas a longo prazo. O tratamento antiplaquetário, que atualmente recomenda a combinação de ácido acetilsalicílico com clopidogrel no mínimo durante 9 a 12 meses, mantendo o ácido acetilsalicílico após esta data, impede ou reduz a gravidade da trombose que possa ocorrer se uma placa se romper. Assim, a abordagem multifatorial do tratamento clínico prolongado visa a prevenir os vários componentes da aterotrombose; essa terapia deve ser iniciada precocemente.

Complicações

Os pacientes com IAMST podem desenvolver todas as complicações associadas a um IAMST, inclusive arritmias, insuficiência cardíaca e, complicações mecânicas. Entretanto, com exceção da isquemia recorrente, as complicações são menos comuns porque a quantidade do dano no miocárdio tende a ser menor.

Prognóstico

O prognóstico de pacientes com SCA depende principalmente do tempo entre o início dos sintomas e o atendimento hospitalar. O risco é maior nas horas, dias e primeiro mês após o início dos sintomas. Dos

pacientes com angina instável em uma série, 11% experimentaram um IAM entre a alta hospitalar e 1 ano, mas a taxa subsequente anual foi inferior a 2%.

O prognóstico melhorou extraordinariamente desde a década de 1980 com a introdução de uma terapia clínica cada vez mais sofisticada e com as técnicas de revascularização. Em um estudo com quase 2 mil pacientes com angina instável a taxa de mortalidade intra-hospitalar foi de 4% a 10% em 1 ano; outro estudo de relevância com 4.488 pacientes com angina instável mostrou que a taxa de mortalidade foi de 2,4% em 1 mês, 5% em 6 meses e 7% em 1 ano.

Já no Brasil, as informações relativas à SCA têm características distintas. O IAM não representa a primeira causa de morte, ficando atrás das doenças cerebrovasculares, embora tal panorama está sofrendo alterações, principalmente nos grandes centros urbanos altamente desenvolvidos.

Quando comparada à população que foi internada com o diagnóstico de SCA em outros países, a população brasileira era mais jovem, tinha prevalência mais elevada de tabagismo, porém menor prevalência de hipertensão arterial, insuficiência cardíaca e antecedente de infarto no miocárdio no passado. Este levantamento mostrou também que as intervenções coronarianas percutâneas, como por exemplo, a angioplastia coronariana, foram mais frequentemente utilizadas na população brasileira.

Portanto, um diagnóstico rápido e o tratamento adequado são fundamentais para se reduzir a morbidade e a mortalidade nos pacientes com SCA.

Referências Bibliográficas

1. **HARRISON – FAUCI, BRAUNWALD, KASPER-HAUSER, JAMESON, LOSALGO** – Medicina Interna, Mc Graw-Hill Interamericana do Brasil Ltda., 17ª. ed., 2009, p. 1527 – 1531.
2. **CECIL – GOLDMAN, AUSIELLO** – Medicina, Elsevier Editora Ltda., 23ª ed., 2008, vol. I, p. 574 – 585.
3. **TIMERMAN, A.; FEITOSA, G, S.** Síndromes Coronarianas Agudas. São Paulo, Atheneu, 2003
4. **LOPES, ANTONIO CARLOS**, Tratado de Clínica Médica, Ed. Roca Ltda., São Paulo, 2ª ed., 2009, vol. I, p. 696 – 699.
5. **NICOLAU, J, C.; MARIN NETO, J, A.** Síndromes Isquêmicas Miocárdicas Instáveis, São Paulo, Atheneu, 2001.
6. **BRAUNWALD E., ANTMAN. E. M., BEASLEY, J. W.** on behalf of the Committee Members and the task force members of the ACC/AHA guidelines for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction. J. Am. Coll. Cardiol., v. 36, p. 970 – 1062, 2000.
7. **HAMM, CW, BRAUNWALD, E.** A classification of unstable angina revisited. Circulation 2000; p. 102; 118.
8. **CARAMELI B., FORNARI LS, MONACHINI M, BALLAS D, FACHINI NR, MANSUR ADE P, RAMIRES JA;** Secular trends in a population ischemic heart disease admitted to Instituto do Coração in São Paulo; Arq. Bras. Cardiol. 2003, 1981; p. 363 – 374.