



[www.cardiol.br](http://www.cardiol.br)

# Arquivos Brasileiros de Cardiologia

[www.arquivosonline.com.br](http://www.arquivosonline.com.br)

Sociedade Brasileira de Cardiologia • ISSN-0066-782X • Volume 105, Nº 2, Supl. 1, Agosto 2015

## **V DIRETRIZ DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA SOBRE TRATAMENTO DO INFARTO AGUDO DO MIOCÁRDIO COM SUPRADESNÍVEL DO SEGMENTO ST**



www.cardiol.br

# Arquivos Brasileiros de Cardiologia

## **V DIRETRIZ DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA SOBRE TRATAMENTO DO INFARTO AGUDO DO MIOCÁRDIO COM SUPRADESNÍVEL DO SEGMENTO ST**

### **Autores da Diretriz:**

Piegas LS, Timerman A, Feitosa GS, Nicolau JC, Mattos LAP, Andrade MD, Avezum A, Feldman A, De Carvalho ACC, Sousa ACS, Mansur AP, Bozza AEZ, Falcão BAA, Markman Filho B, Polanczyk CA, Gun C, Serrano Junior CV, Oliveira CC, Moreira D, Prêcoma DB, Magnoni D, Albuquerque DC, Romano ER, Stefanini E, Santos ES, God EMG, Ribeiro EE, Brito Júnior FS, Feitosa-Filho GS, Arruda GDS, Oliveira GBF, Oliveira GBF, Lima GG, Dohmann HFR, Liguori IM, Costa JR, Saraiva JFK, Maia LN, Moreira LFP, Arrais M, Canesin MF, Coutinho MSSA, Moretti MA, Ghorayeb N, Vieira NW, Dutra OP, Coelho OR, Leães PE, Rossi PRF, Andrade PB, Lemos PA, Pavanello R, Vivacqua Costa RC, Bassan R, Esporcatte R, Miranda R, Giraldez RRCV, Ramos RF, Martins SK, Esteves VBC, Mathias Junior W





www.cardiol.br

# Arquivos Brasileiros de Cardiologia

www.arquivosonline.com.br

REVISTA DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA - Publicada desde 1948

## Diretora Científica

Maria da Consolação Vieira  
Moreira

## Editor-Chefe

Luiz Felipe P. Moreira

## Editores Associados

### Cardiologia Clínica

José Augusto Barreto-Filho

### Cardiologia Cirúrgica

Paulo Roberto B. Evora

### Cardiologia Intervencionista

Pedro A. Lemos

### Cardiologia Pediátrica/ Congênitas

Antonio Augusto Lopes

### Arritmias/Marcapasso

Maurício Scanavacca

### Métodos

#### Diagnósticos

#### Não-Invasivos

Carlos E. Rochitte

#### Pesquisa Básica ou Experimental

Leonardo A. M. Zornoff

#### Epidemiologia/Estatística

Lucia Campos Pellanda

### Hipertensão Arterial

Paulo Cesar B. V. Jardim

### Ergometria, Exercício e Reabilitação

#### Cardíaca

Ricardo Stein

### Primeiro Editor

(1948-1953)

† Jairo Ramos

## Conselho Editorial

### Brasil

Aguinaldo Figueiredo de Freitas Junior (GO)  
Alfredo José Mansur (SP)  
Aloir Queiroz de Araújo Sobrinho (ES)  
Amanda G. M. R. Sousa (SP)  
Ana Clara Tude Rodrigues (SP)  
André Labrunie (PR)  
Andrei Sposito (SP)  
Angelo A. V. de Paola (SP)  
Antonio Augusto Barbosa Lopes (SP)  
Antonio Carlos C. Carvalho (SP)  
Antônio Carlos Palandri Chagas (SP)  
Antonio Carlos Pereira Barretto (SP)  
Antonio Cláudio L. Nóbrega (RJ)  
Antonio de Padua Mansur (SP)  
Ari Timerman (SP)  
Armênio Costa Guimarães (BA)  
Ayrton Pires Brandão (RJ)  
Beatriz Matsubara (SP)  
Brivaldo Markman Filho (PE)  
Bruno Caramelli (SP)  
Carisi A. Polanczyk (RS)  
Carlos Eduardo Rochitte (SP)  
Carlos Eduardo Suaide Silva (SP)  
Carlos Vicente Serrano Júnior (SP)  
Celso Amodeo (SP)  
Charles Mady (SP)  
Claudio Gil Soares de Araujo (RJ)  
Cláudio Tinoco Mesquita (RJ)  
Cleonice Carvalho C. Mota (MG)  
Clerio Francisco de Azevedo Filho (RJ)  
Dalton Bertolim Prêcoma (PR)  
Dário C. Sobral Filho (PE)  
Décio Mion Junior (SP)  
Denilson Campos de Albuquerque (RJ)  
Djair Brindeiro Filho (PE)  
Domingo M. Braile (SP)  
Edmar Atik (SP)  
Emilio Hideyuki Moriguchi (RS)

Enio Buffolo (SP)  
Eulógio E. Martinez Filho (SP)  
Evandro Tinoco Mesquita (RJ)  
Expedito E. Ribeiro da Silva (SP)  
Fábio Vilas-Boas (BA)  
Fernando Bacal (SP)  
Flávio D. Fuchs (RS)  
Francisco Antonio Helfenstein Fonseca (SP)  
Gilson Soares Feitosa (BA)  
Glaucia Maria M. de Oliveira (RJ)  
Hans Fernando R. Dohmann (RJ)  
Humberto Villacorta Junior (RJ)  
Ínes Lessa (BA)  
Iran Castro (RS)  
Jarbas Jakson Dinkhuysen (SP)  
João Pimenta (SP)  
Jorge Ilha Guimarães (RS)  
José Antonio Franchini Ramires (SP)  
José Augusto Soares Barreto Filho (SE)  
José Carlos Nicolau (SP)  
José Lázaro de Andrade (SP)  
José Pérciles Esteves (BA)  
Leonardo A. M. Zornoff (SP)  
Leopoldo Soares Piegas (SP)  
Lucia Campos Pellanda (RS)  
Luís Eduardo Rohde (RS)  
Luís Cláudio Lemos Correia (BA)  
Luiz A. Machado César (SP)  
Luiz Alberto Piva e Mattos (SP)  
Marcia Melo Barbosa (MG)  
Maria da Consolação Moreira (MG)  
Mario S. S. de Azeredo Coutinho (SC)  
Maurício I. Scanavacca (SP)  
Max Grinberg (SP)  
Michel Batlouni (SP)  
Murilo Foppa (RS)  
Nadine O. Claussell (RS)  
Orlando Campos Filho (SP)  
Otávio Rizzi Coelho (SP)

Otoni Moreira Gomes (MG)  
Paulo Andrade Lotufo (SP)  
Paulo Cesar B. V. Jardim (GO)  
Paulo J. F. Tucci (SP)  
Paulo R. A. Caramori (RS)  
Paulo Roberto B. Évora (SP)  
Paulo Roberto S. Brofman (PR)  
Pedro A. Lemos (SP)  
Protásio Lemos da Luz (SP)  
Reinaldo B. Bestetti (SP)  
Renato A. K. Kalil (RS)  
Ricardo Stein (RS)  
Salvador Rassi (GO)  
Sandra da Silva Mattos (PE)  
Sandra Fuchs (RS)  
Sergio Timerman (SP)  
Silvio Henrique Barberato (PR)  
Tales de Carvalho (SC)  
Vera D. Aiello (SP)  
Walter José Gomes (SP)  
Weimar K. S. B. de Souza (GO)  
William Azem Chalela (SP)  
Wilson Mathias Junior (SP)

### Exterior

Adelino F. Leite-Moreira (Portugal)  
Alan Maisel (Estados Unidos)  
Aldo P. Maggioni (Itália)  
Cândida Fonseca (Portugal)  
Fausto Pinto (Portugal)  
Hugo Grancelli (Argentina)  
James de Lemos (Estados Unidos)  
João A. Lima (Estados Unidos)  
John G. F. Cleland (Inglaterra)  
Maria Pilar Tornos (Espanha)  
Pedro Brugada (Bélgica)  
Peter A. McCullough (Estados Unidos)  
Peter Libby (Estados Unidos)  
Piero Anversa (Itália)

## Sociedade Brasileira de Cardiologia

### Presidente

Angelo Amato V. de Paola

### Vice-Presidente

Sergio Tavares Montenegro

### Presidente-Eleito

Marcus Vinícius Bolívar Malachias

### Diretor Financeiro

Jacob Atié

### Diretora Científica

Maria da Consolação Vieira Moreira

### Diretor Administrativo

Emilio Cesar Zilli

### Diretor de Qualidade Assistencial

Pedro Ferreira de Albuquerque

### Diretor de Comunicação

Maurício Batista Nunes

### Diretor de Tecnologia da Informação

José Carlos Moura Jorge

### Diretor de Relações Governamentais

Luiz César Nazário Scala

### Diretor de Relações com Estaduais e Regionais

Abraão Afíune Neto

### Diretor de Promoção de Saúde Cardiovascular – SBC/Funcor

Carlos Costa Magalhães

### Diretor de Departamentos

Especializados - Jorge Eduardo Asséf

### Diretora de Pesquisa

Fernanda Marciano Consolim Colombo

### Editor-Chefe dos Arquivos Brasileiros de Cardiologia

Luiz Felipe P. Moreira

### Assessoria Especial da Presidência

Fábio Sândoli de Brito

### Coordenadorias Adjuntas

### Editoria do Jornal SBC

Nabil Ghorayeb e Fernando Antonio Lucchese

### Coordenadoria de Educação Continuada

Estêvão Lanna Figueiredo

### Coordenadoria de Normatizações e Diretrizes

Luiz Carlos Bodanese

### Coordenadoria de Integração Governamental

Edna Maria Marques de Oliveira

### Coordenadoria de Integração Regional

José Luis Aziz

### Presidentes das Soc. Estaduais e Regionais

SBC/AL - Carlos Alberto Ramos Macias

SBC/AM - Simão Gonçalves Maduro

SBC/BA - Mario de Seixas Rocha

SBC/CE - Ana Lucia de Sá Leitão Ramos

SBC/CO - Frederico Somaio Neto

SBC/DF - Wagner Pires de Oliveira Junior

SBC/ES - Marcio Augusto Silva

SBC/GO - Thiago de Souza Veiga Jardim

SBC/MA - Nilton Santana de Oliveira

SBC/MG - Odilon Gariglio Alvarenga de Freitas

SBC/MS - Mércule Pedro Paulista Cavalcante

SBC/MT - Julio César De Oliveira

SBC/NNE - Jose Itamar Abreu Costa

SBC/PA - Luiz Alberto Rolla Maneschy

SBC/PB - Helman Campos Martins

SBC/PE - Catarina Vasconcelos Cavalcanti

SBC/PI - João Francisco de Sousa

SBC/PR - Osni Moreira Filho

SBC/RJ - Olga Ferreira de Souza

SBC/RN - Rui Alberto de Faria Filho

SBC/RS - Carisi Anne Polanczyk

SBC/SC - Marcos Venício Garcia Joaquim

SBC/SE - Fabio Serra Silveira

SBC/SP - Francisco Antonio Helfenstein Fonseca

SBC/TO - Hueverson Junqueira Neves

## Presidentes dos Departamentos Especializados e Grupos de Estudos

SBC/DA - José Rocha Faria Neto

SBC/DECAGE - Josmar de Castro Alves

SBC/DCC - José Carlos Nicolau

SBC/DCM - Maria Alayde Mendonça da Silva

SBC/DCC/CP - Isabel Cristina Britto Guimarães

SBC/DIC - Arnaldo Rabischoffsky

SBC/DERC - Nabil Ghorayeb

SBC/DFCVR - Ricardo Adala Benfati

SBC/DHA - Luiz Aparecido Bortolotto

SOBRAC - Luiz Pereira de Magalhães

SBCCV - Marcelo Matos Cascado

SBHCI - Helio Roque Figueira

SBC/DEIC - Dirceu Rodrigues Almeida

GERTC - Clerio Francisco de Azevedo Filho

GAP0 - Danielle Menosi Gualandro

GEECG - Joel Alves Pinho Filho

GEECABE - Mario Sergio S. de Azeredo Coutinho

GECETI - Gilson Soares Feitosa Filho

GEMCA - Alvaro Avezum Junior

GECC - Mauricio Wanjgarten

GEPREC - Glaucia Maria Moraes de Oliveira

Grupo de Estudos de Cardiologia Hospitalar - Evandro Tinoco Mesquita

Grupo de Estudos de Cardio-Oncologia - Roberto Kalil Filho

GEEC - Cláudio José Fuganti

GECIP - Gisela Martina Bohns Meyer

GECESP - Ricardo Stein

GECN - Ronaldo de Souza Leão Lima

GERCPM - Artur Haddad Herdy

# Arquivos Brasileiros de Cardiologia

Volume 105, Nº 2, Suplemento 1, Agosto 2015

Indexação: ISI (Thomson Scientific), Cumulated Index Medicus (NLM), SCOPUS, MEDLINE, EMBASE, LILACS, SciELO, PubMed



Av. Marechal Câmara, 160 - 3º andar - Sala 330  
20020-907 • Centro • Rio de Janeiro, RJ • Brasil

Tel.: (21) 3478-2700

E-mail: arquivos@cardiol.br

www.arquivosonline.com.br

SciELO: www.scielo.br

## Departamento Comercial

Telefone: (11) 3411-5500  
e-mail: comerciaisp@cardiol.br

## Produção Editorial

SBC - Tecnologia da Informação e  
Comunicação  
Núcleo Interno de Publicações

## Produção Gráfica e Diagramação

SBC - Tecnologia da Informação e  
Comunicação  
Núcleo Interno de Publicações

Os anúncios veiculados nesta edição são de exclusiva responsabilidade dos anunciantes, assim como os conceitos emitidos em artigos assinados são de exclusiva responsabilidade de seus autores, não refletindo necessariamente a opinião da SBC.

Material de distribuição exclusiva à classe médica. Os Arquivos Brasileiros de Cardiologia não se responsabilizam pelo acesso indevido a seu conteúdo e que contrarie a determinação em atendimento à Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 96/08 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), que atualiza o regulamento técnico sobre Propaganda, Publicidade, Promoção e informação de Medicamentos. Segundo o artigo 27 da insígnia, "a propaganda ou publicidade de medicamentos de venda sob prescrição deve ser restrita, única e exclusivamente, aos profissionais de saúde habilitados a prescrever ou dispensar tais produtos (...)".

Garantindo o acesso universal, o conteúdo científico do periódico continua disponível para acesso gratuito e integral a todos os interessados no endereço:  
www.arquivosonline.com.br.



Filiada à Associação  
Médica Brasileira

APOIO



Ministério da  
Educação

Ministério da  
Ciência e Tecnologia



## Sumário

<b>1. Atendimento inicial</b> .....	página 1
<b>1.1. Atendimento pré-hospitalar</b> .....	página 1
1.1.1. Período pré-hospitalar.....	página 1
1.1.2. Medidas na fase pré-hospitalar.....	página 1
1.1.3. Fibrinólise pré-hospitalar.....	página 2
<b>1.2. Organização de sistemas de atendimento pré-hospitalar</b> .....	página 3
1.2.1. Sistema de atendimento pré-hospitalar integrado.....	página 3
<b>1.3. Recomendações</b> .....	página 3
1.3.1. Administração de oxigênio.....	página 3
1.3.2. Tratamento da dor.....	página 3
1.3.3. Nitratos.....	página 4
1.3.4. Ácido acetilsalicílico.....	página 4
1.3.5. Clopidogrel e Ticagrelor.....	página 4
1.3.6. Anticoagulantes.....	página 4
1.3.7. Betabloqueadores.....	página 4
1.3.8. Antiarrítmicos.....	página 4
1.3.9. Hipotermia terapêutica.....	página 5
<b>2. Atendimento na unidade de emergência: diagnóstico e estratificação de risco</b> .....	página 5
2.1. Marcadores bioquímicos de lesão miocárdica e diagnóstico de infarto do miocárdio.....	página 5
2.2. Troponinas.....	página 5
2.2.1. Especificidade para infarto.....	página 6
2.3. Creatinoquinase, suas isoenzimas e isoformas.....	página 6
2.4. Mioglobina.....	página 6
2.5. Diagnóstico de infarto agudo do miocárdio e reinfarto.....	página 7
2.5.1 Curva ou alteração da troponina ( <i>delta change</i> ).....	página 7
2.6. Monitorização eletrocardiográfica na fase aguda.....	página 7
2.6.1. Detecção de arritmias cardíacas.....	página 8
2.6.2. Confirmação diagnóstica, avaliação e acompanhamento prognóstico.....	página 8
<b>3. Procedimentos especiais para estratificação de risco e avaliação</b> .....	página 8
3.1. Eletrocardiografia de alta resolução.....	página 8
3.2. Eletrocardiografia dinâmica.....	página 8
3.2.1. Sistema Holter.....	página 8
3.2.2. Arritmias ventriculares.....	página 8
3.2.3. Alterações isquêmicas.....	página 9
3.2.4. Variabilidade da frequência cardíaca.....	página 9
3.3. Estudo eletrofisiológico.....	página 9
3.3.1. Avaliação eletrofisiológica invasiva após infarto agudo do miocárdio.....	página 9
3.4. Ecocardiografia Doppler.....	página 10
3.4.1. Complicações mecânicas do infarto agudo do miocárdio.....	página 10
3.4.1.1. Ruptura aguda de parede livre.....	página 10
3.4.1.2. Ruptura subaguda de parede livre.....	página 10
3.4.1.3. Comunicação interventricular.....	página 10
3.4.1.4. Insuficiência mitral.....	página 11
3.4.2. Diagnóstico de viabilidade (atordoamento e hibernação).....	página 11
3.4.3. Avaliação de risco após infarto agudo do miocárdio.....	página 11
3.4.4. Ecocardiografia com contraste miocárdico em pacientes com infarto agudo do miocárdio.....	página 11
3.5. Teste ergométrico.....	página 12
3.5.1. Estratificação de risco pós-infarto agudo do miocárdio.....	página 12
3.6. Medicina nuclear: cintilografia miocárdica de perfusão.....	página 12

<b>3.6.1. Utilização nas primeiras horas do atendimento: diagnóstico e estratificação de risco – avaliação do tratamento do infarto agudo do miocárdio.....</b>	<b>página 12</b>
<b>3.6.2. Cinecoronariografia.....</b>	<b>página 13</b>
3.6.2.1. Cinecoronariografia prévia à realização de ICP primária.....	página 13
3.6.2.2. Cinecoronariografia em hospitais sem serviço de hemodinâmica .....	página 13
3.6.2.3. Cinecoronariografia em pacientes não submetidos a estratégias de reperfusão .....	página 14
<b>4. Tratamento .....</b>	<b>página 14</b>
<b>4.1. Alívio da hipoxemia, da dor e da ansiedade.....</b>	<b>página 14</b>
<b>4.2. Antiplaquetários.....</b>	<b>página 15</b>
4.2.1. Ácido acetilsalicílico .....	página 15
4.2.2. Clopidogrel.....	página 15
4.2.3. Prasugrel .....	página 15
4.2.4. Ticagrelor .....	página 16
4.2.5. Antagonistas da PAR-1.....	página 17
4.2.6. Inibidores da glicoproteína IIb/IIIa .....	página 17
<b>4.4. Heparina .....</b>	<b>página 18</b>
4.4.1. Heparina não fracionada.....	página 18
4.4.2. Heparina de baixo peso molecular .....	página 18
4.4.3. Fondaparinux .....	página 19
4.4.4. Antitrombóticos diretos.....	página 19
4.4.5. Medicções e doses a serem utilizadas .....	página 20
<b>4.5. Anticoagulantes orais.....</b>	<b>página 20</b>
<b>4.6. Nitratos no infarto agudo do miocárdio .....</b>	<b>página 21</b>
<b>4.7. Betabloqueadores .....</b>	<b>página 21</b>
4.7.1. Como usar o betabloqueador .....	página 23
<b>4.8. Magnésio .....</b>	<b>página 23</b>
<b>4.9. Bloqueadores dos canais de cálcio.....</b>	<b>página 23</b>
<b>4.10. Bloqueadores do sistema renina-angiotensina-aldosterona.....</b>	<b>página 24</b>
4.10.1. Utilização dos inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA) na prática clínica .....	página 24
4.10.2. Uso dos bloqueadores AT1 na prática clínica .....	página 25
4.10.3. Antagonistas da aldosterona .....	página 26
<b>4.11. Estatinas.....</b>	<b>página 26</b>
<b>4.12. Terapia com células-tronco.....</b>	<b>página 27</b>
<b>5. Terapias de reperfusão.....</b>	<b>página 27</b>
<b>5.1. Fibrinolíticos.....</b>	<b>página 27</b>
5.1.1. Implicações clínicas .....	página 27
5.1.2. Evidência de benefício.....	página 27
5.1.3. Tempo de tratamento .....	página 28
5.1.4. Segurança .....	página 28
5.1.5. Complicações com o uso de fibrinolíticos .....	página 28
5.1.6. Comparação entre os fibrinolíticos.....	página 28
5.1.7. Regimes de tratamento dos fibrinolíticos .....	página 29
5.1.8. Readministração dos fibrinolíticos.....	página 30
5.1.9. Terapias antiplaquetária e anticoagulante .....	página 30
<b>5.2. intervenção coronária percutânea no infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do ST.....</b>	<b>página 31</b>
5.2.1. Intervenção coronária percutânea primária.....	página 31
5.2.1.1. Indicações do método .....	página 31
5.2.1.2. Comparação com os fibrinolíticos .....	página 31
5.2.1.3. Apresentação tardia .....	página 31
5.2.1.4. Recomendação para ampliação da reperfusão coronária e apuro da logística.....	página 31



5.2.1.5. Intervenção coronária percutânea após a fibrinólise .....	página 32
5.2.1.6. Estratégias na abordagem na doença coronária múltipla .....	página 32
5.2.1.7. Técnica e dispositivos – stent coronário .....	página 32
5.2.1.8. Via de acesso arterial .....	página 32
5.2.1.9. Dispositivos adjuntos – tromboaspiração por cateter e balão intra-aórtico .....	página 33
5.2.1.10. Indicações de transferência para realização da intervenção coronária percutânea primária.....	página 33
5.2.1.11. Experiência do centro e suporte de cirurgia cardiovascular .....	página 33
5.2.1.12. Choque cardiogênico .....	página 34
<b>5.2.2. Intervenção coronária percutânea de resgate.....</b>	<b>página 35</b>
<b>5.2.3. Intervenção coronária percutânea facilitada.....</b>	<b>página 36</b>
<b>5.2.4. Intervenção coronária percutânea eletiva após fibrinólise.....</b>	<b>página 37</b>
<b>5.3. Revascularização cirúrgica .....</b>	<b>página 37</b>
<b>5.3.1. Revascularização cirúrgica de urgência .....</b>	<b>página 37</b>
5.3.1.1. Revascularização primária.....	página 37
5.3.1.2. Revascularização após ICP sem sucesso .....	página 37
5.3.1.3. Revascularização por isquemia recorrente .....	página 37
5.3.1.4. Revascularização associada ao tratamento das complicações mecânicas do infarto .....	página 38
<b>5.3.2. Revascularização cirúrgica eletiva.....</b>	<b>página 38</b>
<b>5.3.3. Suporte circulatório mecânico .....</b>	<b>página 39</b>
5.3.3.1. Estratégias de utilização de dispositivos de assistência ventricular .....	página 39
Ponte para recuperação.....	página 39
Ponte para transplante.....	página 39
Suporte permanente ou terapia de destino (alternativa ao transplante) .....	página 39
Princípios de funcionamento .....	página 39
Dispositivos pulsáteis.....	página 39
Dispositivos rotatórios .....	página 40
5.3.3.2. Dispositivos extracorpóreos para uso temporário .....	página 40
Balão intra-aórtico.....	página 40
Dispositivos de fluxo contínuo .....	página 40
TandemHeart® .....	página 40
CentriMag® .....	página 40
Impella® .....	página 40
Dispositivos pulsáteis extracorpóreos .....	página 40
AB5000® .....	página 40
Thoratec® PVAD.....	página 40
Berlin Heart EXCOR®.....	página 40
Dispositivos rotatórios implantáveis para longa permanência.....	página 40
Coração artificial total .....	página 41
SynCardia TAH .....	página 41
Oxigenação extracorpórea por membrana .....	página 41
Disfunções mecânicas associadas.....	página 41
5.3.3.3. Perspectivas .....	página 41
<b>5.3.4. Considerações técnicas .....</b>	<b>página 41</b>
<b>6. Tratamento das complicações.....</b>	<b>página 41</b>
<b>6.1. Complicações hemorrágicas associadas ao uso de agentes anticoagulantes e antiplaquetários .....</b>	<b>página 41</b>
<b>6.2. Angina pós-infarto .....</b>	<b>página 43</b>
<b>6.3. Infarto de ventrículo direito .....</b>	<b>página 44</b>
<b>6.3.1. Considerações anatômicas e fisiopatológicas .....</b>	<b>página 45</b>
<b>6.3.2. Diagnóstico clínico.....</b>	<b>página 45</b>
<b>6.3.3. Manejo do paciente com isquemia/infarto do VD .....</b>	<b>página 45</b>
<b>6.4. Pericardite.....</b>	<b>página 46</b>
<b>6.4.1. Pericardite pós-infarto agudo do miocárdio precoce.....</b>	<b>página 46</b>
<b>6.4.2. Pericardite tardia: síndrome de Dressler.....</b>	<b>página 46</b>
<b>6.5. Falência miocárdica e choque cardiogênico .....</b>	<b>página 47</b>
<b>6.5.1. Insuficiência cardíaca.....</b>	<b>página 47</b>

6.5.2. Manejo clínico da disfunção ventricular pós-infarto agudo do miocárdio .....	página 48
6.5.3. Disfunção ventricular grave .....	página 48
6.5.4. Choque cardiogênico .....	página 48
6.5.5. Evolução e prognóstico .....	página 49
<b>6.6. Complicações mecânicas: tratamentos clínico e cirúrgico</b> .....	página 49
6.6.1. Regurgitação da valva mitral com ou sem ruptura do músculo papilar .....	página 50
6.6.2. Ruptura do septo ventricular .....	página 50
6.6.3. Ruptura da parede livre do ventrículo .....	página 51
6.6.4. Aneurisma do ventrículo esquerdo .....	página 52
<b>6.7. Taquiarritmias supraventriculares</b> .....	página 52
6.7.1. Taquicardia sinusal .....	página 52
6.7.2. Taquicardia paroxística supraventricular .....	página 52
6.7.3. Fibrilação ou <i>flutter</i> atrial .....	página 52
<b>6.8. Taquicardia ventricular</b> .....	página 53
6.8.1. Taquicardia ventricular monomórfica sustentada .....	página 54
6.8.2. Fibrilação ventricular .....	página 55
<b>6.9. Bradiarritmias, bloqueio atrioventricular total e indicações para marca-passos provisório e permanente</b> ..	página 56
6.9.1. Marca-passo .....	página 57
6.9.2. Prognóstico .....	página 57
<b>6.10. Parada cardiorrespiratória</b> .....	página 57
<b>6.10.1. Corrente de sobrevivência</b> .....	página 58
6.10.1.1. Primeiro elo .....	página 58
6.10.1.2. Segundo elo .....	página 58
6.10.1.3. Terceiro elo .....	página 58
Desfibrilação precoce .....	página 58
6.10.1.4. Quarto elo .....	página 58
Suporte avançado precoce .....	página 58
6.10.1.5. Quinto elo .....	página 58
<b>6.10.2. Sequência do Suporte Básico de Vida no adulto para profissionais da saúde</b> .....	página 58
<b>6.10.3. Suporte Avançado de Vida em Cardiologia no Adulto</b> .....	página 61
<b>6.10.4. Manejo da via aérea</b> .....	página 62
<b>6.10.5. Ventilação com dispositivo bolsa-válvula-máscara</b> .....	página 62
<b>6.10.6. Cânula orofaríngea e nasofaríngea</b> .....	página 62
<b>6.10.7. Via aérea avançada: intubação orotraqueal</b> .....	página 62
<b>6.10.8. Monitorização durante a parada cardiorrespiratória</b> .....	página 62
6.10.8.1. Parâmetros mecânicos .....	página 62
6.10.8.2. Parâmetros fisiológicos .....	página 62
<b>6.10.9. Tratamento da parada cardiorrespiratória conforme o ritmo</b> .....	página 62
6.10.9.1. Fibrilação ventricular/taquicardia ventricular sem pulso .....	página 62
6.10.9.2. Estratégias de desfibrilação .....	página 62
6.10.9.3. Medicções para a fibrilação ventricular ou taquicardia ventricular .....	página 63
6.10.9.4. Tratando as causas reversíveis .....	página 63
6.10.9.5. Assistolia e atividade elétrica sem pulso .....	página 63
6.10.9.6. Medicções para assistolia e atividade elétrica sem pulso .....	página 63
6.10.9.7. Tratando as causas reversíveis .....	página 63
6.10.9.8. Cessação de esforços .....	página 63
6.10.9.9. Vias para administração de medicamento .....	página 63
<b>6.10.10. Outros medicamentos</b> .....	página 64
6.10.10.1. Bicarbonato de sódio .....	página 64
6.10.10.2. Cálcio .....	página 64
<b>6.10.11. Fibrinolíticos</b> .....	página 64
<b>6.10.12. Marca-passo na parada cardiorrespiratória</b> .....	página 64
<b>6.10.13. Soco precordial</b> .....	página 64
<b>6.10.14. Cuidados pós-ressuscitação cardiorrespiratória</b> .....	página 64
<b>6.10.15. Medidas de suporte gerais</b> .....	página 64

6.10.15.1. Assistência respiratória .....	página 64
6.10.15.2. Estabilidade hemodinâmica .....	página 65
<b>6.10.16. Hipotermia terapêutica .....</b>	<b>página 65</b>
<b>6.10.17. Perspectivas .....</b>	<b>página 65</b>
<b>7. Prevenção secundária .....</b>	<b>página 66</b>
<b>7.1. A prevenção secundária e a cessação do tabagismo no infarto agudo do miocárdio .....</b>	<b>página 66</b>
<b>7.1.1. Cessação do tabagismo .....</b>	<b>página 66</b>
7.1.1.1. Classe I .....	página 66
<b>7.2. Hipertensão arterial .....</b>	<b>página 66</b>
<b>7.3. Diabetes melito .....</b>	<b>página 67</b>
<b>7.4. Dislipidemias .....</b>	<b>página 68</b>
<b>7.5. Obesidade .....</b>	<b>página 69</b>
7.5.1. Obesidade como fator maior de risco cardiovascular .....	página 69
7.5.2. Diagnóstico .....	página 69
7.5.3. Avaliação do risco do obeso no pós-infarto agudo do miocárdio .....	página 70
7.5.4. Tratamento .....	página 70
7.5.4.1. Dieta .....	página 70
7.5.4.2. Medicamentos .....	página 70
7.5.4.3. Terapêutica invasiva .....	página 70
<b>7.6. Sedentarismo .....</b>	<b>página 70</b>
7.6.1. Evidências .....	página 71
<b>7.7. Fatores de risco indefinidos .....</b>	<b>página 71</b>
<b>7.8. Prescrição pós-hospitalar .....</b>	<b>página 71</b>
<b>7.8.1. Antiagregantes plaquetários .....</b>	<b>página 72</b>
7.8.1.1. Ácido acetilsalicílico .....	página 72
7.8.1.2. Duração da dupla antiagregação plaquetária e combinação antitrombótica após infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do ST .....	página 72
<b>7.8.2. Anticoagulantes orais .....</b>	<b>página 72</b>
<b>7.8.3. Betabloqueadores .....</b>	<b>página 73</b>
<b>7.8.4. Inibidores da enzima conversora da angiotensina e bloqueadores dos receptores AT1 .....</b>	<b>página 73</b>
<b>7.8.5. Tratamento de dislipidemia .....</b>	<b>página 73</b>
<b>7.8.6. Nitratos .....</b>	<b>página 73</b>
<b>7.8.7. Antagonistas dos canais de cálcio .....</b>	<b>página 73</b>
<b>7.8.8. Antagonista da aldosterona .....</b>	<b>página 74</b>
<b>7.9. Retorno às atividades profissionais e sexuais .....</b>	<b>página 74</b>
<b>8. Reabilitação pós-hospitalar .....</b>	<b>página 76</b>
<b>8.1. Prescrição de exercícios .....</b>	<b>página 76</b>
<b>8.2. Objetivos .....</b>	<b>página 76</b>
<b>8.3. Fisiopatologia do exercício na cardiopatia isquêmica .....</b>	<b>página 76</b>
<b>8.4. Indicações e contraindicações, riscos e benefícios da reabilitação cardiovascular .....</b>	<b>página 77</b>
<b>8.5. Teste ergométrico precoce pós-infarto agudo do miocárdio .....</b>	<b>página 77</b>
<b>8.6. Reabilitação ambulatorial .....</b>	<b>página 77</b>
<b>8.7. Prescrição do exercício ambulatorial .....</b>	<b>página 78</b>
<b>8.8. Intensidade da reabilitação na fase ambulatorial .....</b>	<b>página 79</b>
<b>8.9. Situações especiais .....</b>	<b>página 79</b>
<b>8.10. Reabilitação em populações especiais .....</b>	<b>página 79</b>
8.10.1. Pacientes idosos .....	página 79
8.10.2. Diabetes melito .....	página 79
8.10.3. Insuficiência cardíaca .....	página 79
<b>8.11. Tipos de exercício .....</b>	<b>página 80</b>
<b>8.12. Atividade esportiva após o infarto .....</b>	<b>página 80</b>
<b>8.13. Adesão aos programas de reabilitação .....</b>	<b>página 80</b>
<b>8.14. Perspectivas .....</b>	<b>página 81</b>
<b>Referências .....</b>	<b>página 81</b>



# V Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Tratamento do Infarto Agudo do Miocárdio com Supradesnível do Segmento ST

## REALIZAÇÃO

Sociedade Brasileira de Cardiologia

## CONSELHO DE NORMATIZAÇÕES E DIRETRIZES

Álvaro Avezum Junior; Anis Rassi; Carisi Anne Polanczyk; Gilson Soares Feitosa

## COORDENADOR DE NORMATIZAÇÕES E DIRETRIZES

Luiz Carlos Bodanese

## EDITOR

Leopoldo Soares Piegas

## COEDITORES

Ari Timerman, Gilson Soares Feitosa, José Carlos Nicolau, Luiz Alberto Piva e Mattos, Marianna Deway Andrade

## PARTICIPAÇÕES

Álvaro Avezum Junior, André Feldman, Antônio Carlos de Camargo Carvalho, Antônio Carlos Sobral Sousa, Antônio de Pádua Mansur, Augusto Elias Zaffalon Bozza, Breno de Alencar Araripe Falcão, Brivaldo Markman Filho, Carisi Anne Polanczyk, Carlos Gun, Carlos Vicente Serrano Junior, César Cardoso de Oliveira, Dalmo Moreira, Dalton Bertolim Prêcoma, Daniel Magnoni, Denílson Campos de Albuquerque, Edson Renato Romano, Edson Stefanini, Elizabeth Silva dos Santos, Epotamenides Maria Good God, Expedito E. Ribeiro, Fábio Sandoli de Brito, Gilson Soares Feitosa-Filho, Guilherme D'Andréa Saba Arruda, Gustavo Bernardes de Figueiredo Oliveira, Gustavo Glotz de Lima, Hans Dohman, Ieda Maria Liguori, José de Ribamar Costa Junior, José Francisco Kerr Saraiva, Lilia Nigro Maia, Luiz Felipe Pinho Moreira, Magaly Arrais dos Santos, Manoel Fernandes Canesin, Mario Sergio Soares de Azeredo Coutinho, Miguel Antônio Moretti, Nabil Ghorayeb, Núbia Welerson Vieira, Oscar Pereira Dutra, Otávio Rizzi Coelho, Paulo Ernesto Leães, Paulo Roberto Ferreira Rossi, Pedro Beraldo de Andrade, Pedro Alves Lemos Neto, Ricardo Pavanello, Ricardo Vivacqua Cardoso Costa, Roberto Bassan, Roberto Esporcatte, Roberto Miranda, Roberto Rocha Corrêa Veiga Giraldez, Rui Fernando Ramos, Stevan Krieger Martins, Vinicius Borges Cardozo Esteves, Wilson Mathias Junior

### Esta diretriz deverá ser citada como:

Piegas LS, Timerman A, Feitosa GS, Nicolau JC, Mattos LAP, Andrade MD, et al. V Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Tratamento do Infarto Agudo do Miocárdio com Supradesnível do Segmento ST. Arq Bras Cardiol. 2015; 105(2):1-105

### Correspondência:

Sociedade Brasileira de Cardiologia  
Av. Marechal Câmara, 360/330 – Centro – Rio de Janeiro – CEP: 20020-907  
e-mail: scb@cardiol.br

DOI: 10.5935/abc.20150107





## 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 estabelecidas, 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 metanálise consistente de estudos clínicos randomizados.

**Nível B:** Dados obtidos a partir de metanálise menos consistente, 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.

## 1. Atendimento inicial

### 1.1. Atendimento pré-hospitalar

A maioria das mortes por Infarto Agudo do Miocárdio (IAM) ocorre nas primeiras horas de manifestação da doença, sendo 40 a 65% na primeira hora e, aproximadamente, 80% nas primeiras 24 horas<sup>1-3</sup>. Dessa forma, a maior parte das mortes por IAM acontece fora do ambiente hospitalar e, geralmente, é desassistida pelos médicos<sup>4</sup>. Esse foi o motivo para, a partir da década de 1960, ter havido maior interesse no atendimento pré-hospitalar do IAM.

Apesar da significativa redução da mortalidade hospitalar do IAM nas últimas décadas<sup>5,6</sup>, houve pouco avanço no conhecimento sobre a epidemiologia e o tratamento na fase pré-hospitalar.

O atendimento pré-hospitalar tem como principal objetivo reduzir o tempo entre o início do evento isquêmico/necrose muscular até o tratamento efetivo, restaurando a perfusão miocárdica. Além disso, é nesse momento que podemos reduzir a morte nas primeiras horas intervindo, por exemplo, no mecanismo mais frequente de morte, que é a Fibrilação Ventricular (FV) e cuja única forma de reversão é por meio da desfibrilação<sup>3</sup>.

#### 1.1.1. Período pré-hospitalar

O período pré-hospitalar compreende dois momentos: (1) do início dos sintomas (geralmente dor torácica aguda) até a decisão de procurar atendimento; (2) da decisão de procurar atendimento até a chegada ao hospital.

No IAM com Elevação do Segmento ST (IAMCST), o tempo desde o início dos sintomas (oclusão da artéria coronária) até a instituição do tratamento (reperusão química ou mecânica) é diretamente proporcional à ocorrência de eventos clinicamente relevantes. Esse tempo é fator fundamental para o benefício do tratamento, tanto imediato quanto tardio<sup>7</sup>.

No entanto, sabe-se que a fase pré-hospitalar (em ambos os momentos descritos) é caracterizada por ser demorada, especialmente em pacientes idosos, do sexo feminino e naqueles com baixa condição socioeconômica<sup>4</sup>. Alguns fatores estão relacionados ao aumento desse tempo tão precioso (Quadro 1)<sup>8</sup>.

O componente pré-hospitalar no atraso do atendimento ao paciente com dor torácica é de tal magnitude que, na prática

#### Quadro 1 – Condições pré-hospitalares que dificultam o atendimento precoce do infarto agudo do miocárdio

Não valorização, pelo paciente, dos sintomas de dor torácica como sendo de infarto (ao considerar que infarto é sempre um quadro de elevada gravidade)
Atribuição dos sintomas a condições crônicas preexistentes ou a uma doença comum (gripe ou dor muscular)
Ausência de conhecimento dos benefícios que podem ser obtidos com o tratamento rápido
Atendimento extra-hospitalar de urgência não disponível a todos de forma homogênea

clínica, apenas cerca de 20% desses pacientes chegam ao setor de emergência com até 2 horas após o início dos sintomas<sup>9</sup>.

#### 1.1.2. Medidas na fase pré-hospitalar

A abordagem do paciente com suspeita de IAM em ambiente extra-hospitalar deve, idealmente, ser feita por profissional de saúde, com realização de uma história clínica direcionada, investigando as características dos sintomas atuais (momento do início, tempo de duração, qualidade, intensidade, relação com o esforço e repouso) e presença de doença coronária estabelecida (angina prévia). Algumas características são reconhecidamente determinantes para a manifestação atípica de um evento coronariano, e devem ser lembradas quando um indivíduo for abordado na fase pré-hospitalar, por mascararem o quadro de IAM (Quadro 2)<sup>10-12</sup>.

O Eletrocardiograma (ECG) executado no local de atendimento e interpretado por um médico habilitado (no local ou em local remoto) mostrou ser um método que reduz em 34% o tempo porta-agulha e em 18% o tempo porta-balão, além de proporcionar maiores taxas de tempo porta-balão ideal (< 90 minutos ou 82,3% quando o ECG pré-hospitalar foi realizado vs. 70% quando o ECG não foi realizado,  $p < 0,0001$ ) e de haver uma tendência em redução de mortalidade intra-hospitalar em pacientes com IAMCST<sup>13</sup>.

Apesar da importância da abordagem mais precoce no IAM, não estão disponíveis evidências baseadas em estudos randomizados no cenário pré-hospitalar para uso de fármacos como aspirina, clopidogrel, heparina, betabloqueadores, Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina (IECA) ou estatinas. Em circunstância apropriada, ou seja, quando o atendimento do paciente for realizado por equipe capacitada (com médico) em ambulância equipada, após o diagnóstico clínico e eletrocardiográfico, o uso dos medicamentos segue as mesmas recomendações para o atendimento hospitalar do IAM, e são listadas no item 4. *Tratamento*. A fibrinólise pré-hospitalar, por suas peculiaridades, será discutida no tópico 1.1.3. *Fibrinólise pré-hospitalar*.

No entanto, para os que apresentam parada cardíaca antes de receber qualquer abordagem, a medida mais importante e de maior impacto seria a difusão global do conhecimento sobre atendimento básico da parada cardíaca (no formato *BLS*, sigla do inglês *Basic Life Support*) por indivíduos leigos na população em geral, de forma que o conhecimento mínimo para atendimento de situações

#### Quadro 2 – Características de risco para manifestação atípica de infarto agudo do miocárdio

Idosos
Sexo feminino
Diabetes melito
Insuficiência cardíaca
Marca-passo



de emergência estaria disponível de forma capilarizada para quase toda a população. O reconhecimento e o tratamento da fibrilação ventricular (FV) por profissional da saúde (médico ou enfermeiro com treinamento em *ACLS*, sigla do inglês *Advanced Cardiac Life Support*) são seguramente excelentes instrumentos para melhorar os resultados pré-hospitalares no IAM, mas apenas na possibilidade de ter uma aplicabilidade difusa, por meio de programas de atendimento de urgência em unidades móveis que estejam equipadas e disponíveis para cobertura global da população.

A importância da FV como mecanismo de óbito precoce e a habilidade na ressuscitação e na desfibrilação foram os fatores que propiciaram o desenvolvimento de programas de tratamento pré-hospitalar do IAM. Estima-se que a desfibrilação salve cerca de seis vezes mais vidas que o tratamento trombolítico, mas depende de sua rápida aplicação ao paciente. O impacto potencial, em termos de benefício, ao se intervir na fase pré-hospitalar no IAM, reforça a necessidade de programas que permitam:

- Identificar o perfil dos casos de IAM que não chegam aos hospitais, qualificando o estado atual de atendimento e quantificando o impacto de uma nova estratégia de grande difusão na população.
- Estruturar unidades de atendimento (móveis e fixas), equipadas, qualificadas e de ampla abrangência no atendimento à população.
- Fornecer maior informação à população quanto aos sintomas de IAM e a importância de uma busca rápida por auxílio médico.
- Realizar treinamento difuso da população para atendimento de urgência nos moldes do BLS.
- Disponibilizar desfibriladores externos automáticos em locais públicos de grande circulação.

### 1.1.3. Fibrinólise pré-hospitalar

A utilização da terapêutica fibrinolítica pré-hospitalar baseia-se no conceito clássico experimental de que, ao se abreviar o tempo de isquemia miocárdica aguda, reduz-se o tamanho do infarto do miocárdio<sup>14</sup>. Isso resulta em menor mortalidade — não só hospitalar, como pré-hospitalar — e de suas complicações imediatas e tardias. Quanto mais precoce é administrada a terapêutica fibrinolítica, menores a mortalidade e o grau de disfunção ventricular<sup>15-19</sup>.

O retardo pré-hospitalar — intervalo entre o início dos sintomas isquêmicos e a chegada ao hospital — é um dos determinantes do tamanho do infarto e da mortalidade pré e intra-hospitalar. Esse tempo é de, em média, 3 a 4 horas<sup>20,21</sup>. A utilização pré-hospitalar da terapêutica fibrinolítica visa reduzir esse retardo<sup>22</sup>.

É importante reconhecer que, em todos os estudos que utilizaram fibrinolíticos fora do ambiente hospitalar, havia condições operacionais apropriadas para seu uso, para a monitorização tanto clínica como eletrocardiográfica pré-hospitalar dos pacientes e para o tratamento das taquiarritmias. Além disso, estavam programados os meios

facilitadores para o correto diagnóstico do IAM para o rápido transporte e para a imediata hospitalização dos pacientes<sup>23-29</sup>.

Apesar de existirem evidências claras provenientes da comparação entre fibrinolítico intra-hospitalar e intervenção coronária percutânea (ICP) primária, as quais favorecem essa última estratégia em relação à redução do desfecho composto de morte, reinfarto, Acidente Vascular Cerebral (AVC) e melhora da contratilidade ventricular<sup>30-33</sup>, são poucas as informações sobre sua vantagem em relação à fibrinólise pré-hospitalar. O estudo CAPTIM<sup>34</sup> (*Comparison of Primary Angioplasty and Prehospital Thrombolysis in the Acute Phase of Myocardial Infarction*), apesar de seu baixo poder em demonstrar diferença entre as duas estratégias, não demonstrou desvantagem da fibrinólise pré-hospitalar sobre a ICP primária no desfecho composto de óbito, reinfarto e AVC em 30 dias.

Estudos de fibrinólise pré-hospitalar realizados em diferentes países demonstraram que esse procedimento é factível e capaz de reduzir o tempo para administração do fibrinolítico<sup>21,23,24,27-29</sup>.

Metanálise dos principais estudos randomizados entre trombólise pré e intra-hospitalar apresentou resultados significativamente favoráveis ao uso da primeira estratégia. Observou-se redução média do tempo para uso do fibrinolítico em 1 hora, resultando numa queda de 17% na mortalidade ou 21 vidas salvas por 1.000 pacientes tratados<sup>35</sup>. Nessa mesma linha, recente estudo observacional controlado suco com mais de 5.000 pacientes mostrou redução de tempo para uso de fibrinolítico de 50 minutos e da mortalidade em 1 ano de 30% a favor do uso pré-hospitalar, com um Número Necessário para Tratar (NNT) de 22<sup>36</sup>.

De acordo com as evidências disponíveis, nas situações de atendimento pré-hospitalar, o retardo máximo aceitável para a realização da estratégia invasiva de ICP primária é de 120 minutos ou, idealmente, 90 minutos, considerando-se, para esses casos, o intervalo de tempo entre o “primeiro contato médico-balão”. Na impossibilidade de ICP ou expectativa de tempo “primeiro contato médico-balão” superior a 90 minutos, o uso de fibrinolítico deve ser uma opção, desde que não haja contra-indicação. Em qualquer das indicações para uso do fibrinolítico pré-hospitalar, necessariamente deve estar presente um médico capacitado, em ambulância equipada com ECG para diagnóstico e monitorização contínua, além de haver material para prover cardioversão elétrica, e equipamentos e medicamentos recomendados para uso em parada cardíaca<sup>37</sup>.

Para a fibrinólise pré-hospitalar, o fibrinolítico de eleição é a Tenecteplase (TNK-tPA) que é utilizada em dose única (bólus 5 a 10 segundos).

A estratégia fármaco-invasiva, preferencialmente pré-hospitalar, que constitui associação da fibrinólise com TNK-tPA à Intervenção Coronária Percutânea (ICP) dentro de 6 a 24 horas do tratamento, nos casos de reperfusão eficaz, ou imediata, nos casos sem critérios de reperfusão, dá novo enfoque à fibrinólise pré-hospitalar<sup>38</sup>.

Procedimento: fibrinólise pré-hospitalar	Classe	Nível de evidência
Administração de fibrinolíticos na impossibilidade de ICP ou expectativa de transporte/transferência (tempo "primeiro contato médico-balão") > 120 minutos para hospital com ICP	I	B
A estratégia fármaco-invasiva, fibrinólise farmacológica seguida de ICP após 3 a 24 horas	Ila	B

### 1.2. Organização de sistemas de atendimento pré-hospitalar

Sistemas focados e devidamente adaptados à realidade de uma determinada região podem reduzir atrasos no atendimento a um paciente com IAM, garantindo, assim, uma melhor chance de sobrevida aos pacientes. A regionalização permite minimizar o impacto das diferentes condições socioeconômicas encontradas em nosso vasto território.

Órgãos governamentais de saúde e o sistema privado de saúde suplementar devem criar e manter um plano regional de atendimento emergencial integrado de pacientes com IAMCST, como o já existente em vários países da Europa, Ásia e América do Norte<sup>39,40</sup>.

#### 1.2.1. Sistema de atendimento pré-hospitalar integrado

Esse programa deve contemplar um sistema móvel pré-hospitalar (sistema SAMU) com comunicação por telefonia e telemetria para transmissão de ECG com as respectivas centrais e/ou redes hospitalares<sup>39-42</sup>. A realização de ECG de 12 derivações pela equipe da ambulância no local do primeiro atendimento médico é recomendada para pacientes com sintomas sugestivos de IAM (Classe I, Nível de evidência B)<sup>13</sup>. Toda essa estratégia tem como objetivo agilizar e reduzir o tempo pré-hospitalar para o diagnóstico e o tratamento inicial do IAMCST (Classe I, Nível de evidência B). Para esse fim, tanto a rede pública como a privada devem criar e manter unidades hospitalares qualificadas de referência, com disponibilidade 24 horas/7 dias para a rápida realização da terapia de reperfusão coronária. Essas unidades devem estar simetricamente distribuídas, do ponto de vista geográfico, para receberem e tratarem com rapidez e eficiência esses pacientes com IAMCST com fibrinolítico ou ICP primária, desde que o tempo do início dos sintomas isquêmicos seja de até 12 horas<sup>43</sup>. Esse sistema de referência para terapia de reperfusão miocárdica deve necessariamente considerar a distância e o tempo para chegada à instituição de referência, e a real e rápida disponibilidade de ICP primária nessa instituição. Pacientes que são levados por essas ambulâncias às instituições emergenciais com disponibilidade para ICP primária devem ter um tempo entre o "primeiro contato médico-balão" não maior do que 90 minutos (Classe I, Nível de evidência B)<sup>42,44</sup>. Pacientes que chegam por ambulância ou por meios próprios às instituições emergenciais sem disponibilidade de ICP primária podem ser imediatamente transferidos para uma instituição com sua disponibilidade se o tempo "primeiro contato médico-balão" previsto não for maior que 120 minutos (Classe I, Nível de evidência B)<sup>45-48</sup>. Caso contrário, devem permanecer na primeira instituição e

receber o fibrinolítico em até 30 minutos desde sua chegada (Classe I, Nível de evidência B)<sup>7,18,49-51</sup>. Pacientes que são ressuscitados de parada cardíaca pré-hospitalar e cujo ECG inicial mostra IAMCST devem ser submetidos à cinecoronariografia e ICP primária, se indicadas (Classe I, Nível de evidência B)<sup>52-55</sup>. ICP primária também deve ser preferencialmente utilizada em pacientes com IAMCST associado a choque cardiogênico ou insuficiência cardíaca aguda grave, independente da hora do início do IAM (Classe I, Nível de evidência B)<sup>56,57</sup>. Pacientes com IAMCST com menos de 12 horas de evolução e que têm contraindicação ao uso de fibrinolíticos devem ser encaminhados à ICP primária, independente do tempo. (Classe I, Nível de evidência B)<sup>58,59</sup>.

Procedimento: estratégia	Classe	Nível de evidência
A realização de ECG de 12 derivações pela equipe da ambulância no local do primeiro atendimento médico	I	B
Reduzir o tempo pré-hospitalar para o diagnóstico e o tratamento inicial do IAMCST	I	B
Administração de fibrinolíticos na impossibilidade de ICP ou expectativa de transporte/transferência (tempo "primeiro contato médico-balão") > 120 minutos para hospital com ICP	I	B
Pacientes com contraindicação de fibrinolítico; evoluindo com choque cardiogênico ou insuficiência cardíaca aguda grave; ou com Parada Cardiorrespiratória (PCR) revertida devem ser encaminhados para centro com hemodinâmica independentemente do tempo de infarto	I	B

### 1.3. Recomendações

As terapias recomendadas na fase pré-hospitalar são quase todas empíricas e baseadas em estudos realizados em pacientes hospitalizados. Embora o cenário seja diferente, a circunstância clínica é a mesma: IAM. Trata-se, desse modo, de uma extrapolação coerente, que naturalmente deve ser feita por equipe capacitada e treinada.

#### 1.3.1. Administração de oxigênio

É indicada sua administração rotineira em pacientes com saturação de oxigênio < 94%, congestão pulmonar ou na presença de desconforto respiratório. Quando utilizada de forma desnecessária, a administração de oxigênio por tempo prolongado pode causar vasoconstrição sistêmica, e aumento da resistência vascular sistêmica e da pressão arterial, reduzindo o débito cardíaco, sendo, portanto, prejudicial<sup>4</sup>.

#### 1.3.2. Tratamento da dor

Diminui o consumo de oxigênio pelo miocárdio isquêmico, provocado pela ativação do sistema nervoso simpático. A analgesia deve ser feita de preferência com sulfato de morfina endovenosa, exceto para pacientes alérgicos a esse fármaco, na dose inicial de 2 a 8 mg (geralmente suficiente

para aliviar a dor e a ansiedade). Com a monitorização da pressão arterial, essas doses podem ser repetidas a intervalos de 5 a 15 minutos. Em caso de não disponibilidade desse fármaco ou de hipersensibilidade ao medicamento, o sulfato de morfina pode ser substituído pelo sulfato de meperidina, em doses fracionadas de 20 a 50 mg. Alguns estudos iniciais sugerem que a atividade dos novos antiplaquetários prasugrel e ticagrelor tem sua atividade diminuída em pacientes que receberam morfina<sup>60</sup>. Os Anti-Inflamatórios Não Esteroides (AINES) não devem ser utilizados na vigência de IAM e, se o paciente que apresenta esse diagnóstico fizer uso crônico de AINES, este deve ser suspenso.

### 1.3.3. Nitratos

Podem ser utilizados na formulação sublingual (nitroglicerina, mononitrato de isossorbida ou dinitrato de isossorbida), para reversão de eventual espasmo e/ou para alívio da dor anginosa. Também estão recomendados para controle da hipertensão arterial ou alívio da congestão pulmonar, se presentes. Estão contraindicados na presença de hipotensão arterial (Pressão Arterial Sistólica - PAS < 90 mmHg), uso prévio de sildenafil ou similares nas últimas 24 horas e quando houver suspeita de comprometimento do Ventrículo Direito (VD). A dose sublingual preconizada é de nitroglicerina (0,4 mg), mononitrato de isossorbida (5 mg) ou dinitrato de isossorbida (5 mg). Devem ser administradas no máximo três doses, separadas por intervalos de 5 minutos.

### 1.3.4. Ácido acetilsalicílico

Único antiinflamatório indicado rotineiramente para todos os pacientes com suspeita de IAM, eventualmente como automedicação, exceto nos casos de contraindicação (alergia ou intolerância ao medicamento, sangramento ativo, hemofilia e úlcera péptica ativa). Pacientes com maior risco de doença coronária devem ser instruídos por seus médicos assistentes a tomar Ácido Acetilsalicílico (AAS) não tamponado em situações emergenciais<sup>4</sup>. É o antiplaquetário de eleição a ser utilizado no IAM, tendo sido demonstrado, pelo estudo ISIS-2 (*Second International Study of Infarct Survival*), que reduz a mortalidade em 23%, isoladamente, quase tanto quanto a Estreptoquinase (SK). Além disso, tem ação sinérgica com o próprio fibrinolítico, levando à associação de ambos os medicamentos a um decréscimo de 42% na mortalidade<sup>61</sup>. A dose recomendada é de 160 mg ao dia a 325 mg a ser utilizada de forma mastigável quando do primeiro atendimento, ainda antes da realização do ECG.

### 1.3.5. Clopidogrel e Ticagrelor

As evidências para o uso do clopidogrel no IAMCST se referem ao seu uso combinado ao AAS e em pacientes que receberam terapia trombolítica inicial, demonstrando seu benefício em reduzir eventos cardiovasculares maiores. O benefício foi maior quanto mais precoce foi administrado o medicamento e quando foi utilizada uma dose de ataque (300 mg).

Uma dose de ataque de 300 mg deve ser feita para pacientes com menos de 75 anos (não submetidos à ICP primária). A manutenção recomendada é de 75 mg ao dia.

O ticagrelor foi efetivo na redução de eventos em pacientes tratados na sala de emergência na dose de ataque de 180 mg seguida de 90 mg, duas vezes ao dia<sup>62</sup>.

### 1.3.6. Anticoagulantes

A enoxaparina deve ser administrada quando do diagnóstico do IAMCST nas seguintes doses:

- Em pacientes com idade < 75 anos: 30 mg por via Intravenosa (IV) em bólus seguidas de 1 mg/kg de peso Subcutâneo (SC) a cada 12 horas até a alta hospitalar.
- Em pacientes com idade ≥ 75 anos: não administrar o bólus e iniciar com 0,75 mg/kg SC a cada 12 horas<sup>63</sup>.

Embora a enoxaparina não tenha demonstrado redução de mortalidade, houve redução do desfecho primário de morte ou infarto do miocárdio não fatal sem um aumento importante de sangramento. Para cada mil pacientes tratados com enoxaparina, houve uma redução de 15 reinfartos não fatais, sete episódios de revascularização urgente e seis mortes com quatro episódios adicionais de sangramento maior não fatais.

### 1.3.7. Betabloqueadores

Na ausência de contraindicações, essa classe de medicamentos deve ser iniciada, de preferência por via oral, após a admissão do paciente. Não existem, até o momento, dados sobre a avaliação sistemática de seu emprego na fase pré-hospitalar. O estudo clínico TEAHAT (*Thrombolysis Early in Acute Heart Attack*)<sup>64</sup> avaliou o uso de metoprolol na fase pré-hospitalar do IAM, em associação com fibrinolítico ou placebo. Seus achados demonstraram menores taxas de IAM com onda Q, Insuficiência Cardíaca Congestiva (IC) e FV, sem aumento acentuado dos efeitos colaterais. As indicações e contraindicações são as mesmas da utilização intra-hospitalar.

A utilização de betabloqueador endovenoso deve ser feita com critério após resultado do estudo COMMIT (*CLOpidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial*), que mostrou um subgrupo de pacientes que evoluiu com choque cardiogênico após a administração de betabloqueador endovenoso<sup>65</sup>. A recomendação atual é de se utilizar o betabloqueador por via oral nas primeiras 24 horas, reservando-se a via endovenosa para casos selecionados, como em pacientes hipertensos e taquicárdicos.

Recomenda-se iniciar o betabloqueador e titular sua dose para um alvo de 60 batimentos por minutos.

Pacientes com contraindicação para o uso precoce dos betabloqueadores devem ser reavaliados para candidatos a essa terapia na prevenção secundária.

### 1.3.8. Antiarrítmicos

No final da década de 1970 e início dos anos 1980, o uso profilático de lidocaína foi comum, com o objetivo de reduzir a incidência de FV. Apesar de ter diminuído a incidência dessa arritmia, foi observada uma elevação nos índices de mortalidade hospitalar, possivelmente decorrente do aumento de assistolia. Sua utilização no atendimento tanto pré-hospitalar como hospitalar, portanto, não tem indicação rotineira<sup>66</sup>.

### 1.3.9. Hipotermia terapêutica

Estudos recentes em pacientes com IAMCST encontrados comatosos pós-parada cardíaca pré-hospitalar causada por FV ou Taquicardia Ventricular (TV) sem pulso demonstraram melhora neurológica e redução da mortalidade hospitalar com o uso imediato da hipotermia<sup>67-71</sup> (Classe I, Nível de evidência B).

Procedimento: atendimento inicial	Classe	Nível de evidência
Realização de ECG no cenário do atendimento	I	C
Realização de ECG na ambulância	Ila	C
Oxigenoterapia		
Congestão pulmonar e/ou saturação de oxigênio abaixo de 94%	I	C
AAS	I	A
Clopidogrel em associação ao AAS	I	A
Ticagrelor em associação ao AAS, exceto em pacientes a serem submetidos à fibrinólise	I	A
Antitrombótico		
Enoxaparina como adjuvante ao tratamento fibrinolítico	I	A
Heparina não fracionada (HNF)	I	B
Analgesia com morfina	I	C
AINES ou inibidores da ciclo-oxigenase (COX-2)		
Se em uso crônico, descontinuar o uso de AINES ou inibidores da COX-2	I	C
Uso de AINES ou inibidores da COX-2	III	C
Nitrato sublingual	I	C
Betabloqueador		
Betabloqueador oral nas primeiras 24 horas em pacientes de baixo risco de desenvolverem choque cardiogênico	I	B
Betabloqueador IV, apenas em pacientes com hipertensão e taquiarritmia na ausência de disfunção ventricular esquerda sistólica	IIIa	B
Betabloqueador IV de rotina	III	A
Antiarrítmico profilático	III	C
Iniciar Hipotermia Terapêutica (HT) em pacientes comatosos pós-PCR	I	B

## 2. Atendimento na unidade de emergência: diagnóstico e estratificação de risco

### 2.1. Marcadores bioquímicos de lesão miocárdica e diagnóstico de infarto do miocárdio

Marcadores bioquímicos são fundamentais para auxiliar tanto no diagnóstico quanto no prognóstico de pacientes com Síndrome Coronária Aguda (SCA). Tradicionalmente, eram mensuradas as enzimas Creatinoquinase (CK) total e Desidrogenase Láctica (LDH). No entanto, atualmente, outros marcadores bioquímicos, constituintes proteicos da célula

muscular e sem função enzimática, têm sido utilizados para esse propósito, denominados de marcadores bioquímicos de lesão miocárdica<sup>70</sup>.

Quando as células miocárdicas são irreversivelmente danificadas, suas membranas celulares perdem a integridade, as proteínas se difundem no interstício e vão para os linfáticos e capilares. Se a liberação de proteínas é sempre um indicador de lesão irreversível constitui ainda um tema controverso. 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 esses fatores, em conjunto com as características de cada marcador, que diferenciam o desempenho diagnóstico de cada um para IAM<sup>71</sup>. Em pacientes que se apresentam com quadro sugestivo de SCA, nos quais o diagnóstico de infarto do miocárdio não está estabelecido, os marcadores bioquímicos são úteis para confirmar o diagnóstico de infarto. Além disso, os mesmos fornecem importantes informações prognósticas, na medida em que existe uma direta associação entre a elevação dos marcadores séricos e o risco de eventos cardíacos em curto e médio prazos<sup>72-74</sup>.

### 2.2. Troponinas

As troponinas são proteínas do complexo de regulação miofibrilar, que não estão presente no músculo liso. Existem três subunidades: Troponina T (TnTc), Troponina I (TnIc) e troponina C. A troponina C é coexpressa nas fibras musculares esqueléticas de contração lenta e não é considerada como um marcador específico cardíaco. Os ensaios para troponinas cardíacas foram comparados com a Isoenzima MB da CK (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 detectável pelos ensaios de CK-MB. TnTc ou TnIc são atualmente os marcadores bioquímicos de escolha para detecção de necrose miocárdica em pacientes com suspeita de SCA, por sua alta sensibilidade e quase completa especificidade<sup>75</sup>.

TnTc ou TnIc fornecem informações clínicas praticamente idênticas e a seleção depende do equipamento e dos ensaios disponíveis no laboratório de patologia. Os valores de normalidade não são uniformes e dependem do kit de ensaio utilizado.

Metanálises de ensaios de primeira e segunda geração demonstraram que TnIc tem sensibilidade e especificidade clínica para o diagnóstico de IAM na ordem de 90 e 97%, respectivamente<sup>76</sup>. 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 e, portanto, após 24 horas do início dos sintomas, TnIc e TnTc são significativamente mais sensíveis que CK-MB massa<sup>72,77,78</sup>.

## Diretrizes

Nos últimos anos, os ensaios para detecção de troponinas na corrente sanguínea evoluíram com relação à sua sensibilidade; inicialmente eram denominados de primeira até quarta geração e, mais recentemente, os ensaios ultrasensíveis<sup>79</sup>. Esses ensaios têm permitido a dosagem de concentrações muito baixas de troponinas, com excelente nível de precisão.

As troponinas na admissão estão dentro do valor de normalidade em até um quinto dos pacientes que depois confirmam diagnóstico de IAM<sup>80</sup>. Naqueles que se apresentam em menos de 3 horas do início dos sintomas, esse número é ainda maior, sendo sempre necessária a mensuração seriada do marcador. A medida seriada da troponina também é importante para o diagnóstico correto de infarto agudo, na medida em que mais casos de aumento do marcador são detectados em outras condições agudas e crônicas (Quadros 3 e 4). É fundamental a demonstração de aumento e/ou queda da concentração de troponina para diagnóstico diferencial.

Embora as troponinas sejam importantes fatores prognósticos de risco, elas não devem ser utilizadas isoladamente para definir o risco de pacientes com SCA. A maior parte dos pacientes que desenvolvem complicações apresenta troponinas normais. Nenhum marcador bioquímico é perfeitamente acurado para determinar dano miocárdico<sup>80</sup>.

### Quadro 3 – Causas agudas de elevação de troponinas cardíacas

Infarto agudo do miocárdio	Dano miocárdico não isquêmico agudo
SCA (tipo 1)	Insuficiência cardíaca congestiva
Infarto do miocárdio com supra-ST	Infecção – miocardite
Infarto do miocárdio sem supra-ST	Endocardite
Desequilíbrio demanda/oferta (tipo 2)	Inflamação
Hipertensão ou hipotensão grave	Miocardite
Taquiarritmia	Pericardite
Anemia grave	Neoplasia
Diminuição oferta aguda (não-SCA ruptura de placa)	Quimioterapia – antineoplásicos
Espasmo coronariano	Trauma
Embolização	Choque elétrico
Drogas	Doenças infiltrativas
Cocaína	Cardiomiopatia estresse (Takotsubo)
Anfetaminas/ noradrenalina	Exercício extremo
Relacionada ao procedimento (tipo 4 e 5)	Outras causas
Intervenção percutânea coronariana	Embolia pulmonar ou hipertensão pulmonar
Cirurgia de revascularização	Sepse
	Insuficiência renal
	Acidente vascular cerebral
	Hemorragia subaracnoide

Adaptado de Newby e cols.<sup>76</sup> e de Lemos<sup>79</sup>.

### Quadro 4 – Classificação de infarto do miocárdio segundo a terceira redefinição universal<sup>81</sup>

Tipo	Descrição
1	Infarto do miocárdio espontâneo (ruptura de placa, erosão ou dissecação)
2	Infarto do miocárdio secundário por desequilíbrio isquêmico (espasmo, embolia, taquiarritmia, hipertensão e anemia)
3	Infarto do miocárdio resultando em morte, sem biomarcadores coletados
4 <sup>a</sup>	Infarto do miocárdio relacionado à intervenção coronariana percutânea
4b	Infarto do miocárdio relacionado a trombose de <i>stent</i>
5	Infarto do miocárdio relacionado a cirurgia de revascularização miocárdica

#### 2.2.1. Especificidade para infarto

Por outro lado, níveis anormais de marcadores bioquímicos, incluindo as troponinas, não traduzem obrigatoriamente diagnóstico de IAM, nem o mecanismo de lesão miocárdica<sup>79,82,83</sup>. Qualquer dano agudo ou crônico ao cardiomiócito pode levar a aumento de troponinas (Quadro 3). Se a apresentação clínica não é típica de SCA, 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. Pacientes com troponinas elevadas apresentam risco aumentado de eventos cardíacos nos primeiros dias de internação, havendo, aparentemente, benefício de manejo específico nessa população<sup>82</sup>.

#### 2.3. Creatinoquinase, suas isoenzimas e isoformas

A CK-MB é um marcador ainda muito utilizado na prática clínica, embora tenha diversas limitações conhecidas. Idealmente, a CK-MB deve ser mensurada por meio de imunoensaio para dosagem da sua concentração no plasma (CK-MB massa) ao invés da sua atividade, por sua comprovada superior sensibilidade. Metanálises de diagnósticos retrospectivos de infarto do miocárdio demonstram sensibilidade de 97% e especificidade de 90% para diagnóstico de IAM<sup>84</sup>, com limitações de padrão-ouro na época. A CK-MB massa apresenta como principal limitação elevar-se após dano em outros tecidos não cardíacos (falso-positivos), especialmente lesão em músculo liso e esquelético. As subformas da CK-MB foram empregadas como marcadores precoces (menos de 6 horas) de lesão miocárdica; entretanto, sua menor especificidade e a dificuldade técnica para reprodução dos resultados limitaram sua penetração no mercado.

#### 2.4. Mioglobina

A mioglobina é um marcador muito precoce de necrose miocárdica, precedendo a liberação de CK-MB em 2 a 5 horas. Por não ser um marcador cardioespecífico, a sua principal vantagem parece ser na detecção de IAM nas primeiras horas de evolução.

Procedimento: marcadores bioquímicos	Classe	Nível de evidência
Dosagem de marcadores com fins prognósticos na SCA com supradesnívelamento de ST	I	C
Biomarcador para diagnóstico de reinfarto	I	C
Marcadores bioquímicos de lesão miocárdica devem ser mensurados em todo paciente com suspeita de SCA. As troponinas são os marcadores bioquímicos de escolha	I	A
Os marcadores devem ser mensurados na admissão e repetidos pelo menos uma vez, 6 a 9 horas após (repetir em 9 a 12 horas se suspeita clínica forte; intervalo pode ser de 3 a 6 horas com uso de troponina ultrasensível)	I	B
CK-MB massa pode ser utilizada se troponinas não estiverem disponíveis	Ila	B
Para pacientes que se apresentam com menos de 6 horas do início dos sintomas, intervalo e tempo de 2 a 3 horas de troponina, pode ser considerado no diagnóstico de infarto	Ila	B
Para pacientes que chegam precocemente à emergência (antes de 6 horas do início dos sintomas), mioglobina pode ser considerada para excluir a hipóteses de infarto em adição a um marcador mais tardio (CK-MB ou troponina) em pacientes	Ilb	B
Dosagem de Peptídeo Natriurético (BNP ou NT-pro-BNP) atrial pode ser considerada na avaliação global de risco em pacientes com suspeita de SCA	Ilb	B
A proteína C-reativa pode ser considerada na avaliação global de risco em pacientes com suspeita de SCA	Ilb	B
Utilização da LDH, aspartato aminotransferase (TGO) para detecção de necrose miocárdica em pacientes com suspeita de SCA	III	A
Dosagem de marcadores na SCACST com fins diagnósticos	III	C

## 2.5. Diagnóstico de infarto agudo do miocárdio e reinfarto

É importante reconhecer que as troponinas são medidas bioquímicas de necrose miocárdica, mas o diagnóstico de SCA é clínico. Os marcadores não devem ser utilizados com a finalidade diagnóstica em pacientes com SCACST e não se devem aguardar seus resultados para iniciar o tratamento dos pacientes. Seu maior valor em pacientes com SCACST é prognóstico.

A terceira revisão universal dos critérios de infarto do miocárdio estabelece que a detecção com aumento e/ou queda dos níveis de marcadores cardíacos (com pelo menos um valor acima do percentil 99) é essencial para o diagnóstico<sup>85</sup>. Em adição, pelo menos um dos cinco critérios deve ser satisfeito para que o diagnóstico de infarto seja confirmado: (1) sintomas de isquemia miocárdica; (2) alterações do segmento ST/onda T ou bloqueio completo de ramo esquerdo novos; (3) desenvolvimento de ondas Q patológicas no ECG; (4) perda de músculo miocárdico viável ou alteração de motilidade segmentar por exame de imagem; (5) identificação de trombo intracoronário por angiografia ou autópsia. Essa redefinição propõe uma

nova classificação de IAM (Quadro 4), diferenciando casos de ruptura de placa aterosclerótica (tipo 1) com infarto secundário (tipo 2), no qual uma outra condição que aumenta o consumo de oxigênio ou reduz oferta (anemia, emergência hipertensiva) é responsável pela necrose. É reconhecido que a redefinição dos critérios de IAM ao longo dos anos elevou o número de casos com este diagnóstico em 15 a 20% na última revisão. No entanto, estudos mostram que esses pacientes reclassificados têm sido tratados mais agressivamente e com melhores resultados clínicos em longo prazo<sup>86</sup>.

### 2.5.1 Curva ou alteração da troponina (*delta change*)

Com o uso de ensaios cada vez mais sensíveis para dosagem de troponinas, as mudanças absolutas e relativas de seus valores na fase aguda têm sido muito valorizadas para o diagnóstico correto de IAM. Alguns estudos demonstraram que incrementos relativos de 20 a 50% em relação aos valores basais são suficientes para detectar uma curva. Da mesma forma, incrementos absolutos (de uma vez o referencial de cada ensaio) também demonstraram uma acurácia melhor que a dosagem isolada das troponinas na admissão<sup>85,87</sup>. Os estudos sugerem que mudanças absolutas sejam superiores a incrementos relativos. No entanto, não existe consenso de qual ponto de corte seja ideal; incrementos nas troponinas ultrasensíveis são muito sensíveis para infarto em evolução, mas pouco específicos.

Reinfarto é descrito como um IAM que ocorre dentro de 28 dias do infarto incidente. Se ocorrer após 28 dias, é considerado recorrente. As novas diretrizes de infarto não recomendam o uso de CK-MB para essa situação, sendo as troponinas os marcadores de escolha também para esse cenário. Medidas seriadas de troponinas devem ser obtidas (no momento dos sintomas e 3 a 6 horas após), sendo considerado reinfarto um incremento de 20% relativo entre estas medidas<sup>81</sup>.

### 2.6. Monitorização eletrocardiográfica na fase aguda

A monitorização eletrocardiográfica é recomendada a todos os pacientes com suspeita de SCA, a partir do primeiro contato médico.

Deve ser contínua, durante a permanência na unidade coronariana, e pode ser utilizada sob a forma de telemetria, em unidade intermediária ou no quarto na fase pré-alta hospitalar.

As arritmias cardíacas e os distúrbios de condução são frequentes nas primeiras horas do IAM, e sua identificação deve ser imediata para adequada intervenção. O traçado eletrocardiográfico deve ser estável, com derivações padronizadas, com sistema de alarmes ajustados, permitindo adequada identificação de arritmias, assim como de alterações do segmento ST.

A presença de flutuações do segmento ST é comum e frequentemente assintomática, mas pode representar reoclusão coronariana e está associada a eventos adversos, como óbito, infarto do miocárdio não fatal e necessidade de revascularização urgente.

## Diretrizes

Centrais de monitorização com algoritmo para reconhecimento de arritmias e capacidade de gravação contínua do registro são úteis na detecção e na revisão das arritmias e dos episódios de isquemia miocárdica assintomática.

### 2.6.1. Detecção de arritmias cardíacas

A possibilidade de surgimento de arritmias ventriculares súbitas e fatais no IAM recomenda que todos os pacientes sejam monitorizados com ECG contínuo na admissão hospitalar, a qual deve ser mantida durante o período de investigação diagnóstica e suspensa entre 12 a 24 horas após a estabilização clínica.

### 2.6.2. Confirmação diagnóstica, avaliação e acompanhamento prognóstico

ECG, de baixo custo e com ampla disponibilidade, é fundamental na avaliação de pacientes com dor torácica compatível com isquemia miocárdica, tanto para a confirmação diagnóstica como para estratificação prognóstica<sup>88,89</sup>. No entanto, o supradesnivelamento de ST apresenta sensibilidade de apenas 45 a 60% para diagnóstico de IAM, e cerca de 50% dos pacientes apresentam-se com ECG normal ou não diagnóstico. A baixa sensibilidade do ECG admissional e a natureza dinâmica do processo do trombo oclusivo coronariano, presente nas síndromes agudas, podem ser mais bem avaliados por ECG seriados e pela monitorização contínua do segmento ST, que permite a identificação de novos episódios de isquemia, tanto sintomáticos como assintomáticos. A presença de flutuações do segmento ST é um fator prognóstico de eventos adversos, como óbito, infarto do miocárdio não fatal e necessidade de revascularização urgente<sup>90,91</sup>.

Procedimento: monitorização eletrocardiográfica na fase aguda	Classe	Nível de evidência
Detecção de arritmias	I	A
Monitorização convencional do segmento ST	I	A
Monitorização contínua com análise de tendência do desvio do segmento ST	IIb	C

## 3. Procedimentos especiais para estratificação de risco e avaliação

### 3.1. Eletrocardiografia de alta resolução

Pacientes com IAMCST têm alto risco para morte súbita, secundária a arritmias ventriculares malignas, notadamente no curso dos 2 primeiros anos. A adequada estratificação de risco desses pacientes continua um desafio. Vários métodos têm sido utilizados: Estudo Eletrofisiológico (EEF), Holter, medidas da dispersão do QT, variabilidade do intervalo RR, sensibilidade barorreflexa e a Eletrocardiografia de Alta Resolução (ECG-Ar). Nenhum desses métodos tem se mostrado suficientemente robusto para recomendar seu uso rotineiro na prática clínica, por seu baixo valor preditivo positivo

(geralmente < 30%). Persiste incerteza considerável sobre as implicações terapêuticas de quaisquer dessas avaliações de instabilidade elétrica em pacientes assintomáticos<sup>92</sup>.

A ECG-Ar é um método propedêutico não invasivo, baseado na promediação de centenas de complexos QRS, captados na superfície corpórea, ampliados e filtrados. A ampliação dos QRS permite a identificação de potenciais elétricos de baixa amplitude e alta frequência, oriundos de zonas lesadas do miocárdio ventricular (zonas de isquemia ou cicatriz)<sup>93,94</sup>.

Tais potenciais, não registráveis pela eletrocardiografia convencional, ocorrem como consequência de um desarranjo na estrutura do miocárdio isquêmico ou infartado. A separação e a perda de orientação das fibras miocárdicas comprometem a condução tecidual, produzindo condução lenta regional, expressa pelo aparecimento desses potenciais de baixa amplitude, registráveis no final dos complexos QRS ampliados<sup>95</sup>. A presença da condução lenta e fragmentada favorece os mecanismos de reentrada, que constituem a base eletrofisiológica para o desencadeamento de arritmias ventriculares. Assim, o ECG-Ar, juntamente de outras formas de avaliação da função ventricular e da isquemia, permite a estratificação de risco para os pacientes pós-infarto do miocárdio.

Procedimento: ECG-Ar	Classe	Nível de evidência
No pós-infarto do miocárdio (após o sétimo dia de evolução) com síncope de etiologia não esclarecida	IIb	C
Rotina	III	C

## 3.2. Eletrocardiografia dinâmica

### 3.2.1. Sistema Holter

A eletrocardiografia ambulatorial pelo sistema Holter, graças à evolução tecnológica na última década, permite a avaliação prolongada dos padrões eletrocardiográficos de pacientes, com a possibilidade da detecção, classificação e quantificação dos vários tipos de arritmias (especialmente as ventriculares); e detecção e quantificação das elevações e depressões do segmento ST – fornecendo dados sobre a existência de isquemia espontânea e carga isquêmica total.

Assim, o Holter, exame não invasivo, de fácil execução e de baixo custo, permite uma avaliação da existência de isquemia residual e informa sobre o substrato arritmogênico, duas das condições que, associadas ao grau de disfunção ventricular esquerda, representam os pilares determinantes do prognóstico futuro para os pacientes pós-infarto<sup>96</sup>.

### 3.2.2. Arritmias ventriculares

Os pacientes sobreviventes, após um infarto do miocárdio, apresentam risco aumentado de morte súbita, com maior incidência no primeiro ano após o evento<sup>97</sup>. As principais causas de morte súbita nesses pacientes

são a TV e a FV<sup>98</sup>. A presença de arritmias ventriculares complexas, detectadas pelo Holter após a fase aguda do infarto do miocárdio, é indicativa de mau prognóstico para a evolução em médio prazo<sup>99-109</sup>.

Ruberman e cols.<sup>101</sup> e Moss e cols.<sup>108</sup> concluíram que as arritmias ventriculares e a disfunção ventricular eram fatores de risco que se somavam à morte após infarto do miocárdio. Bigger e cols.<sup>102</sup> também mostraram forte associação entre morte, frequência dos ectópicos maior que três por hora, presença de formas repetitivas e baixa Fração de Ejeção (FE). Assim, a presença de arritmias ventriculares complexas, associadas à disfunção ventricular (FE < 40%), identifica pacientes de maior risco, saltando de 5 a 15% para 15 a 34% de seu valor preditivo positivo para eventos arrítmicos graves ou morte súbita, respectivamente. Por essa razão, os conhecimentos do estado da função ventricular associados às informações do Holter elevam o valor preditivo positivo destes exames complementares mais do que a informação fornecida por qualquer um deles isoladamente.

A TV não sustentada, que ocorre em cerca de 12% dos pacientes convalescentes de um infarto do miocárdio, está relacionada a uma mortalidade 4,2 vezes maior comparada ao subgrupo sem essa arritmia. No entanto, embora a especificidade e o valor preditivo negativo de tais achados sejam elevados, ultrapassando 90%, a sensibilidade e o valor preditivo positivo permanecem baixos, sendo de 5 a 15% para morte súbita e entre 11 e 32% para morte total<sup>104</sup>.

### 3.2.3. Alterações isquêmicas

Em pacientes pós-infarto, a ocorrência de isquemia durante a monitorização ambulatorial oscila entre 15 e 30%, sendo inferior aos números observados na angina instável e em outras síndromes isquêmicas agudas<sup>110</sup>.

A presença de isquemia pós-infarto é reconhecida há muito tempo como fator de pior prognóstico, mesmo quando identificada apenas pela presença de sintomas de angina<sup>111-116</sup>. A presença de isquemia na monitorização ambulatorial precoce é indicativa de risco três vezes maior<sup>117</sup>, quando considerada a morte cardíaca, e quatro vezes quando considerado qualquer evento cardíaco adverso<sup>118</sup>.

O estudo mais amplo<sup>119</sup>, desenhado para sistematicamente investigar a incidência e o significado da isquemia silenciosa, detectada pelo Holter no pós-infarto, foi feito com 406 pacientes entre o quinto e o sétimo dia de evolução. A isquemia espontânea detectada na monitorização eletrocardiográfica ambulatorial foi o mais poderoso fator prognóstico de eventos adversos, o que não aconteceu com a isquemia provocada no teste de esforço. Entre variáveis clínicas, FE, dados do teste de esforço e variáveis extraídas do Holter, a isquemia na monitorização ambulatorial apresentou o mais significativo valor prognóstico, com apenas 12%, quando considerada a morte cardíaca, alcançando, porém, 44% de valor preditivo positivo, quando agregados infarto não fatal e angina instável como desfechos finais.

### 3.2.4. Variabilidade da frequência cardíaca

Os ciclos sinusais não têm todos a mesma duração, ainda que em condições de repouso. Essas variações

ocorrem devido a modificações no equilíbrio autonômico, como aquelas provocadas pelos movimentos respiratórios, alterando o tônus vagal ou mudanças na atividade simpática global. Está demonstrada a importância da atividade vagal como protetora contra a indução de arritmias ventriculares em sobreviventes de infarto do miocárdio<sup>120</sup>.

Vários estudos clínicos e experimentais pós-infarto do miocárdio demonstraram que um risco maior de morte súbita está associado estreitamente aos sinais de depressão parassimpática<sup>120-122</sup>, o mesmo ocorrendo nos miocardiopatas dilatados<sup>123</sup>.

Procedimento: eletrocardiografia dinâmica – sistema Holter	Classe
Síncope, palpitações, pré-síncope ou tonturas	I
Avaliação de terapêutica antiarrítmica em pacientes em que a frequência e a reprodutibilidade da arritmia não são suficientes para permitir conclusões sobre eficácia	I
Estratificação de risco para arritmias graves, morte súbita e morte cardíaca em paciente pós-infarto com disfunção de Ventrículo Esquerdo (VE) (FE < 35%)	IIa
Recuperados de PCR	IIa
Síncope, pré-síncope, tontura ou palpitações cuja causa não arrítmica provável tenha sido identificada, mas com persistência de sintomas apesar do tratamento dessa causa	IIa
Deteção de respostas pró-arrítmicas em pacientes com arritmias de alto risco, sob terapêutica farmacológica	IIa
Deteção de isquemia silenciosa pós-trombólise, se não está disponível estudo cinecoronariográfico	IIb
Estudo da variabilidade da frequência cardíaca (FC) em pacientes com disfunção do VE	IIb
Avaliação de controle da FC em pacientes com fibrilação atrial (FA)	IIb
Avaliação da variabilidade da FC em pacientes pós-IAM com função ventricular esquerda normal	IIb
Episódios paroxísticos de dispnéia, dor precordial ou fadiga que não são explicados por outras causas	IIb
Deteção de isquemia silenciosa e carga isquêmica no pós-infarto	IIb
Avaliação da variabilidade da FC em pacientes com FA ou marca-passo	III

## 3.3. Estudo eletrofisiológico

### 3.3.1. Avaliação eletrofisiológica invasiva após infarto agudo do miocárdio

Estima-se que, na presença de doença cardíaca estrutural, a morte súbita cardíaca seja decorrente de Doença Arterial Coronariana (DAC) em 80% dos casos<sup>124,125</sup>. Nos sobreviventes de IAM, a incidência desse evento é maior no primeiro mês (1,4/100 ao mês), principalmente naqueles com disfunção ventricular sistólica. No entanto, após 2 anos, esse risco diminui de maneira substancial (0,14/100/ mês)<sup>125</sup>.

Com a publicação do estudo MADIT-II (*Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial*)<sup>126</sup>, evidenciou-se que, mesmo sem estratificação com EEF invasivo, aqueles pacientes com miocardiopatia de origem isquêmica e com disfunção ventricular grave (FE ≤ 30%) têm redução de mortalidade com implante profilático de Cardioversor



Desfibrilador Implantável (CDI). Mesmo sendo maior o risco no primeiro mês após o IAM, os estudos Defibrillator in Acute Myocardial Infarction Trial (DINAMIT)<sup>127</sup> e Immediate Risk-Stratification Improves Survival (IRIS)<sup>128</sup>, entretanto, não demonstraram redução de mortalidade com o implante profilático nesse período após o IAM.

No estudo Multicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigators (MUSTT)<sup>129</sup>, pacientes sobreviventes de IAM com FE < 40% e TV não sustentada foram submetidos ao EEF. Houve maior mortalidade naqueles em que TV sustentada foi induzida.

Outros estudos<sup>130-132</sup> também demonstraram o papel da estimulação ventricular programada durante EEF invasivo. Nesses casos, o desencadeamento de TV sustentada foi capaz de prever a ocorrência de arritmias ventriculares espontâneas, bem como morte súbita no período pós-infarto, principalmente naqueles pacientes com disfunção sistólica do VE. A presença de TV iniciada pela estimulação programada durante EEF foi o fator isolado que melhor pediu a ocorrência de arritmia sustentada e morte súbita após infarto. O EEF teve melhor valor preditivo que a FEVE ou alterações no ECG-Ar<sup>130,131</sup>. A realização de EEF precocemente no pós-infarto também demonstrou ter um bom valor preditivo negativo para eventos arrítmicos e morte súbita<sup>133</sup>.

Assim, a estimulação elétrica programada é útil na estratificação de risco de morte súbita nos pacientes com TV não sustentada e cardiopatia estrutural decorrente de coronariopatia que apresentem FE entre 30 e 40%.

O EEF também está indicado nos pacientes com cardiopatia isquêmica, portadores de CDI, para guiar terapia de ablação com radiofrequência, para diminuir o número de choques aplicados pelo dispositivo<sup>134</sup>.

Nos pacientes que apresentam história de IAM, mas sem disfunção ventricular esquerda, o EEF pode ser útil na avaliação de sintomas sugestivos de taquiarritmias ventriculares, como palpitações, pré-síncope e síncope<sup>135</sup>. Vale lembrar que o EEF auxilia na elucidação diagnóstica das taquiarritmias de complexo largo.

Procedimento: EEF	Classe
Diagnóstico diferencial das taquiarritmias de complexo largo quando persiste dúvida por métodos não invasivos	IIa
TV não sustentada repetitiva em pacientes com IAM prévio com mais de 4 semanas, associada à disfunção ventricular (FE > 30% e < 40%)	IIa
Avaliação de pacientes com sintomas sugestivos de taquiarritmia ventricular (por exemplo: palpitação, pré-síncope e síncope)	IIb
Para guiar ablação de TV em paciente com múltiplos choques pelo CDI	IIb
Expectativa de vida reduzida por doenças concomitantes	III
PCR relacionada à fase aguda do infarto do miocárdio (< 48 horas) e/ou associada a fatores reversíveis	III

### 3.4. Ecocardiografia Doppler

A ecocardiografia constitui importante subsídio, tanto para a elucidação diagnóstica como para a avaliação do prognóstico, após IAM<sup>136,137</sup>.

A ecocardiografia transtorácica é um excelente método de triagem em pacientes com dor precordial, pois as alterações da motilidade segmentar ocorrem em segundos após a oclusão coronária<sup>138</sup>. Apesar de as alterações da motilidade segmentar poderem significar isquemia ou infarto antigo, ao invés de agudo, elas ajudam a afastar outras causas de dor precordial, como dissecação de aorta, pericardite e embolia pulmonar maciça. Por outro lado, sua ausência praticamente exclui infartos extensos.

Ecocardiografias em repouso e durante estresse fornecem uma série de informações sobre função ventricular esquerda, viabilidade miocárdica e presença de isquemia, com importantes implicações terapêuticas e prognósticas após o IAM. Um dos principais fatores prognósticos de mortalidade cardíaca após infarto é a função ventricular esquerda<sup>139</sup>, com maiores incrementos da mortalidade associados à redução progressiva da FE ventricular, considerando-se como pacientes de alto risco aqueles com FEVE < 35%<sup>140</sup>.

#### 3.4.1. Complicações mecânicas do infarto agudo do miocárdio

##### 3.4.1.1. Ruptura aguda de parede livre

Essa complicação é caracterizada por colapso hemodinâmico e dissociação eletromecânica. A ecocardiografia é o exame de eleição, devendo ser realizada em muito pouco tempo, a fim de enviar o paciente para a cirurgia ainda em tempo. Em geral, pelo aumento súbito da pressão intrapericárdica, não há sinais de muito líquido no pericárdio ou há sinais de fina camada de substância com ecogenicidade semelhante às dos tecidos. Sinais de tamponamento cardíaco são evidentes, como colapso de VD e variação respiratória importante (mais de 40% da velocidade de pico) do Doppler de cavidades esquerdas.

##### 3.4.1.2. Ruptura subaguda de parede livre

Quadro clínico precedido de hipotensão progressiva, dor precordial e alterações eletrocardiográficas do segmento ST. A ecocardiografia transtorácica pode também mostrar sinais como pouco líquido denso e achados clássicos de tamponamento cardíaco. O ponto da ruptura em geral não é localizado, pois esta ocorre por mecanismo de divulsão do miocárdio e, em geral, não produz orifícios de tamanho suficiente para ser diagnosticada pela ecocardiografia. Deve-se lembrar que a presença de líquido pericárdico, sem sinais de tamponamento cardíaco, não faz o diagnóstico de ruptura de parede livre, visto que, em infartos transmuralis, comumente se observa derrame pericárdico<sup>141,142</sup>.

##### 3.4.1.3. Comunicação interventricular

O achado clínico de maior relevância em pacientes com suspeita de comunicação interventricular é a presença de deterioração hemodinâmica e de novo sopro cardíaco. Mais comum nas porções basal e média do septo inferior,

é relacionada ao IAM extenso de parede inferior, porém pode ocorrer na porção apical do septo – esta relacionada a extensos infartos de parede anterior. Índícios ecocardiográficos dessa complicação podem ser percebidos horas antes por afinamento excessivo e abaulamento do septo ventricular. O estudo Doppler e o mapeamento de fluxo em cores demonstram a localização da comunicação interventricular e sua magnitude<sup>143</sup>.

#### 3.4.1.4. Insuficiência mitral

A insuficiência mitral é comum após IAM e pode ser dividida em três mecanismos fisiopatológicos: dilatação do anel mitral secundária à dilatação ventricular; disfunção de musculatura papilar em pacientes com IAM inferior; e ruptura de musculatura papilar. Esta última apresenta-se por súbita deterioração hemodinâmica e está relacionada a mortalidade de 75% nas primeiras 24 horas caso o tratamento cirúrgico não seja instituído. Pelo fato de haver intensa dispneia, por vezes é necessária a realização de ecocardiografia transesofágica, sempre sob Intubação Orotraqueal (IOT) e ventilação mecânica, a fim de esclarecer o diagnóstico<sup>144,145</sup>.

#### 3.4.2. Diagnóstico de viabilidade (atordoamento e hibernação)

Até um terço dos pacientes com importante disfunção ventricular pode melhorar a função após revascularização<sup>146</sup>. A busca de viabilidade miocárdica deve ser realizada naqueles pacientes com graus consideráveis de disfunção ventricular, a fim de reduzir sua mortalidade. Após o insulto isquêmico, o atordoamento miocárdico deve desaparecer em no máximo 2 semanas; caso persista, episódios repetitivos de isquemia podem causar atordoamento crônico do miocárdio ou **hibernação**<sup>147</sup>. Esses pacientes, assim, podem apresentar necrose extensa ou significativas áreas de atordoamento e hibernação ou, em geral, a mistura das três condições descritas.

A ecocardiografia sob estresse pode auxiliar essa diferenciação após o quinto dia do IAM. Baixas doses de dobutamina ou de dipiridamol podem induzir à melhora da motilidade nas regiões com disfunção em repouso que tenham viabilidade miocárdica.

#### 3.4.3. Avaliação de risco após infarto agudo do miocárdio

Quando a função ventricular é preservada, a presença de viabilidade miocárdica detectada pela ecocardiografia sob estresse pela dobutamina está associada a maior risco de angina instável e reinfarcto, indicando provavelmente a presença de substrato miocárdico para eventos isquêmicos<sup>148</sup>.

Há grande número de estudos na literatura que demonstram a eficácia da estratificação prognóstica com a ecocardiografia sob estresse pelo dipiridamol e pela dobutamina nos vários subgrupos de pacientes após IAM<sup>148-150</sup>.

Para propósitos de análise prognóstica, a resposta ao ecocardiograma sob estresse deve ser avaliada quanto ao tempo para indução de isquemia e quanto à gravidade e

extensão da mesma. O risco de eventos cardíacos aumenta à medida que o tempo necessário para que o estresse induza à isquemia diminui<sup>140,148,151,152</sup>.

A função ventricular em repouso é um excelente fator prognóstico de morte cardíaca, enquanto a isquemia induzida prediz efetivamente a recorrência de angina e de morte, de forma adicional à simples avaliação da função ventricular em repouso. Um teste negativo, associado à função ventricular esquerda normal ou levemente deprimida, tem excelente valor preditivo negativo para morte e IAM, porém um teste positivo em pacientes com disfunção em repouso confere risco de morte em 1 ano > 10%<sup>153</sup>.

#### 3.4.4. Ecocardiografia com contraste miocárdico em pacientes com infarto agudo do miocárdio

Os contrastes miocárdicos à base de microbolhas tem sido utilizados com segurança há varios anos no delineamento de bordas endocárdicas, melhora do sinal Doppler e na avaliação da perfusão miocárdica. Consistem de soluções contendo bilhões de microbolhas com tamanho médio entre 1 e 4  $\mu\text{m}$ , ultrapassando assim livremente a rede capilar, que mede por volta de 10  $\mu\text{m}$ . Como possuem cinética semelhante à das hemácias, são hoje considerados marcadores exclusivos de fluxo microvascular<sup>154</sup>.

Há várias aplicações potenciais da ecocardiografia em pacientes com IAM. Durante a oclusão coronária aguda, a Ecocardiografia com Contrastes Miocárdicos (ECM) permite a estratificação desses pacientes pela determinação da extensão da área de risco miocárdico de necrose<sup>155</sup>. O tamanho final do IAM é resultante da duração da oclusão coronária, da área total suprida pela Artéria Relacionada ao IAM (ARI), e da presença de circulação colateral<sup>156</sup>. A ECM pode determinar a real área em risco, uma vez que as áreas supridas pela circulação colateral podem exibir algum grau de fluxo, que mantém a viabilidade miocárdica<sup>157</sup>. Assim, a ECM pode ser útil na diferenciação entre pacientes de baixo risco (área de risco restrita ou alto grau de fluxo colateral) e aqueles com maior risco de apresentar extensa área de infarcto, caso a reperfusão não seja estabelecida. A ECM também pode ser utilizada para avaliar a eficácia da terapia de reperfusão e ser um indicador de viabilidade miocárdica. Sabe-se que a patência angiográfica da ARI não necessariamente resulta em restabelecimento da adequada perfusão miocárdica tecidual. A ausência de perfusão microvascular, apesar do restabelecimento da patência da artéria coronária epicárdica é denominada fenômeno de *no-reflow*<sup>158</sup>. Este parece ser um marcador de necrose miocárdica e tem consistentemente sido associado com menor chance de recuperação funcional e pior prognóstico<sup>159-161</sup>.

Procedimento: ecocardiografia Doppler em pacientes com IAM	Classe
Avaliação da função ventricular esquerda de rotina em pacientes sem ventriculografia obtida por outra técnica	I
Suspeita de defeitos mecânicos	I
Diagnóstico diferencial de dissecação aguda da aorta, derrame pericárdico ou embolia pulmonar	I

## Continuação

Ecocardiografia sob estresse farmacológico ou sob esforço antes da alta hospitalar para pacientes estáveis não submetidos à cinecoronariografia, para avaliação de risco	I
Avaliação complementar, após o cateterismo cardíaco, nos casos de dúvida, com vistas a eventual revascularização miocárdica	I
Avaliação da função ventricular esquerda de rotina em pacientes com ventriculografia obtida por outra técnica	IIa
Ecocardiografia transtorácica contrastada para melhora do sinal Doppler, avaliação da função ventricular esquerda global e segmentar em pacientes com imagens subótimas	IIa
Ecocardiografia sob estresse farmacológico contrastada em pacientes com imagens subótimas em repouso	IIa
Ecocardiografia contrastada para determinação da área infartada e prognóstico	IIb
Ecocardiografia sob estresse entre o segundo e o terceiro dias após IAM, avaliar angina pós-infarto e em pacientes instáveis	III

## 3.5. Teste ergométrico

### 3.5.1. Estratificação de risco pós-infarto agudo do miocárdio

A estratificação de risco em pacientes que sofreram IAM tem como objetivo identificar, antes da alta hospitalar, os pacientes com maior probabilidade de eventos fatais e avaliação prognóstica. Pacientes que evoluem sem complicação (Killip I) e sem sinais clínicos de alto risco podem ser encaminhados para estratificação, por meio de exames complementares não invasivos provocadores de isquemia<sup>162</sup>. O teste ergométrico pré-alta hospitalar, em pacientes adequadamente selecionados, exibe uma significativa acurácia prognóstica (Quadros 5 e 6).

A realização de ecocardiograma prévio é pré-requisito para o teste de esforço, a fim de excluir a presença de disfunção ventricular e/ou valvar, trombos e pericardite. O exame só deve ser realizado em ambiente hospitalar. Com finalidade de melhor controle funcional e prognóstico, o teste deve ser repetido 2, 6 e 12 meses após a alta hospitalar.

A seleção dos pacientes para a realização do teste ergométrico constitui por si só um bom marcador de risco<sup>163</sup>. Nos estudos GISSI-2 (*Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardio*) e TIMI 2 (*Thrombolysis*

### Quadro 5 – Critérios de seleção para teste de esforço após infarto agudo do miocárdio (IAM) pré-alta hospitalar

Evolução de 5 dias a 3 semanas (na alta hospitalar)
IAM não complicado (Killip I e sem arritmia significativa após as primeiras 72 horas)
Assintomático na evolução
ECG sem corrente de lesão
Marcadores de necrose miocárdica normalizados
Sem evidência de disfunção ventricular clínica ou ao ecocardiograma
Pressão arterial controlada (< 160/100 mmHg)
Deambulando

ECG: eletrocardiograma.

### Quadro 6 – Contraindicação para a realização de teste de esforço após infarto agudo do miocárdio (IAM) antes da alta hospitalar

IAM há 3 dias
Disfunção do VE moderada e grave por critérios clínicos, radiológicos (inversão de padrão vascular) ou ecocardiográficos (FE ≤ 40%)
Choque cardiogênico
Pericardite
Arritmias graves (bigemismo prolongado, TV ou supraventricular, extrassístoles ventriculares polifocais ou pareadas frequentes, fibrilação atrial ou flutter atrial, morte súbita abortada)
Distúrbios da condução (BAV II e III, BRE de alto grau) após 72 horas
Doenças concomitantes graves ou agudas
Embolia pulmonar e tromboflebite
Isquemia pós-IAM (ECG ou angina)
Síncope ou AIT
Presença de trombos em câmaras cardíacas
Pressão arterial de repouso ≥ 160/100 mmHg

VE: ventrículo esquerdo; BAV: bloqueio atrioventricular; BRE: bloqueio do ramo esquerdo; ECG: eletrocardiograma; AIT: ataque isquêmico transitório.

in *Myocardial Infarction*), os pacientes que realizaram o teste ergométrico, independentemente do resultado do exame, tiveram mortalidade cardíaca anualmente menor (< 1,5%) que aqueles em que o exame foi contraindicado (> 7%). O infradesnível do segmento ST tem sido um bom marcador de eventos, se associado a capacidade funcional e ao momento do aparecimento da alteração isquêmica durante o esforço<sup>164</sup>. Estudos revisando o trabalho GISSI-2, observaram que o duplo-produto máximo > 21.700 mmHg x bpm foi um bom preditor de mortalidade, independente das alterações eletrocardiográficas e da capacidade funcional<sup>165</sup>.

Procedimento: teste ergométrico	Classe	Nível de evidência
Paciente de risco baixo (clínico e ECG) e marcadores bioquímicos normais podem ser encaminhados ao teste ergométrico em regime hospitalar	I	B
Na impossibilidade de realização do teste ergométrico e ECG não interpretável, o paciente pode ser estratificado com teste provocativo de isquemia com imagem	I	B
Protocolos escalonados em esteira rolante ou cicloergômetro devem ser adaptados às condições do paciente	I	B

## 3.6. Medicina nuclear: cintilografia miocárdica de perfusão

### 3.6.1. Utilização nas primeiras horas do atendimento: diagnóstico e estratificação de risco – avaliação do tratamento do infarto agudo do miocárdio

A maior parte dos serviços de medicina nuclear utiliza atualmente radiotraçadores associados ao Tecnécio-99m (<sup>99m</sup>Tc),

sendo os mais usados o sestamibi e o tetrofosmin. A Cintilografia Miocárdica de Perfusão (CMP) com tálio-201, apesar de útil na avaliação da perfusão e da viabilidade miocárdica, é menos utilizada nas primeiras horas do IAM devido à limitação da disponibilidade e pelo decaimento rápido da atividade, não permitindo a realização de imagens<sup>166</sup>. No cenário de SCACST, no qual a reperfusão coronária deve ser o foco iminente, a CMP não desempenha papel rotineiro no atendimento inicial.

Técnicas recentes com aparelhos híbridos, associando o uso com tomografia computadorizada e Tomografia por Emissão de Pósitrons (PET), possibilitam a melhora da imagem, com melhor precisão na interpretação<sup>167</sup>.

Procedimento: medicina nuclear	Classe	Nível de evidência
Indicado antes da alta hospitalar para pacientes estáveis não submetidos à cinecoronariografia, para avaliação de risco	I	B
Avaliação complementar, após o cateterismo cardíaco, nos casos de dúvida, com vistas a eventual revascularização miocárdica	I	B

### 3.6.2. Cinecoronariografia

A cinecoronariografia representa elemento central na avaliação e tomada de decisão terapêutica em pacientes com IAMCST.

Este exame deve ser realizado não somente visando instituir um procedimento de revascularização, mas determinar o grau de comprometimento das artérias coronárias e estabelecer a presença e extensão do dano miocárdico. O número de vasos e a extensão do acometimento aterosclerótico podem ajudar na classificação de risco e na tomada de decisão sobre a melhor estratégia de tratamento desses pacientes.

No entanto, a cinecoronariografia no IAMCST possui algumas peculiaridades que precisam ser observadas, visando à manutenção dos possíveis benefícios que dela possam advir. Nesse cenário, muitas vezes indica-se esse método diagnóstico para pacientes dos quais se dispõe de limitada informação sobre antecedentes pessoais e presença de comorbidades. Atenção especial deve ser dispensada a pacientes idosos, diabéticos, com sabida disfunção miocárdica/renal prévia, pacientes já revascularizados e de baixo ou muito elevado peso corpóreo – caracteristicamente a população que costuma ter pior evolução.

Outras questões relevantes a serem avaliadas antes da realização deste exame referem-se à via de acesso para sua realização, ao tipo de contraste a ser utilizado e à terapêutica farmacológica adjuvante em uso.

Ademais, algumas situações particulares merecem breve discussão, como as que seguem.

#### 3.6.2.1. Cinecoronariografia prévia à realização de ICP primária

Em hospitais que possuem serviços de cardiologia intervencionista disponíveis 24 horas, com equipe experiente e apta a realizar ICP primária dentro dos intervalos de tempo

preconizados nesta diretriz, bem como para pacientes atendidos em hospitais que não dispõem de serviço de cardiologia intervencionista, porém que têm infraestrutura para realizar a transferência para centros aptos a realizar o procedimento invasivo dentro dos limites de tempo previstos, esta deve ser a estratégia de reperfusão preferida em pacientes com IAMCST.

Nesse cenário, deve-se realizar, previamente à abordagem percutânea da “artéria culpada”, uma breve cinecoronariografia, visando excluir envolvimento do tronco da coronária esquerda; quantificar a extensão do acometimento coronário; avaliar a presença de circulação coronária e presença de complicações mecânicas do IAM; e, em caso de dúvida, definir qual é a artéria culpada pelo evento agudo. Deve-se realizar o mínimo de projeções angiográficas necessárias para definição da anatomia, em oposição à cinecoronariografia realizada em pacientes eletivos.

A realização de ventriculografia esquerda pode ser postergada para o final do procedimento, após a realização da ICP primária, salvo nos casos em que ela possa auxiliar na identificação da artéria culpada.

Em pacientes com disfunção miocárdica e/ou renal graves e naqueles evoluindo com instabilidade hemodinâmica, a ventriculografia esquerda não deve ser realizada.

Um estudo apontou para a factibilidade e a segurança de se realizar a cinecoronariografia direcionada ao “vaso-alvo”, guiada pelo ECG pré-intervenção<sup>168</sup>. Com isso, o tempo entre início dos sintomas e reperfusão da artéria culpada seria reduzido. Porém entende-se que ainda não há evidência científica robusta que corrobore essa estratégia. Ademais, o tempo acrescido para avaliar os vasos não culpados é mínimo e possivelmente irrelevante frente às informações obtidas desta investigação complementar (presença de doença de tronco da coronária esquerda, envolvimento triarterial, presença de patologia valvar ou complicação mecânica do IAM associada etc.), que podem interferir na escolha da melhor modalidade de tratamento a se oferecer aos paciente com IAMCST.

#### 3.6.2.2. Cinecoronariografia em hospitais sem serviço de hemodinâmica

Pacientes com IAMCST inicialmente submetidos à estratégia de fibrinólise e que não obtiveram critérios de reperfusão e/ou evoluíram com choque cardiogênico ou outra complicação mecânica do IAM devem ser transferidos com a máxima brevidade para um centro que disponha de serviço de hemodinâmica com o objetivo de realizar cinecoronariografia, visando à realização de procedimento de reperfusão mecânica, independente do tempo de início dos sintomas do IAM<sup>56,169-171</sup>.

Pacientes submetidos à terapia lítica e que evoluíram com estabilidade hemodinâmica, visando à realização da estratégia fármaco-invasiva, também devem ser transferidos o mais breve possível para um hospital com serviço de cardiologia intervencionista, estando a realização da cinecoronariografia recomendada o mais precocemente possível, de preferência nas primeiras 24 horas do IAMCST, devendo entretanto ser evitada nas primeiras 3 horas após a administração

da terapia lítica<sup>172-174</sup>. A impossibilidade de realização da cinecoronariografia nas primeiras 24 horas do evento agudo não impede sua realização mais tardiamente.

### 3.6.2.3. Cinecoronariografia em pacientes não submetidos a estratégias de reperfusão

Estima-se que, em nosso país, mais da metade dos pacientes com IAMCST não consegue chegar aos hospitais dentro do tempo hábil ou tem o diagnóstico de sua condição clínica retardado, de forma que não lhes é oferecida nenhuma estratégia de reperfusão. Esses pacientes, em geral, têm pior evolução, com maior comprometimento da função ventricular, resultando em maior morbimortalidade no curto e longo prazos.

Após a fase aguda do IAM, em pacientes não submetidos a procedimentos de reperfusão, a cinecoronariografia antes da alta hospitalar está indicada, caso esses pacientes evoluam com recorrência da sintomatologia isquêmica, sobretudo quando se manifesta em repouso ou aos pequenos esforços.

Também deve-se considerar a cinecoronariografia precoce para pacientes submetidos à avaliação isquêmica não invasiva e que apresentem características de risco intermediário/alto<sup>175,176</sup>.

Procedimento: cinecoronariografia no IAMCST	Classe	Nível de evidência
Em pacientes em que se pretende realizar ICP primária	I	A
Em pacientes com choque cardiogênico ou disfunção ventricular esquerda grave, de início agudo, após a instalação do quadro de IAMCST	I	B
Pacientes submetidos à terapia lítica sem sucesso ou que evoluem com reoclusão da artéria culpada devem ser referidos à cinecoronariografia visando à realização de procedimento de ICP, independente do tempo do início do quadro clínico	I	A
Em pacientes não submetidos a nenhuma estratégia de reperfusão e que evoluem com sinais de isquemia	I	C
Em pacientes submetidos à terapia lítica, com sucesso, mesmo que estáveis. A cinecoronariografia deve ser realizada preferencialmente dentro das primeiras 24 horas do início do IAMCST, aguardando um tempo mínimo de 3 a 6 horas da administração da terapia lítica primária	IIa	B
Em pacientes nos quais estão contraindicados procedimentos de revascularização coronária	III	C

## 4. Tratamento

### 4.1. Alívio da hipoxemia, da dor e da ansiedade

Portadores de IAMCST podem apresentar hipoxemia, geralmente decorrente do acúmulo de líquido intersticial e/ou alveolar pulmonar e também de alterações da relação ventilação-perfusão, causadas por *shunt* arteriovenoso pulmonar consequente ao aumento da pressão diastólica final do VE<sup>177</sup>.

É recomendável a monitorização da saturação sanguínea de oxigênio (pela oximetria de pulso), devendo os pacientes que apresentam hipoxemia arterial clinicamente evidente ou documentada (saturação de O<sub>2</sub> < 94%) receber suplementação de oxigênio por máscara ou cateter nasal (2 a 4 L/min). Nesses pacientes, a determinação seriada da gasometria arterial pode ser necessária para acompanhar a eficácia da terapêutica<sup>178</sup>. Oxigênio deve ser administrado com cautela em portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica. Em pacientes com falência ventricular aguda acentuada e edema pulmonar, ou com doenças pulmonares associadas que produzem hipoxemia grave, a oferta de oxigênio por si só pode não ser suficiente para o controle clínico. Nessas condições, preconiza-se a utilização de pressão positiva ou intubação orotraqueal (IOT) com ventilação mecânica. O suporte ventilatório precoce é essencial nessas condições<sup>179</sup>.

A analgesia constitui outro ponto essencial da terapêutica precoce do IAM. O controle da dor, no entanto, é muitas vezes menosprezado, por não ter grande impacto sobre o prognóstico dos pacientes. A observação do rápido e completo alívio da dor após a reperfusão miocárdica reforça o conceito de que a dor anginosa é secundária à isquemia do músculo cardíaco. Assim, intervenções que visem ao restabelecimento do fluxo miocárdico ou medidas anti-isquêmicas costumam ser bastante eficientes no controle do fenômeno doloroso. A despeito disso, analgesia eficiente deve ser oferecida prontamente ao paciente com diagnóstico de IAM associado a dor intensa. O alívio da dor com medicações analgésicas não deve ser protelado e sugere-se sua administração, tendo em vista o controle e alívio da sensação dolorosa.

Pacientes com IAM exibem hiperatividade do sistema nervoso simpático. Essa descarga adrenérgica incrementa a necessidade de oxigênio pelo miocárdio, justificando a indicação de medicações analgésicas que possam aliviar tanto a dor como a ansiedade com as quais o paciente se encontra. O analgésico de escolha, especialmente naqueles complicados com edema agudo do pulmão, é o sulfato de morfina, que deve ser administrado por IV na dose de 2 a 4 mg, diluída, podendo ser repetida em intervalos de 5 a 15 minutos. Alguns pacientes requerem doses totais bastante elevadas (de até 25 a 30 mg) para o controle da dor; nessas situações, atenção deve ser dada à possível ocorrência de efeitos colaterais, como: náuseas, vômitos, hipotensão, bradicardia e depressão respiratória. Hipotensão e bradicardia geralmente respondem à atropina (0,5 a 1,5 mg por via Endovenosa – EV) e a depressão respiratória ao uso de naloxane (0,1 a 0,2 mg EV a cada 15 minutos)<sup>180</sup>. Na circunstância específica de IAM de parede inferior, não deve ser feita analgesia com morfina e seus derivados pelo grande potencial de ocasionar hipotensão arterial grave e refratária. Evidências recentes levantam a possibilidade de interação entre o uso da morfina e a atividade antiplaquetária dos inibidores do receptor P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub><sup>60,181</sup> reduzindo a atividade dos mesmos. Acrescentar esta referencia ATLANTIC<sup>182</sup>.

Tem sido demonstrado, em estudos epidemiológicos e análises retrospectivas de estudos clínicos randomizados, que usuários de AINES e inibidores seletivos da COX-2 apresentam

risco de morte, reinfarto, ruptura cardíaca, hipertensão arterial sistêmica, insuficiência renal e insuficiência cardíaca. Portanto, tais fármacos são contraindicados em portadores de IAMCST<sup>183-186</sup>.

O uso rotineiro de ansiolíticos não é recomendado. Alguns dados de literatura demonstram que a administração de diazepam não produz efeitos sobre ansiedade, pressão arterial, frequência cardíaca ou dor torácica em pacientes com IAM<sup>187</sup>.

Procedimento: hipoxemia, dor e ansiedade	Classe	Nível de evidência
Oxigenoterapia de rotina em pacientes com congestão pulmonar e/ou saturação de oxigênio < 94%	I	C
Morfina IV para alívio da dor intensa e refratária	I	C
Pacientes utilizando, rotineiramente, anti-inflamatórios não hormonais (exceto aspirina), tanto COX-2 seletivos como não seletivos, devem suspender esses agentes na admissão	I	C
Benzodiazepínicos em pacientes muito ansiosos	Ila	C
Administração de anti-inflamatórios não hormonais (exceto aspirina), tanto COX-2 seletivos como não seletivos	III	C

## 4.2. Antiplaquetários

O uso de antiplaquetários tem benefício comprovado no tratamento do IAMCST. Refletindo sua eficácia e segurança comprovadas, assim como sua relação custo-efetividade, os antiplaquetários, particularmente o AAS, estão entre os medicamentos mais utilizados no mundo<sup>188</sup>.

### 4.2.1. Ácido acetilsalicílico

Evidências científicas quanto à eficácia e à segurança da utilização do AAS em pacientes com IAM são relevantes, podendo ser consideradas definitivas<sup>61,189,190</sup>. Existem poucas contraindicações à utilização do AAS no cenário do IAM, destacando-se as seguintes condições: hipersensibilidade conhecida, úlcera péptica ativa, discrasia sanguínea ou hepatopatia grave. O AAS deve ser administrado a todos os pacientes com IAM, tão rápido quanto possível, após o diagnóstico ser considerado provável, na dose de 160 a 325 mg (deve ser mastigado para facilitar sua absorção). A terapia deve ser mantida sem interrupção, na dose diária de 100 mg ao dia<sup>191</sup>.

### 4.2.2. Clopidogrel

O uso dos antiplaquetários inibidores do receptor P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub> em associação ao AAS está consagrado como terapia eficaz no IAMCST.

Após ter sua eficácia documentada no cenário da SCASST (estudo CURE – *Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events*<sup>192</sup>), o clopidogrel também foi capaz de reduzir desfechos no IAMCST. Dois ensaios clínicos randomizados com clopidogrel adicionado ao AAS e a outras terapias padrão demonstraram importantes benefícios da terapia

antiplaquetária dupla em pacientes com IAMCST submetidos à terapia fibrinolítica. O primeiro deles, publicado em 2005, foi o estudo CLARITY (*Clopidogrel as Adjunctive Reperfusion Therapy*), que contou com 3.491 casos e incluiu pacientes com sintomas iniciados em até 12 horas, randomizados de forma duplo-cega para placebo ou clopidogrel (dose inicial de 300 mg e dose de manutenção de 75 mg ao dia) até o dia da angiografia (realizada, neste estudo, entre 48 e 192 horas)<sup>193</sup>. Dos pacientes examinados nesse estudo, 99,7% dos casos receberam terapia fibrinolítica. O tratamento com clopidogrel promoveu uma redução significativa de 36% do desfecho combinado de artéria culpada ocluída à cinecoronariografia, morte ou IAM recorrente antes da cineangiocoronariografia, com baixa taxa de sangramento em ambos os grupos. O clopidogrel não se associou a maior taxa de sangramento nem mesmo quando seu uso foi suspenso com menos de 5 dias da cirurgia de revascularização miocárdica (9,1% vs. 7,9%; p = 1,0). O grande estudo COMMIT/CCS-2, que contou com 45.852 registros, também comprovou a eficácia e a segurança da dupla antiagregação plaquetária com AAS e clopidogrel<sup>65</sup>. Nesse estudo, foram incluídos pacientes com até 24 horas de evolução; apenas 5% foram submetidos à ICP, e 50% receberam terapia fibrinolítica. Os pacientes incluídos foram randomizados para clopidogrel 75 mg ao dia (sem dose de ataque) ou placebo. O tratamento com clopidogrel reduziu em 9% o desfecho primário combinado de morte, IAM ou AVC, sem aumento das taxas de sangramento. O tempo de tratamento com clopidogrel foi de 28 dias. No cenário de pacientes submetidos à ICP primária, o clopidogrel não foi testado contra placebo, porém o benefício da dupla terapia antiplaquetária foi comprovado. No estudo CURRENT-OASIS 7 (*Clopidogrel and Aspirin Optimal Dose Usage to Reduce Recurrent Events - Seventh Organization to Assess Strategies in Ischemic Syndromes*), que incluiu 25.086 pacientes com SCA e programação de ICP (29% desses com IAMCST), a dose de ataque de 600 mg de clopidogrel, seguida de 150 mg ao dia por 7 dias e manutenção com 75mg ao dia foi comparada ao tratamento padrão com ataque de 300 mg, seguida de 75 mg ao dia<sup>194</sup>. Houve redução significativa do desfecho primário em 30 dias de seguimento, principalmente guiada por redução de infarto não fatal e trombose de *stent*, às custas de maior incidência de sangramento maior, não fatal.

A dupla antiagregação plaquetária deve ser iniciada tão cedo quanto possível. Estudo observacional retrospectivo sueco, que avaliou 13.487 pacientes submetidos à ICP primária, demonstrou que o pré-tratamento com clopidogrel previamente à chegada à sala de cateterismo foi capaz de reduzir a mortalidade<sup>195</sup>. De forma semelhante, um registro austríaco comprovou que a administração pré-hospitalar da dose de ataque de clopidogrel foi capaz de reduzir a mortalidade intra-hospitalar de pacientes vítimas de IAMCST submetidos à ICP primária<sup>196</sup>. Após fibrinólise ou ICP, o clopidogrel deve ser mantido por até 12 meses, na dose de 75 mg ao dia (benefício extrapolado dos resultados do estudo CURE<sup>191</sup> em pacientes com SCASST).

### 4.2.3. Prasugrel

Prasugrel, um tienopiridínico de terceira geração que é hidrolisado no trato gastrointestinal, apresenta mais rápido

início de ação e maior habilidade para inibição plaquetária, em comparação ao clopidogrel. Dá origem ao metabólito intermediário que é biotransformado pelas enzimas hepáticas do citocromo P450 em uma única etapa, gerando o metabólito ativo, que se liga irreversivelmente ao receptor da Adenosina Difosfato (ADP) P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub> da superfície das plaquetas. Com a administração da dose de ataque de 60 mg, uma inibição máxima é atingida em 2 a 4 horas. Durante o tratamento de manutenção com 10 mg diárias, atinge-se o estado de equilíbrio com cerca de 50% de inibição da atividade plaquetária<sup>197</sup>. Portanto, prasugrel suprime efetivamente a agregação plaquetária em um grande número de pacientes, desde que 25% deles parecem ser resistentes ao clopidogrel<sup>198</sup>.

O prasugrel foi comparado ao clopidogrel, quanto à eficácia e à segurança, em pacientes com SCA submetidos à ICP, no estudo TRITON-TIMI 38 (*Trial to assess Improvement in Therapeutic Outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction*), um estudo fase III, randomizado e duplo-cego<sup>199</sup>. A dose de ataque da medicação foi administrada entre a randomização e até 1 hora após a cinecoronariografia. Prasugrel foi administrado com a dose de ataque de 60 mg e manutenção de 10 mg ao dia, enquanto o clopidogrel foi administrado com a dose de ataque de 300 mg e manutenção de 75 mg ao dia. A duração média da terapia foi de 14,5 meses. Foram avaliados 13.608 pacientes, sendo 3.534 com IAMCST. A randomização ocorreu antes de ser realizada a ICP primária. A medicação do estudo foi administrada tão breve quanto possível depois da randomização. Análise específica do sub-grupo de pacientes submetidos a IAMCST submetidos à ICP primária demonstrou superioridade do prasugrel, em relação ao clopidogrel. As incidências do desfecho composto de óbito cardiovascular, (re)infarto ou AVC aos 30 dias e 15 meses, nos grupos prasugrel e clopidogrel foram, respectivamente, de 6,5% vs. 9,5% ( $p < 0,002$ ) e 10% vs. 12,4% ( $p = 0,022$ ). O prasugrel foi também superior ao clopidogrel em relação à trombose de stent (incidências de 1,6% vs 2,8%, respectivamente, aos 15 meses de seguimento,  $p = 0,023$ )<sup>200</sup>. A dose de clopidogrel, que foi raramente administrada antes da cinecoronariografia e limitada para a dose de 300 mg, pode ter contribuído para as diferenças na eficácia e segurança. No que tange a sangramentos, o grupo prasugrel apresentou aumento de 32% ( $p = 0,03$ ) no risco de sangramento maior pelo escore TIMI.

Quanto a sua posologia, recomenda-se a dose de ataque de 60 mg, seguida da dose de manutenção de 10 mg uma vez ao dia.

Apesar dos benefícios do prasugrel em comparação ao clopidogrel no estudo TRITON-TIMI 38, análise *pos-hoc* identificou três subgrupos de pacientes de maior risco de sangramento: aqueles com antecedente de AVC ou Ataque Isquêmico Transitório (AIT) (benefício líquido favorável ao clopidogrel), idade  $\geq 75$  anos e peso  $< 60$  kg (ausência de diferenças entre os grupos clopidogrel e prasugrel, em termos de benefício líquido). Por conta desses achados, o prasugrel é contraindicado em pacientes com histórico de AVC/AIT e, se utilizado, deve-se usar metade da dose de manutenção em pacientes com baixo peso ou idosos.

#### 4.2.4. Ticagrelor

Ticagrelor, um antagonista reversível, não tienopiridínico, que inibe diretamente o receptor P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub> da superfície das plaquetas, tem mais rápido início de ação do que o clopidogrel<sup>201,202</sup>. Apesar de atuar no mesmo receptor dos tienopiridínicos, pertence à classe química das ciclopentiltriazolopirimidinas. De forma semelhante ao prasugrel, o tratamento com ticagrelor induz à maior inibição plaquetária em relação ao clopidogrel. A eficácia e a segurança desse medicamento em pacientes com SCA foram avaliadas no estudo PLATO (*Platelet Inhibition and Patient Outcomes*)<sup>203</sup>, estudo fase III, multicêntrico, randomizado e duplo-cego. Nesse estudo, foram incluídos 18.624 pacientes que foram randomizados para ticagrelor (dose de ataque de 180 mg seguida de 90 mg, duas vezes ao dia) ou clopidogrel (dose de ataque de 300 ou 600 mg seguida de 75 mg ao dia) durante 1 ano. O tratamento foi iniciado tão breve quanto possível após a admissão hospitalar. Todos os pacientes receberam AAS na dose de 75 a 100 mg ao dia; caso virgem de tratamento com AAS, dose de ataque de 325 mg era recomendada; para pacientes submetidos a *stent*, dose de 325 mg de AAS era permitida como dose de manutenção por 6 meses.

O diagnóstico de IAMCST foi presente em 38% da população global, IAM sem Elevação do Segmento ST (IAMSS) em 43% e angina instável em 17%. O desfecho primário do estudo foi o composto de morte cardiovascular, infarto do miocárdio e AVC. Em 12 meses, ocorreu redução significativa do desfecho composto primário a favor do ticagrelor (9,8% vs. 11,7%;  $p < 0,001$ ). A diferença foi determinada por morte cardiovascular e infarto do miocárdio, sem diferença nos acidentes vasculares encefálicos. Os resultados foram precoces e mantidos durante o período de 12 meses.

Não houve diferença significativa nas proporções de sangramento maior entre os grupos, mas o uso de ticagrelor foi associado com maior taxa de sangramento não relacionada à cirurgia de revascularização miocárdica.

Recomenda-se que o ticagrelor, em sua fase de manutenção, seja utilizado em associação a uma dose de AAS de 75 a 150 mg<sup>204</sup>.

Entre os 7.544 pacientes com IAMCST ou Bloqueio de Ramo Esquerdo (BRE) que foram submetidos à ICP primária, ocorreu redução significativa de trombose definitiva de *stent*, infarto do miocárdio e mortalidade por qualquer causa, semelhante ao resultado global do estudo<sup>205</sup>.

Portanto, o ticagrelor apresenta-se como uma opção em associação ao AAS na dupla antiagregação plaquetária em pacientes com IAMCST em programação de ICP primária. Recomenda-se como posologia a dose de ataque de 180 mg, seguida da dose de manutenção de 90 mg, duas vezes ao dia. Não são necessários ajustes de dose em tratamento de idosos, nem para pacientes com alteração da função renal. No entanto, como não há informações disponíveis em relação ao tratamento de pacientes em programa de hemodiálise, não é recomendada sua administração para esses pacientes. Também não é necessário ajuste de dose para pacientes com alteração da função hepática. Porém, ainda não há estudos envolvendo pacientes com alteração da função hepática com intensidade moderada ou grave, não devendo ser administrado nessa população.

A eficácia e a segurança do prasugrel e do ticagrelor ainda não foram estudadas em pacientes com IAMCST que receberam fibrinolíticos. Por isso, esses fármacos não são recomendados nesse cenário.

Procedimento: uso de antiagregantes plaquetários no IAMCST <sup>206</sup>	Classe	Nível de evidência
AAS (162 a 300 mg em dose de ataque, com dose de manutenção de 81 a 100 mg ao dia), independentemente da terapia de reperfusão	I	A
Clopidogrel 300 mg, em adição ao AAS, como dose de ataque, em pacientes submetidos à terapia trombolítica há menos de 24 horas e seguem a estratégia invasiva e ICP. Manutenção de 75 mg ao dia	I	A
Clopidogrel 600 mg, em adição ao AAS, em pacientes submetidos à terapia trombolítica há mais de 24 horas e seguem a estratégia invasiva e ICP. Manutenção de 75 mg ao dia	I	C
Clopidogrel 600 mg, em adição ao AAS, em pacientes submetidos à ICP primária. Manutenção de 75 mg ao dia	I	C
Ticagrelor 180 mg de ataque seguido, em adição ao AAS, por 90 mg a cada 12 horas em pacientes submetidos à ICP primária	I	B
Prasugrel 60 mg de ataque, em adição ao AAS, seguido por 10 mg uma vez ao dia em pacientes virgens de tratamento com clopidogrel, com anatomia coronária conhecida, submetidos à ICP primária e sem fatores de risco para sangramento [ $\geq 75$ anos de idade, $< 60$ kg, AVC ou AIT	I	B
Clopidogrel 75 mg ao dia em pacientes com mais de 75 anos submetidos à terapia trombolítica ou não	I	B
Clopidogrel 600 mg (ataque) seguido por manutenção com 150 mg ao dia durante 1 semana, em adição ao AAS, nos pacientes com baixo risco de sangramento submetidos à ICP primária. Manutenção de 75 mg ao dia	IIa	B
Inibidores da Glicoproteína (GP) IIb/IIIa em pacientes sob uso de dupla antiagregação plaquetária submetidos à ICP primária em situações especiais (alta carga de trombo, <i>slow/no reflow</i> e outras complicações trombóticas) Abciximab: 0,25 mg/kg IV bolus, seguido de 0,125 mcg/kg/min (maximun 10 mcg/min); Tirofiban 25 mcg/kg IV bolus, seguido de 0,15 mcg/min	IIa	C
Abciximabe intracoronário durante ICP primária	IIb	B
Ticagrelor ou prasugrel em pacientes submetidos à terapia trombolítica	III	C
Dose de ataque de clopidogrel de 300 mg em idosos com 75 anos ou mais submetidos à terapia trombolítica	III	C
Uso rotineiro dos inibidores da GP IIb/IIIa em pacientes sob dupla antiagregação plaquetária	III	B

#### 4.2.5. Antagonistas da PAR-1

Os antagonistas da PAR-1 (sigla do inglês *Protease-Activated Receptor 1*) também foram avaliados no cenário da coronariopatia aguda. O vorapaxar, inibidor seletivo da PAR-1 de uso oral, foi testado no estudo TRACER<sup>207</sup>

(*Thrombin Receptor Antagonist for Clinical Event Reduction in Acute Coronary Syndrome*), no qual pacientes com coronariopatia aguda sem supradesnívelamento do ST foram randomizados para placebo ou vorapaxar. A maioria dos pacientes recebeu dupla antiagregação plaquetária concomitante. O vorapaxar não reduziu o desfecho primário composto por morte cardiovascular, infarto, AVC, isquemia recorrente com re-hospitalização ou revascularização de urgência. Já o desfecho secundário revelou redução na ocorrência de infarto (11,1% vs. 12,5% em 2 anos; HR = 0,88; IC 95% = 0,79-0,98; p = 0,02), porém as complicações relacionadas a sangramentos graves foram inaceitáveis, levando a uma interrupção prematura do estudo. O atopaxar<sup>208</sup> é outro inibidor oral da PAR-1, reversível. Seu papel nas síndromes coronárias agudas foi avaliado no estudo LANCELOT-ACS (*Lessons From Antagonizing the Cellular Effects of Thrombin-Acute Coronary Syndromes*). Neste estudo de fase II, apesar de uma redução de 34% na ocorrência de eventos isquêmicos detectados pelo Holter (HR = 0,67; IC 95% = 0,48-0,94; p = 0,02), não houve redução nos eventos adversos maiores. Dessa forma, há necessidade de mais e maiores estudos para definição do papel do atopaxar nas síndromes coronárias agudas.

#### 4.2.6 Inibidores da glicoproteína IIb/IIIa

Os primeiros estudos com o uso de inibidores da GP IIb/IIIa mostraram significativa diminuição na incidência de reinfarto, tanto no cenário da ICP primária<sup>209</sup>, quanto no de trombolíticos<sup>210</sup>. No primeiro caso, não se notou aumento das complicações hemorrágicas, como no contexto da trombólise.

Com o uso rotineiro da dupla antiagregação plaquetária e com o advento da ICP com stent, várias controvérsias surgiram quanto ao emprego dos inibidores da GP IIb/IIIa no IAMCST. Questiona-se, assim, o momento de seu uso, o emprego rotineiro ou seletivo, assim como a melhor via de administração (intracoronário ou endovenoso).

O estudo RELAX-AMI (*Randomized Early Versus Late Abciximab in Acute Myocardial Infarction Treated With Primary Coronary Intervention*)<sup>211</sup>, realizado com 210 pacientes, comparou o emprego precoce (*upfront*) do abciximabe vs. seu uso imediatamente antes da ICP, já no laboratório de hemodinâmica. Com o uso precoce, foi observada melhora dos parâmetros perfusionais e da recuperação da função ventricular em 30 dias. Outro estudo que evidenciou seu benefício precoce foi o On-TIME 2 (*Prehospital initiation of tirofiban in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary angioplasty*)<sup>212</sup>, que randomizou 984 pacientes com IAMCST para uso de alta dose do bólus de tirofiban pré-hospitalar ou uso somente em casos selecionados durante a ICP primária, evidenciando maior redução do supradesnívelamento do segmento ST sem aumento significativo de sangramentos maiores.

Por outro lado, o estudo FINESSE (*Facilitated Intervention With Enhanced Reperfusion Speed to Stop Events*)<sup>213</sup> randomizou pacientes para três grupos: ICP primária, ICP facilitada com abciximabe e ICP facilitada com dose reduzida de Reteplase (rPA) e abciximabe. O uso



do inibidor da GP IIb/IIIa não mostrou redução dos desfechos isquêmicos mas evidenciou aumento de eventos hemorrágicos. Após 12 meses de seguimento, o subgrupo com IAM anterior apresentou tendência à redução de mortalidade com o emprego de rPA e abciximabe ( $p = 0,093$ ). O estudo Bavarian Reperfusion Alternatives Evaluation-3 (BRAVE-3)<sup>214</sup> randomizou pacientes com IAMCST que receberam dose de ataque de clopidogrel (600 mg), para uso rotineiro de abciximabe ou placebo, e não mostrou redução no tamanho da área de infarto com o uso do abciximabe.

Em relação ao tirofiban, evidências sugerem equivalência entre esse produto, quando utilizado em doses altas, e o abciximabe, em pacientes submetidos à ICP primária<sup>215,216</sup>.

Dessa forma o emprego rotineiro dos inibidores da GP IIb/IIIa no IAMCST não se mostra comprovadamente benéfico nesse contexto, podendo até mesmo acarretar maiores taxas de sangramentos. O uso individualizado durante a ICP primária dessa classe de medicações, em situações de alta carga de trombos, *no reflow* ou outras complicações trombóticas, pode ser considerado a despeito da ausência de fortes evidências. Outra questão ainda sem resposta seria qual a melhor forma de se utilizarem o tirofiban e o abciximabe na vigência dos novos antiagregantes prasugrel e ticagrelor.

#### 4.4. Heparina

Heparina vem sendo utilizada e estudada em SCA há vários anos. Está disponível nas formas Não Fracionada (HNF) e de Baixo Peso Molecular (HBPM), que são frações da HNF que possuem uma maior afinidade para inibição do fator Xa e menor para a trombina.

##### 4.4.1. Heparina não fracionada

O benefício do uso da HNF nas síndromes coronárias agudas foi evidenciado antes mesmo da utilização do AAS e da terapia trombolítica<sup>217</sup>. Em estudos seguintes, como o Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico-2 (GISSI-2)<sup>218</sup> e o *Third International Study of Infarct Survival* (ISIS-3)<sup>219</sup>, em que se avaliou o uso da HNF em vigência do tratamento com AAS e trombolíticos, a associação de HNF não foi relacionada a uma redução significativa de desfechos clinicamente relevantes. No entanto, nesses estudos, o regime de administração da HNF foi subcutâneo (SC) e com atrasos de 4 a 12 horas para seu início, após a terapia trombolítica.

O uso de um regime endovenoso (EV) de HNF (bólus de 5.000 UI seguido por infusão contínua inicial de 1.000 UI ou 1.200 UI/hora nos pacientes com mais 80 kg) foi avaliado no estudo GUSTO-I (*Global Utilization of Streptokinase and Tissue- Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries-I*)<sup>220</sup>, publicado em 1993. A dose de HNF foi ajustada com o objetivo de manter um Tempo de Tromboplastina Parcial Ativado (TTPa) entre 60 e 85 segundos em pacientes com IAMCST, em uso de AAS e submetidos a diferentes terapias trombolíticas. Com 41.021 pacientes randomizados, o grupo que recebeu

o regime EV de HNF associada à terapia trombolítica com r-TPA apresentou a menor mortalidade (6,3%) em 30 dias entre os grupos avaliados.

O estudo Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Regimen-3 ASSENT-3<sup>221</sup> avaliou a eficácia e a segurança da TNK-tPA em combinação com enoxaparina ou HNF ou abciximabe. Nesse estudo, utilizou-se um regime de HNF com bólus EV de 60 UI/kg, com máximo de 4.000UI, seguido por infusão contínua de 12 UI/kg/hora (máximo de 1.000 UI/hora, inicialmente) e ajustes para manter um TTPa entre 50 e 70 segundos. A ocorrência de óbito, reinfarto ou isquemia recorrente em 30 dias foi maior no grupo HNF em relação ao grupo enoxaparina, porém não houve diferença na mortalidade em 30 dias. Esse regime de administração da HNF está associado à menor incidência de eventos hemorrágicos (sangramento maiores e necessidade de transfusão), porém sem diferença estatística em relação à enoxaparina.

##### 4.4.2. Heparina de baixo peso molecular

Um dos primeiros grandes estudos em que é possível a comparação entre as HBPM e a HNF é o já citado ASSENT-3. Esse estudo recrutou 6.095 pacientes com IAMCST ou Bloqueio do Ramo Esquerdo (BRE) novo, em até 6 horas de início dos sintomas isquêmicos, e evidenciou que o uso de enoxaparina associada à terapia trombolítica com TNK-tPA reduziu significativamente em 26% o risco relativo de óbito, reinfarto ou isquemia refratária em 30 dias, quando comparados ao uso de HNF associada à TNK-tPA. O NNT de pacientes para evitar um desfecho foi de 25.

Os dados mais robustos, no entanto, referentes à eficácia e segurança da enoxaparina em pacientes com IAMCST são provenientes do ExTRACT-TIMI 25 (*Enoxaparin and Thrombolysis Reperfusion for Acute Myocardial Infarction Treatment Thrombolysis in Myocardial Infarction – Study 25*)<sup>63,222</sup>. Estudo publicado em 2006, internacional, multicêntrico, randomizado e duplo-cego que incluiu 20.506 pacientes com até 6 horas de início dos sintomas isquêmicos, teve ECG mostrando elevação do segmento ST em pelo menos duas derivações contíguas ou BRE novo, e com programação de receber terapia trombolítica. Os pacientes eram randomizados para receber HNF por um mínimo de 48 horas ou enoxaparina por 8 dias ou até a alta hospitalar. O regime de enoxaparina foi de 30 mg em bólus EV, administrado 15 minutos antes ou até 30 minutos após o início da trombólise, seguido de uma injeção SC de 1,0 mg/kg a cada 12 horas, respeitando um máximo de 100 mg para as duas primeiras doses. Nos pacientes com idade  $\geq 75$  anos, não foi administrado o bólus e a dose de enoxaparina foi ajustada para 0,75 mg/kg a cada 12 horas, respeitando um máximo de 75 mg para as duas primeiras doses. Nos pacientes com *clearance* de creatinina estimado  $< 30$  mL/min, a dose foi ajustada para 1,0 mg/kg a cada 24 horas. A HNF foi administrada em bólus EV de 60 UI/kg, com máximo de 4.000 UI, seguido por infusão contínua de 12 UI/kg/hora (máximo de 1.000 UI/hora, inicialmente). Os resultados mostraram redução significativa de 17% no risco relativo para ocorrência de óbito ou

infarto não fatal em 30 dias no grupo randomizado para receber enoxaparina, com um NNT de 48. Na análise de segurança, houve aumento significativo de 53% no risco relativo para ocorrência de sangramentos maiores no grupo que recebeu enoxaparina, porém sem aumento significativo na ocorrência de sangramento intracraniano. Nas avaliações pré-especificadas de benefício clínico líquido, em que se analisaram conjuntamente a ocorrência de óbito, IAM não fatal, AVC com sequelas graves, sangramento maior não fatal ou hemorragia intracraniana, os resultados foram significativamente favoráveis à enoxaparina.

A utilização da enoxaparina IV em pacientes com IAMCST submetidos à ICP primária foi avaliada no estudo STEMI Treated With Primary Angioplasty and Intravenous Lovenox or Unfractionated Heparin (ATOLL)<sup>223</sup>, publicado em 2011. Foram randomizados 910 pacientes para receber enoxaparina 0,5 mg/kg EV ou HNF 70 a 100 UI/kg EV nos pacientes que não receberam inibidores da GP IIb/IIIa e 50 a 70 UI/kg naqueles que receberam inibidores da GP IIb/IIIa. A dose de HNF foi ajustada pelo tempo de coagulação ativado (TCA) durante a realização do procedimento. Nesse estudo, não houve diferença significativa no desfecho composto de óbito, infarto, falha na realização do procedimento ou sangramento maior em 30 dias ( $p = 0,063$ ).

Metanálise com seis estudos, publicada em 2007, comparou a enoxaparina com HNF em 27.131 pacientes com IAMCST. O desfecho clínico composto de óbito, infarto não fatal ou sangramento maior não fatal em 30 dias foi reduzido significativamente em 16% nos pacientes tratados com enoxaparina<sup>224</sup>.

#### 4.4.3. Fondaparinux

O fondaparinux é um pentassacarídeo sintético, inibe indiretamente o fator Xa (depende da antitrombina) e bloqueia a geração de trombina. O fondaparinux é totalmente sintético, não interage com as plaquetas e não adere ao fator 4 plaquetário, tendo menor probabilidade de induzir à trombocitopenia. Sua vida média é mais longa que a da HNF e não necessita de controle de TTPa. Esse fármaco foi comparado com a HNF no estudo Synthetic Pentasaccharide as an Adjunct to Fibrinolysis in ST-elevation Acute Myocardial Infarction (PENTALYSE). Nesse estudo, 326 pacientes com IAMCST e menos que 6 horas de evolução foram tratados com r-tPA. Os pacientes receberam doses diferenciadas do medicamento: 4, 8 e 12 mg, sendo EV no primeiro dia e SC do segundo ao quinto dia. A HNF foi administrada por até 72 horas. No estudo angiográfico de 90 minutos, observou-se fluxo TIMI 2 ou 3 em 79% dos pacientes tratados com fondaparinux e em 82% com HNF. O cateterismo foi repetido no sexto dia e observou-se reoclusão coronariana em 0,9% (1/112) pacientes do grupo fondaparinux e 7% (3/43) do grupo HNF, com  $p = 0,065$ . Não se observou diferença significativa para eventos hemorrágicos graves. Sangramento grave (TIMI) ocorreu em 6,6% no grupo fondaparinux e 4,7% no grupo HNF, com  $p =$  não significativo<sup>225</sup>. A eficácia do fondaparinux no IAMCST foi avaliada também no estudo OASIS-6 em 12.092 pacientes. O grupo tratamento foi de 6.036 pacientes que

receberam fondaparinux 2,5 mg SC ao dia por até 8 dias, e 6.056 pacientes no grupo controle (placebo ou HNF). O desfecho primário foi o composto de óbito e reinfarcto em 30 dias, que foi 16% menor no grupo fondaparinux, em relação ao grupo HNF ou placebo (fondaparinux 9,7% vs. 11,2% controle; *Hazard Ratio* – HR: 0,86;  $p = 0,008$ ). Esse estudo teve dois estratos de tratamento: estrato 1 para pacientes que não tinham indicação para receber heparina, e estrato 2 para pacientes que tinham indicação para receber heparina. O benefício foi observado apenas no estrato 1, com desfecho primário ocorrendo em 11,2% dos pacientes que receberam fondaparinux vs. 14,0% para os pacientes do grupo placebo (HR: 0,79;  $p < 0,05$ ). No estrato 2 os pacientes foram tratados com ICP primária, trombolíticos fibrino-específicos ou tratamento conservador. A medicação do estudo foi dividida nos grupos fondaparinux 2,5 mg ao dia por até 8 dias ou HNF por 48 horas. Nesse estrato não houve diferença significativa do desfecho primário entre os dois grupos: 8,3% no grupo fondaparinux e 8,7% no grupo controle com HNF (HR: 0,96;  $p =$  não significativo). No grupo de pacientes submetidos à ICP primária, ocorreu um excesso de trombose de cateter-guia e de complicações coronarianas relacionadas ao procedimento<sup>226</sup>. O fondaparinux está, assim, contraindicado para pacientes com IAMCST submetidos à ICP primária.

#### 4.4.4. Antitrombóticos diretos

Os seguintes inibidores diretos da trombina, não disponíveis em nosso meio, foram estudados como adjuvantes à terapia fibrinolítica: hirudina, bivalirudina e argatroban. São úteis no tratamento da trombocitopenia induzida por heparina. Na SCA, os estudos iniciais mostraram melhores índices de patência coronarária quando comparados com HNF, sem excesso de sangramento (Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 5, Myocardial Ischemia and Transfusion (MINT), Hirulog Early Reperfusion/Occlusion (HERO) Trial, Global Use of Strategies To Open Occluded Arteries in Acute Coronary Syndromes (GUSTO-IIb)<sup>227-230</sup>, porém sem evidência de superioridade em desfechos clínicos nos estudos Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) 9B, Hirudin for the Improvement of Thrombolysis (HIT) 4 e Hirulog Early Reperfusion/Occlusion 2 (HERO-2)<sup>231-233</sup>.

No estudo HORIZONS-AMI (*Harmonizing Outcomes With Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction*), a bivalirudina foi testada especificamente em pacientes com IAMCST submetidos à ICP primária. Os pacientes foram tratados com bivalirudina ( $n = 1800$ ) ou heparina não fracionada associada com inibidor da GPIIb/IIIa ( $n = 1802$ ). O desfecho primário combinado de óbito, IM, revascularização da lesão alvo, AVC ou sangramento maior em 30 dias foi significativamente menor no grupo bivalirudina: 9,2% vs 12,1%; RR:0,76 (IC 95% 0,63-0,92,  $p = 0,005$ ), com menor risco de sangramento maior no grupo bivalirudina: 4,9% vs 8,3%; RR = 0,60 (IC 95% 0,46-0,77,  $p < 0,001$ ). Trombose aguda de stent (24 horas) foi maior no grupo bivalirudina (1,3% vs 0,3%,  $p < 0,001$ , mas esta diferença não se manteve aos 30 dias (2,5% vs 1,9%,

## Diretrizes

$p = 0,30$ )<sup>234</sup>. Em 2010, foi publicado o seguimento de 3 anos da população estudada, demonstrando-se uma redução significativa da mortalidade total: 5,9% vs. 7,7%; HR: 0,75 (IC 95%: 0,58-0,97;  $p = 0,03$ )<sup>235</sup>.

### 4.4.5. Medicações e doses a serem utilizadas

**HNF:** bólus de 60 U/kg, com máximo de 4.000 U, seguido de uma infusão de 12 U/kg por 48 horas, com dose máxima inicial de 1.000 U/h; ajustar a dose para manter o KPTT (kaolin activated partial thromboplastin time) de 50 a 70 segundos. Caso a terapia seja prolongada além das 48 horas por indicação clínica, haverá aumento do risco de plaquetopenia induzida por heparina<sup>206</sup>.

**Enoxaparina** para pacientes com menos de 75 anos de idade: 30 mg EV em bólus seguido por 1,0 mg/kg SC cada 12 horas; para pacientes com mais de 75 anos não utilizar o bólus inicial e reduzir a dose para 0,75 mg/kg SC cada 12 horas. Caso o *clearance* da creatinina estimado seja  $< 30$  ml/minuto, utilizar a dose de 1,0 mg/kg a cada 24 horas. Manter o tratamento durante o período de internação ou até 8 dias<sup>206</sup>.

Procedimento: uso de anticoagulantes em pacientes com IAMCST	Classe	Nível de evidência
HNF 60 U/kg EV (ataque), máximo 4.000 UI, seguido por infusão contínua de 12 UI/kg/hora, máximo de 1.000 UI/hora, inicialmente. Manter por um período mínimo de 48 horas com ajustes na infusão para que o TTPa permaneça entre 1,5 e 2,0 vezes o controle	I	A
Enoxaparina 30 mg EV em bolus, seguida de 1 mg/kg SC a cada 12 horas durante 8 dias ou até a alta hospitalar em pacientes com menos de 75 anos. Não administrar a dose EV em pacientes acima de 75 anos e manter enoxaparina 0,75 mg/kg SC a cada 12 horas. Utilizar 1 mg/kg ao dia com depuração de creatinina $\leq 30$ mL/min	I	C
Fondaparinux 2,5 mg EV seguido de 2,5 mg SC uma vez ao dia durante 8 dias ou até a alta hospitalar	Ila	B
<b>Submetidos à ICP primária</b>		
HNF ajustada pelo TCA durante a ICP primária, associada ou não a inibidores da GP IIb/IIIa	I	C
Enoxaparina 0,5 mg/kg EV (ataque) associada ou não a inibidores da GP IIb/IIIa em substituição à HNF. Manter enoxaparina 1,0 mg/kg SC a cada 12 horas após a ICP primária a critério clínico	Ila	B
Fondaparinux isoladamente durante ICP primária pelo risco de trombose de cateter	III	B

### 4.5. Anticoagulantes orais

As evidências iniciais sobre o uso dos anticoagulantes orais em pacientes com IAM datam das décadas de 1960 e 1970, quando a varfarina, administrada em doses moderadas (Relação Normalizada Internacional – RNI: entre 1,5 e 2,5), mostrou-se efetiva na prevenção de AVC e embolia pulmonar<sup>236</sup>. A eficácia dos anticoagulantes orais em pacientes com IAM foi analisada também em três estudos

clínicos randomizados; em dois desses estudos, observou-se redução significativa do risco de AVC, sem impacto na mortalidade; entretanto, no outro estudo, houve redução da mortalidade<sup>237-239</sup>.

Em pacientes idosos, o estudo europeu *Sixty Plus Reinfarction Study*<sup>240</sup> avaliou pacientes com mais de 60 anos de idade que receberam terapia anticoagulante oral no pós-IAM por, pelo menos, 6 meses. Os indivíduos foram distribuídos aleatoriamente em dois grupos, de maneira duplo-cega, sendo o primeiro tratado com anticoagulante oral (RNI: 2,7-4,5) e o segundo com placebo. As menores taxas de reinfarto e AVC foram observadas nos pacientes que receberam terapia anticoagulante oral.

Adicionalmente, a anticoagulação oral, com varfarina isolada ou em associação ao AAS, foi testada em diferentes estudos<sup>240</sup> como alternativa efetiva na prevenção secundária para tratamento de pacientes após IAM.

O uso da dupla antiagregação plaquetária com AAS e um antagonista do receptor P2Y12 tornou-se a terapia padrão para a prevenção secundária de pacientes infartados. A terapia tripla, envolvendo antagonista da vitamina K, aspirina e um inibidor do receptor P2Y12 no pós-IAM deve ficar restrita a situações clínicas específicas, nas quais o risco de fenômenos tromboembólicos esperado seria maior do que o risco de sangramento. O tempo de uso do antagonista da vitamina K pode ser limitada a 3 meses em pacientes com trombo em VE ou nos casos de alto risco de formação de trombo, como pacientes com acinesia ou discinesia anteroapical após o infarto. Para os pacientes submetidos à ICP primária que requerem anticoagulação (como, por exemplo, portadores de fibrilação atrial), deve-se evitar o uso de stents farmacológicos. Quando necessária a terapia tripla, deve-se manter o RNI, preferencialmente entre 2,0 e 2,5. Em pacientes com escore CHADS2 entre zero e 1, deve-se ponderar o risco de sangramento, em relação a eventual benefício, antes de se indicar tratamento anticoagulante oral.

O surgimento de novos anticoagulantes orais (inibidores do fator Xa, inibidores da trombina e antagonistas do receptor PAR 1) despertou o interesse sobre o papel desses medicamentos nas síndromes coronarianas agudas.

Dois inibidores orais do fator Xa (apixabana e rivaroxabana) foram testados em estudos de fase 3, em adição à dupla agregação plaquetária, no contexto da coronariopatia aguda. O estudo Apixaban for Prevention of Acute Ischemic Events 2 (APPRAISE-2)<sup>241</sup> randomizou 7.392 pacientes, em média 6 dias após o início de sintomas compatíveis com SCA, para uso de apixabana (5 mg a cada 12 horas) ou placebo; 39,8% (1.474) dos pacientes no grupo apixaban e 39,4% (1.453) no grupo placebo eram pacientes com IAMCST. O estudo foi prematuramente interrompido por importante aumento de sangramentos maiores pelo critério TIMI (HR = 2,59;  $p = 0,001$ ), sem benefício significativo em termos de eventos isquêmicos. A dose da apixabana utilizada foi a mesma testada no contexto da fibrilação atrial, o que explicaria o excesso de sangramentos graves<sup>241</sup>. Já o emprego da rivaroxabana em população semelhante (em média 4,7 dias após um evento isquêmico agudo) foi avaliado no estudo Anti-Xa Therapy to Lower Cardiovascular

Events in Addition to Standard Therapy in Subjects with Acute Coronary Syndrome—Thrombolysis in Myocardial Infarction 51 (ATLAS ACS 2—TIMI51)<sup>242</sup>. Foram randomizados mais de 15 mil pacientes para três grupos: rivaroxabana 2,5 mg a cada 12 horas, rivaroxabana 5 mg a cada 12 horas e placebo (ambas as doses bem inferiores àquelas testadas no contexto da fibrilação atrial). Aproximadamente metade dos pacientes em cada grupo tinha IAMCST. A dose de 2,5 mg foi a que apresentou melhores resultados, com redução relativa de 16% na meta primária do estudo, desfecho composto de morte cardiovascular, IAM e AVC ( $p = 0,007$ ) ao final do seguimento de 2 anos, inclusive com redução significativa de óbito cardiovascular ( $HR = 0,66$ ;  $p = 0,005$ ) e óbito por qualquer causa ( $HR = 0,68$ ;  $p = 0,004$ ). Do ponto de vista de segurança, entretanto, o grupo rivaroxabana apresentou aumento significativo na incidência de sangramentos não relacionados à cirurgia ( $HR = 3,46$ ;  $p < 0,001$ ), porém sem aumento significativo na incidência de sangramentos fatais ( $p = 0,45$ ). Assim, apesar de aprovado o uso da rivaroxabana no tratamento da SCA pela agência de regulação europeia (European Medicines Agency – EMEA), não temos, até o presente momento, a aprovação para esta utilização pelas agências americana (Food and Drug Administration – FDA) e brasileira (Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA).

Com relação aos inibidores da trombina, a dabigatana foi avaliada após SCA em uso concomitante com dupla antiagregação plaquetária no estudo de fase Randomized Dabigatran Etxilate Dose Finding Study in Patients With Acute Coronary Syndromes Post Index Event With Additional Risk Factors for Cardiovascular Complications Also Receiving Aspirin and Clopidogrel (RE-DEEM)<sup>243</sup>. Nesse estudo, evidenciou-se importante aumento na incidência de sangramentos nas diferentes doses avaliadas (50, 75, 110 e 150 mg). A ocorrência de eventos isquêmicos foi surpreendentemente baixa em todos os braços do estudo, que, dessa forma, não teve poder para avaliar esse objetivo. Pelo risco de sangramento não recebeu esta recomendação.

Procedimento: Uso de anticoagulação oral em longo prazo com antagonistas da vitamina K	Classe	Nível de evidência
Fibrilação atrial persistente ou paroxística com CHADS <sub>2</sub> maior ou igual a 2	I	A
Protetores valvares mecânicos, tromboembolismo venoso ou estados de hipercoagulabilidade	I	C
Utilização pelo menor tempo possível de terapia tripla com AAS, inibidor P2Y12 e antagonistas da vitamina K devido ao risco de sangramento	I	A
Presença de trombo no ventrículo esquerdo com características emboligênicas	IIa	C
Uso por 3 meses nos casos de alteração da contratilidade envolvendo extensamente a parede miocárdica (acinesia ou discinesia apical anterior)	IIb	C

#### 4.6. Nitratos no infarto agudo do miocárdio

O uso de nitratos na fase aguda do IAM está indicado para controle da dor anginosa persistente, e/ou hipertensão arterial sistêmica e/ou insuficiência cardíaca.

O uso no curto e em longo prazo de nitratos no IAM não mostrou benefício na diminuição da mortalidade em dois grandes estudos desenhados para analisar este objetivo:

- O ISIS-4<sup>244</sup> (Fourth International Study of Infact Survival) analisou os benefícios do mononitrato oral 60 mg comparado com placebo. Não houve redução de mortalidade em 35 dias e 1 ano.
- O GISSI-3<sup>245</sup> analisou a mortalidade em 6 semanas do uso de nitroglicerina IV seguida do uso de nitrato transdérmico. O estudo também não demonstrou benefício.

Quando indicada, a nitroglicerina deve ser utilizada diluída em 250 ou 500 mL de soro glicosado a 5% ou fisiológico a 0,9%, acondicionada necessariamente em frasco de vidro e administrada em infusão contínua, com doses progressivas a cada 5 a 10 minutos, até a dose anterior àquela que reduziu a pressão arterial em mais de 20 mmHg, ou para menos de 100 mmHg, e/ou aumento da frequência cardíaca para mais de 10% do basal.

Quando indicado, o mononitrato de isosorbida deve ser utilizado de forma IV e também diluído (não há obrigatoriedade do frasco de vidro) na dose de 2,5 mg/kg ao dia em infusão contínua.

O uso de nitratos não deve ser feito em pacientes com pressão sistêmica < 90 mmHg ou queda > 30 mmHg em comparação ao basal, bradicardia ou taquicardia, infarto do VD ou naqueles que tenham usado inibidores da fosfodiesterase para disfunção erétil nas últimas 24 a 48 horas.

Procedimento	Classe	Nível de evidência
Nitratos por via endovenosa por até 48 horas e após por via oral para dor de origem isquêmica, hipertensão arterial ou congestão pulmonar	I	C
Nitratos no tratamento do infarto de ventrículo direito ou uso recente de inibidores de fosfodiesterase (sildenafil 24 horas, tadalafila 48 horas)	III	C

#### 4.7. Betabloqueadores

Os betabloqueadores são fármacos que reduzem a frequência cardíaca, a pressão arterial e o inotropismo, atuando, assim, sinergicamente, no sentido de diminuir o consumo de oxigênio pelo miocárdio. Ao lado dessas ações, eles melhoram a perfusão miocárdica (aumentam o fluxo subendocárdico e o fluxo das colaterais), e tais ações são responsáveis por reduzir as taxas de ruptura miocárdica, limitar o tamanho do infarto e melhorar a função cardíaca. As ações antiarrítmicas são importantes na fase aguda do infarto do miocárdio.

Antes da era da reperfusão o estudo placebo controlado, The First International Study of Infarct Survival (ISIS-1)<sup>246</sup>, recrutou 16.027 pacientes, administrando o betabloqueador atenolol pela via intravenosa inicial seguida pela via oral. Este estudo demonstrou pela primeira vez o benefício do uso dos betabloqueadores na redução significativa da mortalidade precoce (RRR 15%; RAR 0,6%;  $p = 0,05$ ). Evidências posteriores, com uso concomitante de terapia de reperfusão apresentaram resultados controversos. No estudo

TIMI II, o uso precoce do metoprolol (IV nas primeiras 2 horas, seguido por administração oral foi superior ao início mais tardio da utilização desse medicamento (6 dias após o IAM), administrado por via oral, com redução de reinfarto e isquemia recorrente<sup>247</sup>. No entanto, os estudos The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries (GUSTO) TIMI IIB<sup>248</sup>, análise *post hoc* do The Global Utilization of Streptokinase and TPA (alteplase) for Occluded Coronary Arteries<sup>249</sup>, não recomendam a utilização de betabloqueador precoce de rotina pela via IV<sup>248,249</sup>. Outra metanálise<sup>250</sup>, demonstrou com fortes evidências, que os betabloqueadores reduzem a morbidade e a mortalidade após o infarto, mesmo nos pacientes submetidos à trombólise e que usavam associadamente um IECA.

Um grande estudo, envolvendo 45.852 pacientes (COMMIT/CCS-2), avaliou o uso do metoprolol IV seguido de oral comparado com placebo em pacientes portadores de IAM com até 24 horas de evolução, recebendo dose IV (15 mg) seguida de oral (200 mg ao dia). Nesse estudo, não houve diferença no desfecho composto de morte, reinfarto ou parada cardíaca aos 35 dias de seguimento, em comparação com placebo (9,4% metoprolol vs. 9,9% placebo).

Essa não comprovação de benefício foi interpretada como sendo pela seleção inadequada de pacientes que recebiam bólus do metoprolol na fase aguda, incluindo pacientes com hipotensão arterial ou mesmo insuficiência ventricular esquerda manifesta, resultando no aumento de choque cardiogênico no grupo metoprolol, quando comparado ao placebo<sup>251</sup>. Assim, ficou claro que o risco de desenvolvimento de choque cardiogênico nos pacientes que utilizam betabloqueador venoso na fase aguda do infarto do miocárdio é maior entre os pacientes que se apresentam com disfunção ventricular esquerda (Killip II a III) de moderada a grave, constituindo, assim, uma contraindicação para seu uso.

Hoje, os betabloqueadores endovenosos são indicados com mais critério no IAM<sup>65</sup>, sendo necessário inicialmente avaliar o risco de o paciente desenvolver choque cardiogênico nas primeiras 24 horas. Os fatores de risco mais importantes são idade acima de 70 anos, pressão sistólica < 120 mmHg, frequência cardíaca > 110 bpm ou insuficiência cardíaca pela classificação de Killip > 1. Além disso, outras contraindicações aos betabloqueadores (intervalo PR maior que 240 ms bloqueio atrioventricular (BAV) de segundo ou terceiro grau, e asma brônquica em atividade ou doença pulmonar com broncoespasmo) também devem ser levadas em conta antes de se indicar essa classe de medicamentos.

No entanto, fazendo-se uma análise de todos os estudos prévios com betabloqueadores na era pré-reperusão (por trombólise ou intervenção percutânea), juntando-se os pacientes de baixo risco do COMMIT e que usaram precocemente betabloqueadores venosos seguidos de administração oral, foram observados os seguintes percentuais: 13% de redução de mortalidade (sete vidas salvas por mil tratados), 22% de redução de reinfarto (cinco menos eventos por mil pacientes tratados) e 15% de redução de FV ou parada cardíaca (cinco menos eventos por mil pacientes tratados<sup>251</sup>).

Mais recentemente, o estudo CAPRICORN (*Carvedilol Post-Infarct Survival Control in LV Dysfunction*)<sup>252</sup> demonstrou

que pacientes com disfunção ventricular em classe funcional I no pós-infarto do miocárdio tratados com carvedilol tiveram redução significativa de reinfarto e morte súbita quando comparados ao placebo.

Portanto, os estudos atuais disponíveis sugerem o uso dos betabloqueadores sob administração oral em todos os pacientes com IAM, independentemente da administração concomitante de fibrinolíticos ou da realização de intervenção percutânea primária, respeitando-se suas contraindicações<sup>253-257</sup>. Outras indicações adicionais são a persistência ou recorrência dos sintomas isquêmicos após terapia antianginosa, e a presença de taquiarritmias, como fibrilação atrial com alta resposta ventricular<sup>254</sup>, sempre após a exclusão de disfunção de VE moderada a grave, por meio de um método de imagem (ecocardiograma, por exemplo). As principais contraindicações ao uso de betabloqueadores estão relacionadas, de forma resumida, no quadro 7<sup>254</sup>.

De maneira geral, pode-se dividir a administração dos betabloqueadores no IAM em imediata e tardia. O uso imediato relaciona-se à administração do fármaco na fase precoce do infarto, e o tardio quando ocorre após 24 horas do início dos sintomas ou até a alta hospitalar, com vistas, portanto, à prevenção secundária.

A figura 1 resume os benefícios do betabloqueador na fase aguda e na prevenção secundária.

### Quadro 7 – Contraindicações para uso de betabloqueadores

- Frequência cardíaca < 60 bpm
- Pressão sistólica < 100 mmHg
- Intervalo PR > 0,24 segundos
- Bloqueio atrioventricular de segundo e terceiro graus
- História de asma ou doença pulmonar obstrutiva grave
- Doença vascular periférica grave
- Disfunção ventricular grave
- Classe Killip ≥ II

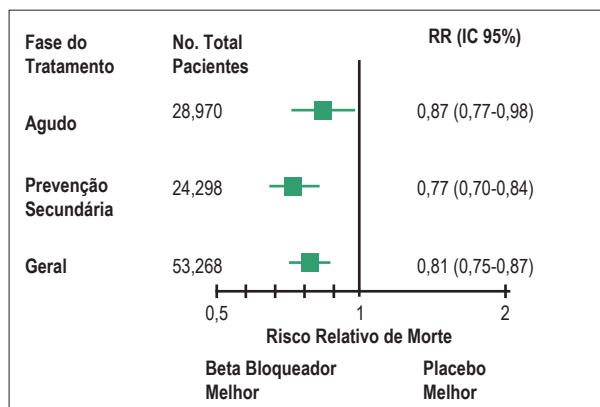


Figura 1 – Sumário dos dados extraídos da metanálise dos ensaios clínicos com terapia com betabloqueadores da era pré-fibrinolítica em pacientes com IAM<sup>258</sup>.

#### 4.7.1. Como usar o betabloqueador

Na ausência de contraindicações, essa classe de medicamentos deve ser iniciada dentro das primeiras 24 horas, de preferência por via oral, após a admissão do paciente, reservando-se a via endovenosa para casos selecionados (isquemia recorrente, hipertensão arterial não controlada, taquicardia sinusal não relacionada a ICC). As doses recomendadas estão descritas no quadro 8.

É importante salientar que a presença de disfunção ventricular esquerda (moderada a grave) na fase aguda do infarto, a partir do estudo CAPRICORN<sup>252</sup>, constitui indicação para o uso de betabloqueadores, sendo o carvedilol o fármaco preferencial, uma vez que foi o testado nesse estudo.

O tempo de manutenção da terapia com betabloqueadores após IAM ainda não foi definitivamente estabelecido. Apesar de estar comprovado seu benefício na fase aguda, não há unanimidade em relação ao tempo de utilização na prevenção secundária. De forma geral, recomenda-se seu uso por pelo menos 1 ano, na ausência de outras indicações específicas (disfunção de VE com ou sem insuficiência cardíaca), quando deve ser utilizado indefinidamente.

Recentemente foi publicada uma metanálise<sup>259</sup> analisando os efeitos do uso dos betabloqueadores no IAM na era pré-reperusão (trombólise e/ou intervenção percutânea), em comparação aos estudos que testaram betabloqueadores na fase pós-reperusão. A redução da mortalidade observada em ensaios na era pré-intervenção não foi observada nos estudos mais contemporâneos envolvendo estratégias de reperusão miocárdica. Nesses estudos, houve redução de novos infartos e/ou angina do peito às custas de aumento na incidência de insuficiência cardíaca, choque cardiogênico e necessidade de suspensão do próprio betabloqueador.

Por conta desses resultados, os autores questionam a necessidade de utilizar betabloqueadores em todos os pacientes com IAM e sugerem mudanças nessa indicação.

Em resumo, entende-se que, no momento atual, ainda não há evidências científicas suficientes para mudanças de indicação, ressaltando, contudo, que o melhor cenário para uso do betabloqueador é o do paciente com infarto de parede anterior e que esteja cursando com hipertensão e taquicardia, sem apresentar sinais de insuficiência cardíaca.

**Quadro 8 – Doses mais utilizadas dos betabloqueadores**

Bloqueador	Dose inicial	Dose ideal
Propranolol	20 mg VO a cada 8 horas	40-80 mg VO a cada 8 horas
Metoprolol	25 mg VO a cada 12 horas	50-100 mg VO a cada 12 horas
Atenolol	25 mg VO a cada 24 horas	50-100 mg VO a cada 24 horas
Carvedilol	3,125 mg VO a cada 12 horas	25 mg VO a cada 12 horas

Procedimento: utilização de betabloqueadores no IAM	Classe	Nível de evidência
Betabloqueador oral nas primeiras 24 horas em pacientes sem sinais de IC, evidência de baixo débito, risco aumentado de choque cardiogênicos, ou com outras contraindicações clássicas ao uso do medicamento	I	B
O betabloqueador deve ser continuado no longo prazo para todos os pacientes sem contraindicações ao seu uso	I	B
Pacientes com contraindicação inicial ao betabloqueador devem ser reavaliados posteriormente para rever a elegibilidade	I	C
Betabloqueador IV em pacientes com hipertensão arterial ou isquemia recorrente, desde que não apresentem contraindicação ao seu uso	IIa	B
Betabloqueador IV de rotina em todos os pacientes	III	A

#### 4.8. Magnésio

Estudos histoquímicos em pacientes que tiveram morte súbita durante a evolução de IAM demonstraram que houve redução do magnésio intracelular miocárdico. No entanto, diversas evidências originadas de ensaios clínicos randomizados e metanálises não demonstraram benefício da terapia com magnésio, sendo portanto este medicamento não recomendado em pacientes com IAMCST<sup>244,260-262</sup>.

#### 4.9. Bloqueadores dos canais de cálcio

Existem três subgrupos de antagonistas dos canais de cálcio, quimicamente distintos e com efeitos farmacológicos diferentes: os derivados diidropiridínicos (o protótipo é a nifedipina e, como derivado de terceira geração, a amlodipina), as fenilalquilaminas (verapamil) e os benzotiazepínicos (diltiazem), que agem bloqueando os canais de cálcio tipo L.

Esses agentes diferenciam-se em relação à sua capacidade de produzir vasodilatação, reduzir a contratilidade miocárdica e retardar a condução Atrioventricular (AV). Os efeitos benéficos no IAMCST devem-se à combinação de suas ações, diminuindo o consumo de oxigênio pelo coração, a pós-carga, a contratilidade e a frequência cardíaca, ao lado de melhora da oferta de oxigênio pelo aumento do fluxo coronário provocado pela dilatação das artérias coronárias. A vasodilatação coronária originada é semelhante e independe do agente utilizado. A nifedipina e a amlodipina ocasionam mais vasodilatação arterial periférica; o verapamil pode induzir ao BAV; e o diltiazem retarda a condução AV.

Metanálise com aproximadamente 19.000 pacientes com IAMCST, não mostrou benefício do uso destes medicamentos quando iniciados durante as fases aguda ou de convalescência, no que se refere às incidências de reinfarto ou tamanho do infarto<sup>263</sup>.

No controle de sintomas anginosos, esses medicamentos são tão eficientes quanto os betabloqueadores<sup>264,265</sup>; porém, não reduzem a incidência de angina refratária, infarto ou óbito. Metanálise dos efeitos dos antagonistas dos canais de cálcio na angina instável sugere que esses fármacos não previnem

o aparecimento de IAM e nem reduzem a mortalidade<sup>263</sup>; ao contrário, parece acentuá-los. Até o momento, foram avaliados na angina instável apenas os representantes de primeira geração. Tais ações deletérias foram observadas com todas as classes de antagonistas do cálcio testadas com essa indicação<sup>266-268</sup>. Por outro lado, existem evidências de que, em casos de IAMSST, o diltiazem e o verapamil podem ter efeito protetor<sup>269,270</sup>.

Por causa dessas características, não é recomendado o emprego rotineiro de antagonistas dos canais de cálcio, sendo em particular contraindicado o uso isolado da nifedipina de liberação curta, por conta do desenvolvimento de hipotensão com ativação reflexa simpática levando a taquicardia<sup>271</sup>. Os demais têm seu uso reservado para situações especiais. Podem ser utilizados para tentar controlar sintomas isquêmicos refratários em pacientes que já recebem nitratos e betabloqueadores em doses plenas e adequadas, ou em pacientes que não toleram o uso de nitratos ou betabloqueadores ou ainda nos casos de angina variante. Não se deve utilizar diltiazem no longo prazo em pacientes com disfunção ventricular esquerda.

A dose padrão da nifedipina é de 10 mg três vezes ao dia; de verapamil, 80 a 120 mg três vezes ao dia; e de diltiazem, 60 mg de três a quatro vezes ao dia.

Em pacientes com comprometimento significativo da função ventricular esquerda ou com alterações da condução AV, os antagonistas dos canais de cálcio devem ser evitados, mesmo quando usados isoladamente. Em portadores de disfunção ventricular esquerda, deve ser evitada sua associação a um agente betabloqueador, por sua ação comum e sinérgica na redução da contratilidade miocárdica.

### 4.10. Bloqueadores do sistema renina-angiotensina-aldosterona

#### 4.10.1. Utilização dos inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA) na prática clínica

Os primeiros estudos que analisaram o papel IECA no infarto do miocárdio selecionaram pacientes com características indicativas de alto risco cardiovascular, como redução da FE e/ou sinais clínicos de insuficiência cardíaca<sup>272-275</sup>. Com uma única exceção<sup>275</sup>, todos iniciaram o uso do IECA entre 3 e 6 dias após IAM, e mantiveram o tratamento por 2 a 4 anos. O número de vidas salvas por mil pacientes tratados variou entre 40 e 76 durante esse período. Posteriormente, três grandes estudos tiveram como objetivo avaliar pacientes com IAM de baixo a alto risco, com ou sem disfunção ventricular. Nesses estudos não seletivos, os IECA foram introduzidos mais precocemente (< 24 horas de evolução) e mantidos por um período mais curto, de 4 a 6 semanas. Ficou demonstrado que o uso precoce dos IECA por via oral foi seguro e efetivo<sup>276,277</sup> e resultou em cinco vidas salvas por mil pacientes tratados. Como esperado, os IECA foram mais efetivos nos subgrupos de maior risco, como disfunção ventricular sintomática, infarto de parede anterior, taquicardia e antecedente de infarto prévio. No entanto, os pacientes de menor risco também se beneficiaram dessa forma de tratamento. Existem fortes evidências de que os IECA são

úteis indefinidamente após IAM com disfunção ventricular esquerda, com ou sem sintomas<sup>272-275,277</sup>. Assim, o uso de um IECA, nessas condições, é mandatório.

Dois grandes estudos, o HOPE (*Heart Outcomes Prevention Evaluation*)<sup>278</sup> e o EUROPA (*The European trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery*)<sup>279</sup>, avaliaram o uso dos IECA (respectivamente, ramipril e perindopril) em pacientes com DAC sem evidência de insuficiência cardíaca ou disfunção ventricular esquerda. No estudo HOPE, foram selecionados pacientes com idade  $\geq 55$  anos, com alto risco de eventos cardiovasculares adversos por apresentarem doença aterosclerótica vascular (DAC, doença vascular periférica e AVC) ou diabetes, com pelo menos mais um fator de risco. No estudo EUROPA, os pacientes incluídos eram portadores de doença coronária estável documentada. Nos dois estudos, o uso dos IECA proporcionou significativa redução dos eventos cardiovasculares e, como consequência, esses agentes passaram a ser fortemente recomendados em todas as formas de DAC<sup>37</sup>. Em 2004, um novo estudo, o PEACE (*Prevention of Events with Angiotensin Converting Enzyme Inhibition*)<sup>280</sup> não conseguiu demonstrar benefício adicional do uso dotrandolapril em pacientes com DAC estável sem insuficiência cardíaca. Os autores atribuíram esse resultado ao tratamento intensivo a que foram submetidos os pacientes, com altas taxas de utilização de estatina, aspirina e procedimentos de revascularização miocárdica. Proeminentes pesquisadores questionaram essas explicações e sugeriram que a inclusão de um número substancialmente menor de pacientes do que o recomendado pelo cálculo amostral, a baixa utilização da dose alvo e o baixo risco da população analisada poderiam explicar os resultados encontrados. A seguir, três metanálises, combinando os resultados de estudos com IECA em pacientes com DAC e função ventricular preservada, incluindo o HOPE, o EUROPA e o PEACE, confirmaram o benefício do uso desses agentes e demonstraram que a proteção que eles ofereceram foi proporcional ao risco do paciente<sup>281-283</sup>.

Existe uma série de diferenças entre os IECA, no que se refere à duração de ação, ao metabolismo, à excreção e à capacidade de inibição da enzima conversora da angiotensina tecidual, as quais podem ser importantes na efetividade e na dosagem desses fármacos<sup>284</sup>. Não se sabe se essas diferenças farmacológicas promovem a superioridade de um sobre o outro no tratamento do infarto do miocárdio, uma vez que não existem estudos comparando esses agentes entre si. Assim, na escolha de um IECA, é recomendável que se dê preferência aos que tenham demonstrado reduzir a morbidade e a mortalidade nos grandes estudos clínicos, ou seja, captopril, enalapril, ramipril, lisinopril e tandolapril<sup>244,245,272-277</sup>.

Conforme demonstrado nos estudos GISSI-3 e ISIS-4, o uso precoce de um IECA por via oral é seguro e eficaz. Recomenda-se que o agente seja iniciado dentro das primeiras 24 horas de evolução, normalmente após o término da terapia de recanalização miocárdica (química ou mecânica), tão logo a pressão arterial esteja estabilizada.

O tratamento deve ser iniciado com uma dose pequena, ajustada a cada 24 horas, desde que a condição clínica do paciente assim o permita. A dose deve ser aumentada até que se atinja a dose-alvo ou a maior dose tolerada. É recomendável que se estabeleça como dose-alvo a mesma que se mostrou efetiva nos grandes estudos. O quadro 9 relaciona os principais estudos que utilizaram IECA no infarto do miocárdio, a dose inicial e a dose-alvo desses fármacos que podem ser utilizadas no tratamento do infarto do miocárdio, aguda ou cronicamente.

As contraindicações absolutas para o uso de IECA são estenose bilateral da artéria renal, gravidez e antecedente de angioedema durante uso prévio desse agente. Os efeitos adversos mais importantes associados a esses agentes são:

- Hipotensão arterial sintomática, incluindo hipotensão da primeira dose e hipotensão persistente. Os pacientes que apresentam maior risco são os idosos, os previamente hipotensos (PAS < 90 mmHg) e os portadores de insuficiência cardíaca grave. A hipotensão de primeira dose pode ser evitada com o uso de baixas doses iniciais, aumentadas progressivamente. Se o paciente apresentar hipotensão sintomática no decorrer do tratamento, deve-se avaliar a possibilidade de outros fármacos estarem promovendo e/ou agravando o quadro. Se a causa da hipotensão for o IECA, deve-se tentar inicialmente redução progressiva da dose e, em último caso, a suspensão permanente do medicamento.
- Disfunção renal: após a introdução do IECA, pode ocorrer discreto aumento da creatinina sérica, principalmente em pacientes idosos e/ou com insuficiência cardíaca grave, insuficiência renal prévia e hiponatremia. Esse efeito é transitório, e os níveis de creatinina tendem a estabilizar ou voltar ao valor basal após algumas semanas. A suspensão do agente só está indicada se o paciente evoluir com hiperpotassemia acentuada (potássio sérico > 5,5 mEq/L).
- Tosse seca, de caráter persistente, ocasionalmente paroxística, surgindo entre 1 semana e 6 meses após o início da terapia, e desaparecendo em até 1 semana após a interrupção. Se a tosse for muito frequente, é necessária a suspensão definitiva do IECA e sua substituição por um bloqueador seletivo dos receptores tipo I da angiotensina II.
- Angioedema é raro, mas muito grave, ocorrendo geralmente na primeira semana de terapia, frequentemente poucas horas após a ingestão da primeira dose do IECA. O edema é de rápida evolução e localizado no nariz e/ou na orofaringe.

- Outros efeitos adversos descritos são *rash* cutâneo, tontura, hipercalemia e redução ou perversão do apetite<sup>244,245,272-277,285</sup>.

Procedimento: uso de inibidores da enzima de conversão	Classe	Nível de evidência
<b>Fase inicial do infarto</b>		
Uso em todos os pacientes com evidência de insuficiência cardíaca, fração de ejeção ≤ 40%, diabetes ou infarto anterior	I	A
Uso de rotina em todos os pacientes, desde as primeiras 24 horas do quadro	Ila	A
<b>Após fase inicial do infarto</b>		
Uso de rotina por tempo indeterminado na disfunção ventricular, diabetes e/ou doença renal crônica	I	A
Uso por pelo menos 5 anos nos pacientes com: idade > 55 anos e pelo menos um dos seguintes fatores de risco: hipertensão arterial, colesterol total elevado, redução da Lipoproteína de Alta Densidade-Colesterol (HDL-c), tabagismo ou microalbuminúria	I	A
Uso por pelo menos 5 anos nos pacientes com sintomas e fatores de risco bem controlados pelo tratamento clínico ou procedimento de revascularização miocárdica bem-sucedido	Ila	B

#### 4.10.2. Uso dos bloqueadores AT1 na prática clínica

Dois grandes estudos avaliaram os bloqueadores AT1 no IAM: em um deles, o losartan foi inferior ao captopril<sup>286</sup> e, no outro, foi demonstrado a não inferioridade do valsartan em pacientes após IAM com insuficiência cardíaca e/ou disfunção ventricular<sup>287</sup>. Assim, os IECA permanecem como primeira opção no IAM, ficando o valsartan como alternativa para os pacientes intolerantes a esses agentes, nos casos de disfunção ventricular, com ou sem sintomas, e nos pacientes portadores de hipertensão arterial<sup>288,289</sup>.

O tratamento com valsartan deve ser iniciado com uma dose de 40 mg ao dia, aumentada até que se atinja a dose-alvo (160 mg ao dia) ou a maior dose tolerada. É recomendável que se estabeleça como dose-alvo a mesma que se mostrou efetiva nos grandes estudos.

O estudo ONTARGET (*The Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial*)<sup>290,291</sup>

**Quadro 9 – Principais estudos e doses utilizadas com inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) no infarto agudo do miocárdio**

Estudo	IECA	Dose inicial	Dose-alvo
SAVE <sup>272</sup> CCS-1 <sup>276</sup>	Captopril	6,25 mg (primeira dose) e 2 horas após: 12,5 mg duas vezes ao dia	50 mg três vezes ao dia
SOLVD <sup>285</sup>	Enalapril	2,5 mg duas vezes ao dia	10 mg duas vezes ao dia
AIRE <sup>273</sup>	Ramipril	2,5 mg duas vezes ao dia	5 mg duas vezes ao dia
GISSI-3 <sup>245</sup>	Lisinopril	5 mg uma vez ao dia	10 mg uma vez ao dia
TRACE <sup>274</sup>	Trandolapril	1 mg uma vez ao dia	4 mg uma vez ao dia
ISIS-4 <sup>244</sup>	Captopril	6,25mg uma vez ao dia	50mg duas vezes ao dia



teve como objetivo avaliar se pacientes sem disfunção ventricular, com alto risco de eventos cardiovasculares por apresentarem idade > 55 anos, DAC ou diabetes mais um fator de risco adicional, poderiam se beneficiar do tratamento com telmisartan isolado ou associado ao ramipril. Foram incluídos 25.620 pacientes, randomizados em três grupos: telmisartan 80 mg, ramipril 10 mg ou ambos, seguidos durante 4,5 anos. O objetivo primário composto do estudo (morte cardiovascular, infarto do miocárdio, AVC ou hospitalização por insuficiência cardíaca) ocorreu com frequência similar nos três grupos. O grupo telmisartan teve menor incidência de tosse e angioedema, e maior incidência de hipotensão sintomática, quando comparado ao grupo ramipril. O grupo que utilizou a associação teve a maior incidência de síncope, disfunção renal, hiperpotassemia e hipotensão sintomática. A conclusão dos autores foi a de que, nessa população, o telmisartan foi igualmente eficaz ao ramipril, e que a associação dos dois agentes não trouxe vantagens, além de alguns malefícios. A escolha entre os dois agentes depende da suscetibilidade do paciente aos eventos adversos observados no estudo, da escolha do médico e do paciente.

O tratamento com telmisartan deve ser iniciado com uma dose de 40 mg ao dia, aumentada até que se atinja a dose-alvo (80 mg ao dia) ou a maior dose tolerada.

Procedimento: uso de bloqueadores dos receptores AT1	Classe	Nível de evidência
<b>Fase inicial do infarto</b>		
Como alternativa ao IECA se houver FEVE < 40% e/ou sinais clínicos de IC, principalmente em pacientes com intolerância ao IECA	I	B
<b>Após fase aguda do infarto</b>		
Como alternativa ao IECA, principalmente em pacientes com intolerância a estes, nos pacientes com idade > 55 anos e pelo menos um dos seguintes fatores de risco: hipertensão arterial, colesterol total elevado, redução do HDL-c, tabagismo ou diabetes	Ila	B

### 4.10.3. Antagonistas da aldosterona

O único antagonista da aldosterona que foi testado em pacientes com disfunção ventricular pós-IAM foi o eplerenone, um agente altamente seletivo, com baixa afinidade para receptores de progesterona e androgênio. O estudo que avaliou o eplerenone foi o EPHEUS (*The Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and SURvival Study*)<sup>292</sup> que demonstrou, em pacientes com FE < 40% e quadro clínico de insuficiência cardíaca ou diabetes, reduções significativas na mortalidade por qualquer causa, morte súbita e morte cardiovascular. O seguimento médio do EPHEUS foi de apenas 16 meses, porque o estudo foi suspenso antes do previsto por benefícios significativos na redução de diversos eventos, inclusive mortalidade, demonstrados já aos 30 dias de seguimento<sup>293</sup>.

Recomenda-se o bloqueio da aldosterona para todo paciente pós-IAMCST que apresente FE < 40% e insuficiência cardíaca e/ou diabetes, e já utilize doses terapêuticas de IECA ou bloqueador AT1.

O eplerenone não é comercializado no Brasil, e o único antagonista da aldosterona disponível em nosso meio é a espironolactona, que só foi testada com sucesso, inclusive redução da mortalidade em pacientes com insuficiência cardíaca crônica classes III e IV<sup>294</sup>.

### 4.11. Estatinas

Nas primeiras 24 horas após o início dos sintomas, a dosagem do perfil lipídico pode fornecer valores muito próximos dos que antecederam a SCA. Após esse período, são observadas reduções da Lipoproteína de Baixa Densidade-Colesterol (LDL-c) e da Lipoproteína de alta Densidade-Colesterol (HDL-c), que retornam gradativamente aos seus valores iniciais nos próximos 30 dias. Desse modo, o ajuste das metas lipídicas, particularmente do LDL-c, só é possível após esse período. Os Triglicérides (TG) podem aumentar ou reduzir como decorrência de uma série de moduladores como atividade neuro-humoral, produção de cortisol, indução de resistência à insulina e uso de heparina. Nesse contexto, a redução dos TG pode decorrer do aumento da atividade simpática e pode estar associada a um pior prognóstico<sup>295</sup>.

No entanto, um conjunto de evidências científicas apontam para benefício no uso de estatina, independentemente dos níveis lipídicos dosados na admissão, na introdução já na admissão hospitalar (< 24 horas) e da escolha de estatinas potentes em dose máxima<sup>296</sup>. Com relação à dose a ser administrada, o estudo MIRACL (*Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering*), com pacientes com IAM não Q ou angina instável, com níveis médios de LDL-c de 124 mg/dL durante a hospitalização, demonstrou redução do risco relativo de subsequente evento coronariano com a introdução de atorvastatina 80 mg ao dia<sup>297</sup>. Com relação à precocidade da introdução da estatina, o Swedish Register of Cardiac Intensive Care demonstrou redução de 25% na mortalidade em 1 ano pós-IAM nos pacientes que iniciaram terapia nas primeiras 24 horas quando comparados aos demais<sup>298</sup>. Com relação ao benefício mesmo em indivíduos com LDL-c da admissão não elevados, o Korea Acute Myocardial Infarction Registry demonstrou em pacientes com níveis de admissão de LDL-c < 70 mg/dL redução do risco de morte cardíaca em 53% naqueles tratados com estatinas<sup>299</sup>. A suspensão de estatinas em indivíduos que já a usavam antes da SCA, por outro lado, deve ser evitada, por estar associada a um aumento expressivo da resposta inflamatória sistêmica e aumento da mortalidade<sup>300,301</sup>.

Apesar de não ser a condição ideal, pacientes que não foram adequadamente tratados com estatinas na fase aguda ainda assim podem se beneficiar de sua utilização após a alta hospitalar. O estudo PROVE-IT (*Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy – TIMI 22*)<sup>302</sup> demonstrou que, em pacientes com SCA, a terapia intensiva de redução lipídica com estatinas com o uso de atorvastatina iniciada

em média 10 dias após o evento promoveu maior proteção contra morte ou eventos cardiovasculares, em relação ao regime menos intensivo obtido com o uso da pravastatina.

Portanto, o uso de estatinas potentes em doses máximas está indicado para os indivíduos com síndromes coronárias agudas iniciando a terapêutica na admissão hospitalar. Após os primeiros 30 dias, a terapia hipolipemiante deve ser ajustada para adequar a uma meta terapêutica de LDL-c < 70 mg<sup>303</sup>.

Procedimento: uso de estatinas	Classe	Nível de evidência
Iniciar e continuar com altas doses de estatina após admissão de pacientes com IAMCST, exceto se houver contraindicação	I	A
Dose máxima de estatina de alta potência na admissão hospitalar com ajuste posterior para LDL-c < 70 mg/dL	I	A
Dosagem de perfil lipídico nas primeiras 24 horas após admissão	Ila	C

#### 4.12. Terapia com células-tronco

Estudos pré-clínicos demonstraram que células derivadas da Medula Óssea (MO) são capazes de induzir à miogênese e à angiogênese e, desse modo, regenerar o miocárdio infartado. Com base nesses achados em modelos pré-clínicos, uma ampla linha de pesquisas em humanos (estudos translacionais) vem sendo desenvolvida em pacientes portadores de IAM. Os objetos dos estudos das pesquisas translacionais em terapia celular para cardiopatia são diversos e incluem a avaliação da melhor via de administração, tipo de célula a ser injetada e o momento ideal para administração da mesma. A via intracoronariana tem sido a estratégia de intervenção mais amplamente utilizada para liberação de diferentes tipos de células.

A terapia celular surge como uma modalidade terapêutica promissora, com potencial para modificar a história natural do IAM, principalmente no que diz respeito à evolução para o remodelamento cardíaco e à insuficiência cardíaca, numa subpopulação de pacientes mais graves.

Embora os achados dos estudos concluídos sugiram potencial efeito biológico das células mesenquimais da medula óssea CMMO no remodelamento do infarto, em pacientes com IAM tratados com ICP primária a administração de células-tronco não vem demonstrando efeito significativo sobre a recuperação da função global ou regional do VE<sup>304</sup>, fazendo com que algumas considerações devam ser levantadas: primeiro, as populações de pacientes incluídas na maioria dos estudos foram de baixo risco para desenvolvimento de insuficiência cardíaca pós-infarto, com uma média de FE > 50% e, portanto, com uma janela muito estreita para que qualquer benefício na função global do VE pudesse ser demonstrado; segundo, os pacientes foram tratados com terapia celular em momentos que variaram de 24 horas após a terapia de reperfusão até 13 dias após o IAM, quando os estudos experimentais demonstram que o pico de citocinas ocorre por volta do sétimo dia após o infarto<sup>305</sup>; terceiro, as três metanálises publicadas até

o momento demonstram apenas uma discreta melhora na FEVE. Em resumo, embora tenha sido verificado que o procedimento é seguro e não aumenta o risco de eventos adversos clínicos, como re-estenose intra-stent ou eventos pró-arrítmicos, os resultados de eficácia com essa modalidade terapêutica ainda não estão claros.

Revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados publicada recentemente demonstrou que o transplante de células-tronco pós-IAM sugerem uma pequena redução da incidência de morbimortalidade, com perfil de segurança bastante atraente. Essa revisão mostrou ainda melhora na função sistólica do VE a curto e longo prazo, redução dos volumes diastólico e sistólico do VE, e redução da área infartada<sup>306</sup>.

O tratamento com células tronco permanece como uma terapia promissora e ocupa uma lacuna ainda existente na abordagem convencional ao IAM, principalmente no que diz respeito à evolução para insuficiência cardíaca. No entanto, muitas questões ainda precisam ser resolvidas antes de sua incorporação na prática clínica.

Recentemente o estudo Trial of Hematopoietic Stem Cells in Acute Myocardial Infarction (TECAM) que comparou a eficácia da injeção de células mononucleares autólogas da medula óssea, mobilização do fator estimulante de colônias de granulócitos (granulocyte colony stimulating factor (G-CSF)), e a combinação de ambas associadas ao tratamento standard não resultou na melhoria dos volumes ventriculares ou da fração de ejeção do ventrículo esquerdo quando comparada com o tratamento padrão do IAMCST<sup>307</sup>.

Estudos com células tronco em pacientes com IAMCST apresentam até o momento resultados conflitantes, não sendo essa terapêutica indicada clinicamente fora da área de pesquisa.

## 5. Terapias de reperfusão

### 5.1. Fibrinolíticos

A utilização de agentes fibrinolíticos para a recanalização da artéria relacionada ao infarto (ARI) em pacientes com IAM foi incorporada na prática clínica há aproximadamente 30 anos. Trata-se de uma estratégia de reperfusão muito importante, particularmente em situações nas quais a ICP não está disponível em tempo hábil e, no cenário pré-hospitalar, nas primeiras horas dos sintomas.

#### 5.1.1. Implicações clínicas

Os fibrinolíticos têm indicação clara nos pacientes com sintomas sugestivos de SCA, associada a presença, no ECG, de supradesnívelamento persistente do segmento ST em pelo menos duas derivações contíguas ou de um novo ou presumivelmente novo BRE, desde que não existam contraindicações<sup>253</sup>.

#### 5.1.2. Evidência de benefício

Até o presente momento, mais de 150 mil pacientes já foram randomizados em estudos clínicos com fibrinolíticos em comparação a placebo ou a outros regimes de fibrinolíticos.

A análise do grupo de estudos do FTT (*Fibrinolytic Therapy Trialists*)<sup>20</sup> demonstrou que, entre os pacientes que tinham dor com até 6 horas do início dos sintomas e elevação do segmento ST, ou bloqueio de ramo no ECG, aproximadamente 30 mortes eram evitadas por mil pacientes tratados; se fosse entre 7 e 12 horas, esse número era de 20 mortes evitadas por mil pacientes tratados. Nos pacientes com mais de 75 anos de idade e tratados até 24 horas do início dos sintomas, o FTT demonstrou pequeno benefício na sobrevivência, porém não estatisticamente significativo. Em reanálise do FTT, os pacientes com mais de 75 anos e com sintomas até 12 horas de seu início apresentaram taxas de mortalidade significativamente menores quando tratados com fibrinolíticos<sup>308</sup>. Em pacientes idosos com mais de 75 anos existe benefício demonstrado na utilização de fibrinolíticos, não sendo a idade um fator limitante da utilização desse tipo de terapia de reperfusão<sup>308</sup>.

### 5.1.3. Tempo de tratamento

O maior benefício do uso dos fibrinolíticos é visto nos pacientes tratados nas primeiras horas do IAMCST. Desse modo, quanto mais rápido o início do fibrinolítico, maior será o benefício, em relação à preservação da função ventricular e da redução da mortalidade. O início da administração de terapia de reperfusão deve ser o mais precoce possível. Aguardar o resultado de marcadores de necrose miocárdica para o início do tratamento é absolutamente contraindicado, pois retarda o tratamento, implicando em piores desfechos clínicos. O estudo Grampian Region Early Anistreplase Trial (GREAT) já mostrava, desde a década de 1990, que a cada minuto que se retarda a instituição da terapia de reperfusão, reduz-se a expectativa de vida em 11 dias<sup>309</sup>. Comparando-se o tratamento fibrinolítico na primeira hora, em que 65 vidas são salvas por mil pacientes tratados, com os pacientes tratados entre 6 e 12 horas, em que apenas dez

vidas são salvas por mil pacientes tratados, verifica-se a necessidade de estratégias específicas para o início precoce do fibrinolítico<sup>173</sup>.

### 5.1.4. Segurança

Uma lista detalhada das contraindicações e precauções para o uso dos fibrinolíticos é apresentada no quadro 10.

Dentro deste cenário, vale ressaltar que pacientes que foram submetidos à ressuscitação cardiopulmonar com retorno à circulação espontânea e que apresentem indicação de terapia de reperfusão devem ser considerados para fibrinólise quando da ausência de disponibilidade de ICP. O uso de fibrinolíticos durante o atendimento de PCR não é recomendado<sup>67</sup>.

### 5.1.5. Complicações com o uso de fibrinolíticos

Os fibrinolíticos podem causar algumas complicações, como excesso de 3,9 AVC por mil pacientes tratados. São considerados preditores independentes para AVC pós-fibrinolíticos: idosos, baixo peso, sexo feminino, antecedente de doença cerebrovascular e hipertensão arterial tanto sistólica como diastólica na admissão. Sangramentos maiores não cerebrais (complicações hemorrágicas que necessitam de transfusão) podem ocorrer entre 4 e 13%, sendo que os preditores independentes são: idosos, baixo peso e sexo feminino<sup>20</sup>. A utilização de SK pode estar associada a hipotensão, que deve ser tratada com interrupção de sua administração e, se necessário, com a reposição de volume. As reações alérgicas são infrequentes e a administração de rotina de corticoides não é indicada.

### 5.1.6. Comparação entre os fibrinolíticos

Os estudos GISSI-2<sup>310</sup> e o ISIS-3<sup>219</sup> não encontraram diferenças na mortalidade entre o uso de SK e Alteplase (tPA).

## Quadro 10 – Contraindicações aos fibrinolíticos

Contraindicações absolutas	Contraindicações relativas
Qualquer sangramento intracraniano prévio	História de AVC isquêmico > 3 meses ou doenças intracranianas não listadas nas contraindicações absolutas
AVC isquêmico nos últimos 3 meses	Gravidez
Dano ou neoplasia no sistema nervoso central	Uso atual de antagonistas da vitamina K: quanto maior o INR maior o risco de sangramento
Trauma significativo na cabeça ou rosto nos últimos 3 meses	Sangramento interno recente < 2-4 semanas
Sangramento ativo ou diátese hemorrágica (exceto menstruação)	Ressuscitação cardiopulmonar traumática e prolongada ou cirurgia de grande porte < 3 semanas
Qualquer lesão vascular cerebral conhecida (malformação arteriovenosa)	Hipertensão arterial não controlada (pressão arterial sistólica > 180 mmHg ou diastólica > 110 mmHg)
Dissecção aguda de aorta	Punções não compressíveis
Discrasia sanguínea	História de hipertensão arterial crônica importante e não controlada
	Úlcera péptica ativa
	Exposição prévia à estreptoquinase (somente para estreptoquinase)

AVC: acidente vascular cerebral; INR: International Normalized Ratio.

No entanto, o estudo GUSTO<sup>220</sup>, que empregou um regime acelerado de tPA em 90 minutos associado ao uso concomitante de HNF resultou na redução de dez mortes adicionais por mil pacientes tratados, comparativamente à SK. O risco de AVC é ligeiramente maior com o tPA do que com a SK<sup>14</sup>. Porém, na avaliação entre risco benefício, a utilização de fibrinolíticos com ação fibrino-específico como tPA ou TNK-tPA se mostrou preferível em detrimento da Estreptoquinase (SK). A reteplase (rPA), uma das variantes do tPA, não oferece vantagens sobre o tPA<sup>311</sup>. A TNK-tPA, único fibrinolítico disponível para uso em bolo único, é equivalente em termos de mortalidade ao tPA, e está associada a menor taxa de sangramentos não cerebrais e menor necessidade de transfusão sanguínea<sup>312</sup>. A TNK-tPA, pela possibilidade de utilização de uso em bólus, é o fibrinolítico de escolha no cenário pré-hospitalar. No cenário hospitalar, os fibrinolíticos com ação fibrino-específica são preferíveis à SK. A comparação entre os fibrinolíticos disponíveis no Brasil estão no quadro 11.

#### 5.1.7. Regimes de tratamento dos fibrinolíticos

Os regimes de administração para o tratamento do IAMCST e a necessidade de terapia coadjuvante estão apresentados no quadro 12.

Mais recentemente, alguns estudos, como o TRANSFER-AMI (*Routine Angioplasty and Stenting after Fibrinolysis to Enhance Reperfusion in Acute Myocardial Infarction*) e o STREAM (*Strategic Reperfusion Early after Myocardial Infarction*)<sup>174</sup>, mostraram resultados interessantes com a realização uma estratégia conhecida como terapia fármaco-invasiva, que consiste na fibrinólise precoce seguida de ICP após pelo menos 6 horas quando da reperfusão eficaz.

O estudo STREAM<sup>174</sup>, realizado em pacientes com IAMCST dentro de até 3 horas de apresentação, comparou as estratégias fármaco-invasiva em que os pacientes receberiam TNK-tPA (fibrinolítico fibrino-específico administrado em bólus único) associada a terapêuticas antiplaquetária e anticoagulante contemporânea na ambulância ou em ambiente hospitalar sem condições de realizar ICP. Essa estratégia foi comparada de maneira randomizada, com a estratégia de transferir os pacientes para hospital com disponibilidade de ICP, onde a mesma seria realizada conforme a rotina do hospital. Por motivos éticos, foram selecionados apenas pacientes que não tivessem condições de realizar ICP dentro de 60 minutos do primeiro contato médico. O grupo da terapêutica fármaco-invasiva deveria se submeter a uma cinecoronariografia imediata, caso não se comprovasse reperfusão coronária ou de forma eletiva entre

Quadro 11 – Comparação entre os fibrinolíticos

Agente	Fibrino-específico	Metabolismo	Meia-vida (minutos)	Reação alérgica
SK	-	Hepático	18-23	Sim
tPA	++	Hepático	3-8	Não
TNK-tPA	+++	Hepático	18-20	Não

SK: estreptoquinase; tPA: alteplase; TNK-tPA: tenecteplase. Adaptado de: Goodman e cols.<sup>313</sup>.

Quadro 12 – Regime de doses dos fibrinolíticos

Agente	Tratamento	Terapia antitrombótica
SK	1,5 milhões UI em 100 mL de SG 5% ou SF 0,9% em 30-60 minutos	HNF ajustada ao peso por 48 horas ou enoxaparina por até 8 dias
tPA	15 mg EV em bólus, seguidos por 0,75 mg/kg em 30 minutos e, então, 0,50 mg/kg em 60 minutos A dose total não deve exceder 100 mg	HNF ajustada ao peso por 48 horas ou enoxaparina por até 8 dias
TNK-tPA	Bolo único: • 30 mg se < 60 kg • 35 mg se entre 60 kg e menor que 70 kg • 40 mg se entre 70 kg e menor que 80 kg • 45 mg se entre 80 kg e menor que 90 kg • 50 mg se maior que 90 kg de peso Em pacientes > 75 anos, deve-se considerar o uso de metade da dose calculada de acordo com o peso*	HNF ajustada ao peso por 48 horas ou enoxaparina por até 8 dias

Aspirina e clopidogrel devem ser dados para todos desde que não haja contraindicação ao seu uso

\*Após os resultados do estudo STREAM, tem sido recomendada a utilização de metade da dose habitualmente calculada pelo peso em pacientes com idade superior a 75 anos que serão submetidos à administração de TNK-tPA<sup>174</sup>. SK: estreptoquinase; SG: soro glicosado; SF: soro fisiológico; HNF: heparina não fracionada; tPA: alteplase; EV: via endovenosa; TNK-tPA: tenecteplase.

6 e 24 horas. O desfecho primário analisado foi o composto de morte, choque, insuficiência cardíaca descompensada ou reinfarcto em 30 dias. Devido ao aumento de sangramentos no grupo fármaco-invasivo, foi implementada uma emenda que reduziu a dose de TNK-tPA à metade em indivíduos com mais de 75 anos. Ao final do estudo, observou-se que ambos os grupos não apresentaram diferença estatisticamente significativa com relação ao desfecho primário. A taxa de AVC do tipo hemorrágico inicialmente mais elevada, após o ajuste da dose de fibrinolítico em idosos, não mais apresentou diferença estatisticamente significativa entre os grupos. Observou-se ainda que, de cada três pacientes que recebiam fibrinolítico, apenas um necessitou ser submetido a uma ICP de resgate, por não ter sido reperfundido.

Concluíram os autores que, em pacientes com IAMCST, nas primeiras 3 horas, durante as quais a realização de ICP primária não seja factível em até 60 minutos, a administração de trombolítico fibrino-específico (TNK-tPA) seguida de transferência a um serviço para realização de ICP entre 6 a 24 horas deve ser considerada. Neste mesmo estudo, o conceito de abortamento IAMCST com perfusão precoce e ausência ou mínima elevação de marcadores de necrose foi maior no grupo fármaco-invasivo, em relação ao controle.

Procedimento: terapia fármaco-invasiva	Classe	Nível de evidência
Administração de TNK-tPA seguido de ICP entre 6 a 24 horas em pacientes com diagnóstico de IAMCST nas primeiras 3 horas do início do quadro e na impossibilidade de realizar ICP primária em até 60 minutos	Ila	B

### 5.1.8. Readministração dos fibrinolíticos

Se existir evidência de reoclusão ou de reinfarcto com nova elevação do segmento ST, ou bloqueio de ramo ao ECG associado a quadro clínico compatível, nova administração de fibrinolíticos pode ser realizada, se a perfusão mecânica não estiver disponível. Porém, nesses casos, a SK não deve ser repetida em um intervalo entre 5 dias a 10 anos, a partir de sua última administração, uma vez que, após sua utilização inicial, ocorre a produção de anticorpos que persistem por até 10 anos<sup>314</sup>. O tPA e a TNK-tPA não produzem anticorpos e, dessa forma, podem ser readministrados em caso de recorrência de obstrução independentemente do tempo de sua última dose, porém é fundamental ressaltar que a readministração de fibrinolíticos pode aumentar as complicações hemorrágicas, se realizada em período de tempo inferior a 24 horas entre as doses.

Deve-se salientar que a readministração de fibrinolíticos (nova tentativa) em pacientes com falência da primeira dose não é recomendada, devido ao elevado risco de sangramento e à pouca possibilidade de perfusão na segunda tentativa. Recomenda-se a viabilização de ICP de resgate nesses pacientes.

### 5.1.9. Terapias antiplaquetária e anticoagulante

Com base nas evidências acumuladas ao longo dos anos, existe um benefício inequívoco em termos de redução de

morbidade e mortalidade com a associação da aspirina aos fibrinolíticos, sendo seus efeitos considerados sinérgicos. Dois grandes estudos demonstraram benefícios adicionais com o uso de clopidogrel em associação a combinação de aspirina e fibrinolíticos<sup>65,193</sup>. Novos antiagregantes plaquetários, como prasugrel e ticagrelor, não foram testados em associação a uso de fibrinolíticos, e a segurança dessa associação ainda não é conhecida até o presente momento.

Após estudos iniciais, o benefício clínico e a segurança com o uso de inibidores da GP IIb/IIIa foram testados em dois grandes ensaios clínicos<sup>221,315</sup>. Embora não tenha havido redução da mortalidade em 30 dias, foram registradas menores taxas de reinfarcto intra-hospitalar, mas às custas do aumento das complicações hemorrágicas não cerebrais, principalmente nos idosos. Desse modo, o uso de rotina de doses reduzidas de fibrinolíticos com inibidores da GP IIb/IIIa não é recomendado.

O estudo ASSENT-3<sup>221</sup>, com o uso de enoxaparina associada a TNK-tPA por um máximo de 7 dias, demonstrou redução do risco de reinfarcto hospitalar ou isquemia refratária quando comparada a HNF. Houve tendência a menor mortalidade em 30 dias para o grupo da enoxaparina, sem aumento do sangramento intracraniano, porém com aumento modesto do sangramento não cerebral. No seguimento tardio de 1 ano, os resultados na mortalidade foram similares entre enoxaparina e HNF<sup>316</sup>. O achado de aumento de sangramento intracraniano com a enoxaparina no estudo ASSENT-3 PLUS<sup>317</sup> em pacientes com idade > 75 anos levou à omissão do bólus da enoxaparina e no ajuste de dose para 0,75 mg/kg nos pacientes > 75 anos no estudo ExTRACT-TIMI<sup>185</sup>. Nesse estudo, o objetivo primário, composto de 30 dias (mortalidade por todas as causas e reinfarcto não fatal), foi significativamente menor no grupo enoxaparina. Em uma metanálise publicada em 2007<sup>224</sup> comparando HNF com enoxaparina em mais de 27 mil pacientes com IAMCST que receberam terapia fibrinolítica, o objetivo primário composto (óbito, infarcto ou sangramentos maiores com 30 dias) ocorreu significativamente menos nos pacientes com enoxaparina, sendo o maior benefício atribuído à redução de infarcto. Sangramentos maiores ocorreram em maior número em pacientes tratados com enoxaparina. Os autores calcularam que, para cada mil pacientes tratados com enoxaparina, 21 óbitos ou infartos são prevenidos ao custo de um aumento de quatro sangramentos maiores não fatais, evidenciando seu benefício líquido no cenário.

A bivalirudina, um inibidor direto da trombina de ação curta, usado em conjunto com SK, não mostrou redução na mortalidade em 30 dias<sup>318</sup>.

O fondaparinux, um inibidor do fator Xa sintético, reduziu a mortalidade ou infarcto em 30 dias em pacientes que receberam fibrinolítico e naqueles que não receberam fibrinolíticos, quando comparados com HNF ou placebo, no estudo OASIS-6. Em pacientes submetidos à ICP primária, não houve benefício<sup>226</sup>.

Pacientes em uso dos novos anticoagulantes orais, inibidores do fator Xa ou fator IIa, e que se apresentem em episódio de SCA com indicação de terapia de

reperusão devem ter suspenso o anticoagulante e serem preferencialmente submetidos à ICP primária. Na ausência de disponibilidade da mesma, recomenda-se avaliar o risco-benefício da administração de fibrinólise. A introdução de heparina é recomendada somente após o desaparecimento do efeito anticoagulante<sup>319</sup>.

Procedimento: uso de fibrinolíticos	Classe	Nível de evidência
Dor sugestiva de IAM • Duração > 20 minutos e < 12 horas não responsiva a nitrato sublingual • ECG • Supradesnivelamento do ST > 1 mm em pelo menos duas derivações precordiais contíguas ou duas periféricas adjacentes • Bloqueio de ramo (novo ou presumivelmente novo) • Impossibilidade de realizar reperusão mecânica em tempo adequado Ausência de contraindicação absoluta Em hospitais sem recurso para realizar imediata intervenção coronária (dentro de 90 minutos)	I	A
TNK-tPA ou tPA são preferíveis a SK	Ila	B

## 5.2. intervenção coronária percutânea no infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do ST

A prescrição da ICP em pacientes acometidos IAMCST compreende a utilização desse método de revascularização do miocárdio, seja de maneira primária, como o único método de reperusão coronária ou secundária, após a administração de fibrinolíticos<sup>43</sup>.

As estratégias de submissão a ICP após a administração de fibrinolíticos recebem denominações conforme o momento da sua efetivação: de resgate (após evidência de insucesso clínico e eletrocardiográfico do fibrinolítico intravenoso) ou eletiva (em pacientes estáveis após administração do fibrinolítico)<sup>320</sup>.

### 5.2.1. Intervenção coronária percutânea primária

#### 5.2.1.1. Indicações do método

A ICP primária é a utilização do cateter balão, com ou sem implante do stent coronário, sem o uso prévio de fibrinolítico, com o objetivo de restabelecer o fluxo coronário anterógrado de maneira mecânica. Essa técnica, quando disponível, constitui-se na opção preferencial para a obtenção da reperusão coronária, se iniciada até 90 minutos após a confirmação do diagnóstico do IAM, assim como para os pacientes com evidências de uma contraindicação para fibrinólise ou na vigência de choque cardiogênico na qual a ICP primária é a opção preferencial<sup>43,320</sup>.

Os critérios de inclusão para a realização de uma ICP primária são amplos, favorecendo quase todos os pacientes acometidos pelo IAM.

A cinecoronariografia realizada imediatamente antes do procedimento terapêutico determina os critérios de exclusão<sup>43,320</sup>:

- Impossibilidade de identificar com clareza o vaso coronário responsável pelo infarto.

- Infarto relacionado à oclusão de ramos secundários/terciários responsáveis pela irrigação de pequenas áreas do miocárdio.
- Vaso-alvo com fluxo anterógrado normal (TIMI classe 3) e percentual de estenose < 50%.

#### 5.2.1.2. Comparação com os fibrinolíticos

Inúmeras séries consecutivas, registros e ensaios randomizados comprovaram as vantagens desse método, se comparado à fibrinólise. A ICP primária é capaz de restabelecer o fluxo coronário epicárdico normal (TIMI grau 3) em mais de 90% dos pacientes, associado a reduzidas taxas de isquemia recorrente e reinfarto, sem o risco da ocorrência de complicações hemorrágicas graves, como AVC<sup>43,320</sup>.

Até o momento, 23 ensaios compararam os dois métodos, utilizados em 7.739 pacientes, agregados em uma revisão sistemática, em que 76% dos pacientes submetidos à fibrinólise receberam tPA<sup>46</sup>. Ao final dos primeiros 30 dias, a ICP primária reduziu a mortalidade (7% vs. 9%;  $p = ,0002$ ), o reinfarto (2,5% vs. 6,8%;  $p < 0,0001$ ) e o AVC (1% vs. 2%;  $p = 0,0004$ ). A SK foi utilizada em 1.837 pacientes, nos quais o gradiente favorável à redução da mortalidade foi ainda maior, comparativamente àqueles submetidos à ICP primária (10% vs. 5%;  $p < 0,0001$ )<sup>43,320</sup>.

#### 5.2.1.3. Apresentação tardia

Pacientes cujo primeiro contato médico e suspeição diagnóstica de IAM com supradesnivelamento do miocárdio sejam efetivadas com retardo superior a 12 horas até 24 horas podem ser submetidos à ICP primária mediante a evidência de isquemia miocárdica persistente, assim como de suas eventuais consequências (instabilidade hemodinâmica e ou arritmias ventriculares graves)<sup>43,320</sup>.

Pacientes com apresentação e suspeição diagnóstica de IAM com retardo superior a 24 horas guardam restrições para indicação do método.

Estudos demonstraram que a prescrição eletiva de ICP para uma artéria coronária ocluída com 1 até 28 dias após a ocorrência de IAM em pacientes estáveis não propiciou nenhum benefício superior àquele oferecido pela terapêutica clínica composta de AAS, betabloqueadores e inibidores da enzima conversora e estatinas, na preservação da função contrátil do VE e de novos eventos cardiovasculares<sup>321</sup>.

#### 5.2.1.4. Recomendação para ampliação da reperusão coronária e apuro da logística

O desafio contemporâneo do método está dedicado à criação de redes integradas de atendimento aos infartados nos milhares de municípios brasileiros. A ICP primária é aplicada em centros de complexidade terciária e, portanto, há uma restrição logística à sua aplicação, em tempo hábil, para um número mais expressivo de enfermos<sup>322-325</sup>. De acordo com as publicações anuais do Sistema Único de Saúde (SUS), no quinquênio 2008-2012 foram efetivadas, em média, 6.500 procedimentos de ICP primária ao ano, ou seja, um numeral muito aquém do número total de infartados no Brasil, estimados em mais de 100.000 ao ano<sup>326</sup>.

A recomendação é de que o método seja ofertado em serviços aptos em regime contínuo, 24 horas por dia, 7 dias por semana. A criação de redes de tratamento dedicadas a infartados é encorajada nos municípios brasileiros.

A integração das duas modalidades de tratamento no IAM, fibrinolíticos e ICP primária (estratégia fármaco-invasiva), é o método que pode promover uma ampliação da submissão à reperfusão coronária com segurança e eficácia elevada ao maior número de infartados no Brasil (pacientes com apresentação do IAM < 3 horas e incapazes de serem submetidos à ICP primária < 60 minutos)<sup>322-327</sup>.

### 5.2.1.5. Intervenção coronária percutânea após a fibrinólise

Diversos ensaios controlados cotejaram diferentes temporalidades para a aplicação da ICP após a fibrinólise intravenosa.

A transferência para um centro terciário apto para a aplicação da ICP primária é recomendada a todos pacientes após a fibrinólise<sup>327</sup>.

Em pacientes que persistem com sintomas, evidências de isquemia miocárdica ou que não reduziram em até 50% a elevação do segmento ST do ECG, deve-se proceder de imediato à ICP de resgate<sup>328</sup>. Nos demais, que exibem estabilidade clínica após a submissão à fibrinólise intravenosa, recomenda-se a efetivação de cinecoronariografia de 6 até 24 horas<sup>329,330</sup>.

A estratégia de revascularização do miocárdio a ser prescrita está relacionada ao resultado da cinecoronariografia e do cateterismo cardíaco esquerdo.

### 5.2.1.6. Estratégias na abordagem na doença coronária múltipla

Nas múltiplas casuísticas já apresentadas ao longo dos últimos 25 anos, em média 50% dos pacientes infartados exibem estenoses > 50% em outros vasos coronários, adicionais ao vaso-alvo infartado<sup>331</sup>.

A recomendação é da abordagem dedicada ao vaso-alvo infartado. Somente se devem efetivar procedimentos adicionais, com a revascularização de múltiplos vasos, diante da instabilidade hemodinâmica persistente (choque cardiogênico) ou de evidências de isquemia miocárdica não controlada (dor e alteração do ECG)<sup>331</sup>.

Consideramos razoável o tratamento de estenose grave de menor complexidade localizada no mesmo sistema coronário relacionado ao vaso infartado a critério do operador e diante de criteriosa avaliação da situação clínica e hemodinâmica do paciente, inclusive da carga de contraste já recebida para efetivação da ICP primária do vaso-culpado<sup>332</sup>.

Por outro lado, é de concordância que esses pacientes, portadores de doença multivasculares coronárias, exibam maior propensão a ocorrência de novos eventos coronários, no período de 1 ano, em oposição àqueles uniarteriais<sup>331</sup>.

As estenoses coronárias graves (>70%) não relacionadas diretamente ao procedimento índice devem ser abordadas em um segundo tempo (procedimento estagiado).

O método a ser escolhido, seja percutâneo ou cirúrgico, deve ser deliberado com o devido esclarecimento e consentimento do paciente.

Estenoses coronárias duvidosas devem ser aferidas por meio de prova funcional de imagem ou do cálculo de reserva de fluxo fracionada intracoronário<sup>333</sup>.

Novos ensaios dedicados estão em andamento, confrontando a estratégia de abordagem imediata multiarterial vs. estagiada em pacientes infartados submetidos à ICP primária.

### 5.2.1.7. Técnica e dispositivos – stent coronário

A ICP primária foi fundamentada na utilização do cateter balão. A experiência reunida durante uma década demonstrou deficiências capitais do método, sendo as principais a reoclusão do vaso-alvo e o conseqüente reinfarcto precoce (< 30 dias após o evento índice), com impacto na mortalidade imediata e tardia, e durabilidade tardia reduzida do resultado inicialmente obtido, com a ocorrência de reestenose<sup>334,335</sup>.

O implante de stent coronário é considerado o dispositivo preferencial para finalização da ICP primária. Sua utilização reduziu significativamente as taxas de reoclusão imediata e também a necessidade de repetição de uma nova revascularização do vaso-alvo tardia, quando comparada com a aplicação do cateter balão (reestenose), elevando significativamente a segurança e eficácia da ICP primária<sup>334-336</sup>.

Os stents coronários farmacológicos avançaram em fornecer resultados significativamente superiores vs. aos seus congêneres não farmacológicos, quais sejam, elevando o patamar de durabilidade tardia em taxas > 70% (redução da reestenose coronária – repetição de nova revascularização da lesão-alvo). A aplicação dos stents farmacológicos também se estende com evidências consistentes nos pacientes abordados por meio da ICP primária no IAM<sup>337,338</sup>.

A maior ocorrência de trombose muita tardia verificada com as endopróteses de primeira geração (sirolimus e paclitaxel) foi suplantada com evidências consistente com o advento dos dispositivos de segunda geração (everolimus, biolimus e zotarolimus). A recomendação para sua utilização é preferencial e com resultados superiores ao congêneres não-farmacológico. Recomenda-se que os pacientes estejam aptos à aderência a dupla antiagregação plaquetária por um período mínimo de 6 meses<sup>339,340</sup>.

### 5.2.1.8. Via de acesso arterial

Metanálise reunindo os dois maiores ensaios randomizados realizados até o momento demonstrou que a técnica radial se associa a uma redução de risco de sangramento grave e de mortalidade de 49 e 45%, respectivamente, quando comparada à técnica femoral. Há uma clara interação entre a experiência do operador e os benefícios advindos da técnica, justificando treinamento e proficiência para sua adoção rotineira nesse cenário<sup>341-344</sup>.

De acordo com recomendações de consensos internacionais, operadores interessados em ofertar a técnica transradial em pacientes acometidos de IAM e submetidos à ICP primária devem ter experiência de cem procedimentos

intervencionistas eletivos com sucesso > 95%, isto é, sem a necessidade de troca de via de acesso, para consumação bem-sucedida do procedimento<sup>344</sup>.

Importante salientar que o objetivo do atendimento ao infartado é ofertar perfusão coronária do modo mais rápido, e qualquer perda adicional de tempo deve ser evitada. Portanto, a seleção de casos de menor complexidade e a preparação de uma via de acesso arterial alternativa devem compor a estratégia de abordagem desses pacientes quando da intenção de praticar o acesso transradial. São considerados pacientes promotores de maior dificuldade à prática do acesso transradial idosos (> 75 anos), com revascularização cirúrgica prévia, choque cardiogênico, presença de bloqueio átrio ventricular completo e Índice de Massa Corporal (IMC) < 20<sup>343,344</sup>.

#### 5.2.1.9. Dispositivos adjuntos – tromboaspiração por cateter e balão intra-aórtico

O estudo Thrombus Aspiration during Percutaneous coronary intervention in Acute myocardial infarction Study (TAPAS) evidenciou nos resultados ao final de 1 ano significativamente favoráveis ao efetivação de tromboaspiração manual em todos os infartados submetidos à ICP p, prévio ao implante do stent coronário (6,7% vs. 3,6%;  $p = 0,02$ ) vs. aqueles submetidos à ICP primária convencional (1.079 pacientes). A trombectomia aspirativa manual também promoveu maiores taxas de resolução completa do supradesnívelamento do ST e *blush* miocárdico grau 3 pós-procedimento<sup>345,346</sup>.

Ensaio escandinavo Thrombus Aspiration in ST-Elevation Myocardial Infarction in Scandinavia (TASTE) que reuniu um número muito mais expressivo de indivíduos (7.244 pacientes), não evidenciou diferenças significativas, entre aqueles pacientes tromboaspirados ou não, em um seguimento clínico de 30 dias até 1 ano, quando submetidos à ICP primária<sup>347,348</sup>.

Recentemente foi publicado estudo que definiu a conduta a ser adotada. O Trial of Routine Aspiration Thrombectomy with PCI versus PCI Alone in Patients with STEMI (TOTAL) randomizou 10.732 patients com IAMCST submetidos a ICP primária com aspiração de trombos versus ICP primária isolada. Os resultados mostraram que a aspiração de trombos durante a ICP primária não reduziu o risco de morte cardiovascular, infarto do miocárdio recorrente, choque cardiogênico ou insuficiência cardíaca grau IV da NYHA dentro de 180 dias, mas foi associada a um aumento na taxa de acidente vascular cerebral dentro de 30d.<sup>349,350</sup>

Não existem evidências favoráveis que recomendem a utilização de filtros de proteção distal coronária ou de trombectomia motorizada<sup>346</sup>. Também não existem evidências para a inserção de Balão Intra-Aórtico (BIA) em pacientes que não apresentem evidências de choque cardiogênico<sup>351</sup>.

#### 5.2.1.10. Indicações de transferência para realização da intervenção coronária percutânea primária

Para os pacientes admitidos em hospitais sem a facilidade para a realização de uma ICP primária, uma seleção pode ser

feita, no sentido de tratá-lo imediatamente com fibrinolítico ou proceder a uma transferência para um centro que realize o procedimento<sup>327,352</sup>.

Revisão sistemática englobando 3.750 pacientes incluídos em ensaios randomizados dedicados para a análise da transferência para ICP primária ou tratamento imediato com fibrinolíticos demonstrou benefícios favoráveis à estratégia de transferência (mortalidade: 7,8% vs. 10,0%;  $p = 0,086$ ; reinfarto: 1,5% vs. 5,1%;  $p < 0,0001$ ; e AVC: 0,6% vs. 1,9%;  $p = 0,015$ ). O retardo para transferência variou de 70 minutos até 3 horas. Nesta metanálise, está incluso um estudo controlado francês que utilizou a fibrinólise pré-hospitalar. Quando esses pacientes são retirados da análise ( $n = 840$ ), a mortalidade da ICP primária é significativamente menor (6,7%), mesmo com o tempo gasto para a transferência, quando comparada a fibrinólise hospitalar (8,9%;  $p = 0,035$ )<sup>46</sup>.

Apenas um dos estudos de transferência estratificou os resultados de acordo com o risco prévio dos pacientes. Dos 1.527 pacientes recrutados, 1.134 (73,8%) foram classificados como de baixo risco classificação TIMI (zero a 4 pontos) e os demais como de alto risco (> 5 pontos). Neste estudo, houve redução significativa das taxas de mortalidade naqueles classificados como de alto risco (25,1% vs. 36,2%;  $p = 0,0002$ ). Nos demais pacientes de baixo risco, a redução da mortalidade foi limítrofe (5,6% vs. 8,0%;  $p = 0,11$ )<sup>353</sup>.

Os pacientes preferenciais para a transferência são aqueles com início dos sintomas < 3 horas, com contraindicação a fibrinólise, expectativa da transferência, diagnóstico até o início da ICP primária < 120 minutos e diante da viabilidade de transporte rodoviário ou aéreo em ambiente de terapia intensiva com monitoramento médico treinado.

#### 5.2.1.11. Experiência do centro e suporte de cirurgia cardiovascular

Em relação à experiência do operador, registro norte-americano evidenciou que os centros que realizaram mais de 33 ICP primária ao ano exibem menores taxas de mortalidade, quando comparados com hospitais com experiência anual menor.

O número de casos realizados na vigência do IAM por um centro, anualmente, não preconiza uma contraindicação. Centros com maior experiência proporcionaram uma tendência a resultados melhores. É recomendação desta diretriz que cada centro verifique periodicamente seu desempenho em relação à ocorrência dos desfechos adversos graves.

Diretrizes anteriores recomendavam a realização da ICP primária em centros terciários, com equipes treinadas e disponíveis 24 horas por dia, associada à presença a serviço presencial de cirurgia cardíaca. Algumas dessas premissas foram revisadas e, na vigência do IAM, a recomendação formal de equipe de cirurgia cardíaca presencial foi modificada<sup>354,355</sup>.

Uma única série randomizada, norte-americana, comparou a ICP primária realizada em um centro primário, sem suporte cirúrgico presencial ( $n = 225$ ) com tPA ( $n = 226$ ). Os resultados imediatos foram bons (óbito: 5,3% vs. 7,1%;  $p = 0,44$ ; reinfarto: 4,9% vs. 8,8%;  $p = 0,09$ ; e AVC: 1,3% vs. 3,5%;  $p = 0,13$ ) para ICP e tPA, respectivamente<sup>356</sup>.



Metanálise envolvendo mais de 124.000 pacientes e comparando, no cenário de ICP, centros sem e com suporte de cirurgia cardíaca, não evidenciou aumento de mortalidade intra-hospitalar 4,6% vs 7,2% (*Odds Ratio* – OR, 0,96; IC 95% = 0,88-1,05; I2 = 0%) e cirurgia de revascularização miocárdica de urgência, 0,22% vs. 1,03% (OR = 0,53; IC 95% = 0,35-0,79; I2 = 20%), respectivamente<sup>354,357</sup>.

Na vigência do IAM, a ICP primária pode ser realizada sem suporte cirúrgico presencial, desde que exista um sistema de suporte a distância, funcionando e ativo, com retardo < 60 minutos<sup>354-357</sup>.

### 5.2.1.12. Choque cardiogênico

ICP de emergência é indicada em pacientes com choque cardiogênico diante de anatomia viável para o procedimento<sup>57</sup>. A inserção percutânea do BIA deve ser efetivada diante de instabilidade hemodinâmica relacionada à evidência de complicações mecânicas<sup>57</sup>. O suporte circulatório sistêmico, por meio de dispositivos mecânicos, pode ser considerado em pacientes na vigência de choque cardiogênico refratário<sup>358</sup>. O reparo percutâneo de defeito do septo ventricular pode ser considerado se tecnicamente viável por meio de implante de prótese cardíaca definitiva<sup>359,360</sup>.

Procedimento: prescrição da ICP primária	Classe	Nível de evidência
Pacientes com diagnóstico de IAM com sintomas iniciados < 12 horas, com persistência de elevação do segmento ST ou evidência presumida de BRE recente, com a viabilidade de efetivar o procedimento com retardo < 90 minutos após o diagnóstico, em centros habilitados, com atendimento disponível, 24 horas por dia, por 7 dias da semana	I	A
Pacientes com diagnóstico de IAM com sintomas iniciados > 12 a 24 horas e evidência de isquemia miocárdica persistente (dor persistente e/ou alteração de ECG) ou evidência de instabilidade hemodinâmica/arritmias ventriculares graves	I	C
Pacientes com disfunção ventricular grave e/ou choque cardiogênico relacionado a IAMCST independente do retardo do início dos sintomas	I	B
ICP primária pode ser considerada em pacientes com apresentação tardia (12 a 24 horas) após o início dos sintomas	Ila	B
ICP de vaso coronário ocluído com retardo > 24 horas após a ocorrência do IAM, em paciente assintomático, com doença coronária de um ou dois vasos, hemodinamicamente estável e sem evidência de isquemia miocárdica	III	B
<b>Procedimento: recomendação para ampliação da reperfusão coronária/logística</b>		
Equipes treinadas em ambulâncias/hospitais primários para interpretação rápida de ECG (telemedicina/internet)	I	B
Implantação de redes regionais integrais de atendimento a infartados priorizando a transferência para ICP primária ou aplicação de fibrinolítico em bólus (TNK-tPA)	I	C

Gerenciamento centralizado das redes de atendimento integradas com avaliação periódica dos resultados e com as seguintes metas:

- Contato médico (dor)-ECG = 10 minutos I B
- Contato médico (dor)-fibrinólise = 30 minutos
- Contato médico (dor)-ICP primária = 90 minutos (hospital com hemodinâmica) OU 120 minutos (hospital sem serviço hemodinâmica)

#### Procedimento: ICP após a fibrinólise

Transferência para um centro terciário apto na aplicação da ICP primária é recomendada para todos pacientes após a fibrinólise I A

ICP emergencial (de resgate) diante da evidência de isquemia miocárdica persistente e/ou ausência de 50% de redução do supradesnívelamento do ST I A

Cinecoronariografia com a intenção de revascularizar o vaso-culpado ou outras estenoses coronárias deve ser realizada de 6 até 24 horas após a fibrinólise em pacientes estáveis sem evidência de isquemia miocárdica persistente Ila B

#### Procedimento: ICP primária – farmacologia adjunta

Dupla antiagregação plaquetária deve ser prescrita de rotina em pacientes (AAS e um inibidor da P2Y12, como clopidogrel, ticagrelor ou prasugrel) submetidos ao implante de stent coronário I A

Os novos inibidores P2Y12 (ticagrelor e prasugrel) são superiores ao clopidogrel Ila B

Inibidor da GP IIb/IIIa deve ser utilizado na evidência de comprometimento do fluxo coronário (*slow/no reflow*): abcximabe ou tirofiban Ila B

Uma heparina deve ser utilizada durante o procedimento I C

#### Procedimento: ICP primária – estratégias de revascularização do miocárdio

ICP primária deve ser limitada ao tratamento apenas do vaso-culpado pelo IAM, com exceção de pacientes em choque cardiogênico ou com sinais de isquemia persistente após o tratamento do vaso culpado Ila B

Pacientes portadores de doença multiarterial grave (estenose > 70%) devem ser submetidos à revascularização miocárdica adicional (percutânea ou cirúrgica), para abordagem das estenoses não tratadas no evento agudo Ila B

Revascularização imediata de outras estenoses coronárias não culpadas pelo evento índice durante a realização da ICP primária pode ser considerada em pacientes selecionados Ila B

A cirurgia de revascularização deve ser considerada em pacientes com isquemia miocárdica persistente na qual a ICP primária do vaso-culpado não pode ser realizada ou foi insucesso Ila C

#### Procedimento: ICP primária – técnica e dispositivos

Stent coronário é o dispositivo percutâneo preferencial na finalização da ICP primária superior ao cateter balão I A

Stent farmacológico de nova geração é o dispositivo preferencial em pacientes submetidos à ICP primária sem contraindicação para aderência à terapia antiplaquetária dupla (pelo menos 6 meses) superior ao stent coronário não farmacológico I A

Continuação		
Técnica radial é preferível à femoral na ICP primária quando realizada por operador experiente	Ila	A
Trombectomia aspirativa manual deve ser considerada na ICP primária	IIb	A
Trombectomia motorizada e/ou métodos invasivos de proteção da circulação coronária distal (filtros) não são recomendados	III	A
BIA em pacientes sem evidência de choque cardiogênico	III	A
Procedimento: transferência para ICP primária		
Transferência para um centro de cardiologia intervencionista em pacientes com contraindicação formal para a fibrinólise, desde que a ICP possa ser realizada em até 12 horas do início do quadro agudo	I	B
Transferência de um centro clínico para um de cardiologia intervencionista com retardo < 3 horas do início dos sintomas, expectativa de realizar ICP primária em < 120 minutos do primeiro contato médico e com disponibilidade logística reconhecida e ativa	Ila	B
Procedimento: suporte de equipe de cirurgia cardiovascular		
Aplicação da ICP primária em centros hospitalares sem suporte de cirurgia cardíaca presencial	Ila	A
Procedimento: choque cardiogênico		
ICP de emergência é indicada em pacientes com choque cardiogênico diante de anatomia viável para o procedimento	I	B
Inserção de BIA diante de instabilidade hemodinâmica relacionada à evidência de complicações mecânicas	I	C
Suporte circulatório sistêmico por meio de dispositivos mecânicos pode ser considerado em pacientes na vigência de choque cardiogênico refratário	Ila	C
Reparo percutâneo de rotura do septo ventricular pode ser considerado se for tecnicamente viável	IIb	C

### 5.2.2. Intervenção coronária percutânea de resgate

A ICP de resgate<sup>361,362</sup> é definida como a estratégia de recanalização mecânica realizada precocemente quando a terapia fibrinolítica falha em atingir a reperfusão miocárdica. A falha da terapia fibrinolítica é definida pela oclusão persistente da ARI pela angiografia (TIMI 0/1) em até 90 minutos. Porém, como a angiografia não é realizada de rotina após a trombólise, não há critérios definitivos para detectar a falha primária da fibrinólise, devendo esta se basear em alta suspeição clínica, sendo os seguintes aspectos importantes<sup>363</sup>:

- Clínico: dor torácica persistente importante, especialmente associada a sudorese e dispneia, e instabilidade hemodinâmica.
- Eletrocardiográfico: supradesnivelamento de ST persistente ou que não reduziu mais que 50% do padrão inicial ou que aumenta (normalmente visto 60 a 90 minutos após a trombólise)<sup>364</sup>.

Não existindo recanalização adequada da ARI, deve ser realizada a ICP de resgate em tempo < 180 minutos após

o fibrinolítico. É importante ressaltar que a segurança para a transferência para um hospital terciário habilitado para ICP de urgência já foi verificada por alguns estudos<sup>47,365,366</sup>.

Os esquemas terapêuticos atuais com fibrinolíticos fibrino-específicos administrados rapidamente ainda não conseguiram fornecer resultados ótimos; portanto, a estratégia de ICP de resgate pode ser necessária em algumas situações.

Estudos que avaliaram ICP de resgate incluíram pacientes com grandes infartos e que no estudo RESCUE I<sup>362</sup> (*Randomized Evaluation of Salvage Angioplasty with Combined Utilization of Endpoints*) foram randomizados apenas infartos de parede anterior. Até o presente momento, a utilidade da ICP de resgate nos pacientes com infarto inferior não complicado e infartos pequenos não está completamente definida.

O estudo The Middlesbrough Early Revascularization to Limit Infarction (MERLIN)<sup>367</sup> randomizou 307 pacientes com IAM para ICP de resgate vs. tratamento conservador. Foi evidenciada mortalidade semelhante ao final de 30 dias entre os grupos, mas com menor chance de subsequente revascularização para o grupo ICP (6,5% vs. 20,1%;  $p < 0,01$ ), porém com maiores chances de AVC (4,6% vs. 0,6%;  $p = 0,03$ ) e transfusões (11,1% vs. 1,3%;  $p < 0,001$ ). A função ventricular com 30 dias foi semelhante nos dois grupos. Apesar dos resultados não tão favoráveis à ICP de resgate, quando avaliamos a metodologia do estudo, observamos alguns aspectos: (1) o objetivo primário do estudo foi mortalidade e o número de pacientes foi pequeno para tal fim; além disso, a mortalidade foi elevada, bem maior que a inicialmente esperada; (2) maior proporção de pacientes com IAM inferior; (3) baixa utilização de stent (50,3%); (4) baixa utilização de inibidores de GP IIb/IIIa (3,3%); (5) inclusão de pacientes com supradesnivelamento de ST persistente e com a ARI com fluxo TIMI 3. Contudo, essas limitações não devem reduzir a importância da ICP de resgate.

A evolução tardia de 1 ano no estudo Rescue Angioplasty vs Conservative treatment or repeat Thrombolysis (REACT)<sup>368</sup> com 427 pacientes evidenciou significativa redução dos eventos combinados de mortalidade, reinfarto e AVC, ao final de 1 ano, favorecendo a estratégia de ICP de resgate ( $p < 0,01$ ), em relação aos pacientes tratados de maneira conservadora ou com trombólise repetida. O uso de stents foi de 68,5%. O estudo A randomized trial of coronary stenting versus balloon angioplasty as a rescue intervention after failed thrombolysis in patients with acute myocardial infarction (STOPAMI-4)<sup>369</sup> randomizou 181 pacientes para ICP com balão vs. stent, dentro do cenário da ICP de resgate. O objetivo primário era a recuperação do VE por meio da cintilografia miocárdica (CMP). Os resultados confirmam as informações já sabidas de outras situações clínicas que os stents são otimizadores dos resultados da ICP e reforça o conceito da ICP de resgate.

A análise em conjunto de todos esses estudos randomizados foi publicada por Wijeyesundera e cols.<sup>328</sup> com 908 pacientes evidenciando o benefício dessa estratégia. Os resultados evidenciam redução de 10,4% para 7,3% de mortalidade

(RR = 0,69; p = 0,09), redução de reinfarto de 10,7% para 6,1% (RR = 0,58; p = 0,04) e também diminuição da incidência de insuficiência cardíaca de 17,8% para 12,7% (RR = 0,73; p = 0,05).

Pesquisa realizada no Canadá em hospitais capazes de realizar ICP primária evidenciou que muitos não são capazes de oferecer esta opção 24 horas por dia; oferecem, entretanto, a ICP de resgate 24 horas por dia nas falhas do fibrinolítico<sup>370</sup>.

Outra uma publicação canadense, de 2011, mostrou que, em um estudo observacional de 2.953 pacientes com IAM, tratados em Ontário, 1.517 pacientes (40,3%) receberam fibrinolítico. Destes 611 pacientes, a ICP de resgate foi realizada em 212 (34,7%), 61,1% foram mantidos clinicamente e a fibrinólise foi repetida em 4,3% dos pacientes. Os resultados deste registro claramente mostram o benefício da estratégia de resgate. Na evolução de 4 anos, óbito e revascularização repetida ocorreram em 24,5% nessa estratégia vs. 36,5% nos pacientes não tratados por ICP de resgate. O benefício foi fundamentalmente por redução de 40% na mortalidade<sup>371</sup>.

Portanto, frente a critérios clínicos e/ou eletrocardiográficos, que sugerem insucesso do fibrinolítico, e principalmente nos IAMCST de parede anterior ou que o ECG indique grande área em risco, é recomendável transferir para hospital com capacidade de realizar ICP de resgate, idealmente com 90 minutos após a terapia fibrinolítica<sup>372,373</sup>.

Procedimento: ICP de resgate	Classe	Nível de evidência
No insucesso da fibrinólise comprovado por ausência de sinais clínicos e/ou eletrocardiográficos de reperfusão e persistência de sintomas isquêmicos ou instabilidade hemodinâmica	I	A

### 5.2.3. Intervenção coronária percutânea facilitada

A ICP facilitada foi proposta como uma estratégia terapêutica com objetivo de otimizar os resultados do tratamento, associando a agilidade da reperfusão farmacológica com a efetividade da reperfusão mecânica. Caracteriza-se pela administração de um fibrinolítico (em dose plena ou metade da dose) e/ou de um inibidor da GP IIb/IIIa, seguida de ICP imediata (planejada *a priori*, independente da presença de critérios de reperfusão), dentro de 12 horas do início dos sintomas. Conceitualmente, é uma modalidade terapêutica que não deve ser confundida com ICP de resgate nem com terapia fármaco-invasiva. No entanto, do ponto de vista prático, a ICP facilitada abrange uma série de protocolos de tratamento distintos, que variam conforme o esquema farmacológico utilizado na facilitação, sendo, nesse sentido, um termo pouco preciso, que requer maior discriminação para interpretação adequada de seus resultados.

Apesar do racional interessante, a facilitação com fibrinolíticos foi associada a menor eficácia angiográfica e a piores desfechos clínicos. O Primary versus tenecteplase-facilitated percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction (ASSENT-4 PCI)<sup>374</sup>, o maior dos estudos que testou a estratégia de ICP imediata de rotina após facilitação com TNK-tPA vs. ICP primária (no cenário de disponibilidade de ICP primária em tempo adequado),

foi precocemente interrompido devido a maiores taxas de oclusão aguda do vaso, reinfarto e mortalidade no grupo que recebeu facilitação, possivelmente decorrentes do estado pró-trombótico pós-fibrinólise, no contexto de antiagregação plaquetária não otimizada. Metanálise<sup>375</sup> reunindo os principais estudos, comparando facilitação vs. ICP primária demonstrou efeitos deletérios relacionados a facilitação, particularmente com fibrinolíticos, com incremento de mortalidade, reinfarto, necessidade de reintervenção de emergência e AVC. Desse modo, a ICP facilitada com fibrinolíticos deve ser evitada.

O termo “ICP facilitada” para referir-se ao uso de inibidores da GP IIb/IIIa (sem fibrinolíticos) pré-ICP tem sido substituído pelo termo, mais descritivo e específico, “terapia antiplaquetária adjuvante à ICP primária”, que inclui a utilização desse medicamento iniciada na sala de emergência (*up stream* – equivalente a facilitação), iniciada após a coronariografia ou durante a ICP. Os inibidores da GP IIb/IIIa tiveram seu benefício estabelecido em um período prévio à utilização da dupla antiagregação plaquetária no infarto. Uma metanálise<sup>209</sup> compilou os resultados combinados de sete estudos randomizados que avaliaram o impacto do abcximabe para pacientes com IAMCST tratados com ICP<sup>209</sup>. Quando comparado ao grupo placebo, o abcximabe se associou à redução significativa da mortalidade aos 30 dias (2,4% vs. 3,4%; p = 0,047) e após 6 a 12 meses (4,4% vs. 6,2%; p = 0,01), assim como reduziu significativamente a incidência de reinfarto em 30 dias (1,0% vs. 1,9%; p = 0,03), apesar de se associar a elevação não significativa no risco de complicações hemorrágicas (4,7% vs. 4,1%; p = 0,4). Metanálises<sup>376,377</sup> sugeriram resultados semelhantes obtidos com tirofiban em dose alta (25 mg/kg) ou eptifibatide (duplo bólus), quando comparados ao abcximabe, embora nenhum dos estudos isoladamente teve poder suficiente para analisar mortalidade. O momento ideal e a via preferencial para administração do inibidor da GP IIb/IIIa ainda não estão claramente definidos<sup>215</sup>. Alguns estudos na era da dupla antiagregação plaquetária não demonstraram vantagens com a administração endovenosa universal precoce de inibidores da GP IIb/IIIa (*up stream*)<sup>213,215</sup>, entretanto metanálise restrita ao abcximabe mostrou resultados favoráveis<sup>378</sup>. A administração de inibidores da GP IIb/IIIa no laboratório de hemodinâmica, individualizada pela anatomia, pela carga trombótica coronária e levando em consideração o tempo para ação efetiva dos antiagregantes orais, deve ser considerada<sup>379</sup>. Estudos avaliando administração intracoronária de abcximabe mostraram resultados controversos, utilizando desfechos substitutos combinados<sup>380-384</sup>. Em casos selecionados, essa estratégia pode ser utilizada.

Procedimento: Reperfusão facilitada	Classe	Nível de evidência
Administração endovenosa de inibidor de GP IIb/IIIa após a realização da coronariografia, antes da ICP, em pacientes selecionados com SCACST: • Abcximabe • Tirofiban • Eptifibatide	IIa	A B B
Administração sistemática de fibrinolíticos antes da realização de ICP em pacientes com IAMCST, no cenário de disponibilidade de ICP primária em tempo adequado	III	A

#### 5.2.4. Intervenção coronária percutânea eletiva após fibrinólise

A fibrinólise, comparada a ICP primária, representa uma alternativa inicial de tratamento de mais ampla disponibilidade, porém limitada pelo maior risco de sangramento intracraniano e pela menor efetividade em restaurar e manter a patência da artéria culpada e a perfusão miocárdica, com reflexo sobre a mortalidade<sup>43</sup>. Após o início da terapia lítica, recomenda-se transferência imediata do paciente para centros prontamente alertas (24 horas por dia, 7 dias por semana) para realização de coronariografia e ICP na lesão culpada. Mesmo nos casos em que a fibrinólise foi aparentemente bem-sucedida (após 60 a 90 minutos de seu início: queda do supradesnívelamento de ST > 50%, alívio da dor e arritmias de reperfusão), o estudo invasivo precoce das coronárias oferece a oportunidade de rapidamente melhor estratificar o risco do paciente, e identificar lesões residuais e falhas da fibrinólise não reconhecidas clinicamente, permitindo recanalizar a artéria culpada, restabelecer a perfusão miocárdica em tempo hábil e prevenir reoclusões<sup>173,174,329,385,386</sup>.

Com base nos estudos que avaliaram essa estratégia, o momento ideal para realização da angiografia coronária deve ser o mais precoce possível, idealmente dentro das primeiras 24 horas após a fibrinólise, porém não antes de 2 a 3 horas, em função do risco potencialmente elevado de sangramento (salvo situações de falha do fibrinolítico, quando a ICP de resgate deve ser realizada imediatamente). Apesar da recomendação de coronariografia precoce eletiva pós-fibrinólise, em pacientes transferidos tardiamente após 24 horas da fibrinólise, a coronariografia eletiva ainda é potencialmente benéfica e deve ser considerada para estratificação de risco e para potencial tratamento de lesões residuais em artérias patentes ou com evidência de isquemia.

Procedimento: ICP após fibrinólise	Classe	Nível de evidência
ICP após fibrinólise em pacientes com evidência de isquemia miocárdica espontânea ou induzida	I	C
ICP após fibrinólise em pacientes com lesão residual significativa e evidência de viabilidade miocárdica	Ila	B

### 5.3. Revascularização cirúrgica

No tratamento do IAM, as situações que necessitam da indicação de revascularização cirúrgica do miocárdio têm sido cada vez menos frequentes. De maneira geral, a revascularização cirúrgica de urgência é indicada em pacientes com anatomia coronária favorável, quando houver contra-indicação ou falhas das terapêuticas trombolítica e de revascularização percutânea, na presença de complicações como isquemia recorrente, choque cardiogênico e alterações mecânicas do infarto. Paralelamente, a cirurgia de revascularização do miocárdio tem sido indicada eletivamente de acordo com critérios clássicos, a partir de 3 a 7 dias após o episódio do infarto, com mortalidade operatória semelhante à observada em pacientes portadores de insuficiência coronária crônica<sup>387</sup>.

#### 5.3.1. Revascularização cirúrgica de urgência

As indicações de revascularização cirúrgica de urgência incluem: revascularização primária na vigência de episódio de infarto; revascularização após ICP sem sucesso; revascularização por angina recorrente; e revascularização associada à correção das complicações mecânicas do infarto.

##### 5.3.1.1. Revascularização primária

Durante a evolução do IAM, a opinião predominante atualmente é a de que a revascularização cirúrgica deve se limitar a pacientes que tenham anatomia coronária favorável, que tenham sido contra-indicados ou tenham tido falha da terapêutica intervencionista, e que estejam nas primeiras horas após o início da alteração isquêmica. Nesses casos, a revascularização cirúrgica pode limitar a área de necrose miocárdica, desde que seja idealmente realizada em um intervalo de 2 a 3 horas.

A eficácia da revascularização cirúrgica indicada em caráter de emergência no tratamento de pacientes portadores de choque cardiogênico, complicando a evolução do IAM, é controversa<sup>388</sup>. No entanto, os resultados do estudo SHOCK (*Should We Emergently Revascularize Occluded Coronaries for Cardiogenic Shock*) definiram um pouco melhor o emprego desse procedimento<sup>389,390</sup>, que deve ser indicado na presença de choque cardiogênico apenas quando os outros tipos de intervenção tenham falhado ou tenham sido contra-indicados. Nesse caso, o período ideal de indicação para a revascularização cirúrgica de emergência não deve passar de 4 a 6 horas após o início do episódio de infarto. No entanto, esse período pode se estender até 18 horas após a instalação do choque cardiogênico, quando a anatomia coronária for totalmente desfavorável para a ICP.

##### 5.3.1.2. Revascularização após ICP sem sucesso

A revascularização cirúrgica de emergência está indicada em pacientes com IAM em evolução, que apresentam angina persistente ou instabilidade hemodinâmica após ICP sem sucesso<sup>391</sup>. No entanto, esses casos apresentam alta mortalidade, cujo risco se eleva na presença de choque cardiogênico, tempo de isquemia superior a 4 horas, doença multiarterial e revascularização cirúrgica prévia<sup>392</sup>.

##### 5.3.1.3. Revascularização por isquemia recorrente

A indicação de revascularização cirúrgica de urgência também deve ser considerada quando episódios de isquemia recorrente, refratários à terapêutica farmacológica, são observados após a ocorrência de IAM<sup>393</sup>. Essa indicação também é realizada apenas quando a anatomia coronária não for passível de abordagem por ICP. A mortalidade nesse tipo de pacientes está intimamente relacionada à função ventricular, mas o benefício em relação à sobrevivência em longo prazo suporta o emprego da revascularização cirúrgica, mesmo em casos com grave comprometimento da FEVE<sup>394,395</sup>.

### 5.3.1.4. Revascularização associada ao tratamento das complicações mecânicas do infarto

A revascularização cirúrgica do miocárdio deve ser sempre considerada na presença de complicações mecânicas do infarto, como ruptura de parede livre, comunicação interventricular<sup>396</sup>, e ruptura ou disfunção de músculo papilar com grave repercussão hemodinâmica<sup>397</sup>, embora a cirurgia continue a ser realizada com elevado risco de mortalidade<sup>397,398</sup>. Nessas situações, o tratamento cirúrgico da complicação mecânica, associado ou não à revascularização do miocárdio, deve ser sempre indicado e desencadeado com urgência. O preparo pré-operatório, nesses casos, é fundamental, sendo de vital importância a melhor estabilização possível do paciente, inclusive considerando a possibilidade de colocação de dispositivo de assistência circulatória.

A aplicação das artéria mamárias pode ser considerada nos pacientes estáveis; todavia não é recomendada sua aplicação em pacientes em choque cardiogênico ou com altas doses de vasopressores, após a indução da anestesia, devido à possibilidade da ocorrência de vasoespasmos com diminuição da perfusão miocárdica<sup>399,400</sup>.

Várias opções de suporte circulatório a pacientes em choque cardiogênico, incluindo BIA, Oxigenação Extracorpórea por Membrana (ECMO) e dispositivo de assistência circulatória percutânea ao VE. A aplicação do BIA em paciente com infarto do miocárdio e choque cardiogênico pode diminuir a mortalidade, particularmente quando a revascularização do miocárdio é feita precocemente<sup>401,402</sup>. Apesar de diminuir a pré e pós-carga do VE, o BIA não preserva a massa miocárdica ventricular<sup>402,403</sup>.

A ECMO inclui bomba centrífuga e oxigenador com fibra de microporo de polipropileno, e sua inserção pode ser venoarterial por via percutânea, para casos de choque cardiogênico. Resultados já são publicados na literatura relatando seus impactos<sup>404-406</sup>.

A inserção do dispositivo de assistência mecânica circulatória em pacientes em choque cardiogênico recupera a perfusão tecidual e reduz a inflamação sistêmica, que acompanha e agrava a função debilitada contrátil do VE<sup>401,407</sup>. Inúmeros trabalhos têm encontrado melhora na sobrevida intra-hospitalar associada a estratégias agressivas, que incluem a introdução desses dispositivos e a revascularização precoce<sup>407</sup>, ou percutâneos, mesmo cirurgicamente.

Dois dispositivos fazem parte destas aplicações: TandemHeart® (Cardiac Assist, Inc., Pittsburg, PA, Estados Unidos) e Impella LP 2,5 e 5,0 (Abiomed, Danvers, MA, Estados Unidos).

O dispositivo TandemHeart® proporciona suporte circulatório por meio de cânula 21 F venosa inserida desde a veia femoral direita ou esquerda até a cavidade do átrio esquerdo, cruzando o septo interatrial, associada a uma bomba centrífuga conectada a artéria femoral, proporcionando diminuição da pré-carga do VE pela aspiração do sangue do átrio esquerdo e reinjetando na artéria femoral, produzindo fluxo de até 4 L/min<sup>401,408-410</sup>. O dispositivo Impella 2,5 é constituído por uma bomba axial rotatória montada em cateter de 4,0 mm

de diâmetro, que é posicionado adiante da valva aórtica no interior do VE, que aspira o sangue da cavidade e ejeta na porção ascendente da aorta, diminuindo a pré-carga do VE; já a Impella 5,0 tem diâmetro de 7,3 mm; ambas são controladas por motor microelétrico produzindo fluxo máximo de 2,5 L/minuto e 5,0 L/min, respectivamente<sup>401,405,408,409</sup>.

As indicações desses dispositivos incluem prover suporte temporário nos casos de graves, porém reversíveis, déficit contráteis do VE, por revascularização ou mesmo recuperação; suporte temporário para casos de alto risco de intervenção percutânea, na qual estejam envolvidas grandes áreas do miocárdio; e ponte para aplicação de dispositivos de maior duração, ou mesmo para transplante cardíaco. Contraindicações relativas dizem respeito a falência grave do VD, doença vascular periférica importante e coagulopatia<sup>410</sup>.

### 5.3.2. Revascularização cirúrgica eletiva

A revascularização cirúrgica eletiva em pacientes que apresentaram IAM é geralmente considerada em um grupo restrito de pacientes com anatomia de artérias coronárias não favoráveis a tratamento por ICP, como lesão de tronco de coronária esquerda, doença triarterial, doença biarterial com estenose proximal do ramo interventricular anterior; na presença de isquemia recorrente e no comprometimento importante da função ventricular<sup>411</sup>. Essa estratégia deve ser particularmente avaliada em pacientes que apresentaram choque cardiogênico, resultando em impacto positivo na sobrevida tardia<sup>412</sup>. Pacientes hemodinamicamente instáveis, que necessitam de revascularização cirúrgica, podem ser beneficiados com o uso de Suporte Circulatório Mecânico (SCM)<sup>413</sup>. O aparecimento de defeitos mecânicos após IAM com indicação de tratamento cirúrgico associado à DAC inclui a indicação de revascularização cirúrgica<sup>414-416</sup>. O período de 3 a 7 dias após o episódio de IAM tem sido considerado adequado para a indicação da revascularização cirúrgica eletiva, embora não existam estudos randomizados a respeito<sup>417,418</sup>. Esse fato baseia-se na observação de índices de mortalidade nesse período semelhantes aos encontrados com o tratamento da insuficiência coronária crônica<sup>418</sup> e em resultados análogos ao emprego de ICP<sup>412</sup>. Mesmo quando a revascularização cirúrgica é indicada depois de 3 dias do emprego de trombolíticos, os índices de mortalidade mantêm-se em níveis aceitáveis, como observado nos principais estudos clínicos com trombólise coronária. No estudo GUSTO, a revascularização cirúrgica do miocárdio foi empregada em 8,6% dos casos submetidos à trombólise, em um período médio de 8,5 dias após o procedimento inicial<sup>419</sup>. Já no estudo TIMI-2, a revascularização cirúrgica foi indicada de urgência em 1,6% dos pacientes e de modo eletivo em 10%<sup>420</sup>. Na revascularização cirúrgica de urgência, não é necessária a suspensão do uso de AAS, é recomendável a suspensão do clopidogrel e ticagrelor 24 horas antes do procedimento cirúrgico, e o abciximabe deve ser suspenso com 12 horas de antecedência<sup>421-426</sup>. O estudo PLATO sugere que o clopidogrel e ticagrelor podem ser suspensos entre 3 a 5 dias antes da cirurgia, e o prasugrel, 7 dias<sup>203</sup>.

### 5.3.3. Suporte circulatório mecânico

O IAM pode resultar em vários tipos de estados hemodinâmicos, desde quadros com pouca repercussão, até o choque cardiogênico, resultantes de falência miocárdica. Choque cardiogênico é uma síndrome resultante do desequilíbrio de todo o sistema circulatório, sendo a falência do VE a causa inicial na maioria das situações de choque cardiogênico<sup>427</sup>.

Dispositivos de Assistência Ventricular (DAVs) são aparelhos utilizados para terapia de SCM, que pode ser aplicada em pacientes com choque cardiogênico. DAVs são projetados para atuar como terapia de substituição cardíaca, em caráter temporário ou permanente, de forma parcial ou total, de aplicação uni ou biventricular.

Indivíduos com graus avançados de disfunção do VE costumam apresentar congestão venosa, hipotensão arterial (pressão arterial < 90 mmHg), que não responde a medidas habituais – reposição volêmica e/ou uso de vasopressores – e devem ser submetidos a medidas mais agressivas sem maior demora, pois o desenvolvimento de IC decorrente de síndromes coronarianas agudas está associado a mortalidade mais elevada<sup>171</sup>.

Terapia de SCM pode aumentar a sobrevida em pacientes que apresentaram choque cardiogênico, ainda que seja necessária a realização de transplante cardíaco<sup>428</sup>.

O uso de BIA tem sido há muito tempo a primeira opção nos quadros de choque cardiogênico, contudo pode ser pouco eficiente se a função cardíaca residual for muito baixa e é necessário ritmo cardíaco estável para seu adequado funcionamento. Existem questionamentos importantes quanto à sua eficácia em situações críticas<sup>405,408,429</sup>.

Choque cardiogênico pode ser definido como estado de má perfusão orgânica secundário a falência cardíaca. A causa mais comum é o IAM seguido de disfunção ventricular esquerda, e o quadro clínico pode variar desde discreta hipoperfusão periférica até choque grave.

São parâmetros hemodinâmicos a serem considerados:

- Hipotensão persistente (PAS < 80 mmHg ou queda da pressão arterial média 30 mmHg do basal).
- Queda do índice cardíaco (< 1,8 L/min/m<sup>2</sup> sem suporte ou < 2,0 L/min/m<sup>2</sup> com suporte).
- Pressões de enchimento adequadas ou elevadas (pressão diastólica final do VE > 18 mmHg ou pressão diastólica final do VD > 10 mmHg)<sup>430</sup>.

Existem diferentes tipos de DAVs com suas indicações precisas e diferentes estratégias de utilização. Nos quadros de choque cardiogênico consequentes a IAM, são indicados dispositivos de uso em caráter de emergência, como suporte temporário como ponte para recuperação ou, mais recentemente, ponte para decisão, que pode evoluir para transplante cardíaco ou implante de dispositivo permanente<sup>431,432</sup>.

#### 5.3.3.1. Estratégias de utilização de dispositivos de assistência ventricular

##### *Ponte para recuperação*

Na ocorrência de falência miocárdica, seja pós-operatória ou secundária a quadros agudos como IAM ou miocardites,

podem ser utilizados para manter débito cardíaco adequado até que haja recuperação do miocárdio suficiente para permitir a remoção do sistema.

##### *Ponte para transplante*

Pacientes considerados aptos para transplante cardíaco que tenham deterioração ou necessitem aguardar longos períodos para se submeterem ao procedimento (fila de espera longa ou contraindicação relativa ao transplante) podem se beneficiar dessa estratégia. Um crescente número de pacientes é submetido a suporte temporário até que esteja disponível órgão para transplante. Durante o período de assistência, o nível de perfusão tecidual é otimizado, chegando até bem próximo do normal. Situações clínicas secundárias ao baixo débito cardíaco são equilibradas, oferecendo melhores condições gerais para suportar o transplante, quando o enxerto estiver disponível. Com a evolução dos sistemas para aparelhos menores, os pacientes submetidos a suporte por longos períodos podem reassumir condições de vida bastante próximas ao normal, inclusive retornando ao trabalho. Por causa da diminuição do número de órgãos disponíveis, os períodos de assistência temporária têm se estendido de dias para semanas, meses e até anos. Compreensivelmente, ocorreu aumento das complicações inerentes aos longos períodos de suporte (tromboembolismo, sangramentos, infecções e falhas mecânicas dos sistemas).

##### *Suporte permanente ou terapia de destino (alternativa ao transplante)*

Bombas axiais para suporte de VE, uma vez utilizadas em longo prazo, podem ser consideradas como terapia de destino se o paciente não for considerado candidato a transplante (idade avançada, neoplasia associada etc.). Sistemas de assistência univentricular, uma vez colocados em paralelo e sem remover o coração nativo, são menos complexos e mais seguros – mesmo em casos de falha técnica, é possível que a função residual do ventrículo nativo mantenha condições hemodinâmicas mínimas até que haja solução do problema<sup>433</sup>.

##### *Princípios de funcionamento*

Os DAVs funcionam de acordo com diferentes princípios hidromecânicos, desde bombas de deslocamento pulsáteis tipo pistão até sistemas rotacionais não pulsáteis, como turbinas de fluxo axial ou radial.

##### *Dispositivos pulsáteis*

São sistemas que reproduzem o fluxo sanguíneo pulsátil normal, com ciclos de enchimento-esvaziamento. Diferentes métodos foram desenvolvidos para esse fim, a partir de bombas mecânicas. Esses sistemas dispõem de válvulas que fornecem fluxo unidirecional; o sangue é bombeado por compressão de um reservatório flexível ou movimentação de uma membrana induzida por ar comprimido, movimento mecânico ou motor eletromecânico, hidráulico ou eletro-hidráulico.

### **Dispositivos rotatórios**

Também conhecidos com sistemas de fluxo contínuo, não utilizam válvulas e são de menor tamanho, podem ser de fluxo axial ou centrífugo. No entanto, o fluxo unidirecional somente é possível com a continuidade de funcionamento do aparelho. Seu tamanho reduzido faz com que sejam facilmente implantados na maioria dos pacientes. Sendo totalmente implantáveis, a complicação mais comum em assistências prolongadas, ou seja, a infecção, também é importantemente reduzida.

#### **5.3.3.2. Dispositivos extracorpóreos para uso temporário**

##### **Balão intra-aórtico**

Dispositivo de contrapulsção aórtica, composto de um balão de polietileno acoplado em um cateter, que é inserido preferencialmente via artéria femoral até a aorta descendente. Tem sido há muito tempo o principal método de suporte circulatório mecânico (SCM) para quadros de choque. O ciclo de enchimento diastólico e esvaziamento sistólico promove melhora da perfusão coronariana e periférica com queda da pós-carga. Esse método deve ser iniciado precocemente, pois é de fácil aplicação, está amplamente disponível, e tem baixo custo; a adequada resposta a seu uso pode ser preditora de melhor prognóstico. Pode ser utilizado como primeiro recurso até que seja possível a utilização de outro dispositivo de longa duração<sup>410,429,434,435</sup>.

##### **Dispositivos de fluxo contínuo**

###### **TandemHeart®**

Dispositivo de assistência de fluxo contínuo centrífugo de curta duração, implantado por canulação percutânea arterial e venosa, sendo a drenagem do átrio esquerdo obtida por cânula venosa transeptal. Indicado para assistência em choque cardiogênico, ponte para suporte prolongado e uso durante procedimentos de alto risco. Consiste de bomba centrífuga, cânulas arterial e atrial e controlador/carregador. Fornece fluxo de até 4 L/minuto.

###### **CentriMag®**

Dispositivo de fluxo contínuo centrífugo, que tem como característica principal o mecanismo de levitação magnética. Pode ser usado por até 30 dias em pacientes com choque cardiogênico. Consiste de bomba centrífuga, cânulas, motor magnético e controlador externo. Pode ser adaptado a cânulas de circulação extracorpórea que já estejam em uso, sendo ideal, portanto, para suporte em situações de choque pós-cardiotomia.

A 5.000 rpm fornece fluxo sanguíneo de até 9,9 L/minuto.

###### **Impella®**

Dispositivos instalados em cateteres, dois modelos diferentes (LP 2,5 e LP 5,0). Pode ser usado por até 11 dias, fornece fluxo de até 5 L/minuto. Indicado para suporte durante procedimentos de alto risco, pós-IAM e choque cardiogênico.

Os sistemas projetados para suporte ventricular esquerdo podem ser inseridos via transfemorral, via artéria subclávia, axilar ou diretamente na aorta, e são posicionados na altura da valva aórtica.

É o menor sistema disponível hoje, de fácil uso e manejo. Oferece maior risco de hemólise e pode haver dificuldade de inserção por dificuldade de acesso. Contraindicado se houver valvopatia aórtica ou prótese valvar mecânica nessa posição<sup>435-440</sup>.

##### **Dispositivos pulsáteis extracorpóreos**

###### **AB5000®**

Consiste de bomba extracorpórea pulsátil pneumática e assíncrona, que pode ser usada como apoio uni ou biventricular. Indicação primária como suporte temporário como ponte para transplante ou para recuperação, seu dispositivo ventricular é composto de uma membrana e duas válvulas de três folhetos, com volume de 80 mL e fluxo de até 6 L/minuto<sup>431</sup>.

###### **Thoratec® PVAD**

Dispositivo paracorpóreo com bomba pneumática que pode fornecer suporte uni ou biventricular. Indicações incluem falência cardíaca aguda, choque pós-operatório e ponte para transplante. O sistema consiste em uma ou duas bombas, cânulas de entrada e saída de fluxo e um console de controle. A bomba externa e as cânulas repousam sobre o abdome e se conectam ao console por linhas pneumáticas e elétricas. O console pneumático fornece pressão de ar alternadamente positiva e negativa, o que faz o ciclo de enchimento/ejeção do reservatório de sangue da bomba. Tem volume sistólico de 65 mL e fluxo de até 7 L/minuto.

###### **Berlin Heart EXCOR®**

O EXCOR® é um dispositivo paracorpóreo pulsátil pneumático. Há uma ampla linha disponível de diferentes tamanhos e tipos de bombas, diversas cânulas (arteriais, atriais e apicais) e dois modelos de console de controle (fixo e móvel) que abrangem todos os requisitos clínicos.

Cada bomba consiste em sistema de dupla câmara com revestimento biocompatível do lados sanguíneo.

O console de controle é projetado para uso fixo tanto para o sistema adulto quanto para o infantil. Em uso biventricular, cada bomba pode ser controlada de forma independente<sup>441</sup>.

##### **Dispositivos rotatórios implantáveis para longa permanência**

São dispositivos de assistência ventricular (DAV) miniaturizados para uso crônico, ponte para transplante ou terapia de destino. Podem ser utilizados por períodos de vários anos e são implantados dentro do saco pericárdico ou cavidade abdominal, exteriorizando apenas o cabo provedor de energia e conectado ao controlador do aparelho. Necessitam anticoagulação e cuidados locais para prevenção

de infecções, sendo bastante silenciosos e bem tolerados. Como complicações, costumam aumentar ocorrência de sangramentos digestivos e outras alterações associadas a anticoagulação crônica.

- MicroMed DeBakey VAD®
- Thoratec HeartMate® II LVAD
- Berlin Heart INCOR®
- Jarvik 2000®
- HeartWare HVAD® System

### **Coração artificial total**

#### **SynCardia TAH**

Indicado como ponte para transplante em pacientes que apresentam falência cardíaca biventricular em estágio final.

O coração nativo é removido e o dispositivo de dupla câmara de funcionamento pneumático é implantado em seu lugar. O sistema de controle é portátil<sup>442</sup>.

### **Oxigenação extracorpórea por membrana**

O uso de ECMO implica obrigatoriamente no emprego de membrana de oxigenação extracorpórea, sistema bastante similar ao utilizado para cirurgias cardíacas de rotina. Tem como inconveniente a necessidade de heparinização agressiva e maior complexidade de uso, se comparada com os métodos descritos anteriormente. Por sua praticidade e ampla disponibilidade, pode ser utilizada como suporte de emergência, até que haja definição quanto à necessidade de DAV de longa permanência<sup>428,443</sup>.

### **Disfunções mecânicas associadas**

**Insuficiência aórtica:** Contraindicação absoluta para SCM. Deve ser corrigida imediatamente, pois o refluxo sanguíneo para o VE acarreta em sobrecarga miocárdica e em curto circuito com ocorrência de “roubo de fluxo” sistêmico e ineficiência do sistema. Deve ser utilizada bioprótese, por apresentar menor grau de refluxo que prótese mecânica. Se já houver prótese mecânica implantada, esta deve ser substituída por bioprótese.

**Estenose mitral:** Deve ser corrigida se for realizada canulação apical do VE.

**Insuficiência mitral e estenose aórtica:** Não necessitam de tratamento específico.

**Comunicação interventricular:** Deve ser reparada antes de iniciar SCM, pois o shunt pode ser fator de complicação importante.

#### **5.3.3.3. Perspectivas**

Grande variedade de dispositivos para SCM está disponível hoje, apesar de não ser possível comparação adequada entre estes dispositivos, os resultados obtidos são promissores. A escolha do sistema é baseada atualmente na preferência ou disponibilidade de cada centro utilizador, mais do que em dados obtidos por grandes estudos.

A *International Society for Heart & Lung Transplantation* (ISHLT) recomenda o uso de SCM (Classe I, Nível de evidência C) para pacientes em choque cardiogênico refratário<sup>444</sup>.

#### **5.3.4. Considerações técnicas**

Do ponto de vista técnico, a revascularização cirúrgica do miocárdio pode ser realizada com ou sem o uso da circulação extracorpórea. Não existem estudos comparativos randomizados, relacionados a essas opções na presença de IAM, e os estudos observacionais publicados apresentam resultados controversos<sup>445,446</sup>. Por esse motivo, o tipo de abordagem deve seguir a preferência da equipe cirúrgica. No entanto, pacientes em uso de aspirina ou clopidogrel tendem a apresentar um maior risco de sangramento e de uso de hemoderivados, quando a intervenção cirúrgica é realizada sob circulação extracorpórea<sup>447</sup>. A revascularização cirúrgica sem o uso de circulação extracorpórea em pacientes que utilizam AAS e clopidogrel está associada com menor sangramento e necessidade de transfusão de hemocomponentes<sup>448-450</sup>.

O tipo de proteção miocárdica escolhida também deve seguir a preferência da equipe cirúrgica. Nesse sentido, no entanto, melhores resultados têm sido observados quando a revascularização do miocárdio é realizada com o coração em atividade, quando comparado ao emprego de soluções cardioplégicas<sup>446</sup>. O tempo para a reperfusão cirúrgica pode ser longo e aumentar o risco de dano miocárdico<sup>451</sup>. O enxerto da artéria torácica interna para a artéria interventricular anterior, na presença de estenose significativa daquele vaso, deve ser utilizado sempre que possível, sendo também importante avaliar a possibilidade de introdução do BIA no pré-operatório.

Procedimento: revascularização cirúrgica	Classe	Nível de evidência
Anatomia de artérias coronárias desfavoráveis para ICP, presença de isquemia recorrente e comprometimento importante da função ventricular	I	B
Insucesso da ICP com instabilidade hemodinâmica e/ou grande área em risco	I	B
Associada à existência de complicações mecânicas do infarto, como ruptura do VE, comunicação interventricular e insuficiência valvar mitral por disfunção ou ruptura de músculo papilar	I	B
Na presença de choque cardiogênico, quando a anatomia é desfavorável à ICP	I	B
Pacientes estáveis candidatos a revascularização cirúrgica	I	C
Hemodinamicamente instável com suporte circulatório mecânico	Ila	C

## **6. Tratamento das complicações**

### **6.1. Complicações hemorrágicas associadas ao uso de agentes anticoagulantes e antiplaquetários**

A terapia anticoagulante é parte essencial do tratamento das síndromes coronárias agudas e assume um papel especial no IAMCST. Antiplaquetários e anticoagulantes



empregados demonstraram contribuir para a reperfusão coronária e para a prevenção da reoclusão pós-reperfusão, reduzindo as taxas de reinfarto, revascularização de urgência e morte. Entre os fármacos comercialmente disponíveis no Brasil, diversos estudos embasam o uso de HNF, HBPM, especialmente a enoxaparina, e fondaparinux.

Em qualquer circunstância que for considerada a possibilidade de uso de anticoagulantes, há que se estabelecer o benefício líquido, já que o benefício advindo da atividade antitrombótica é certamente contraposto a algum possível aumento da chance de sangramentos. Em síndromes coronárias agudas, todos os medicamentos supracitados mostram benefícios robustos muito superiores aos riscos hemorrágicos, quando comparados a placebo.

O primeiro desses agentes anticoagulantes, a HNF, a despeito do benefício, apresenta uma dificuldade de manutenção de anticoagulação estável. Além disso, a manutenção de taxas ainda elevadas de retrombose coronária pós-reperfusão e a redução da contagem de plaquetas, associadas à sua infusão endovenosa, precipitaram a busca por novos anticoagulantes mais eficientes.

A HBPM, um subproduto da decomposição da HNF, apresenta administração facilitada por via SC, com potência igual ou superior à da HNF e menor chance de plaquetopenia. Apesar das evidentes vantagens farmacológicas das HBPM sobre a HNF, estudos clínicos evidenciaram alguns resultados conflitantes. O principal estudo que comparou a HNF à enoxaparina foi o ExTRACT-TIMI 25, realizado em 20.506 pacientes portadores de IAMCST submetidos à terapêutica fibrinolítica<sup>185</sup>. Os resultados demonstram redução da meta primária de morte ou IAM não fatal e secundária de morte, reinfarto e revascularização de urgência aos 30 dias de seguimento, principalmente às custas da redução das taxas de reinfarto e reintervenção. A despeito da redução da dose de enoxaparina em pacientes idosos e portadores de insuficiência renal, a redução dos eventos isquêmicos associou-se à aumento significativo das taxas de sangramentos maiores pelo critério TIMI. A taxa de sangramento maior foi de 2,1% com enoxaparina vs. 1,4% da HNF (RR = 1,53; IC 95% = 1,23-1,89;  $p < 0,001$ ), apesar de não ter sido observado incremento de hemorragia intracraniana (0,8% com enoxaparina e 0,7% com HNF). A combinação dos efeitos anti-isquêmicos e hemorrágicos em uma única meta (benefício clínico líquido) mostra vantagens do uso da enoxaparina sobre a HNF. O estudo ExTRACT-TIMI 25 mostra claramente que agentes anticoagulantes mais potentes, ao mesmo tempo que reduzem os eventos isquêmicos, promovem incremento das complicações hemorrágicas. Essa observação assume extrema importância em um momento em que novos agentes plaquetários mais potentes e mais procedimentos invasivos são incorporados ao tratamento de portadores de IAMCST, aumentando o potencial hemorrágico.

Em portadores de IAMCST submetidos à ICP primária, os efeitos da enoxaparina foram comparados aos da HNF no ensaio clínico de médio – ATOLL. Nesse estudo aberto, 950 pacientes admitidos com IAMCST foram aleatoriamente selecionados para receberem enoxaparina em bólus endovenoso (0,5 mg/kg) ou HNF antes da ICP primária. O desfecho composto primário de morte, complicação

do IAM, falência do procedimento ou sangramento maior aos 30 dias ocorreu em 28% dos pacientes que receberam enoxaparina e em 34% dos tratados com HNF (RR = 0,83; IC 95% = 0,68-1,01;  $p = 0,06$ ). A meta secundária composta de morte, SCA recorrente ou revascularização de urgência foi menor no grupo enoxaparina (RR = 0,59; IC 95% = 0,38-0,91;  $p = 0,015$ ), mostrando um perfil de eficácia bastante favorável à enoxaparina em relação à HNF na ICP primária. Ao contrário das expectativas, o uso de enoxaparina não promoveu aumento das taxas de sangramento maior ( $p = 0,79$ ).

Estudos recentes têm demonstrado um efeito especialmente nocivo das complicações hemorrágicas no prognóstico de curto e médio prazo de portadores de síndromes coronárias agudas, inclusive sobre a mortalidade. O sangramento maior mostrou-se um importante preditor da mortalidade aos 30 dias, isquemia tardia e trombose de stents<sup>452</sup>. Os dados combinados de diversos estudos sugerem uma relação direta e proporcional entre sangramento e eventos adversos<sup>4</sup>. Dessa forma, as complicações hemorrágicas assumiram papel importante para o prognóstico de portadores de IAMCST, independente do método de reperfusão empregado. Essa observação resultou na busca por agentes anticoagulantes associados à eficácia clínica equivalente, porém com menores índices de sangramento.

Mais recentemente, o fondaparinux surgiu como uma opção terapêutica às heparinas justamente por seu perfil de segurança. Trata-se de um pentassacarídeo sintético que atua exclusivamente inibindo o fator Xa. Foi testado no cenário de IAMCST, no estudo OASIS-6<sup>226</sup>, dividido em dois grupos: estrato 1, no qual os pacientes não tinham, por critério do clínico, indicação de heparina e, por isso, foi comparado a placebo; e estrato 2, em que a comparação foi feita contra HNF por 24 a 48 horas. O benefício no desfecho primário de eficácia foi visto no estrato 1, mas não no estrato 2 (vs. HNF). O desfecho de sangramento maior até o nono dia de IAMCST não foi diferente estatisticamente entre fondaparinux e placebo ou HNF.

Em conclusão, a enoxaparina é um agente que demonstra vantagens clínicas em relação à HNF, especialmente em relação à sua praticidade. No entanto, apesar dos benefícios de redução dos eventos isquêmicos, o sangramento costuma ser maior nos pacientes que fazem uso da enoxaparina e a dose precisa ser corrigida em indivíduos idosos e portadores de disfunção renal. Estudos demonstram que doses inadequadas de HBPM estão associadas a sangramentos importantes<sup>453</sup>. O fondaparinux pode ser uma opção adequada a pacientes com muito alto risco de sangramento.

Mais recentemente, os fármacos mais potentes prasugrel e ticagrelor foram comparados ao clopidogrel em portadores de IAMCST submetidos à ICP primária com implante de stent. O estudo TRITON-TIMI 38 avaliou o efeito de 60 mg de dose de ataque de prasugrel e 10 mg de manutenção em 3.534 pacientes no contexto de IAMCST. Ao final de 15 meses, os pacientes tratados com prasugrel apresentaram redução de 21% na incidência do desfecho primário morte cardiovascular, infarto do miocárdio não fatal ou AVC não fatal ( $p = 0,02$ ). O benefício da administração de prasugrel em comparação ao clopidogrel foi precoce, surgindo ao

final de 30 dias. A despeito de sua ação antiplaquetária mais intensa, a administração de prasugrel não promoveu aumento significativo das hemorragias maiores aos 30 dias ( $p = 0,34$ ) e 15 meses ( $p = 0,65$ ), caracterizando a superioridade do agente em portadores de IAMCST submetidos à ICP primária. Um perfil bastante similar foi observado com o ticagrelor em 7.544 portadores de elevação do segmento ST ou BRE agudo. Dose de ataque de 180 mg de ticagrelor, seguida de manutenção de 90 mg em duas doses ao dia, mostrou tendência de redução do composto de morte cardiovascular, infarto ou AVC (HR = 0,87; IC 95% = 0,75-1,01;  $p = 0,07$ ) e redução significativa de infarto isoladamente (HR = 0,80; IC 95% = 0,65-0,98;  $p = 0,03$ ) em relação ao clopidogrel. O resultado dessa subanálise mostrou a mesma tendência verificada no estudo PLATO, sem que houvesse elevação das taxas de sangramento maior (HR = 0,98;  $p = 0,76$ ) no IAMCST.

Em relação ao tratamento fibrinolítico no IAMCST, não há estudos avaliando o efeito dos novos antiplaquetários prasugrel e ticagrelor nesse grupo de pacientes.

Em resumo, no IAMCST, a introdução de medicamentos anticoagulantes mais potentes parece ter aumentado a eficácia anti-isquêmica do tratamento, mas certamente reduziu a segurança ao elevar as taxas de sangramentos maiores. Ao contrário, o desenvolvimento de fármacos antiplaquetários mais potentes parece ter elevado a eficácia sem comprometimento significativo da segurança. Assim, a combinação de anticoagulantes mais seguros com antiplaquetários mais potentes parece ser uma boa opção terapêutica na reperfusão do IMCST<sup>200,205</sup>.

## 6.2. Angina pós-infarto

A presença de isquemia miocárdica após IAM piora de forma significativa o prognóstico do paciente<sup>454-456</sup> pelo alto risco de eventos cardiovasculares subsequentes, incluindo morte, reinfarto e isquemia grave recorrente<sup>11</sup>. As diversas manifestações clínicas da isquemia passíveis de tratamento, como angina, reinfarto, isquemia silenciosa exteriorizada espontaneamente em exames complementares ou isquemia induzível em testes de estresse devem ser bem caracterizadas para conduta adequada.

Na avaliação dessas manifestações clínicas, alguns aspectos merecem ser considerados. O desconforto isquêmico pode ou não estar associado a outros sinais e sintomas, como nova elevação dos marcadores de injúria miocárdica (CK-MB e troponina de alta sensibilidade), depressão ou elevação do segmento ST ou pseudonormalização de ondas T invertidas<sup>254,457</sup>. É de extrema importância o diagnóstico diferencial com pericardite pós-infarto pelas diferentes orientações terapêuticas e conotações prognósticas<sup>11</sup>.

Angina, significando novos episódios isquêmicos, pode ocorrer durante o período de hospitalização pós IAM em cerca de 20 a 30% dos casos, mas tem sido relatada depois de reperfusão com sucesso em até 58% dos indivíduos<sup>11,12</sup>. Esses novos eventos isquêmicos traduzem potenciais reoclusões, com graves consequências aos pacientes. Dos 30% de potenciais reoclusões, 15% apresentam oclusões trombóticas das artérias coronárias, com consequente 5% de

reinfarto na fase intra-hospitalar<sup>372</sup>. A estratificação de risco precoce pode ser feita com base em sintomas anginosos, achados físicos e eletrocardiográficos, além de nova elevação de CK-MB ou troponina de alta sensibilidade e avaliação ecocardiográfica da função ventricular.

De acordo com a classificação clínica de Braunwald<sup>456</sup>, a angina pós-IAM é uma das modalidades de angina instável. Dessa forma, os indicadores considerados de alto risco são: progressão dos sintomas isquêmicos nas últimas 48 horas, dor em repouso prolongada (> 20 minutos), achados clínicos de edema pulmonar, aparecimento ou agravamento de sopro de insuficiência mitral, presença de terceira bulha, hipotensão, bradicardia, taquicardia, idade superior a 75 anos, desvios transitórios de ST > 0,05 mV durante dor em repouso, bloqueio de ramo novo ou presuntivamente novo, TV sustentada e elevação dos marcadores de necrose miocárdica<sup>458</sup>. O diagnóstico de reinfarto baseia-se na recorrência da dor isquêmica, embora não seja imprescindível, na elevação do segmento ST  $\geq 0,1$  mV, em pelo menos duas derivações contíguas do ECG e em nova elevação de CK-MB e/ou troponina de alta sensibilidade acima do limite superior considerado normal ou pelo menos 50% acima do valor prévio. Não se deve utilizar a troponina clássica para diagnóstico de reinfarto devido à sua meia-vida longa, porém, com os novos kits de troponina de alta sensibilidade, tal diagnóstico pode ser realizado. Mais frequentemente, ocorre na mesma área do IAM prévio. Incide em cerca de 10% dos pacientes durante os primeiros 10 dias pós-IAM, reduzindo-se a 3 a 4% dos pacientes que recebem adequado tratamento antitrombótico com antiplaquetários e antitrombóticos<sup>254,459</sup>.

Na avaliação de risco da isquemia não sintomática, deve-se ter em mente que a isquemia à distância possui maior gravidade que a manifestada na área de infarto, pois implica na somatória de áreas lesadas do miocárdio, embora ambas indiquem a ocorrência de estenose coronariana grave e miocárdio viável distal a esse vaso<sup>460</sup>.

No manejo do desconforto isquêmico, recomenda-se inicialmente a otimização farmacológica, por meio da administração de agentes anti-isquêmicos, como betabloqueador e nitratos, antiplaquetários e antitrombóticos<sup>457,459</sup>. Em casos específicos, quando o paciente apresenta nova elevação do segmento ST, pode-se administrar novamente agentes fibrinolíticos (preferencialmente tPA ou TNK-tPA, se previamente tratado com SK), desde que não haja disponibilidade de cateterismo de emergência. Não se recomenda a administração de SK devido à suas propriedades antigênicas e ao grande risco de sangramento com sua reutilização<sup>372</sup>. Qualquer que seja a expressão da isquemia, justifica-se investigação acurada, pela potencial gravidade do quadro.

A cinecoronariografia tem importante papel na investigação dos quadros isquêmicos pós-IAM, particularmente nos casos considerados de maior risco, pois permite esclarecer o substrato anatomofuncional e o consequente planejamento da terapêutica adequada. Tal terapêutica inclui reperfusão imediata, por meio de ICP, e colocação de endopróteses coronarianas, ou de cirurgia de revascularização miocárdica, na dependência dos achados anatômicos<sup>253,254,451,461</sup>.

# Diretrizes

Não foi demonstrado benefício da intervenção percutânea na ausência de isquemia espontânea ou induzível, porém a revascularização percutânea ou cirúrgica tem papel bem definido na presença de isquemia pós-IAM<sup>10</sup>. A revascularização miocárdica cirúrgica é recomendada para alívio dos sintomas, quando não controlados por outros meios, e, em alguns casos, especialmente em pacientes diabéticos, aumento da sobrevida, em lesões no tronco da coronária esquerda ou triarteriais, na presença de disfunção ventricular esquerda<sup>451,461</sup>.

Em pacientes submetidos à fibrinólise, nos quais o sucesso não foi atingido por falha de reperfusão, a ICP de resgate pode e deve ser realizada quando se dispõe de laboratório de hemodinâmica. Dados suportam observações iniciais de que a ICP de resgate reduz eventos clínicos adversos, como reinfarto e insuficiência cardíaca, sem alteração de mortalidade. Metanálise de Wijeyundera e cols.<sup>328</sup> mostrou tendência

à redução de mortalidade de 10,4% para 7,3% ( $p = 0,09$ ), redução de reinfarto de 10,7% para 6,1% ( $p = 0,04$ ), e redução de insuficiência cardíaca de 17,8% para 12,7% ( $p = 0,05$ ) (Figura 2)<sup>328,372</sup>. Estudos mais recentes, de ICP de resgate após fibrinolíticos, como o STOPAMI-4 e REACT, já utilizando stents coronários, confirmam essa redução de mortalidade.

Esse tipo de procedimento deve ser realizado em pacientes considerados de moderado e alto risco, em especial naqueles com grave insuficiência cardíaca, choque cardiogênico ou que apresentam grave arritmia ventricular, levando à instabilidade hemodinâmica<sup>328,451</sup>.

### 6.3. Infarto de ventrículo direito

O infarto de ventrículo direito (VD) compreende um espectro de situações clínicas, que variam desde a disfunção de VD assintomática até o choque cardiogênico. Na maioria dos pacientes, o VD retorna à função normal em um período

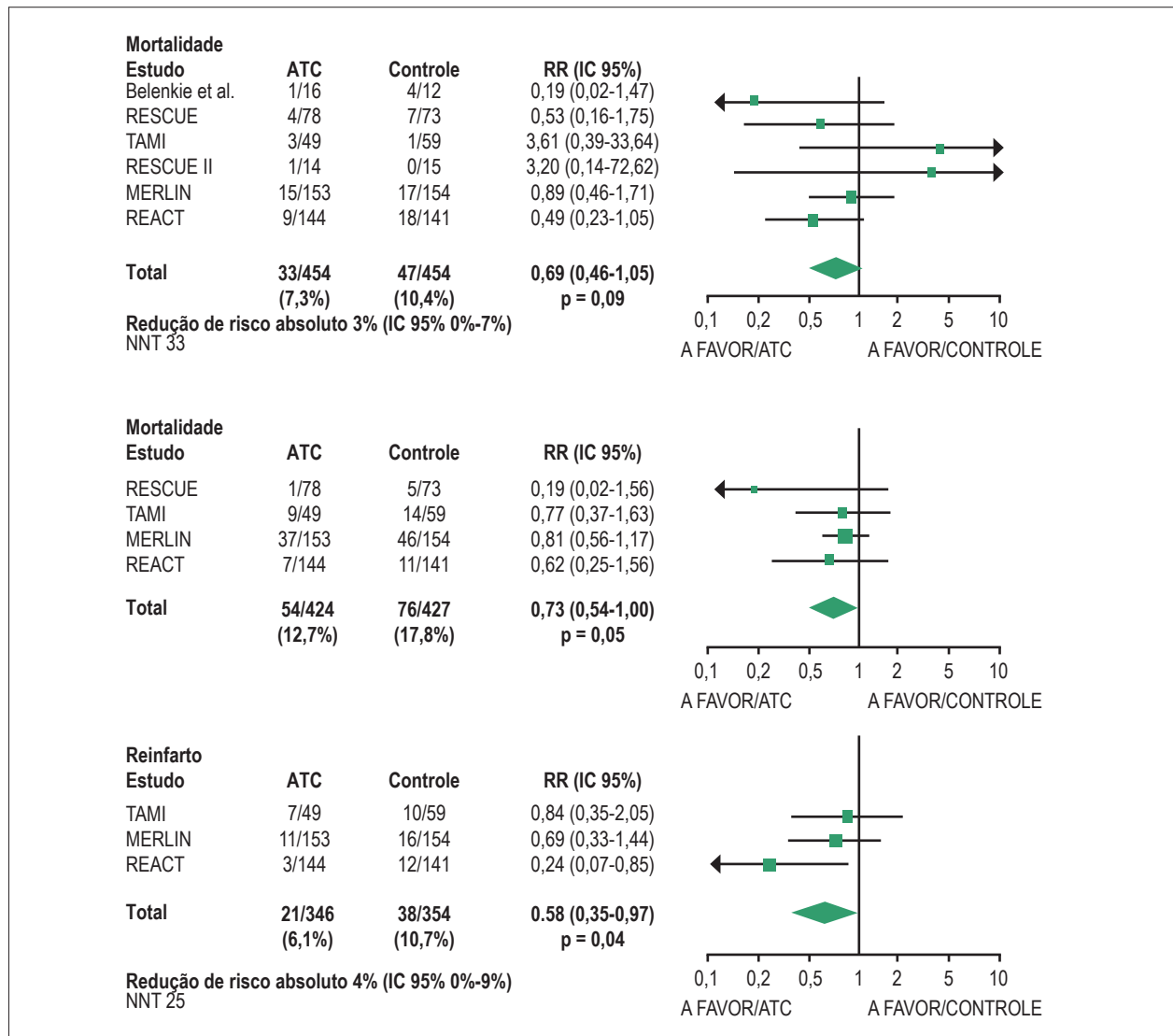


Figura 2 – Metanálise dos estudos de ICP de resgate na isquemia pós-infarto<sup>258</sup>.

de semanas a meses, sugerindo atordoamento isquêmico, ao invés de necrose irreversível. Dessa forma, a isquemia ventricular direita pode ser demonstrada em até um terço dos pacientes com IAM de parede inferior, embora em somente 10 a 15% dos pacientes possam ser observadas alterações hemodinâmicas clássicas<sup>462,463</sup>.

Os pacientes que apresentam IAM de VD em associação ao IAM de parede inferior apresentam pior prognóstico<sup>464</sup>. Evidências recentes sugerem mortalidade de 6% para pacientes com IAM inferior isolado e de 31% para pacientes com IAM inferior complicado com IAM de VD<sup>462</sup>.

### 6.3.1. Considerações anatômicas e fisiopatológicas

A Artéria Coronária Direita (ACD) geralmente é responsável pelo suprimento sanguíneo de grande parte do VD. Dessa forma, a oclusão proximal da ACD leva à isquemia do VD<sup>465</sup>. Pelo fato de o VD ter massa muscular muito menor que o VE (principalmente pela menor resistência vascular do circuito pulmonar), sua demanda de oxigênio miocárdica é significativamente menor que a do VE<sup>466</sup>. A perfusão coronária do VD ocorre tanto na sístole como na diástole<sup>466</sup>. Além do mais, o VD apresenta relação mais favorável entre oferta/demanda de oxigênio que o VE, pelo maior fluxo colateral proveniente do sistema esquerdo<sup>467,468</sup>. Esses fatores podem explicar a ausência de isquemia do VD hemodinamicamente significante em pacientes com oclusão proximal da ACD, assim como a melhora da função do VD observada na maioria dos pacientes após episódio de isquemia ventricular direita<sup>469</sup>.

A gravidade das alterações hemodinâmicas relacionadas à isquemia ventricular direita está associada a: extensão da isquemia e consequente disfunção do VD; efeito de contenção do pericárdio adjacente; e interdependência interventricular decorrente do septo interventricular. O resultado imediato da isquemia do VD é a dilatação ventricular, que resulta no aumento da pressão intrapericárdica ocasionada pela força de contenção que o pericárdio adjacente exerce. Como consequência, há redução da pressão sistólica e do débito do VD, e redução da pré-carga, do volume de ejeção e da dimensão diastólica final do VE, ocasionando desvio do septo interventricular em direção ao VE<sup>470</sup>. Em decorrência da disfunção tanto sistólica quanto diastólica do VD, o gradiente de pressão entre os átrios direito e esquerdo torna-se um fator determinante da perfusão pulmonar. Assim, fatores que reduzem a pré-carga, como depleção de volume, diuréticos e vasodilatadores venosos, redução da contração atrial (infarto atrial concomitante, perda da sincronia AV e fibrilação atrial), assim como fatores que aumentam a pós-carga do VD (disfunção do VE concomitante) podem acarretar graves efeitos hemodinâmicos adversos<sup>471-473</sup>. A movimentação do septo interventricular em direção ao VD na sístole é um efeito fisiológico que contribui significativamente para a força sistólica do VD e, conseqüentemente, para a perfusão pulmonar. A perda desse mecanismo compensatório (como, por exemplo, infarto septal) pode resultar em deterioração adicional em pacientes com isquemia do VD<sup>473</sup>.

### 6.3.2. Diagnóstico clínico

A avaliação sistemática da isquemia ventricular direita deve ser realizada em todo paciente com IAM inferior. A tríade clínica de hipotensão, campos pulmonares limpos e elevação da pressão venosa jugular, na presença de infarto inferior, é característica da isquemia do VD. Embora muito específica, essa tríade apresenta baixa sensibilidade<sup>474</sup>. A distensão de veias do pescoço isolada ou a presença do sinal de Kussmaul (distensão da veia jugular durante inspiração) são sensíveis e específicas para a isquemia do VD em pacientes com infarto inferior<sup>475</sup>. Esses achados podem estar mascarados na presença de depleção de volume e podem se tornar evidentes somente após teste volêmico adequado. Uma pressão de átrio direito de, no mínimo, 10 mmHg ou maior que 80% da pressão cunhada de artéria pulmonar é um achado relativamente sensível e específico de isquemia do VD<sup>476</sup>.

A elevação do segmento ST na derivação precordial direita V<sub>4R</sub> é o achado eletrocardiográfico de maior valor preditivo em pacientes com isquemia do VD<sup>477</sup>. Esse achado pode ser transitório: em 50% dos pacientes, desaparece após algumas horas do início dos sintomas<sup>478</sup>. Outros achados eletrocardiográficos sugestivos de IAM de VD são: maior elevação do segmento ST na derivação DIII do que em DII, presença de Bloqueio de Ramo Direito (BRD) e BAV de segundo e terceiro graus<sup>462</sup>. A ecocardiografia pode ser útil em pacientes com suspeita clínica de isquemia do VD e achados não diagnósticos<sup>479-482</sup>.

### 6.3.3. Manejo do paciente com isquemia/infarto do VD

O tratamento do infarto do VD inclui manutenção precoce da pré-carga, redução da pós-carga do VD, suporte inotrópico para o VD e reperfusão precoce<sup>483</sup>.

Por sua influência na pré-carga, os nitratos e diuréticos podem reduzir o débito cardíaco e provocar hipotensão grave, se o VD estiver isquêmico. Nessas situações, geralmente uma expansão volêmica, com solução salina fisiológica, normaliza a hipotensão e melhora o débito cardíaco<sup>484</sup>. Em outros casos, porém, a sobrecarga de volume pode ocasionar elevação acentuada da pressão de enchimento do VD e o consequente agravamento da dilatação ventricular, com redução do débito cardíaco<sup>485</sup>. Nesses casos, o suporte inotrópico (dobutamina) deve ser iniciado imediatamente.

Outro fator importante para a manutenção de pré-carga adequada é a sincronia AV. BAV é um achado comum, podendo ocorrer em até 50% desses pacientes<sup>486</sup>. Nessas situações, o marca-passo sequencial pode levar ao aumento significativo do débito cardíaco e à reversão do choque, mesmo nas situações em que o marca-passo ventricular isolado não contribui para a melhora do quadro clínico<sup>487</sup>. Fibrilação atrial pode ocorrer em até 35% dos pacientes com isquemia de VD<sup>488</sup> e também provocar alterações hemodinâmicas graves. A cardioversão imediata deve sempre ser considerada quando houver evidências de repercussão hemodinâmica. Quando a disfunção do VE acompanha a isquemia de VD, este fica mais comprometido pela pós-carga ventricular aumentada e pela redução do volume de ejeção<sup>489</sup>. Nessas circunstâncias, o uso de

estratégias que reduzem a pós-carga (nitroprussiato de sódio e BIA) pode ser necessário, para reduzir a pós-carga do VE e, conseqüentemente, do VD, como pode ser observado no quadro 13. A terapia fibrinolítica e a ICP primária com reperfusão subsequente têm demonstrado aumentar a FEVD<sup>490</sup> e reduzir a incidência de BAV completo<sup>490-492</sup>.

## 6.4. Pericardite

O processo inflamatório que atinge o pericárdio no período pós-IAM depende de sua transmuralidade. É uma complicação relativamente comum, porém sua frequência tem sido reduzida com o uso de terapias de recanalização coronária<sup>493</sup>. Pode aparecer tanto em sua forma aguda, quanto na subaguda, e seu diagnóstico frequentemente se confunde com os achados algícos e alterações eletrocardiográficas evolutivos do IAM<sup>494</sup>.

### 6.4.1. Pericardite pós-infarto agudo do miocárdio precoce

Constitui a forma mais frequente e costuma se manifestar em torno de 24 horas após o início do evento agudo. Clinicamente, a pericardite deve ser suspeitada quando for detectada dor torácica ventilatório-dependente, agravada por inspiração profunda, tosse e deglutição, e aliviada quando o paciente flete o tórax anteriormente. Pode ser acompanhada de febrícula, sem alterações hematológicas compatíveis com infecção. A ausculta de atrito pericárdico é comum e facilita o diagnóstico definitivo<sup>494</sup>.

O exame eletrocardiográfico pode levar à suspeita de pericardite quando apresenta elevação do segmento ST em precordiais esquerdas, com concavidade superior preservada. A presença de taquicardia sinusal sem manifestações de insuficiência cardíaca pode ser outro achado, bem como concomitância com outras taquiarritmias supraventriculares, principalmente fibrilação atrial<sup>494</sup>.

A ecocardiografia é muito útil na detecção de derrame pericárdico, porém não deve ser utilizada como critério para o diagnóstico de pericardite. A necessidade da presença de atrito pericárdico pode levar à redução significativa de sua incidência<sup>403,404</sup>. A ecocardiografia pode detectar e quantificar o tamanho do derrame, e se presente, excluir derrame hemorrágico com tamponamento<sup>451</sup>.

O tratamento da pericardite clássica precoce inclui<sup>253,495-497</sup>:

- Analgésicos comuns, aspirina, paracetamol ou colchicina.
- Dose de aspirina (tratamento de escolha) recomendada é 500 mg a cada 4 horas.
- AINES devem ser evitados por reduzirem o efeito antiplaquetário da aspirina e aumentarem o risco de complicações cardíacas na fase aguda do IAMCST.
- Os corticosteroides também devem ser evitados, fundamentalmente por aumentarem o risco de ruptura cardíaca, desenvolvimento de aneurisma de VE<sup>451</sup> e de recorrência dos sintomas após sua suspensão.
- Deve ser mantida a anticoagulação, avaliando-se a relação risco-benefício.

### 6.4.2. Pericardite tardia: síndrome de Dressler

Ocorre tardiamente após o evento agudo (2 a 12 semanas). Modificações dinâmicas de segmento ST podem ser detectadas, como elevação ou depressão inespecíficas. Atualmente, ocorre com muita raridade. É considerada uma polisserosite. Acompanha-se de dor pleurítica e febre. Atrito pericárdico à ausculta costuma estar presente, podendo ser detectado também derrame pleural, tipicamente hemorrágico<sup>498</sup>.

O tratamento pode ser farmacológico ou cirúrgico<sup>498</sup>.

Se farmacológico, é similar ao da pericardite precoce do pós-IAM; corticosteroides podem ser necessários para o

**Quadro 13 – Tratamento do infarto agudo do miocárdio de ventrículo direito com repercussão clínica**

	Expansão volêmica	
	Evitar o uso de vasodilatadores venosos (nitratos) e diuréticos	
<b>Manutenção da pré-carga ventricular</b>	Manter a sincronia atrioventricular	Marca-passo sequencial atrioventricular para bradiarritmias sintomáticas não responsivas à atropina Cardioversão imediata na presença de arritmias supraventriculares com repercussão hemodinâmica
	Dobutamina (caso o débito cardíaco não se eleve após expansão volêmica)	
<b>Suporte inotrópico</b>	Redução da pós-carga ventricular direita (se houver disfunção do ventrículo esquerdo)	BIA Vasodilatadores arteriais (nitroprussiato de sódio, hidralazina)
	Agentes trombolíticos	
<b>Reperusão</b>	ICP percutânea primária Cirurgia de revascularização miocárdica (em casos selecionados)	

BIA: balão intra-aórtico.

adequado controle dos sintomas (prednisona deve ser utilizada em doses iniciais de 20 mg ao dia, devendo ser reduzida de acordo com a resposta do paciente).

Se tratamento cirúrgico, pericardiocentese é raramente necessária, mas pode ser realizada quando existir comprometimento hemodinâmico, com sinais de tamponamento cardíaco. Quando o derrame pericárdico estiver presente, anticoagulação deve ser suspensa, salvo em absolutas indicações (por exemplo, volumoso trombo em VE).

O processo costuma ser autolimitado, com baixa incidência de complicações. O tratamento deve ser sintomático e de suporte, com o objetivo de prevenir complicações. Os derrames pericárdicos volumosos são raros, mas quando presentes necessitam de intervenção precoce. Em geral, a pericardite pós-IAM tem bom prognóstico em longo prazo.

## 6.5. Falência miocárdica e choque cardiogênico

### 6.5.1. Insuficiência cardíaca

A disfunção ventricular de origem isquêmica é uma das mais graves complicações observadas em pacientes com IAMCST<sup>171,457,499</sup>. Quando não há obstrução coronária definitiva, a isquemia miocárdica causa déficit contrátil transitório (miocárdio atordoado). Entretanto, nos casos de oclusão arterial coronária definitiva e sem reperfusão, a necrose miocárdica, com consequente fibrose e déficit da contração miocárdica, tem como sua principal consequência o desenvolvimento de insuficiência cardíaca, que está associada a maior morbimortalidade, tanto na fase aguda quanto em longo prazo.

Os sinais clínicos de hipoperfusão periférica como elevação da frequência cardíaca, hipotensão arterial, sudorese fria, dispneia e oligúria são habitualmente acompanhados de sinais de congestão pulmonar facilmente detectáveis pela ausculta de estertores, inicialmente audíveis nas bases de ambos os pulmões. Outro sinal de interesse e de grande implicação clínica é o aparecimento de sopros em área mitral, secundário a disfunção de músculo papilar ou em bordo esternal esquerdo, que pode ser decorrente de comunicação interventricular<sup>416</sup>. O atrito pericárdico também pode transitoriamente estar presente nas primeiras 72 horas.

O emprego da classificação de Killip, descrita no quadro 14, permite avaliar a condição clínica na admissão e no prognóstico do paciente<sup>500</sup>. A classificação de Killip é uma ferramenta clínica com grande aplicação prática, pois separa as faixas de risco para

mortalidade de forma objetiva e sem necessidade de uso de exames complementares ou mais sofisticados.

O emprego do escore de risco TIMI utilizando parâmetros clínicos, alteração de marcadores de necrose miocárdica e desvios do segmento ST-T no ECG é uma ferramenta útil, de fácil aplicação e capaz de estratificar pacientes com risco maior para complicações<sup>501</sup>.

Os pacientes com graus mais avançados de disfunção ventricular esquerda, além dos sinais já mencionados, podem apresentar manifestações de baixo débito cardíaco. Nessa classe funcional, cujo prognóstico é pior, medidas mais agressivas e precoces devem ser adotadas, idealmente antes do quadro completo de choque. Segundo resultados de diversos registros, dentre eles o registro GRACE (*Global Registry of Acute Coronary Events*)<sup>388</sup>, a ocorrência de IC está associada à mortalidade mais elevada em todas as faixas etárias, particularmente nos indivíduos mais idosos. No entanto, a incidência de choque cardiogênico pós-IAM tem diminuído significativamente nas últimas décadas<sup>502</sup>, sendo essa redução atribuída ao aumento das taxas de reperfusão coronária em tempo hábil. No entanto, quando isso não ocorre, as complicações mecânicas são responsáveis por cerca de 15% dos óbitos após IAM e por 20% dos casos de choque cardiogênico.

Pacientes que sobreviveram ao choque cardiogênico da fase aguda do IAM apresentam, em sua maioria, classe funcional I ou II da *New York Heart Association* (NYHA) cerca de 1 ano após o quadro agudo, mantendo uma qualidade de vida satisfatória<sup>503,504</sup>.

O quadro 15 mostra o diagnóstico clínico diferencial entre quadros que podem simular a presença de choque cardiogênico.

### Quadro 15 – Diagnóstico clínico diferencial com choque cardiogênico

Normal	FC, PA, FR e saturação arterial normais
	Perfusão periférica normal
Estado hipercinético	IAM restrito/pequeno, taquicardia inapropriada com PA, FR e perfusão normais
	Responde muito bem a betabloqueadores
Hipovolemia	Pulso fino, hipotensão, ausência de distensão venosa ou congestão sistêmica
	Taquicardia, perfusão periférica prejudicada
	Ausência de terceira bulha Responde a volume
IC	Taquicardia, taquipneia, pulsos finos, oligúria, hipoxemia, perfusão periférica prejudicada, estase venosa, estertores pulmonares e terceira bulha podem estar presentes
IAM de VD	Estase venosa, ausência de estertores, hipotensão e pulsos finos
	Pode haver bradicardia, má perfusão periférica e choque
Choque cardiogênico	Pulsos finos, perfusão periférica muito prejudicada, hipotensão acentuada, taquicardia, taquipneia, oligúria, obnubilação, resistência a medidas terapêuticas

FC: frequência cardíaca; PA: pressão arterial; FR: frequência respiratória; IAM: infarto agudo do miocárdio; IC: insuficiência cardíaca congestiva; VD: ventrículo direito.

### Quadro 14 – Classificação de Killip

Parâmetros	Classe	Risco de óbito (%)
Sem sinais de insuficiência cardíaca	I	2-3
Insuficiência cardíaca discreta (estertores nas bases e presença de terceira bulha)	II	8-10
Edema agudo de pulmão	III	20-25
Choque cardiogênico	IV	45-70

### 6.5.2. Manejo clínico da disfunção ventricular pós-infarto agudo do miocárdio

Entre as medidas gerais para o manejo da disfunção ventricular pós-IAM, estão a monitorização hemodinâmica invasiva e não invasiva, a monitorização eletrocardiográfica contínua do segmento ST e o controle de arritmias, além de avaliações laboratoriais seriadas para pesquisa de distúrbios eletrolíticos e metabólicos<sup>253,505,506</sup>. A monitorização da saturação arterial de oxigênio e a realização de acompanhamento radiológico diário<sup>88,507,508</sup> são também recomendados para os pacientes, mesmo que não haja sinais de congestão à ausculta pulmonar.

Nos pacientes diabéticos, o controle rigoroso do nível de glicemia com bomba de infusão e a suspensão do uso de hipoglicemiantes orais na fase aguda parecem contribuir para a manutenção de melhores condições hemodinâmicas e de prognóstico, como no estudo DIGAMI (*Diabetes Mellitus Insulin-Glucose Infusion*)<sup>509</sup>. No entanto, estudos posteriores, como o DIGAMI 2 e o Intensive Insulin Infusion in Infarction (HI-5), parecem ter chegado a resultados não conclusivos ou não da forma que o DIGAMI inicial parecia sugerir<sup>510,511</sup>. O estudo The Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamcron Modified Release Controlled Evaluation (ADVANCE) mostrou diminuição de eventos cardiovasculares tardios com controle rigoroso dos níveis de glicemia e Hemoglobina Glicada (HbA1C)<sup>512</sup>.

O tratamento da insuficiência cardíaca pós-IAM segue diretrizes específicas<sup>513,514</sup> e a farmacointervenção está descrita na quadro 16<sup>258</sup>. Após os estudos Eplerenone Post-AMI Heart Failure Efficacy and Survival Study (EPHESUS), COPERNICUS (*The carvedilol prospective randomized cumulative survival study*) e VALIANT (*VALsartan In Acute myocardial iNfarcTion*), os inibidores da aldosterona, betabloqueadores e Inibidores dos Receptores de Angiotensinogênio estão indicados e devem ser empregados no momento adequado<sup>287,292,515</sup>.

A ecocardiografia é capaz de detectar defeitos mecânicos, como insuficiência mitral, comunicação interventricular e derrame pericárdico, e deve ser empregada na avaliação precoce da extensão de dano miocárdico em pacientes com disfunção ventricular esquerda, com ou sem sinais de insuficiência cardíaca. O diagnóstico precoce melhora o prognóstico, pois permite a adoção de medidas terapêuticas antes da deterioração funcional e metabólica mais acentuada<sup>36,365,516</sup>. Nesse aspecto, o uso de equipamentos ultraportáteis, palma de mão, tipo Vscan permite, acelerar ainda mais a capacidade diagnóstica do ultrassom e colabora para se iniciar a terapêutica agressiva e intensiva mais rapidamente.

### 6.5.3. Disfunção ventricular grave

Os pacientes com disfunção grave de VE devem receber oxigênio e, se necessário, assistência ventilatória não invasiva (tipo BiPAP) ou ventilação mecânica invasiva, especialmente se estiver ocorrendo grande aumento do trabalho respiratório na ventilação espontânea. A abordagem terapêutica pode necessitar de monitorização hemodinâmica invasiva à beira do leito, com uso do cateter de artéria pulmonar (Swan-Ganz). Nos últimos anos, especialmente após a introdução do ultrassom portátil nas

### Quadro 16 – Tratamento da insuficiência cardíaca

Procedimento disfunção ventricular grave	Classe
Suplementação de oxigênio	I
Morfina	I
IECA para aqueles que não apresentem hipotensão arterial	I
Nitratos para aqueles que não apresentem hipotensão arterial	I
Diuréticos se houver sobrecarga volumétrica associada	I
Betabloqueadores VO se não houver instabilização hemodinâmica	I
Espironolactona nos pacientes com FE ≤ 40% e sinais de IC ou DM em homens com creatinina < 2,5 mg/dl, em mulheres < 2,0 mg/dl e em ambos os sexos com K < 5,0 mEq/l	I
Balão intra-aórtico	Ib
Betabloqueadores ou antagonistas do cálcio na presença de insuficiência cardíaca grave e/ou sinais de baixo débito cardíaco	III

IECA: inibidores da enzima conversora da angiotensina.

unidades de terapia intensiva e principalmente pela falta de evidência de que o uso do cateter de Swan-Ganz tenha impacto sobre a mortalidade desses pacientes, seu uso tem sido mais restrito<sup>253,457,502,506,517</sup>.

Agentes inotrópicos podem ser utilizados de forma isolada ou em associação com vasodilatadores. A dobutamina é o inotrópico de primeira escolha e deve ser iniciada na dose de 2,5 a 5,0 mcg/kg/minuto, raramente chegando a 10 até 15mcg/kg/minuto<sup>253,505,506</sup>. Devem também ser administrados IECA ou inibidores do receptor da angiotensina, quando a pressão arterial estiver em valores mínimos aceitáveis. O emprego da valsartana, no estudo VALIANT<sup>287</sup>, mostrou benefícios equivalentes aos obtidos com captopril.

### 6.5.4. Choque cardiogênico

O choque cardiogênico é um estado de hipoperfusão tecidual generalizado, caracterizado por PAS usualmente < 90 mmHg, índice cardíaco < 1,8L/min/m<sup>2</sup> e pressões de enchimento elevadas. Embora esteja geralmente associado a dano ventricular extenso nas situações de IAM, outras condições podem ocorrer, como infarto de VD, complicações mecânicas como insuficiência mitral, comunicação interventricular e tamponamento cardíaco, além de de tromboembolismo pulmonar ou sepse<sup>253,457,500,504,506,507,518</sup>.

O paciente em choque cardiogênico necessita de monitorização macro e micro-hemodinâmica completa, com análise de gases arteriais e de amostra venosa central. Frequentemente, esses pacientes necessitam do auxílio do BIA e, muitas vezes, do suporte de ventilação mecânica invasiva<sup>457,518</sup>. Apesar do uso comum e rotineiro do BIA nesse cenário, as evidências são conflitantes em relação ao seu real benefício<sup>429</sup>. Em 2012, foi publicado o IABP-SHOCK II (*Intra-aortic balloon counterpulsation in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock*), que randomizou 600 pacientes com choque cardiogênico pós-IAM para uso de BIA vs. placebo<sup>319</sup>. Esse estudo não mostrou diferença na meta primária de mortalidade em 30 dias entre os dois

grupos. Suas principais limitações foram o desenho aberto e a mortalidade do grupo controle ter sido inferior à esperada, demonstrando talvez que esses pacientes do estudo não fossem tão graves como os do mundo real. O uso do BIA em choque cardiogênico está hoje em discussão, devendo ser discutido em cada caso. Eliminando-se as causas como embolia pulmonar e sepse, o estudo hemodinâmico imediato está indicado com o objetivo de recanalizar o vaso culpado (caso de ICP primária ou suspeita de trombose de *stent* já instalada) ou, se necessário, programar revascularização cirúrgica do miocárdio além da correção de eventuais distúrbios mecânicos que possam contribuir para o quadro de choque<sup>388,412</sup>.

A utilização de fármacos vasoativos está recomendada, sendo a dobutamina o inotrópico de escolha, nas doses de 5 a 15 mcg/kg/minuto isolada, ou associada à dopamina ou norepinefrina. Nitroglicerina endovenosa pode melhorar eventuais áreas isquêmicas e sua administração deve ser considerada, embora na maioria dos casos a hipotensão arterial seja um fator limitante.

Pacientes tratados com vasopressina e levosimendana não obtiveram diminuição significativa de mortalidade<sup>520,521</sup>. O uso da tilarginina, um inibidor da óxido nítrico sintetase, demonstrou melhora no padrão hemodinâmico em trabalhos preliminares com pacientes em choque cardiogênico, porém seu benefício clínico não foi reproduzido nos estudos Intraaortic Balloon Pump in Cardiogenic Shock II (IABP-SHOCK II) e Tilarginine Acetate Injection in a Randomized International Study in Unstable MI Patients With Cardiogenic Shock (TRIUMPH) e atualmente não tem sido mais usado<sup>522,523</sup>.

Novos mecanismos de assistência ventricular esquerda vêm sendo desenvolvidos e aprimorados para suporte de pacientes refratários às medidas supracitadas<sup>524,525</sup>.

Diurético endovenoso intermitente ou de forma contínua são utilizados frequentemente, e digital endovenoso também pode ser utilizado em situações de congestão refratária, frequência cardíaca excessivamente elevada ou fibrilação atrial.

Apenas com o tratamento clínico, os pacientes com choque cardiogênico têm elevada mortalidade, entre 60 a 70%. No entanto, com a instituição da revascularização precoce, percutânea ou cirúrgica, associado ao tratamento medicamentoso otimizado, a mortalidade pode diminuir para cerca de 20 a 40%. Para que isso ocorra, porém, é essencial a precocidade de tratamento agressivo, com diagnóstico angiográfico realizado em até 24 horas após o IAM, além da identificação de pacientes com distúrbios passíveis de serem corrigidos – quer se trate de lesões coronárias ou de distúrbios mecânicos – e a obtenção de índices de perfusão TIMI adequados<sup>457,518</sup>. O escore de perfusão TIMI é o alvo a ser procurado, e não apenas o escore de fluxo TIMI, pois o TIMI fluxo 3 não necessariamente significa perfusão tecidual adequada. Mesmo com o melhor dos tratamentos, o choque cardiogênico é uma situação que evolui com mortalidade elevada (Quadro 17).

Quadro 17 – Tratamento do choque cardiogênico

Procedimento Choque cardiogênico	Classe	Nível de evidência
Oxigênio	I	C
Suporte com ventilação mecânica de acordo com a gasometria arterial	I	C
Balão intra-aórtico como suporte hemodinâmico	I	C
Revascularização precoce por intermédio de ICP, preferencialmente, ou por cirurgia de revascularização miocárdica	I	B
Avaliação hemodinâmica com cateter de Swan-Ganz	Ib	C
Fármacos inotrópicos: dopamina e dobutamina	Ia	C
Fibrinolíticos poderão ser utilizados quando os procedimentos invasivos não estiverem disponíveis ou forem contraindicados	Ia	C
Dispositivos de assistência ventricular esquerda	Ib	C
Betabloqueadores e antagonistas do cálcio	III	C

### 6.5.5. Evolução e prognóstico

A IC e o choque cardiogênico estão associados a maior mortalidade, não só na fase aguda, mas também após a alta hospitalar. É essencial que, nos indivíduos complicados, haja maior número de estudos hemodinâmicos e de intervenções terapêuticas, pelo fato desses pacientes apresentarem maior risco e de se beneficiarem com a revascularização percutânea ou cirúrgica, seja na fase aguda seja na evolução posterior<sup>171,388,412,457,499,506,514,518</sup>. Entretanto, nos registros OASIS<sup>526</sup> e GRACE<sup>388</sup>, os pacientes de maior risco foram submetidos a menores taxas de intervenções terapêuticas. Uma abordagem sistematizada pode ser implementada afim de não só facilitar a seleção dos procedimentos a serem adotados, como também para optar pelo melhor momento para fazê-lo.

### 6.6. Complicações mecânicas: tratamentos clínico e cirúrgico

Complicações mecânicas podem aparecer durante a evolução de um paciente com IAM, e os defeitos responsáveis por essas complicações são: regurgitação da valva mitral com ou sem ruptura de músculo papilar; ruptura do septo ventricular; ruptura da parede livre do ventrículo; aneurisma do VE.

Caracteristicamente, os defeitos mecânicos aparecem com maior frequência após IAMCST. Considerando-se todos os tipos de ruptura, seja de septo, parede livre ou músculo papilar como um grupo único, são responsáveis por aproximadamente 15% de todas as mortes ocorridas no infarto agudo<sup>499</sup>. Em relação ao tempo de aparecimento, as rupturas geralmente ocorrem nos primeiros 14 dias de evolução do IAM, com dois picos de incidência: nas primeiras 24 horas e entre o terceiro e quinto dias de evolução<sup>37</sup>.

Desde a segunda metade dos anos 1980, uma série de grandes estudos randomizados tem demonstrado diminuição da mortalidade de pacientes com IAM tratados com terapia de reperfusão<sup>61,527,528</sup>. No entanto, a instabilidade hemodinâmica



continua sendo responsável por significativa parte das complicações apresentadas por pacientes submetidos à terapia fibrinolítica<sup>529,530</sup>. A principal causa da instabilidade grave e rapidamente progressiva no IAM é a presença de defeito mecânico, e o mais dramático é a ruptura miocárdica, associada a altos índices de morbidade e mortalidade.

São vários os fatores que podem estar envolvidos com o aparecimento da ruptura e, embora o mecanismo exato seja desconhecido, muitos acreditam que ela esteja relacionada, fundamentalmente, a extensas áreas de necrose miocárdica com hemorragia local. Estudos foram dirigidos para avaliar as complicações mecânicas presentes no IAM tratados com terapia de reperfusão, e parece que a trombólise precoce reduz a incidência de ruptura. Por outro lado, se for implementada tardiamente, com mais de 14 horas, ou se for ineficaz, o risco de ruptura é maior<sup>254</sup>. Constatou-se, também, que o método de reperfusão tem influência importante, pois a reperfusão por fibrinolítico leva a maior hemorragia no local do infarto, maior injúria de reperfusão e menor patência do vaso envolvido. Esses fatos poderiam explicar a maior incidência de ruptura encontrada com terapia fibrinolítica, em relação à ICP primária<sup>531,532</sup>.

De modo geral, quando o paciente com IAM apresenta súbita ou progressiva deterioração hemodinâmica, com baixo débito cardíaco ou edema pulmonar, é preciso levantar a hipótese de presença de defeito mecânico, pois o rápido diagnóstico e a correta orientação terapêutica são elementos básicos para melhor evolução e sobrevida desses pacientes. Desde a publicação, em 2004, da diretriz da *American College of Cardiology/ American Heart Association (ACC/AHA)* para pacientes com IAMCST, a recomendação é de abordagem cirúrgica de urgência, associada à revascularização do miocárdio se indicada, nos casos de ruptura miocárdica<sup>37</sup>.

### 6.6.1. Regurgitação da valva mitral com ou sem ruptura do músculo papilar

A regurgitação mitral é uma complicação relativamente comum do IAM e, quando presente, pode exibir diferentes graus de importância, partindo de estados clínicos evidentes e hemodinâmicos claros, até se apresentar clinicamente silenciosa e detectada apenas acidentalmente, em achados durante cateterismo cardíaco ou por exame ecocardiográfico com Doppler. Sua incidência varia entre 13 a 45%, variando de regurgitações leves a graves. Embora a maior incidência da ruptura do músculo papilar tenha sido reportada entre o segundo e sétimo dias de evolução do IAM na era fibrinolítica, o registro do estudo SHOCK demonstrou uma média na ocorrência da ruptura na 13ª hora de evolução, sendo responsável por 5% dos óbitos pós-IAM<sup>416,533</sup>. Em relação à etiologia, os mecanismos responsáveis são: isquemia do músculo papilar; dilatação ou aneurisma verdadeiro do VE; e ruptura parcial ou total da cordoalha ou músculo papilar<sup>534-536</sup>.

A regurgitação mitral é mais encontrada nos pacientes acometidos de IAM inferior, e o grau máximo de gravidade é encontrado naqueles portadores de ruptura parcial ou total do músculo papilar. O músculo papilar que mais frequentemente se rompe é o posteromedial, com irrigação feita pela ACD ou artéria circunflexa<sup>537</sup>. Paradoxalmente, apesar de ser uma

complicação grave do IAM, a ruptura do músculo papilar geralmente está associada a infartos não extensos e doença coronária moderada.

O surgimento de sopro sistólico em região mitral sugere a presença de regurgitação mitral. A presença de edema pulmonar ou choque cardiogênico em paciente com IAM de parede inferior deve alertar para a possibilidade de ocorrência de regurgitação mitral aguda importante ou ruptura do músculo papilar. À beira do leito, o diagnóstico pode ser feito com o auxílio de cateter de Swan-Ganz, que, ao demonstrar a ausência de salto oximétrico no VD e presença de onda "V" significativa da pressão capilar pulmonar, confirma a insuficiência mitral e exclui a presença de comunicação interventricular. O ecocardiograma com Doppler colorido transtorácico ou o transesofágico (este de maior acurácia) permitem o diagnóstico de certeza, com quantificação do grau de insuficiência valvar e identificação ou não de ruptura do músculo papilar.

A eletrocardiografia não é característica nessa complicação, e a cineangiocoronariografia e o estudo hemodinâmico têm por objetivo auxiliar a elucidação diagnóstica das lesões coronárias e do defeito valvar para programação cirúrgica completa.

Após o diagnóstico, o tratamento está diretamente relacionado ao grau de comprometimento hemodinâmico presente. Nas insuficiências mitrales discretas, geralmente a conduta é clínica, por meio de medicações orais. Nos casos mais avançados, está indicado o uso de BIA, inotrópicos, vasodilatadores periféricos e diuréticos, com o objetivo de diminuir a pós-carga do VE, reduzir a regurgitação mitral e promover estabilização do quadro hemodinâmico, preparando para angiografia coronária e posterior cirurgia. Casos de regurgitação mitral grave sem ruptura do músculo papilar geralmente indicam infarto extenso com disfunção ventricular grave.

Na ruptura total do músculo papilar, o tratamento clínico isolado está associado a 75% de mortalidade nas primeiras 24 horas. A cirurgia de troca da valva mitral de urgência tem mortalidade que varia de 22 a 25%<sup>538</sup>. A elevada mortalidade hospitalar, nesses casos, está relacionada ao significativo comprometimento hemodinâmico com choque cardiogênico no pré-operatório. Nos casos de substituição valvar, está relacionada também à ressecção do músculo papilar<sup>539,540</sup>, sendo relatados os benefícios da preservação do músculo papilar<sup>541-544</sup>. Se houver possibilidade de preservação valvar, o reforço do músculo papilar deve ser feito com tiras de teflon ou pericárdio suturadas visando à sua reconstrução<sup>545</sup>. Geralmente, na ruptura do músculo papilar com insuficiência mitral aguda, o átrio esquerdo é pequeno e não há dilatação do anel mitral<sup>546</sup>. A utilização da ecocardiografia transesofágica transoperatória melhorou os resultados cirúrgicos, evitando defeitos residuais<sup>416</sup>. Todos os pacientes com ruptura do músculo papilar, devem ser considerados para cirurgia de urgência<sup>37</sup>.

### 6.6.2. Ruptura do septo ventricular

Antes da era da reperfusão, a incidência de ruptura do septo ventricular era de 1 a 3%, baixando para 0,2 a 0,3% na era da recanalização coronária<sup>396</sup>. Ocorre com maior

frequência entre o terceiro e o quinto dia pós-infarto sem terapia de reperfusão, sendo seu aparecimento mais precoce nas primeiras 24 horas em pacientes que receberam terapia fibrinolítica<sup>547</sup>.

A ruptura do septo interventricular pode ser anunciada pelo aparecimento de sopro alto, pansistólico, audível com maior nitidez em região do bordo esternal esquerdo baixo, geralmente associado a abrupto declínio do estado clínico do paciente, com sinais de IC e choque cardiogênico. A eletrocardiografia não é específica, e o diagnóstico pode ser feito pelo ecocardiograma transesofágico ou transtorácico à beira do leito. A passagem do cateter de Swan-Ganz pode ser realizada para orientação terapêutica e comprovação do salto oximétrico, por meio da análise da saturação de oxigênio de amostras coletadas no átrio direito e na artéria pulmonar, o que caracteriza a presença de shunt ventricular<sup>548</sup>.

A cineangiocoronariografia e o estudo hemodinâmico confirmam o defeito septal e as lesões coronárias, possibilitando a programação cirúrgica. O melhor momento para a correção cirúrgica ainda é motivo de controvérsia.

Anteriormente, a cirurgia era indicada apenas para pacientes com edema agudo de pulmão e choque cardiogênico. Atualmente, é reconhecida a importância da cirurgia mesmo em pacientes hemodinamicamente estáveis e com função ventricular esquerda preservada, pela possibilidade de expansão abrupta da ruptura local, resultando em colapso hemodinâmico súbito. Por essa razão, o tratamento atual está baseado no controle clínico inicial com inotrópicos, vasodilatadores e antiarrítmicos, quando necessário, utilização de BIA para os casos instáveis, e realização de cirurgia o mais precocemente possível<sup>254</sup>. A apresentação clínica passa a ser fundamental para a indicação cirúrgica. Nos pacientes com choque cardiogênico, o óbito é praticamente inevitável, sendo indicada a operação de urgência<sup>549-551</sup>. Naqueles sem insuficiência cardíaca ou choque, o atraso na realização da reparação cirúrgica é factível, mas o potencial imprevisível de deterioração rápida sempre está presente.

A evolução desfavorável está relacionada a idade avançada, choque prévio e atraso importante entre a ruptura e a correção<sup>552-554</sup>. A sobrevida tardia é melhor nos submetidos à revascularização do miocárdio associado<sup>555,556</sup>.

A mortalidade hospitalar cirúrgica é estimada entre 25 e 60%<sup>143,557</sup>, mas a evolução tardia costuma ser favorável, principalmente nos pacientes que foram operados precocemente<sup>414,558,559</sup>. Embora elevada, a mortalidade é significativamente menor que a de pacientes tratados clinicamente. No estudo GUSTO-I, o óbito cirúrgico foi de 47% vs. 94% dos pacientes mantidos em terapêutica clínica<sup>547</sup>.

Um número limitado de pacientes com ruptura do septo ventricular pós-IAM tem sido tratado pela técnica percutânea de fechamento por dispositivos de oclusão. O fechamento cirúrgico permanece como procedimento de escolha, embora a técnica de fechamento percutâneo possa ser outra abordagem em casos selecionados<sup>560</sup>.

### 6.6.3. Ruptura da parede livre do ventrículo

A ruptura da parede livre do ventrículo tem incidência de 0,8 a 6,2% dos IAM, e está presente em cerca de 10% dos pacientes que morrem de IAM na fase hospitalar. É mais frequentemente observada em idosos, mulheres, em pacientes que cursam com hipertensão arterial sistêmica durante a fase aguda inicial do IAM, naqueles com circulação colateral ausente e quando se utilizou a terapia fibrinolítica com mais de 14 horas de evolução do início dos sintomas<sup>561,562</sup>. É sete vezes mais frequente no VE que no VD, e na maioria dos casos está associada a infarto transmural extenso, com envolvimento da parede anterior ou da lateral, cuja área de irrigação vem da artéria coronária descendente anterior<sup>499</sup>.

A ruptura pode ser completa ou aguda, levando geralmente a hemopericárdio acentuado e a suas consequências, podendo culminar na morte por tamponamento cardíaco. De outra forma, pode ser incompleta ou subaguda, quando um trombo ou hematoma, juntamente do pericárdio, selam a laceração da parede livre do ventrículo, evitando o hemopericárdio, progredindo para um pseudoaneurisma.

Em um estudo de 1.457 pacientes com IAM, 6,2% tiveram ruptura da parede livre de VE, sendo a ruptura do tipo subaguda responsável por um terço dos casos<sup>563,564</sup>.

A evolução clínica é variável. Na ruptura aguda é grave e inesperada, e os pacientes frequentemente têm dissociação eletromecânica e morte súbita por tamponamento cardíaco. A Atividade Elétrica Sem Pulso (AESP) em pacientes com IAM pela primeira vez e sem insuficiência cardíaca prévia tem alta acurácia preditiva (95%) para o diagnóstico de ruptura da parede livre do VE<sup>565</sup>. Na ruptura incompleta ou subaguda do VE, a manifestação clínica pode ser pela presença de dor precordial persistente ou recorrente, náusea, agitação e hipotensão transitória abrupta<sup>566</sup>.

Sinais eletrocardiográficos, como manutenção ou aumento da elevação do segmento ST em mais de uma derivação, variações súbitas da onda T ou presença de elevação do segmento ST em aVL, podem preceder a ruptura<sup>567,568</sup>. O aparecimento de taquicardia sinusal, elevação do segmento ST em V5 ou ambos podem ser preditores de ruptura após infarto de parede inferior<sup>569</sup>. A ecocardiografia realizada à beira leito pode identificar o local da ruptura ou a presença de derrame pericárdico, com ou sem tamponamento.

O tratamento é cirúrgico de emergência e a sobrevida está na dependência do rápido reconhecimento da ruptura miocárdica e da imediata ação terapêutica. Pacientes com alterações eletrocardiográficas, sintomas e sinais sugestivos de ruptura, devem ser submetidos ao ecocardiograma à beira do leito e se for visualizado aumento do líquido pericárdico, a pericardiocentese pode ser realizada para diagnóstico e indicação imediata de cirurgia. Estabilização hemodinâmica deve também ser instituída, com fluidos, suporte inotrópico e vasopressores<sup>566</sup>. Nos casos subagudos, a drenagem pericárdica pode ser realizada para alívio do tamponamento cardíaco, antes da correção cirúrgica<sup>570</sup>.

## 6.6.4. Aneurisma do ventrículo esquerdo

Vários fatores estão envolvidos na formação do aneurisma do VE pós-IAM, como extensão da área necrótica, ausência de circulação colateral e mecanismos fisiopatológicos de remodelamento ventricular.

O aneurisma do VE é encontrado em menos de 5% pós-IAM, sendo mais frequente em infartos de parede anterior<sup>566</sup>. A mortalidade é seis vezes mais frequente nos pacientes com aneurisma do VE do que naqueles sem aneurisma, e a causa de óbito está relacionada à IC progressiva, sendo a morte súbita por arritmia ventricular grave a causa mais frequente.

O diagnóstico clínico é feito pela presença de sinais de insuficiência cardíaca e/ou de arritmia ventricular acentuada, e com o auxílio de exames complementares. O ECG costuma apresentar persistência do supradesnivelamento do ST. A ecocardiografia é um ótimo exame para identificar a presença do aneurisma e detectar ou não trombo cavitário. A cineangiocoronariografia e o estudo hemodinâmico têm indicação para o diagnóstico e auxiliam a programação cirúrgica, quando indicada.

Inicialmente, o tratamento é clínico, com o uso de medicações inotrópicas, vasodilatadoras e utilização de BIA, com o objetivo de se conseguir estabilização do quadro.

O tratamento cirúrgico do aneurisma do VE dentro do primeiro mês do IAM só é indicado nos pacientes que se apresentam em choque cardiogênico refratário à terapêutica clínica, com progressivo comprometimento da função ventricular, pois a área infartada apresenta-se friável, e o risco cirúrgico é elevado. São também de indicação cirúrgica aqueles pacientes que evoluem com arritmia ventricular refratária ao tratamento farmacológico ou ablação por radiofrequência, e no tromboembolismo recorrente, apesar da terapêutica anticoagulante adequada<sup>457</sup>.

Procedimento: complicações mecânicas pós IAM	Classe	Nível de evidência
Cirurgia de urgência na presença das seguintes complicações mecânicas: ruptura do septo interventricular, ruptura do músculo papilar e ruptura da parede livre do VE	I	C
Cirurgia para correção de aneurisma do VE durante evolução inicial do infarto, quando apresentar: taquiarritmia ventricular grave e/ou falência ventricular não responsivos ao tratamento medicamentoso	IIa	B

## 6.7. Taquiarritmias supraventriculares

### 6.7.1. Taquicardia sinusal

A taquicardia sinusal é desencadeada por aumento excessivo da atividade simpática, podendo estar associada à hipertensão arterial ou à hipotensão. Geralmente é causada por ansiedade, dor persistente, disfunção ventricular, febre, pericardite, hipovolemia, tromboembolismo pulmonar e ação de agentes farmacológicos, como atropina, epinefrina ou dopamina. Raramente é ocasionada por infarto atrial. Muito frequente no infarto de parede anterior, associada à disfunção ventricular.

A taquicardia sinusal é indesejável por prejudicar a perfusão coronária e por aumentar o consumo de oxigênio. A persistência da taquicardia confere pior prognóstico ao IAM, podendo significar evolução para insuficiência cardíaca. O tratamento deve ser dirigido para correção da causa desencadeante e, se apropriado, a administração de um betabloqueador, lembrando que este fármaco é contraindicado nos pacientes que estão hipovolêmicos ou apresentam disfunção de VE<sup>571</sup>.

### 6.7.2. Taquicardia paroxística supraventricular

Embora seja uma arritmia pouco frequente no IAM (< 10% dos casos), a taquicardia paroxística supraventricular, quando presente e não autolimitada, pode levar a grave comprometimento hemodinâmico.

O tratamento inicial deve ser a manobra vagal, como, por exemplo, massagem do seio carotídeo, quando não houver contra-indicação<sup>572,573</sup>.

Em pacientes que não apresentam instabilidade hemodinâmica ou disfunção do VE, pode ser realizado tratamento farmacológico, preferencialmente com adenosina. Caso haja acentuada repercussão hemodinâmica, está indicada a cardioversão elétrica. O quadro 18 mostra os principais medicamentos indicados para o tratamento das taquiarritmias supraventriculares.

### 6.7.3. Fibrilação ou flutter atrial

A fibrilação atrial é a arritmia supraventricular mais frequente entre os pacientes com IAM. Tem incidência que varia de 8 a 22% entre os pacientes na evolução do IAM, sendo mais comum entre os idosos, hipertensos e os portadores de insuficiência cardíaca<sup>574-576</sup>.

**Quadro 18 – Medicamentos utilizados nas taquiarritmias supraventriculares no infarto agudo do miocárdio**

Medicamento	Dose
Adenosina	6 mg EV em 1 a 3 segundos Repetir se necessário 12 mg após 1 a 2 minutos
Verapamil	2,5 a 5,0 mg EV em bólus por 2 minutos Se necessária a segunda dose, 5 a 10 mg em 15 a 30 minutos Dose máxima de 20 mg Alternativa: 5 mg EV em bólus a cada 15 minutos até o máximo de 30 mg
Diltiazem	15 a 20 mg EV em 2 minutos Se necessário, repetir em 15 minutos, 20 a 25 mg em 2 minutos
Betabloqueadores	Metoprolol: 5 mg EV lentos a cada 5 minutos. Dose total de 15 mg Esmolol: 0,5 mg/kg EV lento em 1 minuto Propranolol: 0,1 mg/kg EV lento dividido em três doses iguais a cada 2 a 3 minutos de intervalo
Amiodarona	360 mg EV em 6 horas (1 mg/minuto) e 540 mg EV em 18 horas (0,5 mg/minuto)
Digoxina	Ataque de 10 a 15 mg/kg EV

EV: endovenosa.

Ocorre mais frequentemente nos grandes infartos, quando a localização é na parede anterior e quando o IAM é complicado por IC, arritmia ventricular, BAV avançados, infarto atrial ou pericardite. No IAM inferior, está associada à oclusão proximal da coronária direita, prejudicando o fluxo da artéria do nó sinusal, que irriga o átrio direito. Na era fibrinolítica, a incidência da fibrilação atrial tem sido reduzida e, em estudo mais recente, verificou-se incidência de 6,3%<sup>575</sup>.

A presença de fibrilação atrial é considerada um fator de risco independente para mortalidade hospitalar, na evolução aos 30 dias e ao final de 1 ano<sup>577</sup>. Pacientes que desenvolvem fibrilação atrial durante a hospitalização têm pior prognóstico que aqueles que a apresentam na admissão.

A embolização sistêmica é quase três vezes maior entre os pacientes com fibrilação atrial, com metade dos eventos embólicos ocorrendo nas primeiras 24 horas, e 90% deles até o quarto dia de hospitalização<sup>577</sup>.

Em muitos casos, a frequência ventricular não é muito rápida, a arritmia é bem tolerada, autolimitada e sem necessidade de tratamento específico. No entanto, quando há repercussão hemodinâmica acentuada por elevada frequência ventricular ou perda da contração atrial, o tratamento deve ser imediato<sup>94,451</sup>.

A cardioversão elétrica deve ser realizada imediatamente em todos os pacientes com instabilidade hemodinâmica ou manifestações de isquemia miocárdica intratável. Deve ser iniciada com 120 J, se necessário, até 360 J. No flutter atrial, pode-se iniciar com a 50 J. Digital ou amiodarona são fármacos recomendados para reduzir a frequência ventricular alta em pacientes que apresentam disfunção ventricular esquerda<sup>578</sup>. Betabloqueadores são administrados por via endovenosa nas doses já referidas anteriormente, com o objetivo de reduzir a frequência ventricular em pacientes que não apresentam disfunção do VE, doença pulmonar broncoespástica ou BAV. O paciente com fibrilação atrial ou flutter atrial e IAM deve ser anticoagulado com heparina, a não ser que haja contra-indicação para essa terapêutica. Para maiores detalhes quanto à anticoagulação nos pacientes com fibrilação atrial no IAM consulte as diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) sobre fibrilação atrial e sobre o uso de antiplaquetários e anticoagulantes em cardiologia<sup>206,579</sup>.

Digital na taquicardia paroxística supraventricular na ausência de repercussão hemodinâmica	IIb	C
<b>Fibrilação atrial</b>		
Amiodarona na ausência de instabilidade hemodinâmica	I	C
Diltiazem ou betabloqueadores EV para controle da FC na ausência de disfunção de VE, broncoespasmo ou BAV	I	C
Anticoagulação com HNF ou de HBPM	I	C
Digital ou amiodarona para controle da FC e melhora da função ventricular, quando existe grave disfunção de VE	I	B
Uso de fármacos antiarrítmicos do grupo I-C (Vaughan-Williams) no IAM	III	C
Digital, verapamil ou betabloqueador não devem ser usados para cardioversão	III	C

Tentativas de cardioversão medicamentosa ou elétrica em pacientes sem instabilidade hemodinâmica devem ser realizadas nas primeiras 48 horas do início da arritmia.

### 6.8. Taquicardia ventricular

As arritmias ventriculares, eventos de ocorrência não rara, são, muitas vezes, ameaçadoras da vida no transcorrer de uma síndrome isquêmica aguda ou na fase tardia do IAM. O diagnóstico precoce e a identificação dos pacientes de alto risco para eventos arrítmicos graves têm grande importância, pois podem mudar o prognóstico quando da apresentação de um quadro de isquemia miocárdica aguda. Por essa razão, a monitorização eletrocardiográfica contínua na unidade de terapia intensiva ou, na ausência desta, a realização de ECG seriados para identificação de arritmias potencialmente letais, deve ser sempre considerada. Os pacientes de maior risco e com pior prognóstico são aqueles que se apresentam com disfunção ventricular, insuficiência cardíaca (classe funcional III ou IV da NYHA), e que chegam na unidade de emergência com TV sustentada. Dessa forma, fica claro que a estratificação de risco e o tratamento correspondente já podem ser iniciados baseados em informações clínicas e eletrocardiográficas. A correta identificação e o adequado manejo dos eventos relacionados aos distúrbios do ritmo cardíaco têm importância vital e são responsáveis por grande parte dos benefícios obtidos com o tratamento intensivo dos pacientes portadores de isquemia miocárdica aguda<sup>580</sup>.

De maneira geral, as arritmias ventriculares muito precoces indicam a presença de alteração miocárdica funcional causada pela isquemia e, as tardias, a presença de um substrato arritmogênico, que se associa não raramente ao rebaixamento da FE, condição que agrava o prognóstico dos pacientes. As arritmias ventriculares não são eventos raros na fase aguda do IAM. De acordo com os dados do estudo The Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance (CARISMA),

Procedimento: cardioversão elétrica na taquicardia supraventricular no IAM	Classe	Nível de evidência
Taquicardia paroxística supraventricular e fibrilação ou flutter atrial na presença de acentuada repercussão hemodinâmica, dor isquêmica intratável ou insucesso na terapêutica farmacológica	I	C

Procedimento: tratamento farmacológico na taquicardia supraventricular no IAM	Classe	Nível de evidência
<b>Taquicardia paroxística supraventricular</b>		
Adenosina ou verapamil na ausência de repercussão hemodinâmica	I	C
Diltiazem ou betabloqueadores na ausência de repercussão hemodinâmica	IIa	C

a partir de monitores cardíacos implantados até cerca de 11 dias decorridos do evento agudo, a TV não sustentada ocorre em 13% dos casos, e a TV sustentada e a FV em 3% dos pacientes internados com IAM<sup>581</sup>. Os mecanismos envolvidos na gênese dessas arritmias são o automatismo anormal (diminuição do potencial de repouso transmembrana provocada pela isquemia), a atividade deflagrada por pós-potenciais (entre as 12 e 24 horas de evolução clínica) e a reentrada após as primeiras 12 horas<sup>582</sup>. Diversas condições, como disfunção ventricular, insuficiência cardíaca, isquemia miocárdica, hipóxia, alterações do tônus autonômico, distúrbios metabólicos e hidroeletrólíticos (hipopotassemia, hipomagnesemia), podem contribuir de forma significativa para a ocorrência de arritmias ventriculares malignas, principalmente quando após uma reperfusão<sup>582</sup>. Admite-se que 24 horas após o IAM, um substrato arritmogênico já esteja presente, e associa-se ao maior risco de recorrências da TV nos primeiros 6 meses de evolução.

Deve ser salientado que muitas arritmias ocorrem na fase aguda, antes mesmo do paciente chegar à sala de emergência. As arritmias ventriculares podem se manifestar como ectopias isoladas de maior complexidade ou não (bi ou trigeminismos, formas acopladas, monomórficas ou polimórficas), ritmo idioventricular acelerado, TV não sustentada ou sustentada, e a FV. A ocorrência de extrassístoles ventriculares na vigência de IAM foi proposta por alguns autores como premonitório de eventos arrítmicos mais graves, porém várias tentativas de se utilizar um critério objetivo de estratificação baseado nesses eventos, ou até mesmo em sua forma de apresentação eletrocardiográfica (como, por exemplo, o fenômeno “R sobre T”) falharam, sendo o tratamento indiscriminado dessas arritmias, atualmente, contraindicado<sup>583</sup>. Portanto, o tratamento deve ser conservador, mantendo atenção à necessidade de reposição de eletrólitos e corrigindo distúrbios metabólicos, quando presentes. Em vigência de taquicardia sinusal acompanhada de extrassístoles ventriculares frequentes, o que denota a presença de hiperatividade simpática, principalmente no início do quadro isquêmico agudo, pode-se optar pela administração de betabloqueador.

O ritmo idioventricular acelerado (TV com frequência cardíaca < 120 bpm), mais comum nas primeiras 12 horas após o infarto, não está associado a maior risco de complicações para o paciente internado, podendo ser registrado em até 63% dos pacientes após oclusão arterial<sup>180</sup>. Não raramente, a ocorrência de arritmia ventricular complexa é uma manifestação de reperfusão coronariana, surgindo em decorrência de hiperautomatismo de fibras de Purkinje ou como manifestação de distúrbios metabólicos ou eletrólíticos locais<sup>180</sup>. O ritmo idioventricular acelerado é mais comum em pacientes que evoluem com bradicardias (bradicardia sinusal ou BAV). O tratamento, quando associado à hipotensão arterial ou insuficiência cardíaca, deve ser realizado com fármacos que aumentam a frequência cardíaca (atropina, por exemplo) ou marca-passo atrial temporário. Fármacos antiarrítmicos estão indicados para a estabilização clínica, nos casos em que o ritmo idioventricular acelerado deflagra taquicardias ventriculares rápidas ou FV. A lidocaína ou amiodarona podem ser necessárias nessas condições.

TV não sustentada ocorre em cerca de 45% dos pacientes na fase aguda do infarto naqueles não submetidos à trombólise, e em até 75% dos casos naqueles após a reperfusão miocárdica feita com trombolíticos<sup>584</sup>. Após 1 semana decorrida do evento agudo, manifesta-se em até 13,4% dos pacientes, principalmente naqueles com FE ≤ 40%. A TV do tipo monomórfica origina-se geralmente na borda entre a cicatriz do infarto e a área sadia. A TV polimórfica, bem como a FV, surge em decorrência de isquemia que instabiliza o substrato arritmogênico, localizado próximo a região infartada<sup>585</sup>.

Ao contrário do que se acreditava anteriormente, a TV não sustentada tem valor prognóstico diferente, na dependência da fase em que se apresenta em pacientes com SCA. Estudo prospectivo demonstrou que a TV, que se manifesta até as primeiras 12 horas de evolução do quadro isquêmico agudo, geralmente não está associada ao pior prognóstico. No entanto, os pacientes que evoluem com essa arritmia após as 12 horas têm maior taxa de mortalidade intra-hospitalar, principalmente quando a arritmia se manifesta após as 24 horas de evolução<sup>585</sup>. Após a alta, na era pós-reperfusão miocárdica, a TV não sustentada não é mais considerada um preditor independente de morte<sup>586</sup>, principalmente quando outros fatores de risco são considerados.

O tratamento depende da manifestação clínica do paciente. Raramente uma TV não sustentada causa algum distúrbio hemodinâmico, estando a importância de seu aparecimento muito mais relacionada ao prognóstico, do que suas consequências imediatas. Episódios frequentes de TV não sustentada indicam a necessidade de pesquisar quadro isquêmico em evolução, estando a revascularização miocárdica indicada caso se comprove essa associação. Além disso, o tratamento da isquemia miocárdica deve incluir a administração de estatinas e bloqueadores de receptor da angiotensina ou IECA<sup>587</sup>. Episódios mais prolongados podem causar hipotensão arterial e descompensação cardíaca e, eventualmente, podem evoluir para FV<sup>253</sup>. Quando o paciente apresenta sintomas de baixo débito durante taquicardias muito rápidas, o tratamento farmacológico é similar ao preconizado para a TV sustentada. Em pacientes estáveis, os betabloqueadores são a primeira linha de tratamento, caso não haja contraindicações para seu uso. São a única classe de fármacos que demonstraram redução da mortalidade pós-IAM<sup>588</sup>. A amiodarona também pode ser usada, embora esse fármaco, em geral, deva ser utilizado para taquiarritmias sustentadas<sup>253</sup>. A amiodarona pode reduzir os episódios arrítmicos, mas não reduz a mortalidade total<sup>589</sup>.

A decisão terapêutica após a alta hospitalar deve ser baseada nas recomendações da Sociedade Brasileira de Arritmias Cardíacas e do Departamento de Estimulação Cardíaca Artificial, conforme descrito a seguir.

### 6.8.1. Taquicardia ventricular monomórfica sustentada

A TV Monomórfica Sustentada (TVMS) associa-se a grave comprometimento ventricular esquerdo e é um fator preditor independente de mortalidade<sup>590</sup>. Ocorre em cerca de 10% dos casos admitidos no hospital, sendo 1,9% nas primeiras

24 horas, 3,7 a 4,4% nas primeiras 48 horas da fase aguda do IAM. Idade avançada, hipertensão arterial, história prévia de infarto, infarto anterior e classificação III ou mais de Killip são os principais fatores determinantes de TV sustentada em pacientes com IAM<sup>591</sup>. Outras três condições indicam maior risco de surgimento dessa arritmia em pacientes coronariopatas: (1) a extensão da necrose ventricular, (2) o acometimento do septo interventricular e (3) o grau de disfunção ventricular. Quando ocorre nas primeiras 48 horas do IAM, em geral denota a presença de um substrato arritmogênico reentrante estável<sup>254</sup>. Tanto a TV sustentada, que ocorre antes, quanto a que ocorre 48 horas após o IAM estão associadas a maior risco de morte no primeiro ano após a alta hospitalar<sup>591</sup>.

A TV polimórfica surge pelo efeito instabilizador da isquemia sobre o substrato arritmogênico e, por isso, deve ser tratada também com intervenções anti-isquêmicas. Outros fatores potencialmente desencadeantes incluem distúrbios eletrolíticos (hipopotassemia e hipomagnesemia) e níveis plasmáticos alterados de cálcio, além de períodos de bradicardia. Frequentemente, associa-se com FV.

Na vigência de TV sustentada com colapso hemodinâmico, é imperativa a cardioversão elétrica (choques sincronizados de 100 J) para se restabelecerem as condições hemodinâmicas normais. Taquicardias hemodinamicamente toleradas podem ser tratadas com amiodarona por via venosa. A administração desse fármaco apresenta resultados favoráveis, reduzindo a mortalidade arritmica. TVMS está geralmente associada a pior prognóstico, particularmente quando ocorre após as 48 horas do início do quadro clínico, necessitando de avaliação criteriosa e tratamento com fármacos antiarrítmicos e/ou com implante de CDI. A TV polimórfica, quando sustentada, deve ser tratada como a FV<sup>254</sup>. Embora a isquemia miocárdica deva ser sempre pesquisada em pacientes que evoluem com TV após a fase aguda do IAM, a revascularização miocárdica apenas não previne recorrências da arritmias ou morte súbita nos pacientes com grave disfunção ventricular, mesmo que a causa da arritmia seja uma isquemia transitória<sup>592</sup>.

O CDI é a terapêutica mais efetiva para a prevenção de morte súbita em pacientes com TV na fase crônica do IAM. Várias séries clínicas e ensaios prospectivos randomizados demonstraram, de forma convincente, que, em casos selecionados, o CDI é superior aos fármacos antiarrítmicos na redução da morte súbita cardíaca e na melhora da sobrevida<sup>593-599</sup>.

TVMS em vigência de estabilidade hemodinâmica deve ser tratada com:

- Amiodarona 150 mg/10 minutos e manutenção de: repetir 150 mg a cada 10 ou 15 minutos se necessário; dose alternativa: 360 mg em 6 horas (1 mg/minuto) seguido de 540 mg nas próximas 18 horas (0,5 mg/minuto). A dose total cumulativa, incluindo doses adicionais, não deve ultrapassar 2,2 g nas 24 horas I B
- Choque monofásico sincronizado começando com intensidade de 100 J

#### Tratamento da TV polimórfica refratária

Tratamento da isquemia e da hiperatividade adrenérgica com betabloqueadores por via venosa, BIA, devendo-se considerar a ICP ou a revascularização miocárdica de urgência	Ila	B
Normalização dos níveis de potássio (> 4,0 mEq/L) e de magnésio (> 2,0 mg/dL)	Ila	C
Em caso de bradicardia (frequência cardíaca < 60 bpm) ou intervalo QTc longo, utilização de marca-passo temporário deve ser considerado	Ila	C
Uso de intervenção invasiva em casos de TVMS repetitiva ou incessante, como revascularização de urgência, ablação por radiofrequência, ablação química ou uso de dispositivos de suporte circulatório	Ilb	C
Tratamento de extrasístoles ventriculares isoladas e ritmo idioventricular acelerado	III	A

#### 6.8.2. Fibrilação ventricular

A FV é uma complicação grave do quadro isquêmico agudo, entretanto, sua incidência vem diminuindo nas últimas décadas, após o advento da era fibrinolítica, a utilização mais frequente de betabloqueadores, e a correção de distúrbios metabólicos e eletrolíticos. A mortalidade intra-hospitalar é elevada, mas, após a alta, a incidência de óbito não difere em comparação com aqueles que tiveram FV. A forma primária de FV não necessariamente é precedida de alterações eletrocardiográficas, como extrasístoles ventriculares ou TV não sustentada. Por essa razão, o tratamento profilático dessas arritmias raramente está indicado na atualidade. Os mecanismos eletrofisiológicos envolvidos são a isquemia com os distúrbios metabólicos próprios dessa condição, além de desequilíbrio eletrolítico (potássio e magnésio, principalmente), além de tônus adrenérgico elevado. Nem sempre um substrato arritmogênico está formado nesses casos, estando apenas os fatores deflagradores presentes sobre um miocárdio eletricamente instável, justificando, dessa maneira, sua maior incidência nas 4 primeiras horas do quadro isquêmico agudo. A FV, que ocorre após as 24 a 48 horas de evolução, geralmente é causada por um substrato composto pela fibrose e pela isquemia, e frequentemente vem precedida de TV rápida. Nessa condição, o prognóstico do paciente é mais grave, porque essa arritmia está associada, na maioria das vezes, à disfunção ventricular importante. Essa forma de apresentação é conhecida como FV secundária.

Procedimento: tratamento da TVMS no IAM	Classe	Nível de evidência
TVMS associada à hipotensão grave, angina do peito ou insuficiência cardíaca aguda deve ser submetida à cardioversão elétrica sincronizada com energia de 100 J, seguidos de 150 J e 200 J, se necessário; TV polimórfica sustentada com colapso hemodinâmico deve ser tratada com desfibrilação elétrica não sincronizada com choque monofásico de 360 J (bifásico de 200 J), podendo ser repetido	I	B

Procedimento: tratamento da FV no IAM	Classe	Nível de evidência
FV ou TV sem pulso deve ser tratada com choque monofásico não sincronizado com carga de 360 J (dose equivalente à metade desta quando da utilização de choques bifásicos); em caso de insucesso, devem ser aplicados novos choques de 360 J, se necessário	I	B
Quando refratária aos choques, o tratamento da FV ou da TV sem pulso pode ser realizado com amiodarona venosa (300 mg em bólus) seguida do choque não sincronizado. Uma dose extra de 150 mg de amiodarona pode ser feita se FV/TV refratária	IIa	C
Deve ser considerada a correção de distúrbios eletrolíticos e acidobásicos para a prevenção de recorrências de FV	IIa	C

A prevenção secundária ou profilaxia da recorrência da TV ou FV com CDI, após a alta hospitalar, deve ser implementada analisando-se cada caso com muito critério, considerando-se também as reais condições econômicas do país. A análise da relação custo-benefício de tais condutas é fundamental em pacientes no período pós-IAM. Além disso, embora as indicações da forma de tratar sejam baseadas nos resultados de estudos internacionais, elas não necessariamente se aplicam à população brasileira. As evidências clínicas para algumas decisões são baseadas em estudos não direcionados especificamente para dar suporte aquela decisão, ou então não há consenso de que as informações atuais reforcem tal decisão. Para indicações, reportar-se a Diretrizes Brasileiras de Dispositivos Cardíacos Eletrônicos Implantáveis<sup>585</sup>.

### 6.9. Bradiarritmias, bloqueio atrioventricular total e indicações para marca-passos provisório e permanente

O sistema excito-condutor do coração é constituído pelo nó sinusal, nó AV e o sistema His-Purkinje, com seus ramos direito e esquerdo, e os fascículos anterior e posterior. Os distúrbios do sistema de condução, que podem ocorrer durante o IAM, estão relacionados com a irrigação do sistema de condução. Um ramo da ACD é responsável pela irrigação do nó sinusal em 60% dos casos e nos outros 40% é a artéria coronária circunflexa. Em 90% dos casos, um ramo da ACD irriga o nó AV, o que explica a ocorrência de bloqueios a esse nível no IAM de parede inferior entre 5 a 15% dos casos. Todo o sistema de condução His-Purkinje é irrigado pela artéria coronária esquerda descendente anterior e seus ramos septais, sendo o IAM de parede anterior o responsável pela ocorrência de bloqueio átrio-ventricular (BAV) distal de conotação mais grave e de pior prognóstico<sup>600,601</sup>. Quando ocorre BAV e distúrbio da condução intraventricular do estímulo no IAM de parede anterior, o grau de necrose miocárdica é maior, sendo a alteração da função ventricular a determinante da gravidade na evolução e, em geral, esses casos vão necessitar de implante de marca-passo cardíaco definitivo após a evolução aguda do IAM em pacientes que foram submetidos a implante de marca-passo provisório. O quadro 19 mostra a incidência das arritmias no IAM, de acordo com sua localização.

O quadro 20 mostra a incidência dos BAV e intraventriculares no IAM.

Os distúrbios da condução AV no IAM de parede inferior são, em geral, relacionados à alteração proximal do sistema de condução, no nível do nó AV, ocorrendo frequentemente ritmo de escape com complexos QRS estreitos, frequência ventricular mais elevada, mais estável, em geral de origem juncional. Quando ocorre, esse bloqueio é em geral progressivo e gradual, evoluindo do BAV de primeiro grau para BAV de segundo grau tipo Wenckebach, BAV de segundo grau 2:1 fixo e BAV total. No IAM anterior, as características dos bloqueios são opostas e podem ocorrer subitamente, pois o comprometimento do sistema de condução é distal ao nó AV. O escape ventricular tem complexos QRS largos, instáveis e com frequência ventricular mais lenta, em geral de origem ventricular. Essas diferenças estão relatadas no quadro 21.

**Quadro 19 – Incidência de arritmias de acordo com a localização do infarto**

Arritmia	Inferior	Anterior
Arritmia sinusal	Comum	Não usual
Taquicardia juncional	Comum	Não usual
Arritmia ventricular	Comum	Comum
Bloqueio atrioventricular	Extremamente comum	Menos comum
Bloqueio intraventricular	Não usual	Extremamente comum

**Quadro 20 – Incidência de bloqueios AV e intraventricular de acordo com a localização do infarto**

Bloqueio	Inferior	Anterior
BAV de 1º grau	Comum	Raro
BAV de 2º grau tipo I	Comum	Nunca
BAV de 2º grau tipo II	Nunca	Comum
BAV de 2º grau 2:1 fixo II	Wenckebach extremo	Tipo II
BAV total	Bloqueio nodal	Bloqueio infranodal
Bloqueio intraventricular	Não usual	Comum

**Quadro 21 – Características do BAV de acordo com a localização nos infartos inferior e anterior**

Características do Bloqueio AV	Inferior	Anterior
Localização do bloqueio	Nodal	Infranodal
Frequência ventricular	45 a 60 bpm	25 a 40 bpm
Ritmo de escape	Estável	Instável
Complexos QRS	Estreito	Largo

A atropina pode ser utilizada principalmente na bradicardia sinusal do IAM de parede inferior e nos BAV de localização nodal, como BAV de segundo grau tipo I (Wenckebach), no Wenckebach extremo (Wenckebach que evolui com BAV de segundo grau 2:1 fixo) e BAV total com escape juncional e complexos QRS estreitos. Está contraindicada sua utilização quando o bloqueio é distal, ao nível do sistema His-Purkinje, como no BAV de segundo grau tipo II (Mobitz II) e BAV total com complexos QRS largos, que ocorrem no IAM de parede anterior, devido ao risco de piora do grau de bloqueio, e redução da frequência ventricular, devido ao aumento da frequência sinusal causado pela atropina.

### 6.9.1. Marca-passo

A indicação de um marca-passo cardíaco provisório no IAM existe quando ocorre uma bradicardia sintomática, de qualquer etiologia (sinusal ou BAV), independentemente da localização do IAM e do caráter do distúrbio da condução AV (nodal ou infranodal), que não responde à atropina nos casos de alteração nodal. Na bradicardia assintomática, mas com BAV de localização infranodal, como o BAV de segundo grau tipo II e o BAV total com complexos QRS largos, a indicação do marca-passo provisório é imperativa. No IAM de parede anterior, que evolui sem bradicardia, mas com distúrbio da condução intraventricular do estímulo, associado ou não a BAV de primeiro grau, o risco de evolução para BAV e bradicardia súbita com assistolia é elevado, dependendo do bloqueio intraventricular em evolução. A utilização de marca-passo provisório para o tratamento de taquiarritmia ventricular deve ser sempre cogitada nos casos de TV de difícil controle com medicação, e o objetivo é poder realizar uma estimulação ventricular acima da frequência da taquicardia (*overdrive*) para reversão da mesma. Pode ser útil em casos de arritmia ventricular frequente dependente de bradicardia, não responsiva ao tratamento com medicação, com o intuito de se fazer uma estimulação cardíaca com frequência superior à frequência intrínseca do paciente (*overpacing*) e, com isso, inibir focos ectópicos ventriculares frequentes e responsáveis por prejudicar o débito cardíaco<sup>253,258</sup>. O quadro 22 traz as indicações de marca-passo cardíaco provisório no IAM.

#### Quadro 22 – Indicações de implante de MP provisório no IAMCST

Bradicardia sinusal sintomática não responsiva à atropina
BAV de segundo grau tipo Wenckebach sintomático, BAV de segundo grau 2:1 fixo e BAV de segundo grau tipo II (Mobitz II)
BAV total
Bloqueio de ramo alternante (bloqueio de ramo esquerdo alternando com bloqueio de ramo direito, ou bloqueio de ramo direito fixo e bloqueio divisional anterossuperior esquerdo alternando com bloqueio divisional posteroinferior esquerdo)
Aparecimento de bloqueio bifascicular
Arritmia ventricular dependente de bradicardia e TV incessante por mecanismo de reentrada

BAV: bloqueio atrioventricular.

Os BAV preexistentes ao IAM não determinam a necessidade de implante de marca-passo provisório. Quando não se sabe se o BAV é devido ao IAM, deve-se considerar de aparecimento recente.

Em geral, deve-se esperar 15 dias antes de se definir a indicação de marca-passo cardíaco definitivo após IAM. Toda bradicardia persistente, seja sinusal ou devido a BAV, que necessitou de marca-passo provisório e que persiste após a fase aguda, tem indicação de marca-passo definitivo. Isso se aplica também para BAV persistentes, que ocorreram devido ao IAM. Nas Diretrizes Brasileiras de Dispositivos Cardíacos Eletrônicos Implantáveis, publicada em 2007, a indicação do marca-passo definitivo não determina especificamente se a bradicardia ou o risco de bradicardia devido ao BAV é de etiologia pós-IAM<sup>585</sup>.

### 6.9.2. Prognóstico

O prognóstico dos pacientes após IAM que desenvolvem arritmias e distúrbios da condução está relacionado à extensão da lesão miocárdica e, conseqüentemente, ao grau de disfunção ventricular associado a essa lesão.

Quando a função ventricular está preservada ou pouco alterada, o paciente tratado da insuficiência coronária que necessitou de implante de marca-passo provisório vai ter uma boa evolução clínica após a fase aguda. Nos casos de disfunção ventricular importante, é necessário estratificar o risco para morte súbita cardíaca, para se definir implante de CDI independentemente da resolução da bradicardia. Normalmente, o paciente que necessita do implante de marca-passo definitivo teve um acometimento miocárdico maior e, em geral, é devido a IAM de parede anterior. A mortalidade nesses pacientes pode chegar a 80% dos casos.

### 6.10. Parada cardiorrespiratória

A parada cardiorrespiratória (PCR) permanece como um problema mundial de saúde pública. Apesar de avanços nos últimos anos relacionados à prevenção e tratamento, muitas são as vidas perdidas anualmente no Brasil relacionadas à PCR. Os avanços também se estendem à legislação sobre acesso público à desfibrilação e à obrigatoriedade de disponibilização de Desfibriladores Externos Automáticos (DEAs), bem como sobre o treinamento em Ressuscitação Cardiopulmonar (RCP). Um grande desafio, sobretudo no Brasil, é ampliar o acesso ao ensino de RCP e estabelecer processos para a melhora contínua de sua qualidade, além de minimizar o tempo entre a RCP e a aplicação do primeiro choque pelo desfibrilador, principalmente no sistema pré-hospitalar<sup>602</sup>. Metade dos óbitos resultantes de IAM ocorre precocemente, antes da chegada ao hospital, e 25% de mortes adicionais ocorrem nas 48 horas seguintes. Na maior parte desses óbitos, o ritmo que se apresenta é o de fibrilação ventricular (FV) ou taquicardia ventricular (TV). O maior risco de FV ocorre durante as primeiras 4 horas após o início dos sintomas<sup>603</sup>. Uma RCP de alta qualidade, realizada por um circunstante, pode dobrar ou triplicar as taxas de sobrevivência. Infelizmente, menos de um terço das vítimas de PCR são submetidas à reanimação, e menos ainda recebem RCP de alta qualidade. As taxas médias de sobrevida de PCR pré-hospitalar nos Estados Unidos giram



## Diretrizes

em torno de 5%. Alguns programas para socorristas leigos da comunidade relataram altas taxas de sobrevivência após PCR, quando são promovidas a RCP e a desfibrilação rápidas, com DEAs que podem ser operados por socorristas leigos treinados<sup>604</sup>. A I Diretriz de Ressuscitação Cardiopulmonar e Cuidados Cardiovasculares de Emergência, publicada em 2013 pela Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC)<sup>605</sup>, traz as recomendações de forma completa sobre este tema. Os pontos mais importantes são discutidos a seguir.

### 6.10.1. Corrente de sobrevivência

Com o objetivo de organizar o atendimento da PCR de forma lógica e mais efetiva possível, as principais ações foram dispostas na sequência conhecida como corrente da sobrevivência. A SBC, por meio de seu curso Treinamento de Emergências Cardiovasculares Básico (TECA B) e Avançado (TECA A), também instituiu a corrente de sobrevivência no Brasil (Figura 3)<sup>606</sup>.

#### 6.10.1.1. Primeiro elo

Reconhecimento rápido do colapso da vítima e na ativação imediata do Serviço Médico de Emergência (SME). No Brasil, é representado pelo Sistema de Atendimento Móvel de Urgência (SAMU), por meio do telefone 192.

#### 6.10.1.2. Segundo elo

##### Início rápido da ressuscitação cardiopulmonar

Após a ativação do SME, a sequência de circulação, vias aéreas e respiração deve ser executada. Desde a Revisão das II Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia para o Diagnóstico e Tratamento da Insuficiência Cardíaca em 2002<sup>607</sup> mudanças têm sido feitas para aumentar o tempo e a qualidade das compressões torácicas. Os leigos devem ser orientados a iniciar pelo menos as compressões torácicas sem ventilações se a vítima não responder, não se mover e não respirar.

As compressões torácicas devem ser realizadas com 5 cm de profundidade mínima, na frequência mínima de cem compressões por minuto. O tórax deve retornar à posição original após cada compressão, antes que uma nova compressão seja iniciada. As interrupções das compressões torácicas devem ser minimizadas e devem acontecer somente para intervenções como a desfibrilação.

#### 6.10.1.3. Terceiro elo

##### Desfibrilação precoce

Assim que disponível, o DEA deve ser empregado e a desfibrilação deve ser realizada nos casos de PCR em ritmo chocável (FV/TV). Estudos mostram que, quando a RCP é iniciada por socorristas leigos e o DEA é aplicado, as taxas de sobrevida com alta hospitalar praticamente dobram.

#### 6.10.1.4. Quarto elo

##### Suporte avançado precoce

O suporte avançado somente pode contribuir para o aumento de sobrevida no atendimento de vítimas de PCR se o suporte básico tiver sido efetivo. Quando o ritmo inicial é chocável, a desfibrilação automática promovida pelo suporte básico tem grandes chances de restabelecer a circulação espontânea. As causas que levaram o paciente à PCR precisam ser identificadas e tratadas imediatamente. Nessas situações, as intervenções avançadas, como dispositivos de via aérea avançada, medicamentos e diagnósticos diferenciais, são de extrema importância.

#### 6.10.1.5. Quinto elo

##### Cuidados pós-parada cardiorrespiratória

Continuar a pesquisa e o tratamento das causas relacionadas à PCR, os controles hemodinâmico e metabólico, os ajustes dos parâmetros ventilatórios e demais cuidados intensivos.

### 6.10.2. Sequência do Suporte Básico de Vida no adulto para profissionais da saúde

Em uma situação de PCR, um mnemônico pode ser utilizado para descrever os passos simplificados do atendimento em Suporte Básico de Vida (SBV): o CABD primário (Figura 4)<sup>608</sup>.

A letra "C" corresponde a:

- Checar responsividade e respiração da vítima.
- Chamar por ajuda.
- Checar o pulso da vítima (até 10 segundos).
- Compressões (30 compressões, com profundidade  $\geq$  5cm, conforme figura 5).

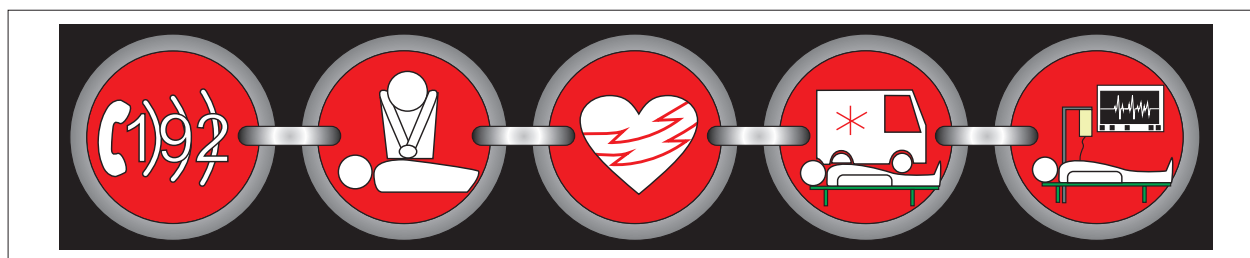


Figura 3 – Corrente de Sobrevivência do Treinamento de Emergências Cardiovasculares da Sociedade Brasileira de Cardiologia.

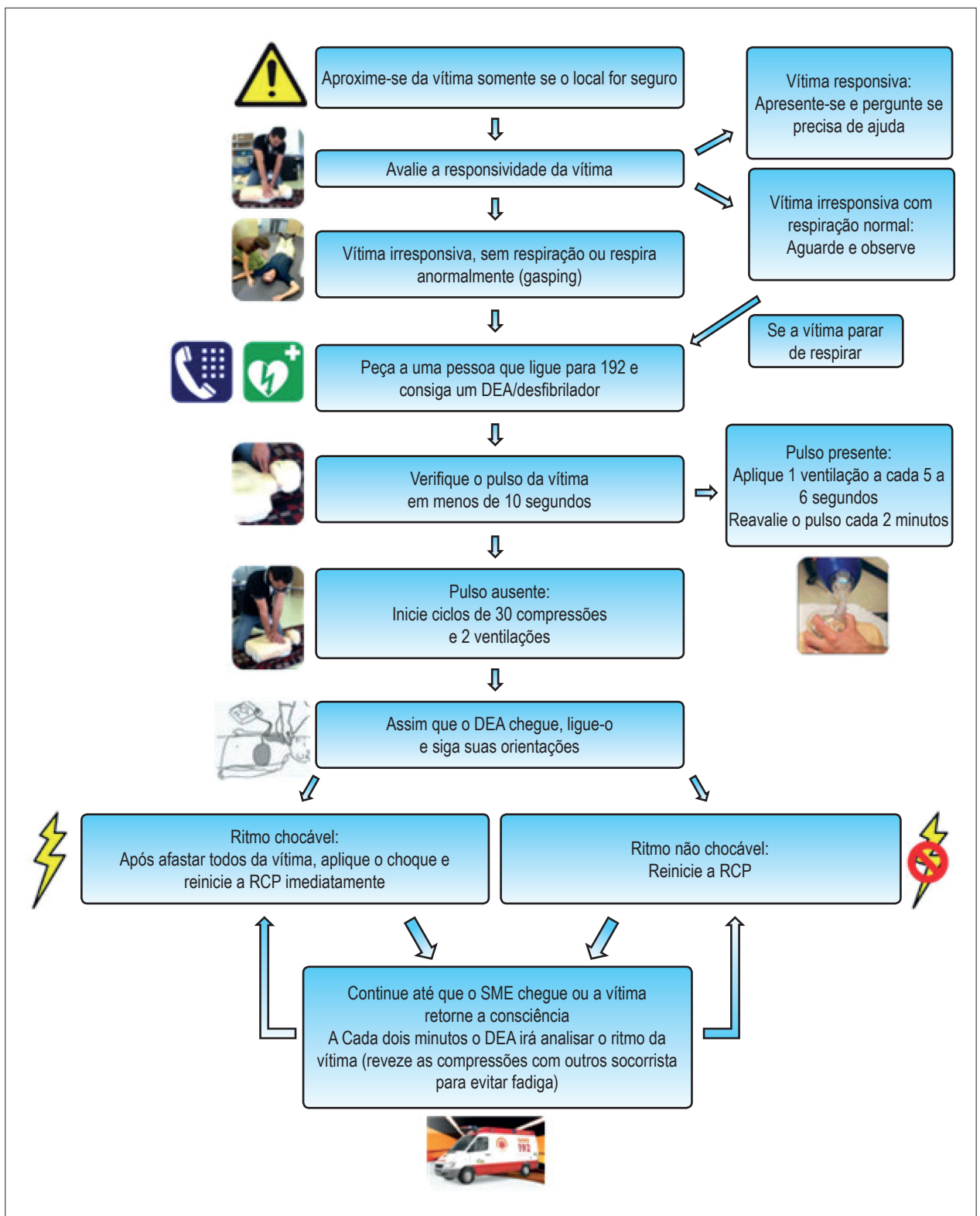


Figura 4 – Algoritmo de Suporte Básico de Vida da Sociedade Brasileira de Cardiologia.

## Diretrizes

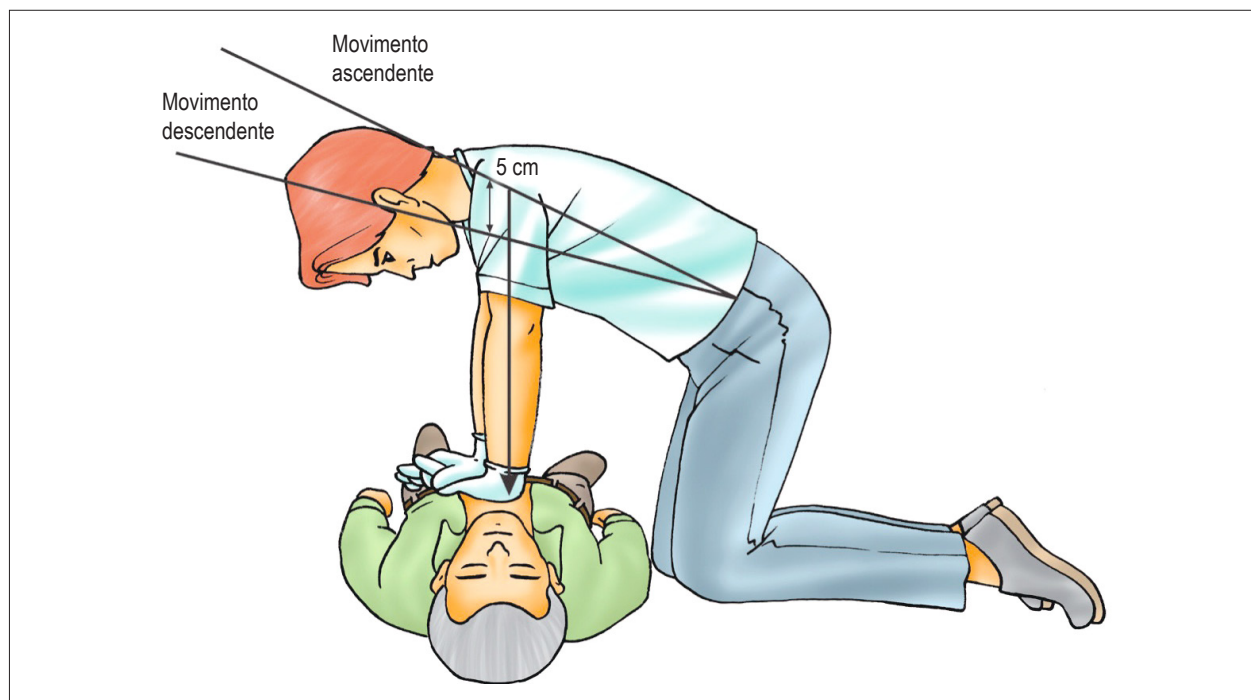


Figura 5 – Posição para técnica correta de compressões torácicas de qualidade.

Comprima na frequência de, no mínimo, cem compressões/minuto e com profundidade de, no mínimo, 5 cm. Permita o retorno completo do tórax após cada compressão, sem retirar o contato das mãos com o mesmo. Minimize interrupções das compressões. Revezar com outro socorrista a cada 2 minutos para evitar a fadiga e compressões de má qualidade<sup>609</sup>.

O termo “*duty cycle*” refere-se ao tempo que é gasto comprimindo o tórax, como proporção do tempo entre o início de uma compressão e o início da próxima compressão.

A letra “A” refere-se a abertura das vias aéreas.

A letra “B” corresponde a boa ventilação (duas ventilações, alternada com 30 compressões). Para não retardar o início das compressões torácicas, a abertura das vias aéreas deve ser realizada somente depois de se aplicarem 30 compressões. As ventilações devem ser realizadas em uma proporção de 30 compressões para duas ventilações com apenas um segundo cada, fornecendo a quantidade de ar suficiente para promover a elevação do tórax. A hiperventilação é contraindicada, pois pode aumentar a pressão intratorácica e diminuir a pré-carga, diminuindo conseqüentemente o débito cardíaco e a sobrevida. Além disso, aumenta o risco de insuflação gástrica, podendo causar regurgitação e aspiração<sup>610</sup>.

Quando uma via aérea avançada estiver instalada, o primeiro socorrista deve administrar compressões torácicas contínuas, e o segundo socorrista, aplicar uma ventilação a cada 6 a 8 segundos, ou cerca de oito a dez ventilações por minuto, em vítimas de qualquer idade. Não se devem pausar as compressões para aplicar as ventilações, no caso de via aérea avançada instalada.

A letra “D” indica a desfibrilação. Desfibrilação precoce é o tratamento de escolha para vítimas em FV de curta duração, como vítimas que apresentaram colapso súbito em ambiente extra-hospitalar, sendo este o principal ritmo de parada cardíaca nesses locais<sup>611</sup>. A desfibrilação precoce é o único tratamento para PCR em FV/TV, podendo ser realizada com um equipamento manual ou com o DEA.

Procedimento: compressões torácicas	Classe	Nível de evidência
Realização de compressões torácicas efetivas em todos os pacientes em parada cardíaca	I	B
Posicionamento da região hipotênar de uma mão sobre o esterno e da outra mão sobre a primeira	I	C
Realizações de compressões na frequência mínima de 100 compressões/minuto	Ila	B
Realização de compressões na profundidade mínima de 5 cm	Ila	B
Permitir retorno completo do tórax após cada compressão	Ila	B
Minimizar interrupções das compressões	Ila	B
Revezamento da RCP a cada 2 minutos para evitar fadiga e diminuir qualidade das compressões	Ila	B
Utilização de equipamentos que avaliam a qualidade das compressões durante a RCP	Ila	B
As manobras de RCP devem ser ininterruptas, exceto se a vítima se movimentar, durante a fase de análise do desfibrilador, na chegada da equipe de resgate, no posicionamento de via área avançada ou em caso de exaustão do socorrista	Ila	C

### 6.10.3. Suporte Avançado de Vida em Cardiologia no Adulto

Os principais aspectos no Suporte Avançado de Vida em Cardiologia (SAVC) no Adulto são os seguintes<sup>605</sup>:

- Ênfase na realização das manobras de RCP de boa qualidade.
- Administração de fármacos vasopressores e antiarrítmicos não tem associação ao aumento das taxas de sobrevida hospitalar.
- Caso uma via aérea avançada seja estabelecida, as compressões torácicas devem ser aplicadas continuamente, e as ventilações devem ser aplicadas com frequência de 8 a 10 por minuto.

- Atropina não é mais recomendada para o tratamento da PCR em assistolia e atividade elétrica sem pulso (AESP).
- Ênfase na monitorização fisiológica durante a realização das manobras de RCP.
- A administração intravenosa ou Intraóssea (IO) de medicamentos é preferível à endotraqueal.
- Os cuidados pós-PCR são fundamentais e devem ser iniciados prontamente, assim que a circulação espontânea for restabelecida.

Os principais aspectos atuais do SAVC são resumidos na figura 6.

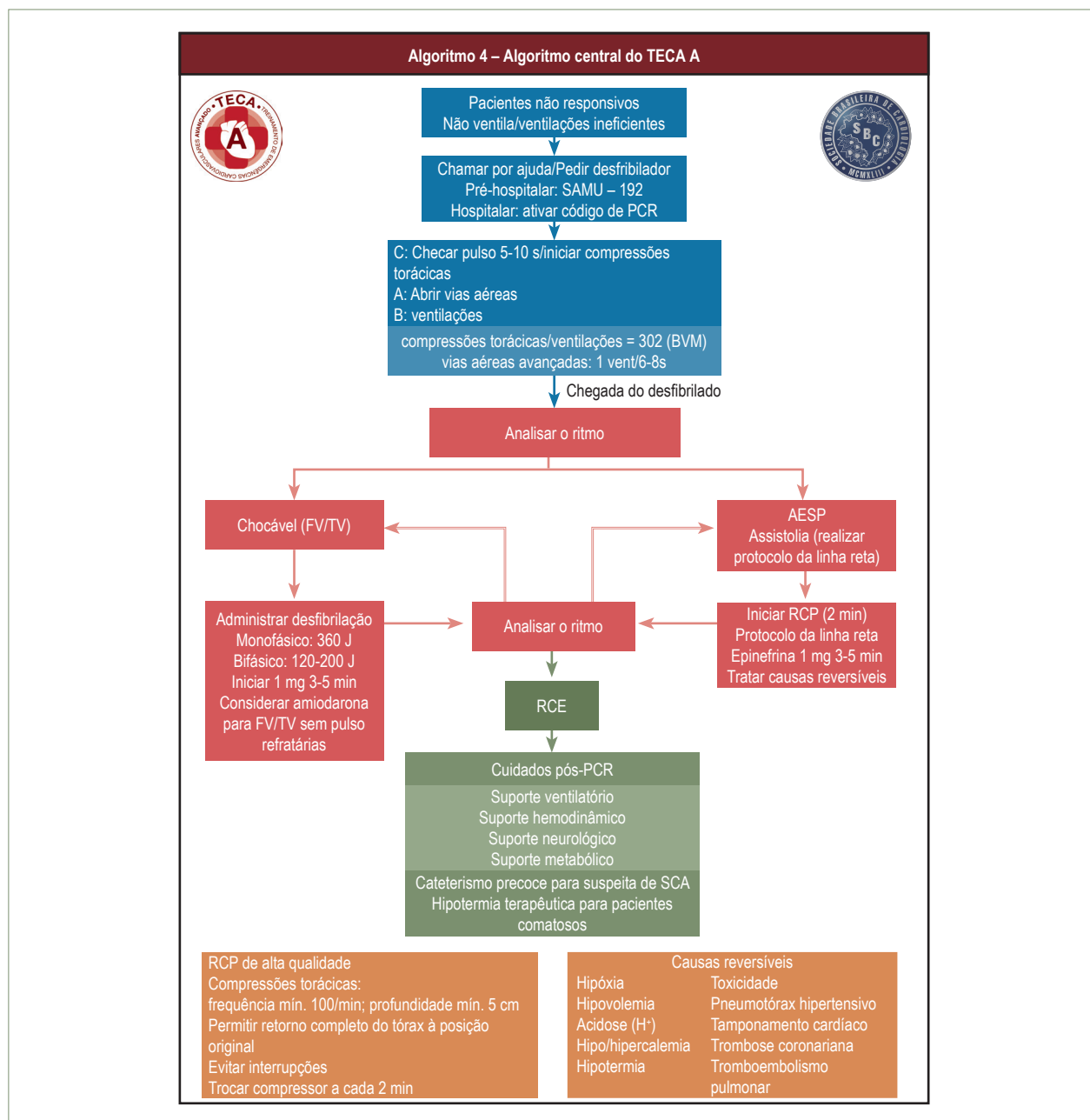


Figura 6 – Algoritmo central do TECA A.

### 6.10.4. Manejo da via aérea

Recomenda-se o suporte ventilatório durante as manobras de RCP com o intuito de manter uma adequada oxigenação do paciente. Ventilação e compressões torácicas são medidas importantes para as vítimas de PCR em FV/TV sem pulso e AESP/assistolia. Trabalhos atuais reforçam a necessidade da realização da boa compressão torácica e da boa ventilação<sup>605</sup>.

### 6.10.5. Ventilação com dispositivo bolsa-válvula-máscara

A ventilação com dispositivo bolsa-válvula-máscara é um método aceitável para a ventilação durante as manobras de RCP (Classe IIa; Nível de evidência B), mas requer treinamento contínuo para seu uso adequado. Idealmente, esse dispositivo deve ser utilizado por dois socorristas<sup>612</sup>. Durante a RCP, devem ser realizadas duas ventilações após cada 30 compressões torácicas.

### 6.10.6. Cânula orofaríngea e nasofaríngea

A cânula orofaríngea pode ser utilizada para facilitar a realização de ventilações com a bolsa-válvula-máscara, uma vez que impede a obstrução da via aérea pela queda da língua. Em pacientes inconscientes ou em PCR, pode-se utilizá-la em associação a outro dispositivo ventilatório, como método auxiliar à ventilação (Classe IIa; Nível de evidência C).

A cânula nasofaríngea pode ser utilizada para facilitar a realização de ventilações torácicas com o dispositivo bolsa-válvula-máscara, em pacientes com obstrução das vias aéreas ou para aqueles com risco de desenvolver obstrução das vias aéreas, em pacientes com impossibilidade de receber uma cânula orofaríngea.

### 6.10.7. Via aérea avançada: intubação orotraqueal

A principal indicação de intubação oro-traqueal (IOT) na emergência é a impossibilidade de fornecer uma ventilação adequada com o dispositivo bolsa-válvula-máscara em pacientes inconscientes, em pacientes comatosos ou em PCR. A ventilação com cânula orotraqueal é um método aceitável de manejo da via aérea durante a PCR extra-hospitalar (Classe IIa; Nível de evidência B). No caso de PCR intra-hospitalar por FV/TV refratária e, principalmente, por AESP/assistolia, a ventilação com tubo orotraqueal é o método mais recomendado no manejo da via aérea (Classe IIa; Nível de evidência C). A interrupção da realização das compressões torácicas por IOT deve ser minimizada ao extremo, e a intubação deve ser realizada somente em momento oportuno, quando não for interferir nas outras manobras de ressuscitação. Após a colocação da cânula traqueal, é necessário checar se seu posicionamento está correto. Após o correto posicionamento do tubo, deve-se fixá-lo com fitas convencionais, bandagens ou com fixadores comerciais (Classe I; Nível de evidência B)<sup>613</sup>. Deve-se manter a ventilação e a oxigenação com intervalo de uma ventilação a cada 6 a 8 segundos, o que corresponde a oito a dez ventilações por minuto (Classe IIb; Nível de evidência C), de maneira assíncrona às compressões torácicas, que devem ser mantidas em frequência igual ou superior a cem por minuto<sup>614</sup>.

Procedimento: uso da via aérea avançada na PCR	Classe	Nível de evidência
IOT na PCR intra-hospitalar por FV/TV sem pulso refratária ou AESP/assistolia	IIa	C
Treinamento dos socorristas para realização de IOT	I	B
Capnografia quantitativa para checagem do posicionamento do tubo orotraqueal na ausência de capnografia quantitativa	I	A
Detectores esofágicos para checagem do posicionamento do tubo orotraqueal na ausência de capnografia quantitativa	IIa	B
Fixação do tubo orotraqueal após posicionamento do mesmo	I	C
Manter ventilação a cada 6 a 8 segundos após IOT	IIb	B

### 6.10.8. Monitorização durante a parada cardiorrespiratória

#### 6.10.8.1. Parâmetros mecânicos

Dispositivos mecânicos podem auxiliar na realização das manobras de RCP com boa qualidade. Estes podem ser desde dispositivos simples, como os metrônimos visuais ou auditivos, até mais sofisticados, como monitores desfibriladores que fornecem retorno da frequência, profundidade e pausa das compressões torácicas.

#### 6.10.8.2. Parâmetros fisiológicos

O dióxido de carbono exalado no final da expiração (expressado em mmHg – Pressão Parcial de Dióxido de Carbono – PETCO<sub>2</sub>), detectado pela capnografia quantitativa em pacientes intubados, tem sido correlacionado com a qualidade da RCP e com o retorno da circulação espontânea (RCE). Valores < 10 mmHg revelam pouca probabilidade de RCE, indicando a necessidade de melhora na qualidade da RCP (Classe IIa; Nível de evidência B). No entanto, se, durante as manobras de RCP, existe aumento abrupto da PETCO<sub>2</sub> (para 35 a 40 mmHg), é razoável considerar que houve RCE (Classe IIa; Nível de evidência B)<sup>615</sup>.

### 6.10.9. Tratamento da parada cardiorrespiratória conforme o ritmo

#### 6.10.9.1. Fibrilação ventricular/taquicardia ventricular sem pulso

Quando a monitorização com desfibrilador manual revela ritmo de FV/TV, a prioridade deve ser a desfibrilação, assim que disponível, uma vez que duração da arritmia é fator prognóstico para o sucesso da desfibrilação, sendo máximo se a desfibrilação ocorrer em até 10 a 30 segundos do início da FV<sup>616</sup>.

#### 6.10.9.2. Estratégias de desfibrilação

Se um desfibrilador bifásico estiver disponível, a energia do choque deve ser entre 120 e 200 J conforme as orientações do fabricante (Classe I; Nível de evidência B).

Se o socorrista desconhece as orientações do fabricante, o choque deve ser administrado com a energia máxima disponível no aparelho (Classe IIb; Nível de evidência C)<sup>617</sup>. Recomendam-se manter as compressões torácicas enquanto se prepara o desfibrilador para o choque (Classe I; Nível de evidência B)<sup>618</sup>. Não há evidência suficiente para recomendar atrasar o primeiro choque para realização de RCP por 1 a 3 minutos (Classe IIb; Nível de evidência B), devendo-se realizar a desfibrilação assim que possível<sup>619</sup>.

### 6.10.9.3. Medicações para a fibrilação ventricular ou taquicardia ventricular

Após o primeiro choque, preferencialmente com desfibrilador bifásico, procede-se à RCP por 2 minutos, seguida de checagem de ritmo no monitor. Se a FV/TV persistir, procede-se a um novo choque de alta energia, seguido por RCP durante 2 minutos. O momento ótimo para administrar o vasopressor não tem sido estabelecido, devendo-se considerar seu início após o estabelecimento do acesso venoso. A administração precoce poderia otimizar o fluxo sanguíneo miocárdico antes do próximo choque<sup>620</sup>. Em qualquer ritmo de PCR, o primeiro medicamento a ser utilizado deve ser um vasopressor. Embora o nível de evidência seja limitado, recomenda-se administração de adrenalina 1 mg a cada 3 a 5 minutos<sup>621</sup>. A primeira ou segunda dose de adrenalina pode ser substituída por vasopressina 40 U. Caso haja persistência de FV ou Taquicardia Ventricular Sem Pulso (TVSP), apesar da RCP, desfibrilação e vasopressor, indica-se um antiarrítmico, podendo este ser amiodarona (antiarrítmico de primeira escolha).

Caso não tenha sido administrada amiodarona durante a PCR, deve-se fazer dose de ataque de 150 mg em 10 a 20 minutos, seguida da dose em infusão contínua.

### 6.10.9.4. Tratando as causas reversíveis

Diagnóstico e tratamento das causas reversíveis de PCR são fundamentais na abordagem de todos os ritmos de PCR, lembrando sempre dos “5Hs e 5Ts” (Quadro 23).

No caso de FV/TVSP refratária, considerar como causa potencial a SCA. Estudos têm demonstrado benefícios com estratégias de reperfusão precoce. Terapêutica trombolítica durante a RCP não demonstrou melhora dos desfechos<sup>622,623</sup>.

### 6.10.9.5. Assistolia e atividade elétrica sem pulso

São ritmos em que a desfibrilação não está indicada. Deve-se, então, promover a RCP de boa qualidade, aplicar os fármacos indicados e procurar identificar e tratar as causas reversíveis.

Assistolia como ritmo inicial de parada está associada a prognóstico extremamente reservado, com cerca de 7% de alta hospitalar<sup>624</sup>. Uma vez que a amplitude do traçado da FV no monitor é dependente das reservas de ATP do miocárdio, a visualização de uma linha reta no monitor deve levantar duas hipóteses: assistolia ou FV fina. Como deixar de desfibrilar uma FV é inadmissível e desfibrilar assistolia piora ainda mais seu prognóstico, o diagnóstico de assistolia deve ser confirmado, verificando-se se os cabos de monitorização estão devidamente conectados, aumentando o ganho do aparelho (em ganho máximo, espera-se identificar com facilidade uma FV) e mudando a derivação de monitorização.

### 6.10.9.6. Medicações para assistolia e atividade elétrica sem pulso

Para ritmo de assistolia ou AESP, um vasopressor, adrenalina ou vasopressina (Classe IIb; Nível de evidência A) podem ser administrados com o objetivo de incrementar o fluxo sanguíneo cerebral e miocárdico<sup>625</sup>. O uso rotineiro de atropina não é recomendado (Classe III; Nível de evidência B).

### 6.10.9.7. Tratando as causas reversíveis

AESP e assistolia podem ser causadas por condições reversíveis e tratadas com sucesso se essas condições forem detectadas. Durante os 2 minutos de RCP, os socorristas devem lembrar nos “5Hs e 5Ts” (Quadro 23). Na AESP, quando existe a suspeita de um tromboembolismo pulmonar, a administração empírica de trombolíticos deve ser considerada (Classe IIa; Nível de evidência B)<sup>626</sup>.

### 6.10.9.8. Cessação de esforços

Não existe recomendação clara sobre o momento de cessação dos esforços durante a RCP, e esta deve se basear consenso entre os membros da equipe<sup>627</sup>.

### 6.10.9.9. Vias para administração de medicamento

Durante a PCR, a prioridade é sempre administrar RCP de boa qualidade e desfibrilação imediata; a administração de medicamento é secundária. Depois da tentativa de desfibrilação, os socorristas devem estabelecer um acesso IV ou IO, sem interrupção das compressões torácicas<sup>620</sup>. Deve-se escolher, de preferência, o acesso venoso periférico nos membros superiores (veia antecubital). Recomenda-se, após administração (em bólus) de cada fármaco por uma veia periférica, a infusão em bólus de 20 mL de solução salina e elevação do membro por 10 a 20 segundos<sup>628</sup>.

Se não for possível estabelecer acesso IV, a via IO pode proporcionar concentrações plasmáticas adequadas, similares às alcançadas pelo IV. Estudos têm demonstrado que medicamentos como lidocaína, adrenalina, atropina, naloxone e vasopressina podem ser absorvidas por via endotraqueal. Embora seja possível a administração de medicamentos pelo acesso endotraqueal, os acessos IV e IO devem ser sempre preferidos durante a RCP. Diante da impossibilidade da obtenção de acessos IV ou IO, adrenalina, lidocaína e vasopressina podem ser

Quadro 23 – Possíveis causas de todas as paradas cardiorrespiratórias

Hipóxia	Tóxicos
Hipovolemia	Tamponamento cardíaco
Hidrogênio (acidose)	Tensão no tórax (pneumotórax hipertensivo)
Hiper/hipocalemia	Trombose coronária (IAM)
Hipotermia	Tromboembolismo pulmonar

administradas pela via endotraqueal (Classe IIb; Nível de evidência B). As doses recomendadas são de 2 a 2,5 vezes maiores que as doses administradas por via IV<sup>629,630</sup>.

## 6.10.10. Outros medicamentos

### 6.10.10.1. Bicarbonato de sódio

Durante a PCR/RCP, a gasometria arterial não se correlaciona com o estado metabólico tecidual. Ademais, o uso de bicarbonato pode ter alguns efeitos deletérios. O maior número de estudos tem demonstrado que não existem benefícios com a administração rotineira de bicarbonato de sódio durante a PCR (Classe III; Nível de evidência B)<sup>629</sup>.

### 6.10.10.2. Cálcio

Não há evidências científicas que deem suporte ao uso rotineiro do cálcio na RCP<sup>400-402</sup> (Classe III; Nível de evidência B). Além disso, altos níveis séricos de cálcio após a administração IV podem ser deletérios para o miocárdio isquêmico, além de piorar a recuperação neurológica. Seu uso pode ser considerado, na dose de 0,5 a 1 g (gluconato de cálcio 10%, na dose de 15 a 30 mL, ou cloreto de cálcio 10%, na dose de 5 a 10 mL), nas seguintes condições de PCR: hiperpotassemia; hipocalcemia; e intoxicação por agentes bloqueadores dos canais de cálcio.

### 6.10.11. Fibrinolíticos

Os estudos iniciais com administração de trombolíticos durante a PCR foram promissores. No entanto, dois estudos clínicos não revelaram melhora na sobrevida quando administrados fibrinolíticos durante a PCR, sendo que, em um deles, inclusive, houve aumento do risco de hemorragia intracerebral. Fibrinolíticos não devem ser administrados rotineiramente na PCR (Classe III; Nível de evidência B)<sup>623,630</sup>. Quando houver suspeita de embolia pulmonar, ou esta for a causa da PCR, a terapêutica fibrinolítica empírica pode ser considerada (Classe IIa; Nível de evidência B)<sup>631</sup>.

Procedimento: uso de medicamentos na PCR	Classe	Nível de evidência
Adrenalina 1 mg cada 3 a 5 minutos durante a RCP	IIb	A
Vasopressina 40 U em substituição à primeira ou segunda dose de adrenalina	IIb	A
Amiodarona para FV/TVSP refratária à desfibrilação, RCP e vasopressor Dose 300 mg, seguida de dose de 150 mg, se necessária	IIb	B
Lidocaína para FV/TVSP, quando amiodarona não estiver disponível	IIb	B
Sulfato de magnésio 1 a 2 mg para FV/TVSP associado à torça das pontas	IIb	C
Uso rotineiro de sulfato de magnésio	III	A

### 6.10.12. Marca-passo na parada cardiorrespiratória

Não existem estudos que demonstrem benefícios na sobrevida de pacientes em PCR com a colocação de marca-passo durante a PCR (Classe III; Nível de evidência B)<sup>632</sup>.

Procedimento: ações não recomendadas rotineiramente durante a PCR	Classe	Nível de evidência
Atropina de rotina para PCR em AESP/assitolia	III	B
Uso rotineiro de bicarbonato na PCR	III	B
Uso rotineiro de cálcio na RCP	III	B
Uso rotineiro de fibrinolítico na RCP	III	B
Uso de fibrinolítico na suspeita de tromboembolismo pulmonar como causa da PCR	IIa	B
Uso de marca-passo durante RCP	III	B

### 6.10.13. Soco precordial

O soco precordial pode ser considerado para finalização de TV instável em pacientes monitorizados, quando um desfibrilador não está imediatamente pronto para uso (Classe IIb; Nível de evidência B). Contudo, não se deve retardar a cardioversão elétrica. Não existem evidências para recomendar ou não o uso do soco precordial em pacientes em assistolia. As evidências disponíveis mostram que o soco precordial não é capaz de reverter FV<sup>633,634</sup>.

### 6.10.14. Cuidados pós-ressuscitação cardiorrespiratória

Cuidados organizados pós-PCR, com ênfase em programas multidisciplinares, têm como finalidade diminuir a mortalidade associada à instabilidade hemodinâmica, limitar o dano cerebral e a lesão nos demais órgãos. O suporte avançado de vida nesta fase, por meio de cuidados intensivos, busca atingir um potencial de sobrevida, assim como um planejamento sequencial que ofereça qualidade de vida para aqueles que evoluíram com sequelas. O termo “síndrome pós-PCR” possui quatro componentes principais, que devem ser tratados: injúria cerebral, disfunção miocárdica, isquemia de reperfusão e a intervenção na patologia precipitante (Quadro 24)<sup>635</sup>.

### 6.10.15. Medidas de suporte gerais

Monitorização, por métodos não invasivos e invasivos específicos, incluindo a monitorização do sistema nervoso central quando necessário.

#### 6.10.15.1. Assistência respiratória

Obtenção de uma via aérea definitiva adequada para suporte da ventilação mecânica se faz necessária. A oxigenação do paciente deve ser monitorizada de forma contínua, e o capnógrafo, quando disponível, pode auxiliar no estabelecimento da via aérea definitiva em local apropriado. A respeito da oferta ideal de oxigênio, a recomendação é que, já na primeira hora, a Fração Inspirada de Oxigênio (FIO<sub>2</sub>) seja ajustada para uma saturação arterial entre 94 e 96%, evitando, assim, a hiperóxia<sup>636</sup>.

**Quadro 24 – Objetivos de cuidados pós-parada cardiorrespiratória**

Iniciais	Subsequentes
Estabilidade hemodinâmica: adequar as condições cardiopulmonares e a perfusão dos órgão vitais	Controlar a temperatura para minimizar o dano neurológico
Transportar em segurança as vítimas de PCR extra-pulmonar até um serviço que disponha de cuidados cardiovasculares e neurológicos. Nessa fase, se indicado, deve-se iniciar hipotermia terapêutica	Diagnosticar e tratar isquemia miocárdica aguda
Reconhecer precocemente as causas desencadeantes do evento, tratar e prevenir sua recorrência	Garantir suporte respiratório com ventilação mecânica que limite a lesão pulmonar
	Reduzir o risco da insuficiência de múltiplos órgãos
	Avaliar um prognóstico de recuperação neurológica
	Promover reabilitação aos sobreviventes

**6.10.15.2. Estabilidade hemodinâmica**

Um ECG de 12 derivações deve ser precocemente realizado após o retorno à circulação espontânea (RCE), para que possam ser detectadas elevações do segmento ST ou BRE supostamente novo. Deve-se fazer ECG seriados até a estabilização hemodinâmica do paciente. Quando houver forte suspeita de IAM, protocolos específicos devem ser iniciados. A realização simultânea de ICP e hipotermia é segura e apresenta bons resultados<sup>637</sup>.

Com base na fisiopatologia da síndrome pós-PCR, é rotineira a utilização de fluidos endovenosos como parte da ressuscitação. Se o paciente evoluir hipotenso após o RCE, com PAS < 90 mmHg, devem-se administrar soluções salinas endovenosas. O emprego de fármacos vasoativos está indicado para adequar o débito cardíaco e deve ser feito preferencialmente por acesso venoso central. A norepinefrina e a dobutamina, por exemplo, devem ser tituladas conforme necessário, para otimizar pressão arterial, débito cardíaco e perfusão sistêmica. Embora os estudos em humanos não tenham estabelecido metas ideais, admite-se que Pressão Arterial Média (PAM) ≥ 65 mmHg e uma SvO<sub>2</sub> > 70% sejam, em geral, consideradas adequadas.

**6.10.16. Hipotermia terapêutica**

A lesão cerebral e a instabilidade cardiovascular são as principais determinantes de sobrevida após PCR<sup>512</sup>. Pelo fato de a HT ser a única intervenção que demonstrou melhora da recuperação neurológica, ela deve ser considerada para qualquer paciente que seja incapaz de obedecer comandos verbais após o RCE<sup>68,69</sup>.

Apesar de não haver estudos específicos de hipotermia em subgrupos de pacientes que apresentam PCR em ritmo não chocável, a hipotermia induzida também pode beneficiar pacientes adultos em coma, com RCE após PCR fora do

hospital partir de outros ritmos, como assistolia ou AESP, ou nas paradas cardíacas intra-hospitalares<sup>638</sup>. A temperatura central do paciente deve ser monitorada continuamente por meio de termômetro esofágico, cateter vesical ou cateter de artéria pulmonar.

No quadro 25, encontram-se os principais métodos de indução e manutenção da HT. Já existem evidências disponíveis sugerindo que a ICP durante a HT é viável e segura, e que pode estar associada a melhores desfechos, bem como em pacientes com choque cardiogênico<sup>639</sup>. Ainda há poucas evidências dos efeitos da HT em combinação com a terapia fibrinolítica nos pacientes com IAM<sup>637</sup>.

**6.10.17. Perspectivas**

A PCR é uma epidemia no Brasil e a SCA é sua principal causa. O tratamento da mesma deve englobar todos os esforços para se estabelecerem os cinco elos da corrente de sobrevivência nas cidades e comunidades. Esses esforços envolvem não somente a classe médica e os especialistas, mas também a população leiga e os gestores dos sistemas médicos de urgência e unidades de terapia intensiva. Recentemente, a instituição do último elo, englobando a HT e a intervenção coronariana precoce pós-PCR, trouxe um grande impacto na melhora da sobrevida e na diminuição de sequelas neurológicas dos pacientes que sofreram uma PCR.

**Quadro 25 – Principais métodos de indução e manutenção da hipotermia terapêutica**

	Método	Cuidados
Resfriamento de superfície	Pacotes de gelo	Rodiziar locais: axila, virilha e pescoço Prevenir lesões de pele
	Mantas térmicas	Atender especificações do fabricante
	Dispositivos de aplicação cutânea: capacetes, coletes e pemeiras	Atender especificações do fabricante
Resfriamento por sonda gástrica	Solução salina a 4°C em bólus de 250 mL por sonda gástrica, volume final 30 mL/kg	Verificar posição adequada da sonda gástrica Aspirar conteúdo gástrico inicial
Resfriamento endovenoso	Solução salina a 4°C, infusão por via endovenosa, volume final 30 mL/kg	Empregar perfusor para otimizar o tempo de infusão Suspender infusão de volume se oximetria de pulso < 94%
	Cateter endovascular de resfriamento contínuo	Necessita de punção femoral ou venosa central. Risco de complicações: mecânica, sangramento, infecção e trombose



### 7. Prevenção secundária

#### 7.1. A prevenção secundária e a cessação do tabagismo no infarto agudo do miocárdio

Estudos confirmaram que a implementação de medidas de prevenção secundária, após a SCA, reduz eventos cardiovasculares na mesma proporção do tratamento dispensado na fase aguda<sup>640</sup>.

O aconselhamento é muitas vezes bem-sucedido e tem um grande potencial para melhorar a sobrevivência. Daly e cols.<sup>641</sup> quantificaram em longo prazo os efeitos do tabagismo em pacientes com SCA. Os indivíduos do sexo masculino com idade inferior à 60 anos que continuaram a fumar apresentaram um risco de mortalidade por todas as causas de 5,4 vezes maior do que aqueles que pararam de fumar ( $p < 0,05$ ). Quando o aconselhamento médico individual não foi bem-sucedido, o encaminhamento a um programa de cessação do tabagismo e a utilização de agentes farmacológicos, incluindo adesivos de nicotina, são recomendados<sup>642</sup>.

O tratamento de reposição de nicotina visa minimizar os sintomas associados à retirada do cigarro. Existem, no mercado, várias apresentações, que incluem goma de mascar, adesivos transdérmicos, *spray* nasal, inaladores e tabletes. Melhores resultados são obtidos com *spray* nasal, inaladores e tabletes. Em fumantes altamente dependentes, as gomas de mascar com maior dosagem apresentam benefício maior. Novas evidências sugerem o maior benefício da ação combinada das várias formas.

A bupropiona, um agente ansiolítico e um inibidor fraco do captação neuronal de neurotransmissores, tem mostrado eficácia quando adicionada a sessões de aconselhamento regulares e breves aos pacientes a parar de fumar. Um estudo que avaliou 615 indivíduos durante 7 semanas resultou em taxas de 28,8% de cessação do tabagismo para o grupo que utilizou 100 mg por dose e de 44,2% para 300 mg de bupropiona vs. 19,6% do grupo placebo ( $p < 0,001$ ). A taxa de abstinência em 1 ano foi de 23,0% para aqueles tratados com bupropiona 300 mg vs. 12,4% para aqueles que receberam placebo<sup>643</sup>.

A associação de bupropiona com reposição de nicotina, principalmente adesivos, pode elevar a pressão arterial.

Dentre os cuidados na administração está evitar administração noturna para minimizar o risco de insônia. Outras reações adversas mais frequentemente encontradas são: boca seca, constipação intestinal, epigastralgia e tontura. Risco de convulsão (antecedente de convulsão, epilepsia, convulsão febril na infância, anormalidades conhecidas no eletroencefalograma), alcoolismo, uso de Inibidores da Monoamina Oxidase (IMAO) nos últimos 14 dias, doença cerebrovascular, tumores do sistema nervoso central e traumatismo craniano são contraindicações absolutas.

Recentemente, outra estratégia farmacológica, a vareniclina, tem sido utilizada na cessação do tabagismo. A vareniclina é um agonista parcial do receptor nicotínico neuronal central receptor com atividade agonista parcial da nicotina, produzindo alguns efeitos da nicotina e reduzindo os sintomas de privação. Sua eficácia foi

demonstrada em seis ensaios clínicos envolvendo um total de 3.659 fumantes crônicos<sup>644-646</sup>.

Em dois dos cinco ensaios controlados com placebo, a vareniclina foi comparada com a bupropiona. Verificou-se, ao longo do período avaliado (6 meses), que ela foi mais eficaz que a bupropiona na cessação do tabagismo.

A vareniclina é utilizada em um período inicial de 12 semanas. Os pacientes podem continuar o tratamento por um período adicional de 12 semanas, aumentando, dessa maneira, as chances de sucesso de abandono, além de reduzirem os episódios de abstinência a longo prazo. Familiares e membros que moram na mesma casa devem também ser encorajados a participar de programas com vistas à cessação do tabagismo reforçando o esforço do paciente, além de diminuir o risco do fumo passivo<sup>647</sup>.

O efeito colateral mais frequente com o uso da vareniclina é a náusea (30% dos pacientes). Esse efeito é minimizado ingerindo a medicação após refeições e com um copo de água. Seu uso é contraindicado em pacientes com insuficiência renal terminal, grávidas e mulheres amamentando. Necessita de ajuste de dose em pacientes com insuficiência renal grave. Deve-se ter cautela no uso em pacientes com histórico de doenças psiquiátricas, como depressão grave, transtorno bipolar e síndrome do pânico. Embora não se tenha demonstrado a conexão causal, e considerando que pacientes fumantes têm um risco maior de apresentar depressão e pensamento suicida, órgãos regulatórios têm advertido sobre a possibilidade de alterações de humor, agitação e pensamentos suicidas entre os usuários de vareniclina e, por isso, recomenda-se não usá-la em pacientes com doenças psiquiátricas instáveis.

#### 7.1.1. Cessação do tabagismo

##### 7.1.1.1. Classe I

São recomendadas a cessação do tabagismo e a prevenção da exposição ao meio ambiente do consumo do tabaco no trabalho e no lar. Acompanhamento, encaminhamento a programas específicos, ou farmacoterapia, incluindo reposição de nicotina, são úteis, associadas às clássicas de estratégias não farmacológicas (Nível de evidência: B).

### 7.2. Hipertensão arterial

A hipertensão arterial se constitui em importante fator de risco para o desenvolvimento de DAC. Em portadores de DAC crônica, situa-se entre 40 e 50%. Em infartados, essa prevalência é subestimada, se verificada na fase aguda, por conta do uso de fármacos para tratamento da isquemia, além do repouso, da dieta controlada e, eventualmente, de graus de disfunção ventricular. Assim, essa prevalência de hipertensão arterial em pacientes infartados é melhor estimada por história prévia de hipertensão arterial ou pela constatação de cifras pressóricas elevadas durante a internação, ou após a alta hospitalar<sup>648,649</sup>.

A hipertensão arterial contribui para remodelação ventricular, IC e aceleração da aterosclerose, sendo seu adequado controle, consequentemente, objetivo do maior interesse. A meta de controle estabelecida é de cifras  $< 140/90$  mmHg.

A observação cuidadosa de estudos mais recentes, que compararam o controle mais exigente das cifras pressóricas < 130/80 com controle de < 140/90, não mostrou resultados mais favoráveis com o controle mais rigoroso e, como essa atitude se associa a efeitos colaterais mais frequentes, a meta proposta é de 140/90 mmHg<sup>650-652</sup>.

Quanto aos anti-hipertensivos de escolha, a preferência recai no uso dos IECA da angiotensina ou antagonistas da angiotensina II,<sup>279,291</sup> além dos betabloqueadores<sup>250,252</sup>, dada a consistência de seus benefícios em portadores de disfunção ventricular e em sobreviventes do infarto mesmo, na ausência desta.

Os betabloqueadores são de emprego preferencial na presença de angina do peito.

Em disfunção ventricular eles são utilizados de forma complementar aos IECAs ou BRAs.

Talvez ainda mais importante do que o rigor do controle da cifra pressórica seja a constância desse controle, sendo necessário recorrer a combinação de fármacos com frequência para alcançar tal objetivo e, eventualmente, de espirolactona, em casos de resistência ao tratamento anti-hipertensivo ou, de forma complementar, em casos de disfunção ventricular.

Procedimento: hipertensão arterial	Classe	Nível de evidência
Controle pressórico com cifras pressóricas < 140/90 mmHg	I	B
Controle pressórico com cifras pressóricas < 130/80 mmHg na presença de <i>diabetes mellitus</i> , insuficiência renal ou insuficiência cardíaca	I	B
Betabloqueador na presença de isquemia miocárdica	I	B
IECA com ou sem disfunção de VE	I	B
Bloqueadores AT1, com ou sem disfunção do VE, e intolerância aos IECA	I	B
Combinação de fármacos quando necessário para alcançar metas de controle	I	B
Espironolactona em casos resistentes como quarto fármaco	I	B
Bloqueadores AT1, com ou sem disfunção do VE, como alternativa aos IECA	Ila	B
Antagonistas do cálcio nos intolerantes aos betabloqueadores na ausência de disfunção ventricular	Ila	B
Vasodilatadores diretos usados isoladamente	III	C

### 7.3. Diabetes melito

O Diabetes Melito Tipo 2 (DM2) é uma doença ou desordem metabólica complexa, em que diversas condições de risco se agregam, propiciando o desenvolvimento da doença aterosclerótica e suas principais complicações. Nesse cenário, a resistência à insulina parece desempenhar papel central, assim como a Síndrome Metabólica (SM)<sup>653</sup>.

O diagnóstico é definido por um ou mais dos seguintes achados<sup>654,655</sup>:

- Glicemia de jejum  $\geq 126$  mg/dL, em duas medidas à parte.
- Glicemia  $\geq 200$  mg/dL, 2 horas após ingestão de 75 g de glicose.
- Glicemia aleatória  $\geq 200$  mg/dL, em paciente com sintomas clássicos de hiperglicemia.
- HbA1C (hemoglobina glicada)  $\geq 6,5\%$  (duas dosagens, com metodologia padronizada).

Aproximadamente um quarto dos pacientes com IAMCST tem DM, e eles apresentam maior morbimortalidade a curto e longo prazos, assim como em procedimentos de revascularização<sup>656-658</sup>. Pacientes diabéticos apresentam doença coronária mais difusa e menor formação de colaterais; portanto, sofrem mais intensamente as repercussões da isquemia, evoluindo com maior facilidade para o desenvolvimento de cardiopatia isquêmica<sup>659,660</sup>.

O tratamento de pacientes portadores de DM2 exige, além dos cuidados médicos, um intenso esforço de educação em saúde e de autocuidado por parte do paciente. Para uma redução expressiva do altíssimo risco de novos eventos cardiovasculares desses pacientes, o objetivo do tratamento deve ser o mais global possível, sendo fundamental o controle rigoroso do peso corporal, da glicemia e da pressão arterial, assim como dos níveis séricos de lipídeos.

Para isso, entre as medidas higieno-dietéticas, destacam-se: restrição do consumo de carboidratos, da sacarose e de ácidos graxos saturados ou trans; restrição de calorias, para aqueles que necessitam reduzir o peso; e estímulo à prática regular de atividade física. Além disso, para a redução de risco cardiovascular, a interrupção do tabagismo é de fundamental importância.

As metas de pressão arterial e dos lipídeos séricos não diferem daquelas preconizadas para os não diabéticos sobreviventes de um IAMCST e descritas em outra seção. Os objetivos de controle glicêmico estão descritos no quadro 26. Estes devem ser menos rígidos em pacientes idosos, frágeis, naqueles com maior risco de hipoglicemia, com baixa expectativa de vida.

A base do tratamento farmacológico são as medicações orais, que oferecem mecanismos de ação distintos, conforme pode ser observado no quadro 27. A escolha da medicação deve levar em consideração a idade, as comorbidades presentes, especialmente insuficiências renal ou cardíaca, as interações farmacológicas e contraindicações.

#### Quadro 26 – Recomendações para controle das taxas glicêmicas, conforme as diretrizes da *American Diabetes Association (ADA)*<sup>655</sup> e da *Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD)*<sup>654</sup>

Parâmetro	ADA	SBD
HbA1c	< 7,0%	< 7,0%
Glicemia capilar préprandial	70-130 mg/dL	< 130 mg/dL
Glicemia capilar pós prandial	< 180 mg/dL	< 160 mg/dL

## Quadro 27 – Medicções orais para o tratamento do diabetes melito tipo 2

Classe	Mecanismo de ação	Fármacos
Sulfonilureia	Aumenta a secreção de insulina	Glibenclamida Glipizida Gliclazida Glimepirida
Biguanida	Diminui a produção hepática de glicose Sensibiliza ação da insulina	Metformina
Glitazona*	Sensibiliza ação da insulina no músculo, adipócito e hepatócito	Pioglitazona
Meglitinida	Aumenta a produção de insulina (ação curta)	Nateglinida Repaglinida
Inibidor da alfa-glicosidase	Diminui a absorção intestinal de glicose	Acarbose
Gliptina (inibidor da DPP-IV)	Aumento da síntese e secreção de insulina (glicose dependente) Redução do glucagon	Sitagliptina Vildagliptina Saxagliptina Linagliptina

\*Contraindicada em portadores de insuficiência cardíaca congestiva classes III e IV. Atenção especial na dose e escolha dos fármacos em pacientes com insuficiência renal moderada a avançada.

Sabendo-se que atingir as metas propostas é um dos maiores desafios no manejo desse grupo de pacientes, todos os esforços devem ser aplicados para tal objetivo.

Deve-se salientar ainda, que nesses pacientes, tanto a hiperglicemia quanto a hipoglicemia, estão associadas a pior prognóstico<sup>661</sup>, devendo-se, portanto, realizar o controle de forma ainda mais cuidadosa, preferindo medicamentos com baixo potencial de induzir à hipoglicemia.

A meta deve ser individualizada, conforme a duração do DM, idade/expectativa de vida, comorbidades, doença cardiovascular ou microvascular avançada, grau de reconhecimento da hipoglicemia e considerações individuais. A glicemia pós-prandial (1 a 2 horas após iniciar a refeição) pode ser utilizada, se a glicemia pré-prandial estiver controlada e HbA1c não controlada.

Procedimento: tratamento do DM2 para redução de risco cardiovascular	Classe	Nível de evidência
Modificação do estilo de vida	I	B
Controle da glicemia, com meta individualizada	I	B

### 7.4. Dislipidemias

São abundantes as evidências de benefício do tratamento com estatinas em prevenção primária ou secundária. Numa metanálise com 170 mil pacientes e 26 estudos clínicos, para cada diminuição em 40 mg/dL de LDL-c com o emprego de estatinas, houve redução da mortalidade por todas as causas em 10%, refletindo, em grande parte, a redução no número de mortes por DAC

(-20%)<sup>662</sup>. Com base nessas evidências, o uso de estatina está indicado para terapias de prevenção secundária, como primeira opção (Classe I; Nível de evidência A).

Antes da adoção da estratégia do uso intensivo das estatinas um estudo utilizando genfibrozil<sup>663</sup> em pacientes com HDL-c  $\leq$  40 mg/dL, mas LDL-c  $\leq$  140 mg/dL e TG  $\leq$  300 mg/dL, mostrou benefício para os pacientes com antecedente de IAM tratados com esse fármaco, reduzindo em 24% a mortalidade. Outro estudo com fibratos, o BIP (*Bezafibrate Infarction Prevention*) recrutou 3.090 pacientes com antecedente de IAM ou angina instável com HDL baixo ( $\leq$  45 mg/dL), demonstrando redução não significativa dos eventos cardíacos fatais e não fatais, observando maior benefício nos pacientes com TG elevados<sup>664</sup>.

Os agentes redutores do colesterol devem ser prescritos para os pacientes com perfil que se enquadram nos estudos citados. Esses pacientes devem receber terapia redutora do colesterol com uma estatina, caso apresentem colesterol total  $\geq$  200 mg/dL ou LDL-colesterol  $\geq$  100 mg/dL, apesar da dieta adequada. Recentemente, os estudos HPS (*Heart Protection Study*)<sup>665</sup> e PROVE-IT<sup>302</sup> forneceram dados que sugerem benefício com extensão do tratamento com estatina para pacientes com níveis de colesterol mais baixos e idosos.

Recentes diretrizes da ACC/AHA adotam uma estratégia de recomendação de doses elevadas de estatinas de alta potência – atorvastatina 40 a 80 mg ou rosuvastatina 20 a 40 mg após infarto, quando tolerados, independentemente da taxa de colesterol mensurada antes ou depois do tratamento. Dosagens menores são utilizadas para pacientes de maior idade acima de 75 anos<sup>666</sup>.

Nos pacientes com HDL-c baixo e TG altos, os fibratos podem ser considerados. Naqueles com TG > 500 mg/dL, a indicação de fibratos deve ser considerada pelo risco de pancreatite.

Procedimento: dislipidemias	Classe	Nível de evidência
Manutenção do LDL-c $\leq$ 70 mg/dL	I	A
Manutenção do colesterol não HDL $\leq$ 100 mg/dL	I	B
Manutenção do HDL-c > 40 mg/dL	III	A

Com relação ao uso de fibratos, dois estudos com monoterapia com genfibrozila demonstraram benefício clínico<sup>667,668</sup>. No entanto, nos estudos com bezafibrato isoladamente<sup>664</sup> ou fenofibrato isoladamente<sup>669</sup> ou associado a estatina<sup>670</sup> não houve benefício. Como a associação genfibrozila-estatinas não deve ser usada, pelo risco de rabdomiólise, não há indicação para uso de fibratos em associação a estatinas para prevenção de doença cardiovascular (Classe III; Nível de evidência A).

Além dos fibratos, a niacina<sup>671,672</sup> e os inibidores da Proteína de Transferência de Éster de Colesterol (CETP)<sup>673,674</sup> não demonstraram benefício com a elevação do HDL-c. Assim, até o presente estado do conhecimento, não há meta proposta para aumento do HDL-c (Classe III; Nível de evidência A).

## 7.5. Obesidade

A obesidade situa-se entre os maiores fatores de risco de DAC, ao lado de dislipidemia, hipertensão, tabagismo e diabetes, com prevalência e incidência crescentes<sup>675-677</sup>. Em 2005, na população americana de 20 anos ou mais, 0020a prevalência de obesidade (IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>) foi de 41,8% nas mulheres e de 36,5% nos homens e, no Brasil, de 18,3 e 8,7%, respectivamente<sup>678</sup>. Existem correlações diretas com aumento de peso e incremento de processos de calcificação arterial coronariana. A prevalência de sobrepeso, no Brasil, em 2001, foi de 31,5% nos homens e 26,6% nas mulheres<sup>679</sup>.

### 7.5.1. Obesidade como fator maior de risco cardiovascular

Existem evidências epidemiológicas, provenientes de estudos de coorte, prospectivos, observacionais, como o de Framingham<sup>680</sup>, o *Nurse's Health Study*<sup>681</sup>, o *Health Professionals Follow-up Study*<sup>682</sup>, o *Buffalo Health Study*<sup>683</sup>, o *Cancer Prevention Study II*<sup>684</sup> e o PROCAM (*The Munster Heart Study*)<sup>685</sup>, de que o sobrepeso/a obesidade constituem importantes fatores de risco cardiovascular. Todos esses estudos identificaram uma relação quase linear entre IMC e risco de DAC, a partir de um valor do IMC  $\geq 25$ kg/m<sup>2</sup>. Esse risco, porém, não parece se distribuir de modo homogêneo em relação à idade e sexo, podendo declinar com a idade e ser maior nas mulheres. Esse fato ficou evidente nos estudos de Framingham e no *Buffalo Heart Study*. No primeiro, o risco de doença cardiovascular e de DAC foi mais elevado em ambos os sexos nos indivíduos com idade inferior a 50 anos, enquanto no segundo, a mortalidade por doença cardiovascular e DAC foi maior nos homens abaixo dos 65 anos, enquanto, nas mulheres, independeu da idade.

As evidências indicam que a relação entre sobrepeso/obesidade e o risco cardiovascular depende do acúmulo de gordura intra-abdominal (obesidade central), a qual mostra alta correlação com a circunferência abdominal (0,79)<sup>686</sup>. Porém, os mecanismos relacionados entre este tipo de obesidade e a doença cardiometabólica ainda não são bem conhecidos. O fato, contudo, é a correlação entre o grau do excesso dessa gordura e o aparecimento de resistência à insulina, medida pelo HOMA-RI, a elevação da pressão

arterial, a diminuição da concentração do HDL-c e a elevação dos TC<sup>687</sup>. Além disso, a obesidade central se associa a um estado pró-inflamatório e pró-trombótico. Do ponto de vista epidemiológico, observa-se a mesma correlação entre a obesidade central e a agregação de fatores de risco causais, como hipertensão, dislipidemia aterogênica e intolerância à glicose ou DM2<sup>681,688</sup>. O estudo de Framingham mostra que obesidade, além de fator de risco predisponente, é também fator de risco independente. Essa ação independente se faria por meio da produção, pelo tecido adiposo intra-abdominal, de adipocitocinas, angiotensinogênio e cortisol<sup>686</sup>. Obesidade está relacionada com o aumento de risco para doença cardiovascular e fibrilação atrial.

### 7.5.2. Diagnóstico

O diagnóstico de sobrepeso corresponde a um IMC  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> e  $< 30$ kg/m<sup>2</sup> e o de obesidade, IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>. A obesidade é ainda subclassificada em obesidade grave (IMC  $\geq 30$  e  $< 35$ kg/m<sup>2</sup>), muito grave (IMC  $\geq 35$  e  $< 40$ kg/m<sup>2</sup>) e mórbida (IMC  $\geq 40$ kg/m<sup>2</sup>), como ilustrado no quadro 28<sup>689</sup>.

Mais recentemente, a medição da CA tem sido recomendada como avaliação complementar ao cálculo do IMC e mesmo como sua substituta dentre os critérios diagnósticos da SM<sup>690</sup>. O aumento da CA é um preditor mais forte para diabetes do que o IMC. É também um preditor independente de diabetes, desenvolvimento de DAC, mortalidade por todas as causas e letalidade cardiovascular<sup>686,690</sup>. Comparada ao IMC, para cada categoria deste, seu aumento prediz um maior risco de evento cardiovascular, como ilustrado no quadro 28<sup>691</sup>. A medição da CA deve ter como ponto de referência a metade da distância entre a borda da última costela e a borda da crista ilíaca superior direita, segundo a recomendação da *AHA/National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI)*<sup>690</sup>, embora os resultados não diferiram dos obtidos com a medição tomando como ponto de referência a borda da crista ilíaca direita<sup>686</sup>. O paciente deve estar ereto e a medição deve ser feita com fita métrica inelástica e em expiração normal. Valores de maior risco são os  $> 102$  cm para os homens e de 88 cm para as mulheres<sup>691,692</sup>.

Quadro 28 – Classificação e riscos da obesidade

Classificação	IMC (kg/m <sup>2</sup> )	Risco de diabetes, hipertensão e DCV	
		CA normal	CA aumentada
Subpeso	$< 18,5$	-	-
Normal	18,5-24,9	-	-
Sobrepeso	25,0-29,9	↑	↑↑
Obesidade Classe I*	30,0-34,9	↑↑	↑↑↑
Obesidade Classe II*	35,0-39,9	↑↑↑	↑↑↑
Obesidade Classe IV*†	$> 40$	↑↑↑↑	↑↑↑↑

↑ se elevado; ↑↑ se alto; ↑↑↑ se muito alto; ↑↑↑↑ se extremamente elevado; \* WHO708; † obesidade mórbida. IMC: índice de massa corporal; DCV: doença cardiovascular; CA: circunferência abdominal (CA aumentada:  $> 102$  cm para os homens e  $> 88$  cm para as mulheres).

Porém, alterações metabólicas de risco podem ocorrer em homens com CA entre 94 e 102 cm, nos quais parece existir forte contribuição genética para o aparecimento de resistência à insulina<sup>692</sup>. Evidência nesse sentido é dada por estudo que mostrou em 185 homens saudáveis não fumantes, mais de 80% daqueles com CA  $\geq$  90 cm e com TG  $\geq$  177 mg/dL apresentavam a tríade metabólica aterogênica: hiperinsulinemia, concentrações elevadas de apoproteína B, e partículas de LDL pequenas e densas (tipo B)<sup>693</sup>. Nestes, a probabilidade de lesão coronária com obstrução  $\geq$  50% foi 3,6 vezes (OR) maior que nos demais. Com base nesses e outros dados semelhantes, a *International Diabetes Federation* (IDF) propôs, em 2005, menores pontos de corte ajustáveis à maior propensão aterogênica de outras etnias, principalmente asiáticos ( $\geq$  90 cm para homens e  $\geq$  80cm para mulheres), o que foi aceito como recomendação pela AHA e pelo NHLBI para asiáticos americanos<sup>690</sup>.

### 7.5.3. Avaliação do risco do obeso no pós-infarto agudo do miocárdio

Quanto mais elevado o IMC e quanto mais aumentada a CA, maior o risco de evento cardiovascular agudo, principalmente IAM fatal e não fatal. A mesma afirmativa diz respeito às comorbidades correlatas presentes, componentes da SM: pré-hipertensão, hipertensão, resistência à insulina, intolerância à glicose, diabetes tipo 2 e dislipidemia. Quanto maior o número delas, maior o risco<sup>687,691,692</sup>.

### 7.5.4. Tratamento

O tratamento da obesidade é um desafio, em virtude da complexidade de sua etiopatogenia ainda não totalmente esclarecida e que envolve aspectos genéticos, ambientais e comportamentais<sup>676,677</sup>. As bases do tratamento e da prevenção incluem dieta e exercício<sup>676,691,692</sup>.

#### 7.5.4.1. Dieta

A dieta recomendada para a prevenção pós-IAM é a da AHA<sup>692,694</sup>, com restrição calórica variável, de acordo com o IMC, ajustada para uma perda de 7 a 10% do peso, de 6 a 12 meses<sup>690</sup>. Para IMC entre 25 e 27 kg/m<sup>2</sup>, a redução de 500 a 1.000 calorias ao dia pode levar a uma perda de peso semanal de 454 a 908,4 g; para IMC mais elevado, uma redução de 1.000 a 1.500 calorias ao dia pode acarretar perda de 908,4 a 1.806,8 g por semana. Geralmente, após 6 meses, o peso tende a se estabilizar, com tendência a se elevar caso não sejam tomadas medidas para manter o equilíbrio calórico. É nessa fase que o exercício regular e diário torna-se ainda mais importante. Perda de peso adicional implica maior diminuição do valor energético total da dieta, aumento do exercício físico e maior motivação.

Para pacientes com SM, o controle da dislipidemia aterogênica requer redução dos carboidratos para 50% do valor energético total e aumento do consumo de gorduras até 35%<sup>692</sup>. O aumento da cota de gordura deve ser feito à base de gordura monoinsaturada, devendo o

consumo de gordura saturada ser mantido  $<$  7% do valor energético total<sup>692</sup>. A mudança no estilo de vida, focada na prevenção do risco cardiovascular, impacta diretamente na incidência do IAM.

#### 7.5.4.2. Medicamentos

Em pacientes mais resistentes à perda de peso, pode ser tentado o uso de orlistat<sup>676,677</sup>. Esse medicamento inibe a ação da lipase no intestino, dificultando a absorção das gorduras. Deve ser usado simultaneamente com dieta para otimizar seus efeitos e diminuir a possibilidade de diarreia ou perda de gordura intestinal sem controle esfinteriano. Outros medicamentos de ação central, como a fentermina e a sibutramina, estão, em princípio, contraindicados em coronarianos, pelo seu potencial para o desenvolvimento de arritmias e elevação da frequência do pulso e da pressão arterial. Os efeitos médios do orlistat e da sibutramina são modestos, embora não desprovidos totalmente de benefícios. A perda média de peso com o orlistat é de 2,51 kg em 6 meses e de 2,75 kg em 12 meses; com a sibutramina, os valores são de 3,43 kg e 4,45 kg, respectivamente<sup>695</sup>.

A indicação de terapia farmacológica na obesidade inclui IMC  $\geq$  30 kg/m<sup>2</sup> ou  $\geq$  27 kg/m<sup>2</sup> se associada a dois ou mais fatores de risco, como diabetes e dislipidemia. Nos pacientes diabéticos, a intervenção agressiva com terapia medicamentosa e mudança de estilo de vida, quando tardia, com a doença cardiovascular estabelecida, não atua favoravelmente na redução do risco cardiovascular.

#### 7.5.4.3. Terapêutica invasiva

Procedimentos cirúrgicos (cirurgia bariátrica) geralmente têm sido utilizados em pacientes com obesidade mórbida (IMC  $>$  40 kg/m<sup>2</sup>) ou grave (IMC  $>$  35 kg/m<sup>2</sup>), associada a comorbidades, e quando foram esgotadas as tentativas de tratamento não invasivo<sup>691</sup>. Em estudos bem controlados, a mortalidade perioperatória tem sido de 0,2 a 1,3% e as complicações oscilam entre 13 e 36%<sup>676,691</sup> – a maioria delas de grau leve e controláveis<sup>695</sup>.

A perda de peso média é de 20 kg, mantendo-se por 8 a 10 anos, e associando-se à prevenção e ao controle favorável da diabetes, hipertensão arterial e dislipidemia<sup>696</sup>.

Procedimento: obesidade	Classe	Nível de evidência
Redução do excesso de peso	I	C

### 7.6. Sedentarismo

Fator de risco significativo para evento coronariano ou para novos eventos pós-IAM, é responsável direto pelo baixo condicionamento físico, pela redução do consumo de oxigênio e pela diminuição do tônus muscular, pelo aumento do peso corporal, pela elevação dos níveis de TG e pela redução do HDL-c, além de comprometer a autoestima<sup>696</sup>.

A maioria dos fatores de risco é favoravelmente modificada pelo exercício físico. A hipertrigliceridemia e

a hiperglicemia são reduzidas e, se a ingestão calórica for mantida, haverá redução de peso nos obesos. A resistência arterial periférica diminui com a consequente redução da pressão nos hipertensos. Há diminuição do tônus simpático e da tensão emocional; a atividade fibrinolítica aumenta e a agregação plaquetária diminui, com melhora na função endotelial e na produção de óxido nítrico, reduzindo a progressão da aterosclerose. A atividade física aumenta a sensibilidade à insulina e reduz o risco de desenvolver DM não dependente de insulina. A prática de exercícios promove ainda a elevação do HDL-c<sup>697</sup>.

O Nível de Atividade Física (NAF) nos adultos pode ser mensurado utilizando-se o *Three-Day Physical Activity Record*, desenvolvido por Bouchard e cols.<sup>698</sup>. As atividades do cotidiano são classificadas em um *continuum* envolvendo nove categorias, como, por exemplo, Nível 1, para atividades de menor custo calórico (sono e repouso na cama), e Nível 9, para atividades de alto custo calórico (trabalho manual intenso e esporte competitivo). Este questionário pode ser utilizado também em crianças e adolescentes por meio da *doubly labelled water* ou água duplamente marcada<sup>699</sup>. Os indivíduos são classificados de acordo com a proposta Cale e Almond: sedentário  $\leq 37$  Kcal/kg ao dia<sup>700,701</sup>.

O combate ao sedentarismo deve se fazer presente a partir da infância e da adolescência, sem privilegiar o sexo masculino ou feminino, e contemplando programas individuais ou coletivos de incentivo à atividade física no cotidiano das pessoas, como caminhar para o trabalho, subir ou descer escadas, utilizar bicicleta como transporte para a escola ou o trabalho, saltar da condução dois pontos antes de casa, fazer trabalhos manuais, jardinagem, pinturas, concertos etc. Sessões de exercícios regulares de, no mínimo, 40 minutos por cinco a seis vezes/semana, são recomendadas em academias ou substituídas por caminhadas no plano, procurando alcançar a marca de 100 m/minuto, sempre sob recomendação médica. Para os mais idosos, as recomendações de combate ao sedentarismo e a prescrição de atividade física estão bem contempladas na II Diretrizes em Cardiogeriatría da SBC<sup>702</sup>. A AHA lançou uma estratégia para promoção da saúde cardiovascular e redução de doenças até 2020, recomendando, para os adultos, 150 minutos de atividade física moderada ou 75 minutos de alta intensidade por semana. Para crianças e adolescentes, 60 minutos ao dia de moderada ou alta intensidade<sup>703</sup>. A prescrição de exercícios mais vigorosos, como natação, ginástica aeróbica ou prática de esportes individuais ou coletivos, prevê sempre a realização de um teste ergométrico prévio<sup>704</sup>.

### 7.6.1. Evidências

A prática regular de exercícios físicos vigorosos em pacientes após infarto do miocárdio demonstrou redução significativa do risco de morte cardiovascular e da mortalidade global<sup>35</sup>. O risco de morte súbita ou novo infarto é muito baixo nos programas de reabilitação pós-IAM: 1 para 784 mil e 1 para 294 mil horas de exercício respectivamente. Estudo recente com cerca de 30 mil mulheres australianas, desenvolvido pela Universidade de Queensland, concluiu que, acima dos 30 anos, o sedentarismo supera o excesso de peso, a hipertensão arterial e o fumo como maior fator

de risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares<sup>705</sup>. Metanálise de dez estudos clínicos randomizados em pacientes pós-IAM em programas de reabilitação demonstrou redução de 24% na mortalidade global e de 25% na cardiovascular. A recorrência de IAM não fatal não foi afetada.

O treinamento físico produz melhora modesta do perfil lipídico. Uma metanálise de 95 estudos<sup>706</sup>, em sua maioria não randomizados, concluiu que o exercício levou à redução de 6,3% do colesterol total, de 10,1% do LDL e de 13,3% da relação colesterol total/HDL. O HDL aumentou em 5%. Registra-se, no entanto, redução da prevalência de fenótipo B de LDL pequenas e densas, talvez resultando daí seu maior benefício, no que tange ao perfil lipídico.

Procedimento: sedentarismo	Classe	Nível de evidência
Prática regular de exercícios	I	A

### 7.7. Fatores de risco indefinidos

Os fatores de risco clássicos para a aterosclerose (tabagismo, hipertensão arterial, dislipidemia, diabetes e obesidade abdominal) “explicam” a quase totalidade do risco populacional atribuído para o IAM, como demonstrado no já clássico estudo observacional caso-controle A Study Of Risk Factors For First Myocardial Infarction In 52 Countries And Over 27,000 Subjects (INTERHEART)<sup>707</sup>.

Os papéis da homocisteinemia e do LDL-oxidado foram, respectivamente, avaliados em ensaios randomizados com ácido fólico e vitaminas antioxidantes (C, E e betacaroteno), mostrando-se neutros em relação ao placebo<sup>708,709</sup>.

Outros fatores de risco para aterosclerose (incluindo marcadores inflamatórios: proteína C-reativa – PCR, interleucina-6, entre outros) foram estudados, sem que se provasse que sua adição aos modelos de predição de risco incrementasse a capacidade prognóstica desses modelos<sup>710</sup>.

A busca por fatores de risco “emergentes” para aterosclerose coronária está atualmente arrefecida. Mais importante que buscá-los é implementar estratégias populacionais de controle dos fatores de risco clássicos.

Procedimento: fatores de risco indefinidos	Classe	Nível de evidência
Uso de vitaminas e suplementos antioxidantes para prevenção primária ou secundária de doenças cardiovasculares	III	A
Dosagem da PCR nos casos de risco intermediário (10 a 20% de chance de eventos vasculares nos próximos 10 anos pelos critérios de Framingham)	III	A

### 7.8. Prescrição pós-hospitalar

Após a fase aguda do IAM, aqueles que sobreviveram apresentam risco ainda elevado de morte nos meses e anos subsequentes, em decorrência de novo evento trombótico agudo (reinfarto) na ARI ou em novo território coronário, seja por disfunção ventricular esquerda com insuficiência cardíaca pós-IAM ou por ocorrências de

arritmias ventriculares complexas. Várias intervenções terapêuticas baseadas em evidência comprovadamente exercem impacto favorável no prognóstico, reduzindo o risco de morbimortalidade de modo significativo. Ressalta-se que, além do efeito benéfico já observado precocemente, a implementação desses fármacos na fase hospitalar aumenta as chances de observância aos tratamentos propostos e, portanto, da obtenção dos benefícios clinicamente relevantes no longo prazo.

A manutenção dessa farmacoterapia pós-hospitalar representa um item extremamente relevante das estratégias de prevenção secundária<sup>711</sup>. De fato, a implementação adequada dessas estratégias de tratamento e prevenção secundária tem sido responsável por cerca de 50% da redução na taxa de mortalidade por DAC nas últimas décadas<sup>642</sup>.

### 7.8.1. Antiagregantes plaquetários

#### 7.8.1.1. Ácido acetilsalicílico

Os benefícios estabelecidos em prevenção secundária conferem indicação de uso do AAS em todos os pacientes com IAMCST por tempo indeterminado. No grupo colaborativo de estudos de antitrombóticos<sup>712</sup>, a metanálise envolvendo 16 estudos de prevenção secundária evidenciou que a utilização da aspirina conferiu grande redução absoluta nos eventos vasculares (6,7% vs. 8,2% ao ano;  $p < 0,0001$ ), com um aumento não significativo no AVC hemorrágico, mas com reduções de cerca de um quinto no AVC total (2,08% vs. 2,54% ao ano;  $p = 0,002$ ) e nos eventos coronários (4,3% vs. 5,3% ao ano;  $p < 0,0001$ ), com resultados agregados similares em homens e mulheres.

A dose diária recomendada é de 81 a 325 mg, com evidências que sugerem melhor relação eficácia/risco de sangramento com doses mais baixas (81 a 162 mg). Com relação às doses nos primeiros dias de tratamento, o estudo randomizado CURRENT/OASIS 7 (*Clopidogrel and aspirin optimal dose usage to reduce recurrent events—seventh organization to assess strategies in ischaemic syndromes*) não demonstrou diferença significativa nos desfechos primários quando comparadas doses menores (75 a 100 mg ao dia) vs. maiores (300 a 325 mg ao dia), e menores taxas de sangramentos gastrointestinais foram observadas com as doses menores<sup>713</sup>.

Está contraindicado em pacientes com documentada hipersensibilidade a salicilatos, hemorragia digestiva e diátese hemorrágica, e recebe contraindicação relativa em pacientes com gastrite ou úlcera gastroduodenal prévia, com recomendação de vigilância quanto a eventos adversos, particularmente hemorragias maiores e potencialmente fatais, além da utilização concomitante de medidas de proteção da mucosa gastroduodenal, especificamente com bloqueadores de bomba de prótons.

Pacientes com história de hipersensibilidade, entretanto, podem ser submetidos à dessensibilização e, após protocolo bem-sucedido, continuar o uso indefinidamente<sup>714-716</sup>. Aqueles com documentada intolerância à aspirina podem ser tratados com clopidogrel (75 mg ao dia) como prevenção secundária de longo prazo<sup>717</sup>.

#### 7.8.1.2. Duração da dupla antiagregação plaquetária e combinação antitrombótica após infarto agudo do miocárdio com supradesnívelamento do ST

A combinação de aspirina e um bloqueador do receptor do ADP (clopidogrel, prasugrel ou ticagrelor) está recomendada em pacientes que foram submetidos à ICP por até 1 ano. A escolha do antiplaquetário adicional já foi previamente discutida nesta diretriz, mas atualmente existe controvérsia sobre a duração da dupla antiagregação plaquetária em longo prazo após implante de stent farmacológico. Do ponto de vista de evidência até o momento, a dupla antiagregação plaquetária está associada à redução do risco de trombose de stent, reinfarto e mortalidade cardiovascular, e agentes mais potentes estão associados a maiores benefícios pós-SCA de qualquer tipo. Estudos de grande escala são esperados para prover uma resposta definitiva quanto à duração do tratamento.

Em pacientes tratados com terapia fibrinolítica, após os estudos COMMIT-CCS 2 e CLARITY-TIMI 28<sup>65,193</sup>, a recomendação atual é de manter a dose diária de clopidogrel 75 mg ao dia por cerca de duas a quatro semanas, duração de tratamento que foi avaliada em ambos estudos randomizados. O uso prolongado pós-hospitalar, por exemplo, por até 1 ano pós-IAM, apresenta grau de recomendação IIa, extrapolando-se da experiência e resultados positivos em pacientes com SCA sem elevação persistente do segmento ST, e também naqueles que recebem ICP com implante de stents, visto não haver estudos clínicos com terapia antiplaquetária dupla prolongada com clopidogrel no cenário de IAM com elevação persistente do segmento ST.

Quanto aos novos bloqueadores do receptor do ADP mencionados previamente, a prescrição pós-alta hospitalar segue o esquema de manutenção utilizado durante a fase hospitalar. O ticagrelor, no IAMCST, deve ser administrado em manutenção de 90 mg a cada 12 horas, e seu uso é recomendado por 12 meses. Com relação ao prasugrel no IAMCST, recomenda-se o uso nos casos de ICP (após o conhecimento da anatomia coronária). O prasugrel deve ser administrado na dose de manutenção de 10 mg uma vez ao dia, por 12 meses. O fármaco está contraindicado em associação com a terapia trombolítica e naqueles sem reperfusão (excluídos do estudo TRITON), em pacientes com idade  $\geq 75$  anos, ou em pacientes com antecedente de AVC/AIT.

### 7.8.2. Anticoagulantes orais

Estudos iniciais não demonstraram, de forma global, que o uso de antagonistas da vitamina K (derivados cumarínicos), associado ao AAS, fosse superior ao AAS isolado em relação à redução de eventos cardiovasculares pós-IAM. Mais recentemente, essa associação demonstrou eficácia em reduzir o desfecho composto de morte, reinfarto e AVC<sup>718,719</sup>, entretanto, às custas de aumentos significativos das taxas de complicações hemorrágicas não fatais.

Desse modo, não existe recomendação formal sobre o uso rotineiro de anticoagulantes orais no contexto pós-IAM. A utilização desses fármacos está indicada para os pacientes

de alto risco para ocorrência de tromboembolismo sistêmico, em que a anticoagulação pós-hospitalar prolongada é recomendada: trombo intracardíaco documentado ao ecocardiograma, fibrilação atrial e história de evento tromboembólico, além de grandes áreas discinéticas, extensas áreas de infarto, principalmente de parede anterior, disfunção ventricular esquerda grave com insuficiência cardíaca significativa. Nesses casos, sugere-se o uso combinado de antagonista da vitamina K oral e dose baixa de AAS. Recomendamos o nível terapêutico a ser alcançado e mantido baseado no valor de *International Normalized Ratio* (INR) entre 2 e 3.

Vale ressaltar que nos pacientes com IAMCST que apresentam fibrilação atrial, para os quais há requerimento do uso de anticoagulação oral permanente após ICP primária baseado no escore CHADS<sub>2</sub>-VASC  $\geq 2$ , a tripla terapia com AAS, um antagonista do receptor do ADP e um anticoagulante oral está recomendada para reduzir as complicações tromboembólicas associadas à fibrilação atrial e minimizar o risco de trombose do stent. Essa conduta deve ser realizada pelo menor tempo possível (geralmente por 1 mês) para minimizar a exposição do paciente ao risco de sangramento.

### 7.8.3. Betabloqueadores

Vários estudos clínicos e metanálises realizadas em mais de 30 mil pacientes demonstraram, de forma inequívoca, a ação dos bloqueadores beta-adrenérgicos na redução dos eventos isquêmicos cardiovasculares, como a morte e o reinfarcto. Esses estudos envolveram tanto fármacos tradicionais, como propranolol, timolol e metoprolol, como outros mais recentes, como carvedilol e bisoprolol<sup>720-723</sup>, com efeito predominante sobre os pacientes de médio e alto risco, em termos de isquemia residual e disfunção ventricular esquerda, com ou sem terapêuticas de reperfusão miocárdica.

Os betabloqueadores devem ser usados de forma indefinida em todos os pacientes com IAM, exceto na presença de contraindicações absolutas ou relativas (na dependência de uma análise individual), como: frequência cardíaca  $< 60$  bpm, intervalo PR  $> 0,24$  s, pressão sistólica  $< 100$  mmHg, insuficiência cardíaca descompensada grave, BAV de segundo ou terceiro grau, doença pulmonar obstrutiva crônica e doença arterial periférica com sintomatologia grave.

### 7.8.4. Inibidores da enzima conversora da angiotensina e bloqueadores dos receptores AT1

Existem evidências adequadamente baseadas em estudos clínicos controlados de larga escala de que os IECA são benéficos nos pacientes pós-IAM, desde que tenham apresentado disfunção ventricular esquerda documentada por quadro clínico compatível com insuficiência cardíaca ou somente por FEVE  $< 40\%$ <sup>272-274</sup>, ou infartos extensos, especialmente de parede anterior. Esses fatos baseiam-se em seus efeitos de atenuação do remodelamento ventricular, nas consequentes reduções da dilatação cardíaca, na prevenção da progressão para insuficiência cardíaca, na melhora da capacidade funcional pela NYHA e na redução importante da mortalidade global.

Há argumentos também para seu uso em todos os pacientes após IAM, em função de sua atuação anti-isquêmica, antiaterosclerótica, e da consequente diminuição da recorrência de eventos isquêmicos, já evidenciadas em vários estudos<sup>279,724,725</sup>.

O uso rotineiro e por tempo indeterminado nos pacientes de maior risco, como portadores de IAM com disfunção do VE (FE  $< 40\%$ ) ou localização na parede anterior, hipertensos, diabéticos e portadores de nefropatia crônica estável, tem recomendação formal. Entre pacientes de mais baixo risco, ou seja, aqueles com FEVE normal nos quais os fatores de risco cardiovascular estejam bem controlados e algum procedimento de revascularização tenha sido realizado, o uso de IECA pode trazer benefícios, sendo razoável sua utilização<sup>277</sup>.

Em relação aos bloqueadores dos receptores AT1 da angiotensina II (BRA), o estudo VALIANT demonstrou claramente que o grupo tratado com valsartan apresentou curva de mortalidade equivalente ao grupo tratado com captopril, reproduzindo, assim, o perfil de efeitos benéficos alcançados com captopril em pacientes com disfunção ventricular pós-IAM<sup>287</sup>. Desse modo, os BRA representam terapêutica alternativa à utilização de IECA, quando este não puder ser utilizado.

### 7.8.5. Tratamento de dislipidemia

Os benefícios do uso de estatinas na prevenção secundária são comprovados de modo inequívoco<sup>726</sup> e estudos clínicos randomizados também demonstraram o benefício da utilização precoce e com estatina altamente potente. A metanálise recente dos estudos comparando terapias redutoras de LDL-c mais potentes vs. menos potentes indicou que a primeira promoveu reduções significativas da mortalidade cardiovascular, IAM não fatal, AVC isquêmico e revascularização miocárdica<sup>302,727</sup>. Com o objetivo de intensificar a implementação do uso de estatinas para grupos de pacientes com benefício comprovado, recente publicação, em 2013, da diretriz para manejo do colesterol<sup>666</sup> ressalta o grupo de prevenção secundária de modo claro e independente de metas de LDL.

### 7.8.6. Nitratos

Não existe evidência científica de que os nitratos interfiram no prognóstico dos pacientes após a fase aguda do infarto do miocárdio, apesar de atuarem favoravelmente no trabalho cardíaco e na relação oferta/consumo de oxigênio, mediante suas ações na pré-carga, na pós-carga e no aumento do fluxo coronário, principalmente nas áreas isquêmicas.

As principais indicações para sua utilização na alta hospitalar seriam a presença de angina ou isquemia miocárdica persistentes e a insuficiência cardíaca já com terapêutica otimizada.

### 7.8.7. Antagonistas dos canais de cálcio

A evidência em relação a um possível benefício dos antagonistas de cálcio é muito menos consistente que a dos betabloqueadores. Estudos mais antigos com verapamil e



diltiazem<sup>728,729</sup> demonstraram que, além de promoverem vasodilatação coronária e periférica, atuam diminuindo o consumo de oxigênio miocárdico, sugerindo que esses fármacos poderiam reduzir as taxas de morte, angina recorrente e reinfarcto, respectivamente, em pacientes com IAM com elevação persistente e sem elevação do segmento ST, desde que usados em pacientes na ausência de insuficiência ventricular esquerda.

Em relação aos diidropiridínicos, também não existem estudos que comprovem claro benefício para os pacientes pós-IAM.

Portanto, os antagonistas de canais de cálcio não devem ser usados de rotina após IAM, sendo sugeridos como terapêutica em algumas situações, como alternativa aos betabloqueadores quando os pacientes não puderem utilizá-los em decorrência de doença pulmonar obstrutiva crônica, broncoespasmo ou doença arterial periférica com significantes manifestações clínicas. Nesses casos, verapamil e diltiazem são os preferidos, até por terem ações parcialmente similares aos betabloqueadores.

Outras indicações seriam hipertensão arterial e angina não controladas com outros fármacos, podendo ser utilizados em associação com outros medicamentos anti-iscuêmicos.

### 7.8.8. Antagonista da aldosterona

No cenário de IAMCST, o estudo EPHEBUS incluiu 6.642 pacientes com disfunção sistólica VE (FEVE < 40%) e insuficiência cardíaca ou DM, os quais foram alocados do terceiro ao décimo quarto dia pós-IAM, de forma randomizada, para receberem eplerenone, um bloqueador seletivo da aldosterone ou placebo<sup>292</sup>. Todos os pacientes receberam terapia medicamentosa otimizada, com elevada utilização de IECA, aspirina, betabloqueador e estatina. Com um seguimento médio de 16 semanas, observou-se redução de mortalidade de 17% favorável ao eplerenone (RR = 0,83; IC 95% = 0,75-0,96; p = 0,008), além de redução relativa de 13% no composto de óbito e hospitalização por causas cardiovasculares. A recomendação para o uso deve levar em consideração a avaliação da função renal e do potássio sérico, com creatinina até 2,5 mg/dL em homens e até 2,0 mg/dL em mulheres, e com potássio até 5,0 mEq/L, enfatizando-se a necessidade de monitorização dos mesmos.

Procedimento: prescrição pós-hospitalar	Classe	Nível de evidência
AAS	I	A
Clopidogrel (entre 2 e 4 semanas)	I	A
Clopidogrel (por até 1 ano)	Ila	C
Ticagrelor em adição ao AAS em pacientes submetidos à ICP (por 1 ano)	I	B
Prasugrel em pacientes sem tratamento prévio com clopidogrel, com anatomia coronária conhecida, submetidos à ICP e sem fatores de risco para sangramento (≥ 75 anos de idade, menos de 60 kg, AVC ou AIT prévios), por 1 ano	I	B
Betabloqueadores	I	A
IECA no infarto de parede anterior e/ou disfunção ventricular esquerda	I	A

IECA rotineiramente em todos os pacientes com infarto	Ila	A
Bloqueadores dos receptores AT1 para casos de intolerância aos IECA	I	A
Dose máxima de estatina de alta potência na admissão hospitalar com ajuste posterior para LDL-c < 70mg/dL	I	A
Hipolipemiantes – fibratos na hipertrigliceridemia e HDL reduzido	Ila	A
Antagonistas do cálcio (diltiazem/verapamil) para casos de contraindicação aos betabloqueadores e na ausência de disfunção sistólica ventricular esquerda	Ila	C
Anticoagulantes orais de rotina	III	B

### 7.9. Retorno às atividades profissionais e sexuais

A atividade sexual é um importante componente da qualidade de vida, tornando-se assunto extremamente relevante na discussão entre o paciente e o especialista. Pacientes cardiopatas tornam-se temerosos de, durante o ato sexual, desencadear evento isquêmico agudo e, como consequência, praticam sexo com menor frequência. Outro componente desse problema refere-se ao fato de que pacientes que procuram atendimento especializado em decorrência de disfunção erétil apresentam, com frequência, fatores que levam à disfunção endotelial, como diabetes, hipertensão arterial, dislipidemia, doença aterosclerótica arterial e tabagismo – todos fatores de risco para a cardiopatia isquêmica<sup>730</sup>.

A atividade sexual, propriamente dita, é composta de excitação, ereção, ejaculação, orgasmo, período refratário e resolução – fases estas dependentes, em parte, de alterações no sistema nervoso autônomo. A excitação e a ereção peniana em homens são resultantes de ativação dos nervos parassimpáticos no pênis, reduzida atividade simpática, e liberação de óxido nítrico a partir do endotélio<sup>731</sup>. A importância do óxido nítrico constitui-se na base teórica para a utilização de sildenafil na disfunção sexual masculina. Já entre as mulheres, a excitação inicial parece ser dependente da ativação do sistema nervoso simpático<sup>732</sup>.

Durante o ato sexual, a descarga predominante é do simpático, proveniente do cérebro e propagada via inervação eferente originada na medula espinhal torácica<sup>731</sup>.

Estudos realizados com voluntários saudáveis, que tiveram atividade sexual monitorizada em laboratório, encontraram as seguintes alterações hemodinâmicas<sup>733</sup>: frequência cardíaca máxima entre 140 bpm e 180 bpm; aumento médio da pressão arterial de 80/50 mmHg; aumento significativo da frequência respiratória e do volume corrente, aproximando-se de valores compatíveis com exercício físico de grau moderado a intenso.

O maior aumento ocorre nos 10 a 15 segundos de duração do orgasmo, com rápido retorno da pressão arterial e frequência cardíaca aos níveis basais. Homens e mulheres apresentam respostas neuroendócrinas, de pressão arterial e frequência cardíacas semelhantes durante a atividade sexual<sup>734,735</sup>.

A percepção de um trabalho cardíaco aumentado e o risco associado com a relação sexual foram reafirmados pela observação de pacientes com angina estável, que, não raramente, queixavam-se de dor anginosa durante

ou imediatamente após o ato sexual. Entretanto, estudos realizados com casais monitorizados em suas próprias residências durante o ato sexual apresentaram resultados diferentes, com frequências cardíacas médias durante o orgasmo (117 bpm, em média) inferiores às das atividades diárias habituais (120 bpm)<sup>736,737</sup>.

A medida clínica do exercício físico é o MET (equivalente metabólico do consumo de oxigênio). A atividade sexual equivale a 2 a 3 METs durante a fase pré-orgásmica e a 3 a 4 METs durante o orgasmo, ou seja, corresponde a caminhar no plano a uma velocidade de 3 a 6 km/h<sup>738</sup>. No entanto, convém salientar que as evidências científicas disponíveis foram, em sua maioria, em indivíduos normotensos, jovens e relativamente saudáveis. Pacientes sedentários e idosos apresentaram maior dificuldade para atingir o orgasmo, devido a razões médicas ou emocionais, e consequentemente apresentaram uma carga de esforço maior e um maior consumo de oxigênio pelo miocárdio<sup>738</sup>.

O *Onset Study (Determinants of Myocardial Infarction Onset Study)* entrevistou 1.774 pacientes no período de 1 semana após IAM, dos quais 858 eram sexualmente ativos<sup>739</sup>. Os seguintes achados foram observados:

- O risco relativo de IAM 2 horas após a relação sexual foi de 2,5. Não houve aumento do risco após esse intervalo. O risco foi reduzido em pacientes que faziam atividade física regular.
- O risco relativo de IAM após relação sexual foi similar em pacientes com história prévia de angina ou IAM, e naqueles sem antecedentes cardiovasculares.
- Somente 9% dos pacientes fizeram sexo nas 24 horas prévias ao IAM e apenas 3% no período de 2 horas anteriores ao evento. Como resultado, o aumento absoluto do risco foi pequeno, com a atividade sexual contribuindo para o surgimento do IAM em apenas 0,9% dos casos<sup>739</sup>.

Estudo similar ao anterior, com menor casuística (689 pacientes) e maior número de mulheres (50%), replicou os resultados acima, com risco relativo de infarto de 2,1 1 hora após a atividade sexual. Também ficou evidenciado o aumento de risco nos pacientes sedentários quando comparados aos que realizavam exercícios regulares (4,4 vs. 0,7)<sup>740</sup>.

Metanálise avaliando quatro estudos caso-controles, com predominância masculina (50 a 74%) e idade entre 50 e 60 anos, evidenciou que a atividade sexual foi associada a um aumento do risco relativo de IAM de 2,7, comparada a períodos de tempo em que estes pacientes não estavam envolvidos em atividade sexual<sup>741</sup>. O risco relativo de IAM não foi maior nos pacientes com IAM prévio comparados àqueles sem doença coronariana diagnosticada<sup>739</sup>.

Embora a atividade sexual seja associada a um risco aumentado de eventos cardiovasculares, o risco absoluto é mínimo, devido à curta duração da mesma, o que constitui um percentual insignificante do tempo total de risco para isquemia miocárdica e IAM. Atividade sexual é a causa de 1% de todos os IAM<sup>742</sup>. O aumento do risco absoluto para IAM associado a 1 hora de atividade sexual por semana é estimado ser duas a três pessoas por 10 mil ao ano<sup>741</sup>.

Após IAM, aproximadamente 25% dos pacientes interrompem sua atividade sexual e outros 50% reduzem

a frequência da mesma<sup>743</sup>. O nível de satisfação após o ato sexual é diminuído, independentemente de o paciente ser homem ou mulher<sup>744</sup>. Estudo nacional com 43 pacientes atribuiu à idade e aos distúrbios psicológicos a redução da frequência de relações sexuais, e a elevada incidência de disfunção sexual no período pós-infarto<sup>745</sup>. Tais problemas poderiam ser parcialmente solucionados se as orientações que os pacientes recebessem na alta hospitalar, após o evento coronariano, fossem objetivas e dirigidas especificamente ao assunto em questão<sup>746</sup>.

Recentemente, a AHA, em conjunto com a *European Society of Cardiology (ESC)*, subscreveram um documento enfatizando a importância do aconselhamento sexual por profissional habilitado, para pacientes portadores de doença cardiovascular. Nos pacientes pós-IAM, o objetivo seria um retorno seguro e gradual às suas atividades sexuais, combatendo efeitos psicológicos negativos, bem como uma completa revisão dos medicamentos que possam interferir no reinício dessa atividade<sup>747</sup>.

Estudo conduzido em Israel por Drory e cols.<sup>748</sup> com 88 pacientes avaliou a ocorrência de isquemia durante a relação sexual de homens após IAM. Todos os pacientes com isquemia durante o ato sexual (30% sob a forma de isquemia silenciosa) apresentaram isquemia ao teste ergométrico convencional. Pacientes sem isquemia ao teste ergométrico também não a apresentaram durante o coito<sup>748</sup>.

A literatura apresenta dados limitados e as recomendações são conflitantes no que tange ao reinício das atividades sexuais após IAM recente. Em 2000, o *Princeton Consensus Panel* sobre atividade sexual e risco cardíaco publicou recomendações sobre o retorno às atividades sexuais e o manejo da disfunção sexual em pacientes portadores de doença cardiovascular. Pacientes que apresentaram IAM não complicado foram considerados de baixo risco. Tais pacientes devem ser encorajados a reassumir ou iniciar suas atividades sexuais em curto espaço de tempo. IAM recente (inferior a 6 semanas) é classificado como de risco intermediário e necessita de avaliação cardiológica suplementar, com teste ergométrico e ecocardiografia para melhor definição do risco. Ainda nesse mesmo painel, foi definido alto risco para os pacientes com IAM há menos de 2 semanas. Esses pacientes devem ser estabilizados com terapêutica apropriada inicialmente, antes da reavaliação adequada de seu risco real<sup>749</sup>. O segundo consenso de Princeton, *Second Princeton Consensus Conference*, referendou as observações anteriores, tendo assinalado que, no grupo considerado de alto risco, atenção especial deve ser dedicada aos pacientes previamente sedentários que vão reiniciar atividade sexual após o evento agudo<sup>750</sup>.

Em pacientes estáveis, sem complicações, a atividade sexual com o parceiro habitual pode ser reiniciada em aproximadamente 7 a 10 dias<sup>254</sup>.

Aspecto de suma importância refere-se ao tratamento da disfunção sexual usando inibidores da fosfodiesterase-5, como sildenafil e seus derivados. Esse medicamento possui duas importantes ações sobre o sistema cardiovascular: diminuir a pressão arterial e interagir com nitratos<sup>751</sup>. O sildenafil é um fármaco vasodilatador, que, portanto, reduz a resistência vascular

sistêmica. Pode diminuir a PAS ao redor de 8 mmHg<sup>752</sup>, efeito que não é potencializado pelo uso de anti-hipertensivos com propriedades vasodilatadoras, como a amlodipina<sup>753</sup>. Sildenafil dilata as artérias coronárias epicárdicas e, em pacientes portadores de doença coronária, melhora a disfunção endotelial e inibe a ativação plaquetária<sup>754</sup>. Entre pacientes com isquemia induzida pelo exercício, sildenafil tem efeito benéfico intermediário entre o efeito do nitrato e o do placebo. Vardenafil e tadalafil são inibidores da fosfodiesterase mais seletivos e mais potentes que o sildenafil. Tais medicamentos parecem ser tão efetivos quanto o sildenafil no tratamento da disfunção erétil, bem como potencializam a resposta hipotensora aos nitratos. O uso concomitante de vardenafil ou tadalafil com agentes alfabloqueadores pode induzir à hipotensão sintomática, não sendo recomendada essa associação<sup>755</sup>. Homens tratados com sildenafil e nitrato assumem risco significativo de hipotensão acentuada e síncope. É absolutamente contraindicado o uso de nitrato, sob qualquer forma de apresentação, num período de 24 horas antes ou após o uso de sildenafil, mesmo que o paciente apresente dor precordial<sup>756</sup>. Esse intervalo pode ser ainda maior nos portadores de insuficiência hepática ou renal ou nos usuários de nitratos de longa duração. Evidências recentes não comprovam a associação do uso de sildenafil ao risco de desenvolvimento de IAM<sup>757,758</sup>.

Pacientes que estejam assintomáticos após IAM não complicado podem, com razoável dose de certeza, retornar a suas atividades ao final da segunda semana pós-evento, embora os dados sejam limitados para guiar tal orientação<sup>254</sup>. O teste ergométrico deve ser sempre utilizado, desde que o paciente tenha condições para realizá-lo, com o objetivo de oferecer segurança ao paciente e ao cardiologista para a execução de atividades que requeiram algum esforço físico. Os impossibilitados de exercer esforço físico podem utilizar o estresse farmacológico associado a método de imagem (cintilografia ou ecocardiografia). Na pesquisa de isquemia silenciosa e distúrbios do ritmo cardíaco, a monitorização do ritmo pelo sistema Holter pode complementar as informações obtidas com o teste ergométrico.

Procedimento: retorno às atividades profissionais e sexuais	Classe	Nível de evidência
Retorno às atividades sexuais: pacientes de baixo risco, estáveis, com parceiros habituais, em 7 a 10 dias após a alta hospitalar	I	B
Retorno às atividades físicas: pacientes que estejam assintomáticos após IAM não complicado podem retornar a suas atividades após 2 a 4 semanas, com avaliação cardiológica	I	C
Retorno às atividades sexuais: pacientes de risco intermediário, 7 a 10 dias depois da estabilização do quadro	Ila	C

## 8. Reabilitação pós-hospitalar

### 8.1. Prescrição de exercícios

Até os anos 1960-1970, recomendava-se repouso de 3 semanas aos pacientes que se recuperavam de IAM, baseando-se no pressuposto de que o repouso facilitaria a cicatrização do miocárdio. Entretanto, observou-se que

o repouso prolongado no leito resultava em alguns efeitos deletérios, sendo que os principais estão apresentados no quadro 29.

O exercício físico pode aumentar a capacidade da função cardiovascular e diminuir a demanda de oxigênio miocárdico para um determinado NAF.

A reabilitação na fase aguda do infarto objetiva reduzir os efeitos deletérios do repouso prolongado no leito, controlar as alterações psicológicas e reduzir a permanência hospitalar<sup>759</sup>.

Além disso, em longo prazo, o exercício pode ajudar a controlar o hábito de fumar, a hipertensão arterial, a dislipidemia, o DM, a obesidade e a tensão emocional. Há evidências de que o exercício regular, realizado por longos períodos, associado a uma abordagem multidisciplinar, envolvendo intervenções psicológicas, dietéticas e farmacológicas, pode influenciar na prevenção da aterosclerose e na redução de eventos coronários<sup>759</sup> a partir da melhora da função ventricular<sup>760,761</sup>.

Dessa forma, a prescrição da atividade física deve ser individualizada, de acordo com o acometimento e as características físicas de cada paciente. Em caso de arritmias diagnosticadas e angina presente, deve-se estabilizar o quadro antes do início das atividades físicas<sup>762</sup>.

Avaliação médica adequada, educação e orientação reduzem o risco potencial da atividade física mais intensa.

### 8.2. Objetivos

O principal objetivo do programa de reabilitação cardíaca é permitir aos cardiopatas retornar, o quanto antes, à vida produtiva, a despeito de possíveis limitações impostas pelo seu processo patológico, pelo maior período de tempo possível.

Outros objetivos são: restaurar, em pacientes com doença cardiovascular, sua melhor condição fisiológica, social e laborativa; prevenir a progressão ou reverter o processo aterosclerótico; reduzir a morbidade e a mortalidade cardiovasculares; melhorar os sintomas de angina; e melhorar a classe funcional em pacientes com<sup>763</sup>.

### 8.3. Fisiopatologia do exercício na cardiopatia isquêmica

As respostas e adaptações fisiológicas ao exercício físico estão contempladas no Consenso de Reabilitação Cardíaca da SBC<sup>764</sup>. Após um IAM, a capacidade funcional pode ser limitada por angina ou disfunção ventricular esquerda.

#### Quadro 29 – Principais efeitos deletérios do repouso pós-infarto agudo do miocárdio

Redução da capacidade funcional

Redução da volemia

Redução do rendimento cardíaco

Alteração dos reflexos cardíacos

Predisposição ao tromboembolismo pulmonar

Redução da massa muscular

Aumento da pressão e da ansiedade

Nesses pacientes, programas de condicionamento físico resultam em melhora da capacidade funcional, além de redução da frequência cardíaca, PAS e concentração plasmática de catecolaminas; melhora do perfil lipídico (HDL e TG) e glicêmico, melhora da atuação do sistema fibrinolítico, redução da agregação plaquetária, além de vasodilatação central e periférica em intensidades submáximas de exercício<sup>765</sup>.

A reabilitação proporciona adaptações periféricas importantes para pacientes cardiopatas, a partir das alterações de pós-carga, como aumento dos capilares, da capacidade oxidativa e da massa das fibras musculares, e vasodilatação da musculatura esquelética, proporcionando uma adaptação cardiovascular benéfica<sup>760</sup>.

Após programas de treinamento, o consumo de oxigênio do miocárdio é menor a uma mesma intensidade de exercício, e os pacientes podem tolerar intensidades maiores de esforço, sem apresentar evidências de isquemia miocárdica. Apesar de não haver evidência de formação de circulação colateral, programas de longa duração, com treinamento em intensidade elevada e intervenção dietética, podem melhorar o fluxo sanguíneo coronário, efeito que pode estar associado à regressão da aterosclerose ou à melhora da função endotelial<sup>766,767</sup>.

#### 8.4. Indicações e contraindicações, riscos e benefícios da reabilitação cardiovascular

O nível de limitação dos pacientes após IAM depende das complicações da fase aguda. A reabilitação cardíaca é indicada em todas as situações clínicas com evolução estável. As contraindicações para a reabilitação cardíaca estão apresentadas no quadro 30.

Os benefícios da reabilitação nos grupos pós-IAM são: melhora da angina, atenuação de isquemia induzida pelo esforço, melhora da capacidade funcional e do controle dos fatores de risco e redução da mortalidade por todas as causas em 20%.

Atualmente, as fases da reabilitação pós-IAM são divididas em hospitalar e ambulatorial<sup>767</sup>.

#### Quadro 30 – Contraindicações para reabilitação cardíaca

---

Angina instável
PAS > 180 mmHg ou PAD > 110 mmHg
Hipotensão ortostática com queda sintomática da PAS > 20 mmHg
Arritmias não controladas
Insuficiência cardíaca descompensada
Bloqueios atrioventriculares de segundo grau e avançados (sem marca-passo)
Pericardite em atividade
Tromboembolismo e trombose venosa profunda recentes
Eletrocardiograma sugestivo de isquemia

---

PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica.

#### 8.5. Teste ergométrico precoce pós-infarto agudo do miocárdio

O teste ergométrico precoce, atenuado, está indicado como avaliação funcional antes da hospitalar no pós-IAM entre o quarto e o décimo dia do evento agudo em pacientes sem complicações graves. Suas principais finalidades estão descritas no quadro 31<sup>768</sup>. O quadro 32 descreve as principais contraindicações ao teste ergométrico precoce.

Os protocolos mais utilizados para esteira rolante são os de Naughton e Bruce modificado ou Sheffield, de baixas cargas iniciais, podendo progredir até cargas elevadas, sempre limitada pelos sintomas. O protocolo de rampa tem sido aplicado em nosso país em muitos centros e se adapta muito bem ao objetivo da avaliação<sup>764</sup>. Utilizando-se o cicloergômetro, devem-se observar os mesmos princípios e cuidados referidos para o exame em tapete rolante. O teste cardiopulmonar também pode ser realizado na fase precoce pós-IAM, proporcionando dados diretos de consumo de oxigênio, classificando a capacidade funcional com maior fidelidade e possibilitando, assim, a prescrição de exercícios com mais eficiência<sup>616</sup>. Com base na evolução clínica da fase aguda, no ecocardiograma, nos exames laboratoriais e nos resultados do teste ergométrico precoce, pode-se estratificar o risco desses pacientes para reabilitação cardíaca. A seguir, o quadro 33 apresenta a estratificação do risco para a reabilitação cardíaca.

#### 8.6. Reabilitação ambulatorial

As atividades e os exercícios preconizados são determinados com base no consumo de oxigênio ou

#### Quadro 31 – Principais finalidades do teste ergométrico pós-infarto agudo do miocárdio

---

Avaliação da capacidade funcional
Determinação do risco para futuros eventos
Determinação de fatores limitantes
Reavaliação do esquema terapêutico
Prescrição de atividade física e programas de reabilitação
Seleção de pacientes com indicação de estudo hemodinâmico
Efeitos psicológicos e avaliação prognóstica

---

#### Quadro 32 – Principais contraindicações ao teste ergométrico no pós-infarto agudo do miocárdio

---

Angina pós-infarto
Disfunção ventricular grave
Trombo mural recente
Instabilidade da pressão arterial (hipotensão ou hipertensão)
Arritmias complexas
Lesões obstrutivas graves das carótidas

---

## Quadro 33 – Estratificação de risco para reabilitação cardíaca

<b>Pacientes de baixo risco</b>	Classes I e II da NYHA
	Capacidade funcional > 6 METs
	Ausência de insuficiência cardíaca
	Função ventricular esquerda em repouso preservada
	Ausência de sinais de isquemia no repouso e em intensidades < 6 METs
	Elevação pressórica apropriada ao exercício
<b>Pacientes de risco moderado</b>	Ausência de extrasístolia ventricular complexa
	Capacidade de autoavaliação da intensidade de esforço
	Função ventricular esquerda em repouso limítrofe
	Classe funcional I e II da NYHA
<b>Pacientes de risco elevado</b>	Capacidade funcional > 6 METs
	Isquemia ou TV não sustentada no TE em intensidade > 6 METs
	Dois ou mais infartos do miocárdio
	Classe funcional > III da NYHA
	Capacidade funcional < 6 METs
	Disfunção ventricular esquerda em repouso
	Depressão do segmento ST > 3,0 mm ou angina durante o exercício
	Queda da pressão arterial sistólica durante o exercício
<b>Pacientes de risco elevado</b>	Episódio prévio de parada cardiorrespiratória, exceto nas primeiras horas do IAM
	TV durante o exercício em intensidade < 6 METs
	Incapacidade de autoavaliação de esforço
	Outras condições clínicas com risco de vida

NYHA: New York Heart Association; MET: metabolic equivalent of task TE: teste ergométrico; IAM: infarto agudo do miocárdio.

seu equivalente em METs, atingido antes de surgirem sintomas, alterações hemodinâmicas e/ou alterações eletrocardiográficas no teste ergométrico.

Para pacientes de moderado ou alto risco, recomenda-se que essa fase seja realizada dentro de um programa formal de reabilitação cardíaca supervisionada. Para pacientes de baixo risco, recomenda-se a caminhada com velocidade compatível com a capacidade funcional e com duração gradativamente crescente, começando com 10 a 15 minutos e podendo chegar a 1 hora, de forma que a intensidade do esforço não exceda 70 a 80% da capacidade funcional determinada pelo teste ergométrico.

### 8.7. Prescrição do exercício ambulatorial

A prescrição de exercício deve ser individualizada, com base nos princípios gerais já descritos.

Pacientes de baixo risco podem ser adaptados a níveis mais elevados de intensidade de atividade física em menor período de tempo.

Algum tipo de monitorização eletrocardiográfica pode ser necessário para pacientes que apresentem arritmias desencadeadas ou agravadas pelo esforço e limiar baixo de isquemia silenciosa. Na presença de isquemia, recomenda-se monitorização por seis a 12 sessões, até que se estabeleça o

nível de tolerância ao exercício. A prescrição de exercícios deve levar em consideração critérios rígidos para pacientes coronariopatas, como: modo, frequência, duração, intensidade e progressão do esforço. Os exercícios devem ser isotônicos, devido à sobrecarga cardiovascular imposta pelo esforço isométrico. No entanto, a associação de exercícios em aparelhos com o intuito de melhorar o tônus muscular pode ser útil, desde que respeitados os critérios para sua realização.

As atividades devem ser realizadas entre três a cinco vezes por semana, podendo ser intercaladas, mas sempre privilegiando as atividades aeróbicas. O início deve ser com 10 e 15 minutos de aquecimento (treinos de alongamento e flexibilidade), seguidos dos exercícios com duração de 20 a 60 minutos e, por fim, o resfriamento de 10 a 15 minutos.

A realização do exercício deve ser supervisionada com intensidade moderada, mantendo-se sempre entre 50 e 80% da FC máxima adquirida no teste ergométrico antes da alta hospitalar e limitada a alterações sintomáticas, eletrocardiografias e hemodinâmicas. Já as atividades de tônus muscular devem respeitar os limites de 30 a 40% da força voluntária máxima, sendo também limitadas por sintomas ou alterações eletrocardiográficas e hemodinâmicas.

Os pacientes devem ser reavaliados a cada 6 a 8 semanas, e suas atividades readaptadas às novas condições cardiovasculares<sup>763-765</sup>.

### 8.8. Intensidade da reabilitação na fase ambulatorial

A segurança de um programa de exercícios para pacientes pós-IAM depende, em grande parte, da intensidade prescrita. A prescrição do exercício em detalhes encontra-se disponível no I Consenso Nacional de Reabilitação Cardiovascular (Fase Crônica)<sup>764</sup>.

### 8.9. Situações especiais

Alguns subgrupos de coronariopatas (revascularizados cirurgicamente e pós-ICP) vêm sendo incorporados aos programas de reabilitação cardíaca, apresentando os mesmos benefícios fisiológicos e bases para prescrição do exercício físico discutidos anteriormente. No entanto, existem algumas particularidades.

Nos pacientes revascularizados, devem-se adequar os exercícios, em uma fase inicial, às condições da cicatrização cirúrgica do tórax e dos membros inferiores. Modificações significativas do comportamento, tanto fisiológico como clínico, ao exercício físico sinalizam possível oclusão de ponte e devem ser prontamente reavaliados<sup>769</sup>.

Nos casos de ICP, a possibilidade de ser frequentemente avaliado por um médico e de ter respostas fisiológicas e clínicas monitorizadas durante o exercício físico podem permitir rápida e objetiva identificação da presença de reestenose.

Esses dois subgrupos de pacientes, quando bem-sucedidos em seus procedimentos e com teste ergométrico sem evidências de isquemia, habitualmente demandam menor necessidade de programa de exercício supervisionado sob monitorização eletrocardiográfica.

Aceita-se que os pacientes com infarto de parede anterior não são mais sujeitos a efeitos deletérios do exercício do que os pacientes com infarto em outras áreas do miocárdio<sup>768</sup>. Existem evidências de que pacientes com infarto prévio com disfunção ventricular esquerda não somente podem ingressar em programas de reabilitação cardíaca, como são os que mais auferem benefícios, notadamente da musculatura esquelética<sup>770</sup>.

A prescrição do exercício físico para esses pacientes é basicamente semelhante àquela feita para os pacientes com boa função ventricular<sup>769</sup>, sendo que, idealmente, ela pode ser mais bem quantificada, a partir da determinação do limiar anaeróbico obtido por meio da ergoespirometria.

Em condições habituais, a observação clínica da presença de dispnéia induzida pelo esforço é útil para ajustes na prescrição de exercício físico nesses pacientes.

### 8.10. Reabilitação em populações especiais

#### 8.10.1. Pacientes idosos

Embora a reabilitação cardíaca tenha seu valor comprovado no pós-IAM, os idosos frequentemente não têm sido incentivados a participarem dos programas. Em um estudo randomizado sueco do Hospital Karolinska<sup>771</sup>, que incluiu pacientes recuperados de IAM entre 65 e 84 anos de idade, ficou demonstrado o aumento da tolerância ao esforço após um período de 3 a 12 meses de exercícios, bem como melhora da qualidade de vida, forma física, autoestima, e sensação de

bem-estar no grupo reabilitado em relação ao grupo controle. Pacientes idosos também devem ser submetidos a exercícios de força, além dos habituais aeróbios, que fortalecerão a musculatura e o tônus, com conseqüente melhora do equilíbrio e do risco de quedas.

#### 8.10.2. Diabetes melito

O treinamento regular tem sido indicado para pacientes diabéticos como método não farmacológico para diminuição da glicemia e melhora da tolerância à glicose. Como resultado, torna-se evidente a menor resistência à insulina, além da maior capacidade funcional<sup>762,772</sup>.

A prescrição do exercício usualmente não difere daquela de pacientes não diabéticos, a não ser que sejam classificados como grupos de risco, requerendo, então, programas supervisionados.

Deve-se ter cuidado especial em portadores de retinopatia progressiva (hemorragias e descolamento de retina), neuropatia periférica (traumatismo de extremidades insensíveis) e neuropatia autonômica (maior risco de arritmias), evitando-se a prescrição de exercícios de alta intensidade e recomendando-se o uso de calçados e proteções especiais. Levar em consideração também o uso de fármacos hipoglicemiantes orais e insulina, em relação ao tempo de início (evitar exercícios no pico de ação da insulina) do exercício e ao local de aplicação dos medicamentos (distante dos membros em exercício). Os valores de glicemia capilar devem ser aferidos antes do início da atividade e, no caso de glicemia <100 mg/dL, é importante fornecer um aporte de carboidrato e retardar o início da atividade. Já em valores de glicemia > 300 mg/dL, deve-se orientar hidratação vigorosa durante a atividade física<sup>773</sup>.

#### 8.10.3. Insuficiência cardíaca

Pacientes com insuficiência cardíaca por disfunção sistólica podem apresentar acentuada redução da capacidade funcional. Alterações hemodinâmicas acompanham essa redução da capacidade funcional, com incompetência tanto cronotrópica como inotrópica, assim como a redução do fluxo sanguíneo para os músculos. As respostas ventilatórias também estão alteradas, resultando em aumento custo-energético para a ventilação<sup>774,775</sup>.

A prescrição de exercícios deve ser baseada em testes preferencialmente cardiorrespiratórios, com medida direta do consumo de oxigênio. O teste ergométrico clássico, com baixas cargas, pode ser utilizado se não se dispuser de ergoespirometria.

Alterações da musculatura esquelética incluem acúmulo de lactato em cargas baixas, redução do tamanho mitocondrial e capacidade oxidativa, atrofia de fibras tipo I, apoptose e respostas metabólicas inapropriadas<sup>776</sup>. Nesses pacientes, o treinamento físico aumenta a capacidade funcional máxima e submáxima, e a magnitude desse aumento é similar e adicional àquela obtida com terapia farmacológica. O condicionamento físico também induz a reversão parcial, alterações autonômicas e musculares esqueléticas. Finalmente, dados recentes indicam que programas de reabilitação de pacientes com miocardiopatia isquêmica resultam em importante aumento da sobrevida<sup>258</sup>.

### 8.11. Tipos de exercício

O exercício físico pode ser classificado quanto à mecânica muscular em dinâmico e estático. Exercícios dinâmicos envolvem contrações musculares repetidas contra baixa resistência (por exemplo: caminhar, correr, pedalar e nadar). Os exercícios estáticos envolvem contrações musculares, com poucas repetições contra resistência elevada (por exemplo: levantamento de peso). Na prática, a maioria dos exercícios inclui componentes estáticos e dinâmicos, habitualmente havendo predomínio de um sobre o outro. As respostas hemodinâmicas são diferentes em exercícios que utilizam predominantemente os membros superiores ou os inferiores<sup>777</sup>. O quadro 34 resume os valores de atividades físicas mais frequentes e suas equivalências de gasto energético em METs.

Outra forma de classificação de exercício físico envolve o tipo de metabolismo energético predominantemente utilizado: aeróbico ou anaeróbico. Exercícios aeróbicos envolvem atividades de baixa intensidade e longa duração, enquanto exercícios anaeróbicos envolvem atividades de alta intensidade e curta duração. Grande parte da literatura que dá suporte ao exercício físico na reabilitação de pacientes pós-IAM está baseada em estudos que se valeram de exercícios dinâmicos, aeróbicos, os quais utilizavam predominantemente os membros inferiores. Entretanto, a experiência atual indica que exercícios de componente estático com os membros superiores também devem ser incorporados aos programas de reabilitação, desde que se utilizem intensidade baixa e número elevado de repetições.

### 8.12. Atividade esportiva após o infarto

A decisão sobre a liberação para a atividade desportiva após IAM é baseada na avaliação clínica e nos resultados dos exames complementares: teste ergométrico, ecocardiograma, ECG, Holter 24 horas, radiografia de tórax e exames laboratoriais.

**Quadro 34 – Resumo dos valores das atividades físicas habituais**

Atividade	METs
Vestir-se	2,0-3,0
Dirigir	1,0-2,0
Alimentar-se	1,0-2,0
Higiene sentado	1,0-2,0
Higiene em pé	2,0-3,0
Deitado	1,0-2,0
Atividade sexual	3,0-5,0
Banho	3,0
Sentado	1,0-2,0
Caminhada (km/h)	
1,5	1,0-2,0
3,0	2,0-3,0
5,0	3,0-3,5
6,0	3,5-4,5
Subindo escada	4-7

É importante a avaliação do anseio do paciente e qual atividade e, principalmente, qual desempenho ele espera atingir. Assim, podemos realizar uma estratificação de risco de acordo com a atividade física que o paciente deseja realizar<sup>763</sup>.

Os pacientes, após submetidos à estratificação, devem ser classificados entre baixo, moderado e alto risco. Os pacientes de baixo risco são os que não apresentaram alterações nos exames complementares e que permanecem assintomáticos; são orientados a realização de quaisquer tipos de atividade física. Já os indivíduos de moderado e alto risco são contraindicados às atividades competitivas e devem ser encaminhados para atividades físicas supervisionadas e, posteriormente, após tratamento e acompanhamento profissional, devem ser gradativamente encorajados às atividades físicas não supervisionadas<sup>778</sup>.

A prática de natação e hidroginástica merece alguns cuidados. Apesar de ideal para os obesos, pode gerar alguns problemas para o coronariano, como bradicardia reflexa vagal e arritmias complexas. O choque térmico pode causar espasmos arteriais. A zona-alvo da frequência cardíaca de treinamento deve ser reduzida em dez batimentos, em decorrência de reflexo vagal de imersão da face. Pacientes infartados que não possuam prévio domínio da técnica natatória devem ser desaconselhados à prática da natação, sendo-lhes permitida hidroginástica.

Indivíduos que já estejam praticando atividade física no pósIAM devem ser orientados às mínimas modificações nos sintomas e sinais, ou a alterações nos exames de reavaliação indicativas da progressão da doença aterosclerótica coronária. Deve-se orientar o paciente, esclarecendo que eventuais sintomas podem ser relacionados à equivalente isquêmica e, portanto, relatados assim que ocorrerem. Na presença de sintomas, devem-se repetir a estratificação de risco e descartar a presença de nova cardiopatia isquêmica ou estrutural até a exaustão<sup>779</sup>.

Certas medicações utilizadas para o tratamento e prevenção secundária de eventos isquêmicos podem trazer riscos a praticantes de esporte de contato ou atividades com possibilidade de traumas ou quedas. Indivíduos em uso de antiagregantes plaquetários e anticoagulantes devem ser desencorajados à prática desse tipo de atividades pelo risco potencial de sangramento maior. Já indivíduos em uso de betabloqueadores e diuréticos devem ser advertidos da possibilidade de queda de *performance* em decorrência da bradicardia e de distúrbio hidroeletrólítico intrínseco na utilização dessas medicações respectivamente. Portanto, devemos avaliar o esporte que será realizado, adaptá-lo à nova condição do indivíduo ou, em último caso, contraindicar a atividade<sup>763</sup>.

Os pacientes, mesmo de baixo risco, devem ser desaconselhados a praticar atividades competitivas notadamente até 6 meses após o evento. Após esse período, não há evidências que apoiem a contraindicação.

### 8.13. Adesão aos programas de reabilitação

O sucesso de qualquer intervenção de prevenção secundária está diretamente relacionado à aderência ao tratamento. Os índices de aderência aos programas de reabilitação cardíaca após IAM excedem a 80% nos 3 primeiros meses, caindo para 60 a 71% no sexto mês, para 60% aos 12 meses e para

30 a 40% entre o segundo e o quarto ano. A insistência do médico assistente e a integração da equipe multidisciplinar ao atendimento aos pacientes, por meio de esclarecimento e controle dos fatores de risco, têm demonstrado aumento na adesão ao tratamento.

No programa de reabilitação do Instituto Dante Pazzanes de Cardiologia, foi aplicado um questionário a todos os pacientes que estavam no programa há mais de 10 anos, que revelou que 90% iniciaram o programa por indicação médica e apenas 10% por iniciativa própria. Após esse período, evidenciou-se que 90% deles mantinham-se no programa devido à sensação de bem-estar e apenas 10% por indicação médica<sup>760</sup>. Portanto, é essencial a abordagem multiprofissional dos pacientes encaminhados à reabilitação, assim como a participação do cardiologista do paciente em todo o processo<sup>760</sup>.

#### 8.14. Perspectivas

Aumento da capacidade funcional, redução de sintomas, benefício psicológico, auxílio no controle

de fatores de risco, retorno mais precoce ao trabalho e aumento da sobrevivência justificam o emprego sistemático da reabilitação no tratamento do IAM, em todas as fases, considerando sua excelente relação custo/efetividade.

A orientação fundamental a ser dada pelo cardiologista é a de que a reabilitação após o infarto não se limita a programas formais e sofisticados, mas à mudança do estilo de vida, abrangente em relação aos fatores de risco controláveis, e à marcada convivência com movimentos de qualquer espécie em relação às atividades cotidianas.

Procedimento: reabilitação pós-hospitalar	Classe	Nível de evidência
Reabilitação	I	A
Reabilitação na insuficiência cardíaca	Ila	C
Atividade esportiva após o infarto	Ila	C

## Referências

- Kannel WB, Cupples LA, D'Agostino RB. Sudden death risk in overt coronary heart disease: the Framingham Study. *Am Heart J*. 1987;113(3):799-804.
- Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Amouyel P, Arveiler D, Rajakangas AM, Pajak A. Myocardial infarction and coronary deaths in the World Health Organization MONICA Project. Registration procedures, event rates, and case-fatality rates in 38 populations from 21 countries in four continents. *Circulation*. 1994;90(1):583-612.
- Myerburg RJ, Castellanos A. Cardiac arrest and sudden death. In: Braunwald E. (editor). *Textbook of cardiovascular medicine*. 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 2001. p. 890-923.
- Timerman A, Feitosa GA. Síndromes coronárias agudas. Rio de Janeiro: Atheneu; 2003.
- Rodríguez T, Malvezzi M, Chatenoud L, Bosetti C, Levi F, Negri E, et al. Trends in mortality from coronary heart and cerebrovascular diseases in the Americas: 1970-2000. *Heart*. 2006;92(4):453-60.
- Avezum A Jr, Braga J, Santos IS, Guimaraes HP, Marin-Neto JA, Piegas LS. Cardiovascular disease in South America: current status and opportunities for prevention. *Heart*. 2009;95(18):1475-82.
- Pinto DS, Kirtane AJ, Nallamothu BK, Murphy SA, Cohen DJ, Laham RJ, et al. Hospital delays in reperfusion for ST-elevation myocardial infarction: implications when selecting a reperfusion strategy. *Circulation*. 2006;114(19):2019-25.
- Finnegan JR Jr, Meischke H, Zapka JG, Leviton L, Meshack A, Benjamin-Garner R, et al. Patient delay in seeking care for heart attack symptoms: findings from focus groups conducted in five U.S. regions. *Prev Med*. 2000;31(3):205-13.
- Lee TH, Weisberg MC, Brand DA, Rouan GW, Goldman L. Candidates for thrombolysis among emergency room patients with acute chest pain: potential true- and false-positive rates. *Ann Intern Med*. 1989;110(12):957-62.
- Canto JC, 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;283(24):3223-9.
- Eagle KA, Goodman SG, Avezum A, Budaj A, Sullivan CM, Lopez-Sendon J; GRACE Investigators. Practice variation and missed opportunities for reperfusion in ST-segment-elevation myocardial infarction: findings from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Lancet*. 2002;359(9304):373-7.
- Braga JR, Santos IS, Flato UP, Guimaraes HP, Avezum A. [The impact of diabetes mellitus on the mortality of acute coronary syndromes]. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2007;51(2):275-80.
- Diercks DB, Kontos MC, Chen AY, Pollack CV Jr, Wiviott SD, Rumsfeld JS, et al. Utilization and impact of pre-hospital electrocardiograms for patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: data from the NCDR (National Cardiovascular Data Registry) ACTION (Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network) Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(2):161-6.
- Reimer KA, Lowe JE, Rasmussen MM, Jennings RB. The wavefront phenomenon of ischemic cell death. 1. Myocardial infarct size vs duration of coronary occlusion in dogs. *Circulation*. 1977;56(5):786-94.
- Kereiakes DJ, Gibler WB, Martin LH, Pieper KS, Anderson LC. Relative importance of emergency medical system transport and the prehospital electrocardiogram on reducing hospital time delay to therapy for acute myocardial infarction: a preliminary report from the Cincinnati Heart Project. *Am Heart J*. 1992;123(4 Pt 1):835-40.
- Gurwitz JH, McLaughlin TJ, Willison DJ, Guadagnoli E, Hauptman PJ, Gao X, et al. Delayed hospital presentation in patients who have had acute myocardial infarction. *Ann Intern Med*. 1997;126(8):593-9.
- Kereiakes DJ, Weaver WD, Anderson JL, Feldman T, Gibler B, Aufderheide T, et al. Time delays in the diagnosis and treatment of acute myocardial infarction: a tale of eight cities. Report from the Pre-hospital Study Group and the Cincinnati Heart Project. *Am Heart J*. 1990;120(4):773-80.
- Boersma E, Maas AC, Deckers JW, Simoons ML. Early thrombolytic treatment in acute myocardial infarction: reappraisal of the golden hour. *Lancet*. 1996;348(9030):771-5.
- Gibson CM. Time is myocardium and time is outcomes. *Circulation*. 2001;104(22):2632-4.
- Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from



## Diretrizes

- all randomised trials of more than 1000 patients. Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group. *Lancet*. 1994;343(8893):311-22. Erratum in *Lancet*. 1994;343(8899):742
21. Pimenta L, Bassan R, Potsch A. Perfil das primeiras horas da fase pré-hospitalar no IAM: é possível reduzir o tempo? *Arq Bras Cardiol*. 1992;59(supl2):111.
  22. Bassan R. Atacando o dragão numa nova frente: o que podemos fazer para reduzir o tempo de atendimento do infarto agudo do miocárdio? *Rev SOCERJ*. 1994;7(3):102-5.
  23. Weaver WD, Cerqueira M, Hallstrom AP, Litwin PE, Martin JS, Kudenchuk PJ, et al. Prehospital-initiated vs hospital-initiated thrombolytic therapy. The Myocardial Infarction Triage and Intervention Trial. *JAMA*. 1993;270(10):1211-6.
  24. Prehospital thrombolytic therapy in patients with suspected acute myocardial infarction. The European Myocardial Infarction Project Group. *N Engl J Med*. 1993;329(6):383-9.
  25. Castaigne AD, Herve C, Duval-Moulin AM, Gaillard M, Dubois-Rande JL, Boesch C, et al. Prehospital use of APSAC: results of a placebo-controlled study. *Am J Cardiol*. 1989;64(2):30A-3A.
  26. Schofer J, Buttner J, Geng G, Gutschmidt K, Herden HN, Mathey DG, et al. Prehospital thrombolysis in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1990;66(20):1429-33.
  27. Roth A, Barbash GI, Hod H, Miller HI, Rath S, Modan M, et al. Should thrombolytic therapy be administered in the mobile intensive care unit in patients with evolving myocardial infarction? A pilot study. *J Am Coll Cardiol*. 1990;15(5):932-6.
  28. Feasibility, safety, and efficacy of domiciliary thrombolysis by general practitioners: Grampian region early anistreplase trial. GREAT Group. *BMJ*. 1992;305(6853):548-53.
  29. Morrow DA, Antman EM, Sayah A, Schuhwerk KC, Giugliano RP, De Lemos JA, et al. Evaluation of the time saved by prehospital initiation of reteplase for ST-elevation myocardial infarction: results of The Early Reteplase-Thrombolysis in Myocardial Infarction (ER-TIMI) 19 trial. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40(1):71-7.
  30. Weaver WD, Simes RJ, Betriu A, Grines CL, Zijlstra F, Garcia E, et al. Comparison of primary coronary angioplasty and intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review. *JAMA*. 1997;278(23):2093-8.
  31. A clinical trial comparing primary coronary angioplasty with tissue plasminogen activator for acute myocardial infarction. The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries in Acute Coronary Syndromes (GUSTO IIb) Angioplasty Substudy Investigators. *N Engl J Med*. 1997;336(23):1621-8.
  32. Zijlstra F, Hoorntje JC, de Boer MJ, Reiffers S, Miedema K, Ottervanger JP, et al. Long-term benefit of primary angioplasty as compared with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1999;341(19):1413-9.
  33. Schomig A, Kastrati A, Dirschinger J, Mehilli J, Schricke U, Pache J, et al. Coronary stenting plus platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade compared with tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction. Stent versus Thrombolysis for Occluded Coronary Arteries in Patients with Acute Myocardial Infarction Study Investigators. *N Engl J Med*. 2000;343(6):385-91.
  34. Bonnefoy E, Lapostolle F, Leizorovicz A, Steg G, McFadden EP, Dubien PY, et al. Primary angioplasty versus prehospital fibrinolysis in acute myocardial infarction: a randomised study. *Lancet*. 2002;360(9336):825-9.
  35. Morrison LJ, Verbeek PR, McDonald AC, Sawadsky BV, Cook DJ. Mortality and prehospital thrombolysis for acute myocardial infarction: a meta analysis. *JAMA*. 2000;283(20):2686-92.
  36. Bjorklund E, Stenestrand U, Lindback J, Svensson L, Wallentin L, Lindahl B. Pre-hospital thrombolysis delivered by paramedics is associated with reduced time delay and mortality in ambulance-transported real-life patients with ST-elevation myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2006;27(10):1146-52.
  37. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Hand M, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction--executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to revise the 1999 guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction). *J Am Coll Cardiol*. 2004;44(3):671-719.
  38. Sinnaeve PR, Armstrong PW, Gershlick AH, Goldstein P, Wilcox R, Lambert Y, et al. ST-segment-elevation myocardial infarction patients randomized to a pharmaco-invasive strategy or primary percutaneous coronary intervention: Strategic Reperfusion Early After Myocardial Infarction (STREAM) 1-year mortality follow-up. *Circulation*. 2014;130(14):1139-45.
  39. Aguirre FV, Varghese JJ, Kelley MP, Lam W, Lucore CL, Gill JB, et al. Rural interhospital transfer of ST-elevation myocardial infarction patients for percutaneous coronary revascularization: the Stat Heart Program. *Circulation*. 2008;117(9):1145-52.
  40. Henry TD, Sharkey SW, Burke MN, Chavez IJ, Graham KJ, Henry CR, et al. A regional system to provide timely access to percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction. *Circulation*. 2007;116(7):721-8.
  41. Jollis JG, Roettig ML, Aluko AO, Anstrom KJ, Applegate RJ, Babb JD, et al. Implementation of a statewide system for coronary reperfusion for ST-segment elevation myocardial infarction. *JAMA*. 2007;298(20):2371-80.
  42. Le May MR, So DY, Dionne R, Glover CA, Froeschl MP, Wells GA, et al. A citywide protocol for primary PCI in ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2008;358(3):231-40.
  43. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet*. 2003;361(9351):13-20.
  44. Sørensen JT, Terkelsen CJ, Nørgaard BL, Trautner S, Hansen TM, Botker HE, et al. Urban and rural implementation of pre-hospital diagnosis and direct referral for primary percutaneous coronary intervention in patients with acute ST-elevation myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2011;32(4):430-6.
  45. Andersen HR, Nielsen TT, Vesterlund T, Grande P, Albidgaard U, Thayssen P, et al. Danish multicenter randomized study on fibrinolytic therapy versus acute coronary angioplasty in acute myocardial infarction: rationale and design of the DANish trial in Acute Myocardial Infarction-2 (DANAMI-2). *Am Heart J*. 2003;146(2):234-41.
  46. Dalby M, Bouzamondo A, Lechat P, Montalescot G. Transfer for primary angioplasty versus immediate thrombolysis in acute myocardial infarction: a meta-analysis. *Circulation*. 2003;108(15):1809-14.
  47. Andersen HR, Nielsen TT, Rasmussen K, Thuesen L, Kelbaek H, Thayssen P, et al. A comparison of coronary angioplasty with fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2003;349(8):733-42.
  48. Nielsen PH, Terkelsen CJ, Nielsen TT, Thuesen L, Krusell LR, Thayssen P, et al. System delay and timing of intervention in acute myocardial infarction (from the Danish Acute Myocardial Infarction-2 [DANAMI-2] trial). *Am J Cardiol*. 2011;108(6):776-81.
  49. Nallamothu BK, Bates ER. Percutaneous coronary intervention versus fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction: is timing (almost) everything? *Am J Cardiol*. 2003;92(7):824-6.
  50. Chareonthaitawee P, Gibbons RJ, Roberts RS, Christian TF, Burns R, Yusuf S.; CORE Investigators (Collaborative Organisation for RheothRx Evaluation). The impact of time to thrombolytic treatment on outcome in patients with acute myocardial infarction. *Heart*. 2000;84(2):142-8.
  51. McNamara RL, Herrin J, Wang Y, Curtis JP, Bradley EH, Magid DJ, et al. Impact of delay in door-to-needle time on mortality in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2007;100(8):1227-32.

52. Nichol G, Aufderheide TP, Eigel B, Neumar RN, Lurie KG, Bufalino VJ, et al. Regional systems of care for out-of-hospital cardiac arrest: a policy statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2010;121(5):709-29.
53. Garot P, Lefevre T, Eltchaninoff H, Morice MC, Tamion F, Abry B, et al. Six-month outcome of emergency percutaneous coronary intervention in resuscitated patients after cardiac arrest complicating ST-elevation myocardial infarction. *Circulation*. 2007;115(11):1354-62.
54. Gorjup V, Radsel P, Kocjancic ST, Erzen D, Noc M. Acute ST-elevation myocardial infarction after successful cardiopulmonary resuscitation. *Resuscitation*. 2007;72(3):379-85.
55. Kahn JK, Glazier S, Swor R, Savas V, O'Neill WW. Primary coronary angioplasty for acute myocardial infarction complicated by out-of-hospital cardiac arrest. *Am J Cardiol*. 1995;75(15):1069-70.
56. Wu AH, Parsons L, Every NR, Bates ER; Second National Registry of Myocardial Infarction. Hospital outcomes in patients presenting with congestive heart failure complicating acute myocardial infarction: a report from the Second National Registry of Myocardial Infarction (NRM-2). *J Am Coll Cardiol*. 2002;40(8):1389-94.
57. Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG, Sanborn TA, White HD, Talley JD, et al. Early revascularization in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. SHOCK Investigators. Should We Emergently Revascularize Occluded Coronaries for Cardiogenic Shock. *N Engl J Med*. 1999;341(9):625-34.
58. Grzybowski M, Clements EA, Parsons L, Welch R, Tentinalli AT, Ross MA, et al. Mortality benefit of immediate revascularization of acute ST-segment elevation myocardial infarction in patients with contraindications to thrombolytic therapy: a propensity analysis. *JAMA*. 2003;290(14):1891-8.
59. Zahn R, Schuster S, Schiele R, Seidl K, Voigtlander T, Meyer J, et al; Maximal Individual Therapy in Acute Myocardial Infarction (MITRA) Study Group. Comparison of primary angioplasty with conservative therapy in patients with acute myocardial infarction and contraindications for thrombolytic therapy. *Catheter Cardiovasc Interv*. 1999;46(2):127-33.
60. Parodi G, Valenti R, Bellandi B, Migliorini A, Marcucci R, Comito V, et al. Comparison of prasugrel and ticagrelor loading doses in ST-segment elevation myocardial infarction patients: RAPID (Rapid Activity of Platelet Inhibitor Drugs) primary PCI study. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(15):1601-6.
61. 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;2(8607):349-60.
62. Alexopoulos D, Gkizas V, Patsilinakos S, Xanthopoulou I, Angelidis C, Anthopoulos P, et al. Double versus standard loading dose of ticagrelor: onset of antiplatelet action in patients with STEMI undergoing primary PCI. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(10):940-1.
63. Antman EM, Morrow DA, McCabe CH, Murphy SA, Ruda M, Sadowski Z, et al. Enoxaparin versus unfractionated heparin with fibrinolysis for ST-elevation myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2006;354(14):1477-88.
64. Risenfors M, Herlitz J, Berg CH, Dellborg M, Gustavsson G, Gottfridsson C, et al. Early treatment with thrombolysis and beta-blockade in suspected acute myocardial infarction: results from the TEAHAT Study. *J Intern Med Suppl*. 1991;734:35-42.
65. Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, Xie JX, Pan HC, Peto R, et al; COMMIT (Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) collaborative group. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomized placebo-controlled trial. *Lancet*. 2005;366(9497):1607-21.
66. MacMahon S, Collins R, Peto R, Koster RW, Yusuf S. Effects of prophylactic lidocaine in suspected acute myocardial infarction: an overview of results from the randomized, controlled trials. *JAMA*. 1988;260(13):1910-6.
67. Peberdy MA, Callaway CW, Neumar RW, Geocadin RG, Zimmerman JL, Donnino M, et al. Part 9: Post-cardiac arrest care: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*. 2010;122(18 Suppl 3):S768-86. Erratum in: *Circulation*. 2011;123(6):e237. *Circulation*. 2011;124(15):e403.
68. Bernard SA, Gray TW, Buist MD, Jones BM, Silvester W, Gutteridge G, et al. Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *N Engl J Med*. 2002;346(8):557-63.
69. Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med*. 2002;346(8):549-56. Erratum in: *N Engl J Med*. 2002;346(22):1756.
70. Apple FS. Tissue specificity of cardiac troponin I, cardiac troponin T and creatine kinase-MB. *Clin Chim Acta*. 1999;284(2):151-9.
71. Morrow DA, Cannon CP, Jesse RL, Newby LK, Ravkilde J, Storrow AB, et al. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: clinical characteristics and utilization of biochemical markers in acute coronary syndromes. *Clin Chem*. 2007;53(4):552-74.
72. Ferguson JL, Beckett GJ, Stoddart M, Walker SW, Fox KA. Myocardial infarction redefined: the new ACC/ESC definition, based on cardiac troponin, increases the apparent incidence of infarction. *Heart*. 2002;88(4):343-7.
73. Koukkunen H, Penttila K, Kempainen A, Penttila I, Halinen MO, Rantanen T, et al. Differences in the diagnosis of myocardial infarction by troponin T compared with clinical and epidemiologic criteria. *Am J Cardiol*. 2001;88(7):727-31.
74. Hamm CM, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2011;32(23):2999-3054.
75. Apple FS, Jesse RL, Newby LK, Wu AH, Christenson RH. National Academy of Clinical Biochemistry and IFCC Committee for standardization of markers of cardiac damage laboratory medicine practice guidelines: analytical issues for biochemical markers of acute coronary syndromes. *Circulation*. 2007;115(13):e352-5.
76. Newby LK, Jesse RL, Babb JD, Christenson RH, De Fer TM, Diamond GA, et al. ACCF 2012 expert consensus document on practical clinical considerations in the interpretation of troponin elevations: a report of the American College of Cardiology Foundation task force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(23):2427-63.
77. De Winter RJ, Lijmer JG, Koster RW, Hoek FJ, Sanders GT. Diagnostic accuracy of myoglobin concentration for the early diagnosis of acute myocardial infarction. *Ann Emerg Med*. 2000;35(2):113-20.
78. Bluestein B, Parsons G, Foster K. Increased concentrations of cardiac troponin I are equivalent to increased cardiac troponin T in identifying chest pain patients at short-term risk of myocardial infarction. *Clin Chem*. 1998;44(8 Pt 1):1785-6.
79. De Lemos J. Increasingly sensitive assays for cardiac troponins: a review. *JAMA*. 2013;309(21):2262-9.
80. Hoeller RG, Gimenez MR, Reichlin T, Twerenbold R, Zellweger C, Moehring B, et al. Normal presenting levels of high-sensitivity troponin and myocardial infarction. *Heart*. 2013;99(21):1567-72.
81. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD, et al; Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Third universal definition of myocardial infarction. *Circulation*. 2012;126(16):2020-35.
82. Giannitsis E, Katus H. Cardiac troponin level elevations not related to acute coronary syndromes. *Nat Rev Cardiol*. 2013;10(11):623-34.
83. Jaffe AS. Troponin - past, present, and future. *Curr Probl Cardiol*. 2012;37(6):209-28.

## Diretrizes

84. Wu AH. Creatine kinase, isoenzymes, and variants. In: Wu AH. (editor). *Cardiac markers*. New Jersey: Human Press; 1998. p. 113-25.
85. Reichlin T, Irfan A, Twerenbold R, Reiter M, Hochholzer W, Burkhalter H, et al. Utility of absolute and relative changes in cardiac troponin concentrations in the early diagnosis of acute myocardial infarction. *Circulation*. 2011;124(2):136-45.
86. Costa FM, Ferreira J, Aguiar C, Dores H, Figueira J, Mendes M. Impact of ESC/ACCF/AHA/WHF universal definition of myocardial infarction on mortality at 10 years. *Eur Heart J*. 2012;33(20):2544-50.
87. Cullen L, Parsonage WA, Greenslade J, Lamanna A, Hammett CJ, Than M, et al. Delta troponin for the early diagnosis of AMI in emergency patients with chest pain. *Int J Cardiol*. 2013;168(3):2602-8.
88. Savonitto S, Ardissino D, Granger CB, Morando G, Prando MD, Mafrici A, et al. Prognostic value of the admission electrocardiogram in acute coronary syndromes. *JAMA*. 1999;281(8):707-13.
89. Selker HP, Zalenski RJ, Antman EM, Aufderheide TP, Bernard SA, Bonow RO, et al. An evaluation of technologies for identifying acute cardiac ischemia in the emergency department: a report from a National Heart Attack Alert Program Working Group. *Ann Emerg Med*. 1997;29(1):13-87.
90. Jernberg T, Lindahl B, Wallentin L. ST-segment monitoring with continuous 12-lead ECG improves early risk stratification in patients with chest pain and ECG nondiagnostic of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 1999;34(5):1413-9.
91. Akkerhuis KM, Klootwijk PA, Lindeboom W, Umans VA, Meij S, Kint PP, et al. Recurrent ischaemia during continuous multilead ST-segment monitoring identifies patients with acute coronary syndromes at high risk of adverse cardiac events; meta-analysis of three studies involving 995 patients. *Eur Heart J*. 2001;22(21):1997-2006.
92. Morrow DA. Cardiovascular risk prediction in patients with stable and unstable coronary heart disease. *Circulation*. 2010;121(24):2681.
93. El-Sherif NI, Turrito G. High-resolution electrocardiography. *Armonk: Futura*; 1992.
94. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE Jr, Chung MK, de Lemos JA, et al; American College of Emergency Physicians; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(4):e78-140.
95. Feitosa GA, Scavanacca MI, Brito FS, Maia I, Hachul D, Gizzi J; Sociedade Brasileira de Cardiologia. Diretrizes para avaliação e tratamento de pacientes com arritmias cardíacas. *Arq Bras Cardiol*. 2002;79(supl 5):1-50.
96. Coronary artery surgery study (CASS): a randomized trial of coronary artery bypass surgery. Survival data. *Circulation*. 1983;68(5):939-50.
97. Crawford MH, Bernstein SJ, Deedwania PC, DiMarco JP, Ferrick KJ, Garson A Jr, et al. ACC/AHA Guidelines for Ambulatory Electrocardiography. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the Guidelines for Ambulatory Electrocardiography). Developed in collaboration with the North American Society for Pacing and Electrophysiology. *J Am Coll Cardiol*. 1999;34(3):912-48.
98. Schwartz PJ, Billman GE, Stone HL. Autonomic mechanisms in ventricular fibrillation induced by myocardial ischemia during exercise in dogs with healed myocardial infarction. An experimental preparation for sudden cardiac death. *Circulation*. 1984;69(4):790-800.
99. Chiang BN, Perlman LV, Ostrander LD Jr, Epstein FH. Relationship of premature systoles to coronary heart disease and sudden death in the Tecumseh epidemiologic study. *Ann Intern Med*. 1969;70(6):1159-66.
100. Prognostic importance of premature beats following myocardial infarction: experience in the coronary drug project. *JAMA*. 1973;223(10):1116-24.
101. Ruberman W, Weinblatt E, Goldberg JD, Frank CW, Shapiro S. Ventricular premature beats and mortality after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1977;297(14):750-7.
102. Bigger JT Jr, Fleiss JL, Kleiger R, Miller JP, Rolnitzky LM. The relationships among ventricular arrhythmias, left ventricular dysfunction, and mortality in the 2 years after myocardial infarction. *Circulation*. 1984;69(2):250-8.
103. Hallstrom AP, Bigger JT Jr, Roden D, Friedman L, Akiyama T, Richardson DW, et al. Prognostic significance of ventricular premature depolarizations measured 1 year after myocardial infarction in patients with early postinfarction asymptomatic ventricular arrhythmia. *J Am Coll Cardiol*. 1992;20(2):259-64.
104. Gomes JA, Winters SL, Ip J, Tepper D, Kjellgren O. Identification of patients with high risk of arrhythmic mortality. Role of ambulatory monitoring, signal-averaged ECG, and heart rate variability. *Cardiol Clin*. 1993;11(1):55-63.
105. Schulze RA Jr, Strauss HW, Pitt B. Sudden death in the year following myocardial infarction. Relation to ventricular premature contractions in the late hospital phase and left ventricular ejection fraction. *Am J Med*. 1977;62(2):192-9.
106. Risk stratification and survival after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1983;309(6):331-6.
107. Kostis JB, Byington R, Friedman LM, Goldstein S, Furberg C. Prognostic significance of ventricular ectopic activity in survivors of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 1987;10(2):231-42.
108. Moss AJ, Davis HT, DeCamilla J, Bayer LW. Ventricular ectopic beats and their relation to sudden and nonsudden cardiac death after myocardial infarction. *Circulation*. 1979;60(5):998-1003.
109. Mukharji J, Rude RE, Poole K, Croft C, Thomas LJ Jr, Strauss HW, et al. Late sudden death following acute myocardial infarction: importance of combined presence of repetitive ventricular ectopy and left ventricular dysfunction (abstract). *Clin Res*. 1982;30:208a.
110. 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;10(4):756-60.
111. Quyyumi AA, Panza JA, Diodati JG, Callahan TS, Bonow RO, Epstein SE. Prognostic implications of myocardial ischemia during daily life in low risk patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 1993;21(3):700-8.
112. Tzivoni D, Weisz G, Gavish A, Zin D, Keren A, Stern S. Comparison of mortality and myocardial infarction rates in stable angina pectoris with and without ischemic episodes during daily activities. *Am J Cardiol*. 1989;63(5):273-6.
113. Yeung AC, Barry J, Orav J, Bonassin E, Raby KE, Selwyn AP. Effects of asymptomatic ischemia on long-term prognosis in chronic stable coronary disease. *Circulation*. 1991;83(5):1598-604.
114. Deedwania PC, Carbajal EV. Silent ischemia during daily life is an independent predictor of mortality in stable angina. *Circulation*. 1990;81(3):748-56.
115. Deedwania PC, Carbajal EV. Usefulness of ambulatory silent myocardial ischemia added to the prognostic value of exercise test parameters in predicting risk of cardiac death in patients with stable angina pectoris and exercise-induced myocardial ischemia. *Am J Cardiol*. 1991;68(13):1279-86.
116. Rocco MB, Nabel EG, Campbell S, Goldman L, Barry J, Mead K, et al. Prognostic importance of myocardial ischemia detected by ambulatory monitoring in patients with stable coronary artery disease. *Circulation*. 1988;78(4):877-84.
117. Gottlieb SO, Gottlieb SH, Achuff SC, Baumgardner R, Mellits ED, Weisfeldt ML, et al. Silent ischemia on Holter monitoring predicts mortality in high risk postinfarction patients. *JAMA*. 1988;259(7):1030-5.
118. Bonaduce D, Petretta M, Lanzillo T, Vitagliano C, Bianchi V, Conforti G, et al. Prevalence and prognostic significance of silent myocardial ischemia detected by exercise test and continuous ECG monitoring after acute myocardial infarction. *Eur Heart J*. 1991;12(2):186-93.

119. Gill JB, Cairns JA, Roberts RS, Costantini L, Sealey BJ, Fallen EF, et al. Prognostic importance of myocardial ischemia detected by ambulatory monitoring early after acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1996;334(2):65-70.
120. Schwartz PJ, Vanoli E, Stramba-Badiale M, De Ferrari GM, Billman GE, Foreman RD. Autonomic mechanisms and sudden death. New insights from analysis of baroreceptor reflexes in conscious dogs with and without a myocardial infarction. *Circulation.* 1988;78(4):969-79.
121. Farrell TG, Paul V, Cripps TR, Malik M, Bennett ED, Ward D, et al. Baroreflex sensitivity and electrophysiological correlates in patients after acute myocardial infarction. *Circulation.* 1991;83(3):945-52.
122. Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT Jr, Moss AJ. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 1987;59(4):256-62.
123. Casolo G, Balli E, Taddei T, Amuhasi J, Gori C. Decreased spontaneous heart rate variability in congestive heart failure. *Am J Cardiol.* 1989;64(18):1162-7.
124. Tavazzi L, Volpi A. Remarks about postinfarction prognosis in light of the experience with the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell' Infarto Miocardico (GISSI) trials. *Circulation.* 1997;95(5):1341-5.
125. Solomon SD, Zelenkofske S, McMurray JJ, Finn PV, Velazquez E, Ertl G, et al. Sudden death in patients with myocardial infarction and left ventricular dysfunction, heart failure, or both. *N Engl J Med.* 2005;352(25):2581-8.
126. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS, et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med.* 2002;346(12):877-83.
127. Hohnloser SH, Kuck KH, Dorian P, Roberts RS, Hampton JR, Hatala R, et al. Prophylactic use of an implantable cardioverter-defibrillator after acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2004;351(24):2481-8.
128. Steinbeck G, Andresen D, Seidl K, Brachmann J, Hoffmann E, Wojciechowski D, et al. Defibrillator implantation early after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2009;361(15):1427-36.
129. Buxton AE, Lee KL, DiCarlo L, Gold MR, Greer GS, Prystowsky EN, et al. Electrophysiologic testing to identify patients with coronary artery disease who are at risk for sudden death. Multicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigators. *N Engl J Med.* 2000;342(26):1937-45.
130. Richards DA, Byth K, Ross DL, Uther JB. What is the best predictor of spontaneous ventricular tachycardia and sudden death after myocardial infarction? *Circulation.* 1991;83(3):756-63.
131. Bourke JP, Richards DA, Ross DL, Wallace EM, McGuire MA, Uther JB. Routine programmed electrical stimulation in survivors of acute myocardial infarction for prediction of spontaneous ventricular tachyarrhythmias during follow-up: results, optimal stimulation protocol, and cost-effective screening. *J Am Coll Cardiol.* 1991;18(3):780-8.
132. Kumar S, Sivagangabalan G, Zaman S, West EB, Narayan A, Thiagalingam A, et al. Electrophysiology-guided defibrillator implantation early after ST-elevation myocardial infarction. *Heart Rhythm.* 2010;7(11):1589-97.
133. Zaman S, Sivagangabalan G, Narayan A, Thiagalingam A, Ross DL, Kovoor P. Outcomes of early risk stratification and targeted implantable cardioverter-defibrillator implantation after ST-elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *Circulation.* 2009;120(3):194-200.
134. Reddy VY, Reynolds MR, Neuzil P, Richardson AW, Taborsky M, Jongnarangsin K, et al. Prophylactic catheter ablation for the prevention of defibrillator therapy. *N Engl J Med.* 2007;357(26):2657-65.
135. Bass EB, Elson JJ, Fogoros RN, Peterson J, Arena VC, Kapoor WN. Long-term prognosis of patients undergoing electrophysiologic studies for syncope of unknown origin. *Am J Cardiol.* 1988;62(17):1186-91.
136. 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;58(13):1167-72.
137. Horowitz RS, Morganroth J, Parrotto C, Chen CC, Soffer J, Pauletto FJ. Immediate diagnosis of acute myocardial infarction by two-dimensional echocardiography. *Circulation.* 1982;65(2):323-9.
138. Hauser AM, Gangadharan V, Ramos RG, 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;5(2 Pt 1):193-7.
139. Volpi A, De Vita C, Franzosi MG, Geraci E, Maggioni AP, Mauri F, et al. Determinants of 6-month mortality in survivors of myocardial infarction after thrombolysis. Results of the GISSI-2 data base. The Ad hoc Working Group of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell' Infarto Miocardico (GISSI)-2 Data Base. *Circulation.* 1993;88(2):416-29.
140. Sicari R, Ripoli A, Picano E, Borges AC, Varga A, Mathias W, et al; VIDA (Viability Identification with Dipyridamole Administration) Study Group. The prognostic value of myocardial viability recognized by low dose dipyridamole echocardiography in patients with chronic ischaemic left ventricular dysfunction. *Eur Heart J.* 2001;22(10):837-44.
141. Lopez-Sendon J, Gonzalez A, Lopez de Sa E, Coma-Canella I, Roldan I, Dominguez F, et al. Diagnosis of subacute ventricular wall rupture after acute myocardial infarction: sensitivity and specificity of clinical, hemodynamic and echocardiographic criteria. *J Am Coll Cardiol.* 1992;19(6):1145-53.
142. Pollak H, Diez W, Spiel R, Enekel W, Mlczoch J. Early diagnosis of subacute free wall rupture complicating acute myocardial infarction. *Eur Heart J.* 1993;14(5):640-8.
143. Topaz O, Taylor AL. Interventricular septal rupture complicating acute myocardial infarction: from pathophysiologic features to the role of invasive and noninvasive diagnostic modalities in current management. *Am J Med.* 1992;93(6):683-8.
144. Coma-Canella I, Gamallo C, Onsurbe PM, Jadraque LM. Anatomic findings in acute papillary muscle necrosis. *Am Heart J.* 1989;118(6):1188-92.
145. Nishimura RA, Schaff HV, Shub C, Gersh BJ, Edwards WD, Tajik AJ. Papillary muscle rupture complicating acute myocardial infarction: analysis of 17 patients. *Am J Cardiol.* 1983;51(3):373-7.
146. Rahimtoola SH. A perspective on the three large multicenter randomized clinical trials of coronary bypass surgery for chronic stable angina. *Circulation.* 1985;72(6 Pt 2):V123-35.
147. Pierard LA, De Landsheere CM, Berthe C, Rigo P, Kulbertus HE. Identification of viable myocardium by echocardiography during dobutamine infusion in patients with myocardial infarction after thrombolytic therapy: comparison with positron emission tomography. *J Am Coll Cardiol.* 1990;15(5):1021-31.
148. Sicari R, Picano E, Landi P, Pingitore A, Bigi R, Coletta C, et al. Prognostic value of dobutamine-atropine stress echocardiography early after acute myocardial infarction. Echo Dobutamine International Cooperative (EDIC) Study. *J Am Coll Cardiol.* 1997;29(2):254-60.
149. Picano E, Landi P, Bolognese L, Chiaranda G, Chiarella F, Seveso G, et al. Prognostic value of dipyridamole echocardiography early after uncomplicated myocardial infarction: a large-scale, multicenter trial. The EPIC Study Group. *Am J Med.* 1993;95(6):608-18.
150. 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;344(8931):1190-2.
151. Mattoso AA, Kowatsch I, Tsutsui JM, de la Cruz VY, Ribeiro HB, Sbrano JC, et al. Prognostic value of qualitative and quantitative vasodilator stress myocardial perfusion echocardiography in patients with known or suspected coronary artery disease. *J Am Soc Echocardiogr.* 2013;26(5):539-47.
152. Gibbons RJ, Balady GJ, Beasley JW, Bricker JT, Duvernoy WF, Froelicher VF, et al. ACC/AHA Guidelines for Exercise Testing. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Exercise Testing). *J Am Coll Cardiol.* 1997;30(1):260-311.

## Diretrizes

153. Mathias W, Tsutsui JM. Tratado de ecocardiografia. Barueri (SP): Editora Manole; 2012. p. 549-56.
154. Parker JM, Weller MW, Feinstein LM, Adams RJ, Main ML, Grayburn PA, et al. Safety of ultrasound contrast agents in patients with known or suspected cardiac shunts. *Am J Cardiol.* 2013;112(7):1039-45.
155. Trindade ML, Caldas MA, Tsutsui JM, Rosario MA, Rochitte CE, Nicolau JC, et al. Determination of size and transmural extent of acute myocardial infarction by real-time myocardial perfusion echocardiography: a comparison with magnetic resonance imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2007;20(2):126-35.
156. Dourado PM, Tsutsui JM, Chagas AC, Sbrano JC, Aiello VD, Luz PL, et al. Value of adenosine infusion for infarct size determination using real-time myocardial contrast echocardiography. *Cardiovasc Ultrasound.* 2006;4:10.
157. Coggins MP, Sklenar J, Le DE, Wei K, Lindner JR, Kaul S. Noninvasive prediction of ultimate infarct size at the time of acute coronary occlusion based on the extent and magnitude of collateral-derived myocardial blood flow. *Circulation.* 2001;104(20):2471-7.
158. Kloner RA, Ganote CE, Jennings RB. The "no-reflow" phenomenon after temporary coronary occlusion in the dog. *J Clin Invest.* 1974;54(6):1496-508.
159. Ito H, Tomooka T, Sakai N, Yu H, Higashino Y, Fujii K, et al. Lack of myocardial perfusion immediately after successful thrombolysis: a predictor of poor recovery of left ventricular function in anterior myocardial infarction. *Circulation.* 1992;85(5):1699-705.
160. Ito H, Okamura A, Iwakura K, Masuyama T, Hori M, Takiuchi S, et al. Myocardial perfusion patterns related to thrombolysis in myocardial infarction perfusion grades after coronary angioplasty in patients with acute anterior wall myocardial infarction. *Circulation.* 1996;93(11):1993-9.
161. Sabia PJ, Powers ER, Jayaweera AR, Ragosta M, Kaul S. Functional significance of collateral blood flow in patients with recent acute myocardial infarction: a study using myocardial contrast echocardiography. *Circulation.* 1992;85(6):2080-9.
162. Cannon CP, Battler A, Brindis RG, Cox JL, Ellis SG, Every NR, et al. ACC Clinical Data Standards. Key data elements and definitions for measuring the clinical management and outcomes of patients with acute coronary syndromes: a report of ACC Task Force on Clinical Data Standards (Acute Coronary Syndrome Writing Committee). *J Am Coll Cardiol.* 2001;38(7):2114-30.
163. Albuquerque PF. O teste ergométrico nas unidades de dor torácica e nas síndromes coronarianas agudas de baixo risco. In: de Paola AA, Barbosa MM, Guimarães JI. Livro-texto da Sociedade Brasileira de Cardiologia. Barueri (SP): Editora Manole; 2012. p. 204.
164. Quintana M, Lindvall K, Brolund F, Storck N, Lindblad LE, Ryden L. Markers of risk after myocardial infarction: a comparison of clinical variables, ambulatory and exercise electrocardiography. *Coron Artery Dis.* 1997;8(6):327-34.
165. Vilella M, Vilella A, Barlera S, Franzoni MG, Maggioni AP; GISSI 2 Investigators. Prognostic significance of double product and inadequate double product response to maximal symptom limited exercise stress testing after myocardial infarction in 6296 patients treated with thrombolytic agents. *Am Heart J.* 1999;137(3):443-52.
166. 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;22(7):1804-8.
167. Won KS, Song BI. Recent trends in nuclear cardiology practice. *Chonnam Med J.* 2013;49(2):55-64.
168. Applegate RJ, Graham SH, Gandhi SK, Kutcher MA, Sacrinty MT, Santos RM, et al. Culprit vessel PCI versus traditional cath and PCI for STEMI. *J Invasive Cardiol.* 2008;20(5):224-8.
169. Hochman JS, Sleeper LA, White HD, Dzavik V, Wong SC, Menon V, et al; SHOCK Investigators. Should we emergently revascularize occluded coronaries for cardiogenic shock: one-year survival following early revascularization for cardiogenic shock. *JAMA.* 2001;285(2):190-2.
170. Steg PG, Kerner A, Van de Werf F, López-Sendón J, Gore JM, Fitzgerald G, et al; Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) Investigators. Impact of in-hospital revascularization on survival in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome and congestive heart failure. *Circulation.* 2008;118(11):1166-71.
171. Steg PG, Dabbous OH, Feldman LJ, Cohen-Solal A, Aumont MC, López-Sendón J, et al; Global Registry of Acute Coronary Events Investigators. Determinants and prognostic impact of heart failure complicating acute coronary syndromes: observations from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Circulation.* 2004;109(4):494-9.
172. Scheller B, Hennen B, Hammer B, Walle J, Hofer C, Hilpert V, et al; SIAM III Study Group. Beneficial effects of immediate stenting after thrombolysis in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42(4):634-41.
173. Cantor WJ, Fitchett D, Borgundvaag B, Ducas J, Heffernan M, Cohen EA, et al; TRANSFER-AMI Trial Investigators. Routine early angioplasty after fibrinolysis for acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2009;360(26):2705-18.
174. Armstrong PW, Gershlick AH, Goldstein P, Wilcox R, Danays T, Lambert Y, et al; STREAM Investigative Team. Fibrinolysis or primary PCI in ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2013;368(15):1379-87.
175. Erne P, Schoenenberger AW, Burckhardt D, Zuber M, Kiowski W, Buser PT, et al. Effects of percutaneous coronary interventions in silent ischemia after myocardial infarction: the SWISSI II randomized controlled trial. *JAMA.* 2007;297(18):1985-91.
176. Madsen JK, Grande P, Saunamäki K, Thayssen P, Kassis E, Eriksen U, et al. Danish multicenter randomized study of invasive versus conservative treatment in patients with inducible ischemia after thrombolysis in acute myocardial infarction (DANAMI). DANISH trial in Acute Myocardial Infarction. *Circulation.* 1997;96(3):748-55.
177. Fillmore SJ, Shapiro M, Killip T. Arterial oxygen tension in acute myocardial infarction. Serial analysis of clinical state and blood gas changes. *Am Heart J.* 1970;79(5):620-9.
178. Beasley R, Aldington S, Weatherall M, Robinson G, McHaffie D. Oxygen therapy in myocardial infarction: an historical perspective. *J R Soc Med.* 2007;100(3):130-3.
179. Aubier M, Trippenbach T, Roussos C. Respiratory muscle fatigue during cardiogenic shock. *J Appl Physiol.* 1981;51(2):499-508.
180. Antman EM. ST-elevation myocardial infarction: management. In: Libby P, Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, Braunwald E. (editors). Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. 8th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier Inc; 2008. p. 1233-99.
181. Hobl EL, Stimpfl T, Ebner J, Schoergenhofer C, Derhaschnig U, Sunder-Plassmann R, et al. Morphine decreases clopidogrel concentrations and effects: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol.* 2014 Feb 25;63(7):630-5.
182. Montalescot G, van 't Hof AW, Lapostolle F, Silvain J, Lassen JF, Bolognese L, et al; ATLANTIC Investigators. Prehospital ticagrelor in ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2014;371(11):1016-27.
183. Gislason GH, Jacobsen S, Rasmussen JN, Rasmussen S, Buch P, Friberg J, et al. Risk of death or reinfarction associated with the use of selective cyclooxygenase-2 inhibitors and nonselective nonsteroidal anti-inflammatory drugs after acute myocardial infarction. *Circulation.* 2006;113(25):2906-13.
184. Kearney PM, Baigent C, Godwin J, Halls H, Emberson JR, Patrono C. Doselective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. *BMJ.* 2006;332(7553):1302-8.
185. Gibson CM, Pride YB, Aylward PE, Col JJ, Goodman SG, Gulba D, et al. Association of non-steroidal anti-inflammatory drugs with outcomes in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with fibrinolytic therapy: an ExTRACT-TIMI 25 analysis. *J Thromb Thrombolysis.* 2009;27(1):11-7.

186. McGettigan P, Henry D. Cardiovascular risk and inhibition of cyclooxygenase: a systematic review of the observational studies of selective and nonselective inhibitors of cyclooxygenase 2. *JAMA*. 2006;296(13):1633-44.
187. Dixon RA, Edwards IR, Pilcher J. Diazepam in immediate post-myocardial infarct period: a double blind trial. *Br Heart J*. 1980;43(5):535-40.
188. Mann CC, Plummer ML. The aspirin wars: money, medicine and 100 years for rampant competition. New York: Alfred A Knopp; 1991.
189. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy-- I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. Antiplatelet Trialists' Collaboration. *BMJ*. 1994;308(6921):81-106. Erratum in: *BMJ*. 1994;308(6943):1540.
190. Randomised double-blind trial of fixed low-dose warfarin with aspirin after myocardial infarction. Coumadin Aspirin Reinfarction Study (CARs) Investigators. *Lancet*. 1997;350(9075):389-96.
191. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*. 2002;324(7329):71-86. Erratum in: *BMJ*. 2002;324(7330):141.
192. Fox KA, Mehta SR, Peters R, Zhao F, Lakkis N, Gersh BJ, et al. Benefits and risks of the combination of clopidogrel and aspirin in patients undergoing surgical revascularization for non-ST-elevation acute coronary syndrome: the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent ischemic Events (CURE) Trial. *Circulation*. 2004;110(10):1202-8.
193. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, Lopez-Sendon JL, Montalescot G, Theroux P, et al. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med*. 2005;352(12):1179-89.
194. Mehta SR, Tanguay JF, Eikelboom JW, Jolly SS, Joyner CD, Granger CB, et al. Double-dose versus standard-dose clopidogrel and high-dose versus low-dose aspirin in individuals undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes (CURRENT-OASIS 7): a randomised factorial trial. *Lancet*. 2010;376(9748):1233-43.
195. Koul S, Smith JG, Schersten F, James S, Lagerqvist B, Erlinge D. Effect of upstream clopidogrel treatment in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J*. 2011;32(23):2989-97.
196. Dorler J, Edlinger M, Alber HF, Altenberger J, Benzer W, Grimm G, et al. Clopidogrel pre-treatment is associated with reduced in-hospital mortality in primary percutaneous coronary intervention for acute ST-elevation myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2011;32(23):2954-61.
197. Wallentin L. P2Y12 inhibitors: differences in properties and mechanisms of action and potential consequences for clinical use. *Eur Heart J*. 2009;30(16):1964-77.
198. Matetzky S, Shenkman B, Guetta V, Shechter M, Beinart R, Goldenberg I, et al. Clopidogrel resistance is associated with increased risk of recurrent atherothrombotic events in patients with acute myocardial infarction. *Circulation*. 2004;109(25):3171-5.
199. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2007;357(20):2001-15.
200. Montalescot G, Wiviott SD, Braunwald E, Murphy SA, Gibson CM, McCabe CH, et al. Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2009;373(9665):723-31.
201. Storey RF, Husted S, Harrington RA, Heptinstall S, Wilcox RG, Peters G, et al. Inhibition of platelet aggregation by AZD6140, a reversible oral P2Y12 receptor antagonist, compared with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(19):1852-6.
202. Husted S, Emanuelsson H, Heptinstall S, Sandset PM, Wickens M, Peters G. Pharmacodynamics, pharmacokinetics, and safety of the oral reversible P2Y12 antagonist AZD6140 with aspirin in patients with atherosclerosis: a double-blind comparison to clopidogrel with aspirin. *Eur Heart J*. 2006;27(9):1038-47.
203. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009;361(11):1045-57.
204. Mahaffey KW, Wojdyla DM, Carroll K, Becker RC, Storey RF, Angiolillo DJ, et al; PLATO Investigators. Ticagrelor compared with clopidogrel by geographic region in the Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial. *Circulation*. 2011;124(5):544-54.
205. Steg PG, James S, Harrington RA, Ardissino D, Becker RC, Cannon CP, et al; PLATO Study Group. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with ST-elevation acute coronary syndromes intended for reperfusion with primary percutaneous coronary intervention: a Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial subgroup analysis. *Circulation*. 2010;122(21):2131-41.
206. Serrano Junior CV, Fenelon G, Soeiro AM, Nicolau JC, Piegas LS, Montenegro ST, et al; Sociedade Brasileira de Cardiologia. Diretrizes brasileiras de antiagregantes plaquetários e anticoagulantes em cardiologia. *Arq Bras Cardiol*. 2013;101(3 supl 3):1-93.
207. Tricoci P, Huang Z, Held C, Moliterno DJ, Armstrong PW, Van de Werf F, et al. TRACER Investigators. Thrombin-receptor antagonist vorapaxar in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2012;366(1):20-33.
208. O'Donoghue ML, Bhatt DL, Wiviott SD, Goodman SG, Fitzgerald DJ, Angiolillo DJ, et al; LANCELOT-ACS Investigators. Safety and tolerability of atopaxar in the treatment of patients with acute coronary syndromes: the lessons from antagonizing the cellular effects of Thrombin-Acute Coronary Syndromes Trial. *Circulation*. 2011;123(17):1843-53.
209. De Luca G, Suryapranata H, Stone GW, Antoniucci D, Tchong JE, Neumann FJ, et al. Abciximab as adjunctive therapy to reperfusion in acute ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA*. 2005;293(14):1759-65.
210. Musumeci G, Baroni M, Rossini R. GP IIb/IIIa inhibitors for STEMI: still the gold standard or an old survivor? *Curr Vasc Pharmacol*. 2012;10(4):443-7.
211. Maioli M, Bellandi F, Leoncini M, Toso A, Dabizzi RP. Randomized early versus late abciximab in acute myocardial infarction treated with primary coronary intervention (RELAX-AMI Trial). *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(14):1517-24.
212. Van't Hof AW, Ten Berg J, Heestermaans T, Dill T, Funck RC, van Werkum W, et al; Ongoing Tirofiban In Myocardial infarction Evaluation (On-TIME) 2 study group. Prehospital initiation of tirofiban in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary angioplasty (On-TIME 2): a multi-centre, double blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2008;372(9638):537-46.
213. Ellis SG, Tendera M, de Belder MA, van Boven AJ, Widimsky P, Andersen HR, et al; FINESSE Investigators. 1-year survival in a randomized trial of facilitated reperfusion: results from the FINESSE (Facilitated Intervention with Enhanced Reperfusion Speed to Stop Events) trial. *JACC Cardiovasc Interv*. 2009;2(10):909-16.
214. Mehilli J, Kastrati A, Schulz S, Frungel S, Nekolla SG, Moshage W, et al; Bavarian Reperfusion Alternatives Evaluation-3 (BRAVE-3) Study Investigators. Abciximab in patients with acute ST-segment-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention after clopidogrel loading: a randomized double-blind trial. *Circulation*. 2009;119(14):1933-40.
215. ten Berg JM, van 't Hof AW, Dill T, Heestermaans T, van Werkum JW, Mosterd A, et al; On-TIME 2 Study Group. Effect of early, pre-hospital initiation of high bolus dose tirofiban in patients with ST-segment elevation myocardial infarction on short- and long-term clinical outcome. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(22):2446-55.

## Diretrizes

216. Valgimigli M, Campo G, Percoco G, Bolognese L, Vassanelli C, Colangelo S, et al; Multicentre Evaluation of Single High-Dose Bolus Tirofiban vs Abciximab With Sirolimus-Eluting Stent or Bare Metal Stent in Acute Myocardial Infarction Study (MULTISTRATEGY) Investigators. Comparison of angioplasty with infusion of tirofiban or abciximab and with implantation of sirolimus-eluting or uncoated stents for acute myocardial infarction: the MULTISTRATEGY randomized trial. *JAMA*. 2008;299(15):1788-99.
217. Collins R, MacMahon S, Flather M, Baigent C, Remvig L, Mortensen S, et al. Clinical effects of anticoagulant therapy in suspected acute myocardial infarction: systematic overview of randomised trials. *BMJ*. 1996;313(7058):652-9.
218. GISSI-2: a factorial randomised trial of alteplase versus streptokinase and heparin versus no heparin among 12,490 patients with acute myocardial infarction. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico. *Lancet*. 1990;336(8707):65-71.
219. ISIS-3: a randomised comparison of streptokinase versus tissue plasminogen activator versus anistreplase and of aspirin plus heparin versus aspirin alone among 41,299 cases of suspected acute myocardial infarction. ISIS-3 (Third International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet*. 1992;339(8796):753-70.
220. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. The GUSTO investigators. *N Engl J Med*. 1993;329(10):673-82.
221. Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Regimen (ASSENT)-3 Investigators. Efficacy and safety of tenecteplase in combination with enoxaparin, abciximab, or unfractionated heparin: the ASSENT-3 randomised trial in acute myocardial infarction. *Lancet*. 2001;358(9282):605-13.
222. Giraldez RR, Nicolau JC, Corbalan R, Gurfinkel EP, Juarez U, Lopez-Sendon J, et al. Enoxaparin is superior to unfractionated heparin in patients with ST elevation myocardial infarction undergoing fibrinolysis regardless of the choice of lytic: an EXTRACT-TIMI 25 analysis. *Eur Heart J*. 2007;28(13):1566-73.
223. Montalescot G, Zeymer U, Silvain J, Boulanger B, Cohen M, Goldstein P, et al. Intravenous enoxaparin or unfractionated heparin in primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction: the international randomised open-label ATOLL trial. *Lancet*. 2011;378(9792):693-703.
224. Murphy SA, Gibson CM, Morrow DA, Van de Werf F, Menown IB, Goodman SG, et al. Efficacy and safety of the low-molecular weight heparin enoxaparin compared with unfractionated heparin across the acute coronary syndrome spectrum: a meta-analysis. *Eur Heart J*. 2007;28(17):2077-86.
225. Coussement PK, Bassand JP, Convens C, Vrolix M, Boland J, Grollier G, et al. A synthetic factor-Xa inhibitor (ORG31540/SR9017A) as an adjunct to fibrinolysis in acute myocardial infarction. The PENTALYSE study. *Eur Heart J*. 2001;22(18):1716-24.
226. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, Afzal R, Pogue J, Granger CB, et al. Effects of fondaparinux on mortality and reinfarction in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the OASIS-6 randomized trial. *JAMA*. 2006;295(13):1519-30.
227. Cannon CP, McCabe CH, Henry TD, Schweiger MJ, Gibson RS, Mueller HS, et al. A pilot trial of recombinant desulfatohirudin compared with heparin in conjunction with tissue-type plasminogen activator and aspirin for acute myocardial infarction: results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 5 trial. *J Am Coll Cardiol*. 1994;23(5):993-1003.
228. Jang IK, Brown DF, Giugliano RP, Anderson HV, Losordo D, Nicolau JC, et al. A multicenter, randomized study of argatroban versus heparin as adjunct to tissue plasminogen activator (TPA) in acute myocardial infarction: myocardial infarction with novastan and TPA (MINT) study. *J Am Coll Cardiol*. 1999;33(7):1879-85.
229. White HD, Aylward PE, Frey MJ, Adgey AA, Nair R, Hillis WS, et al. Randomized, double-blind comparison of hirulog versus heparin in patients receiving streptokinase and aspirin for acute myocardial infarction (HERO). Hirulog Early Reperfusion/Occlusion (HERO) Trial Investigators. *Circulation*. 1997;96(7):2155-61.
230. A comparison of recombinant hirudin with heparin for the treatment of acute coronary syndromes. The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries (GUSTO) IIb investigators. *N Engl J Med*. 1996;335(11):775-82.
231. Neuhaus KL, Molhoek GP, Zeymer U, Tebbe U, Wegscheider K, Schroder R, et al. Recombinant hirudin (lepirudin) for the improvement of thrombolysis with streptokinase in patients with acute myocardial infarction: results of the HIT-4 trial. *J Am Coll Cardiol*. 1999;34(4):966-73.
232. Antman EM. Hirudin in acute myocardial infarction. Thrombolysis and Thrombin Inhibition in Myocardial Infarction (TIMI) 9B trial. *Circulation*. 1996;94(5):911-21.
233. White H. Thrombin-specific anticoagulation with bivalirudin versus heparin in patients receiving fibrinolytic therapy for acute myocardial infarction: the HERO-2 randomised trial. *Lancet*. 2001;358(9296):1855-63.
234. Stone GW, Witzenbichler B, Gualgumi G, Peruga JZ, Brodie BR, Dudek D, et al. Bivalirudin during primary coronary angioplasty in acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2008;358(21):2218-30.
235. Stone GW, Witzenbichler B, Gualgumi G, Peruga JZ, Brodie BR, Dudek D, et al; HORIZONS-AMI Trial Investigators. Heparin plus a glycoprotein IIb/IIIa inhibitor versus bivalirudin monotherapy and paclitaxel-eluting stents versus bare-metal stents in acute myocardial infarction (HORIZONS-AMI): final 3-year results from a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2011;377(9784):2193-204.
236. Hirsh J, Fuster V, Ansell J, Halperin JL; American Heart Association; American College of Cardiology Foundation. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation guide to warfarin therapy. *Circulation*. 2003;107(12):1692-711.
237. Drapkin A, Merskey C. Anticoagulant therapy after acute myocardial infarction. Relation of therapeutic benefit to patient's age, sex, and severity of infarction. *JAMA*. 1972;222(5):541-8.
238. Assessment of short-anticoagulant administration after cardiac infarction. Report of the Working Party on Anticoagulant Therapy in Coronary Thrombosis to the Medical Research Council. *Br Med J*. 1969;1(5640):335-42.
239. Cairns JA, Theroux P, Lewis HD Jr, Ezekowitz M, Meade TW. Antithrombotic agents in coronary artery disease. *Chest*. 2001;119(1 Suppl):228S-52S.
240. A double-blind trial to assess long-term oral anticoagulant therapy in elderly patients after myocardial infarction. Report of the Sixty Plus Reinfarction Study Research Group. *Lancet*. 1980;2(8202):989-94.
241. Alexander J, Becker R, Bhatt D, Cools F, Crea F, Dellborg M, et al; APPRAISE Steering Committee and Investigators. Apixaban, an oral, direct, selective factor Xa inhibitor, in combination with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome: results of the Apixaban for Prevention of Acute Ischemic and Safety Events (APPRAISE) trial. *Circulation*. 2009;119(22):2877-85.
242. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, Bassand JP, Bhatt DL, Bode C, et al; ATLAS ACS 2-TIMI 51 Investigators. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2012;366(1):9-19.
243. Oldgren J, Budaj A, Granger CB, Khder Y, Roberts J, Siegbahn A, et al; RE-DEEM Investigators. RE-DEEM Investigators. Dabigatran vs. placebo in patients with acute coronary syndromes on dual antiplatelet therapy: a randomized, double-blind, phase II trial. *Eur Heart J*. 2011;32(22):2781-9.
244. 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.
245. GISSI-3: effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'infarto Miocardico. *Lancet*. 1994;343(8906):1115-22.

246. Randomised trial of intravenous atenolol among 16 027 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-1. First International Study of Infarct Survival Collaborative Group. *Lancet*. 1986;2(8498):57-66.
247. Comparison of invasive and conservative strategies after treatment with intravenous tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction. Results of the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) phase II trial. The TIMI Study Group. *N Engl J Med*. 1989;320(10):618-27.
248. Roberts R, Rogers WJ, Mueller HS, Lambrew CT, Diver DJ, Smith HC, et al. Immediate versus deferred beta-blockade following thrombolytic therapy in patients with acute myocardial infarction. Results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) II-B Study. *Circulation*. 1991;83(2):422-37.
249. Pfisterer M, Cox JL, Granger CB, Brener SJ, Naylor CD, Califf RM, et al. Atenolol use and clinical outcomes after thrombolysis for acute myocardial infarction: the GUSTO-I experience. Global Utilization of Streptokinase and TPA (alteplase) for Occluded Coronary Arteries. *J Am Coll Cardiol*. 1998;32(3):634-40.
250. 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.
251. 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;366(9497):1622-32.
252. Dargie HJ. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction inpatients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomized trial. *Lancet*. 2001;357(9266):1385-90.
253. Van de Werf F, Ardissino D, Betriu A, Cokkinos DV, Falk E, Fox KA, et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST segment elevation. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2003;24(1):28-66.
254. Ryan TJ, Antman EM, Brooks NH, Califf RM, Hillis LD, Hiratzka LF, et al. 1999 update: ACC/AHA guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Acute Myocardial Infarction). *J Am Coll Cardiol*. 1999;34(3):890-911.
255. Feitosa GC, Albuquerque D, Nicolau JC. II Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia para o tratamento do infarto agudo do miocárdio. *Arq Bras Cardiol*. 2000;74(supl. II):1-46.
256. Yusuf S, Lessem J, Jha P, Lonn E. Primary and secondary prevention of myocardial infarction and strokes: an update of randomly allocated, controlled trials. *J Hypertens Suppl*. 1993;11(4):S61-73.
257. Olsson G, Oden A, Johansson L, Sjogren A, Rehnqvist N. Prognosis after withdrawal of chronic postinfarction metoprolol treatment: a 2-7 year follow-up. *Eur Heart J*. 1988;9(4):365-72.
258. Piegas LS, Feitosa G, Mattos LA, Nicolau JC, Rossi Neto JM, Timerman A, et al; Sociedade Brasileira de Cardiologia. IV Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre tratamento do infarto agudo do miocárdio com supradesnível do segmento ST. *Arq Bras Cardiol*. 2009;93(6 supl 2):e179-264.
259. Bangalore S, Makani H, Radford M, Thakur K, Toklu B, Katz SD, et al. Clinical outcomes with  $\beta$ -blockers for myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials. *Am J Med*. 2014;127(10):939-53.
260. Teo KK, Yusuf S, Collins R, Held PH, Peto R. Effects of intravenous magnesium in suspected acute myocardial infarction: overview of randomised trials. *BMJ*. 1991;303(6816):1499-503.
261. Woods KL, Fletcher S, Roffe C, Haider Y. Intravenous magnesium sulphate in suspected acute myocardial infarction: results of the second Leicester Intravenous Magnesium Intervention Trial (LIMIT-2). *Lancet*. 1992;339(8809):1553-8.
262. Early administration of intravenous magnesium to high-risk patients with acute myocardial infarction in the Magnesium in Coronaries (MAGIC) Trial: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2002; 360(9341):1189-96.
263. Held PH, Yusuf S, Furberg CD. Calcium channel blockers in acute myocardial infarction and unstable angina: an overview. *BMJ*. 1989;299(6709):1187-92.
264. 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;5(3):717-22.
265. 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;57(11):899-906.
266. Lubsen J, Tijssen JC. Efficacy of nifedipine and metoprolol in the early treatment of unstable angina in the coronary care unit: findings from the Holland Inter university Nifedipine/metoprolol Trial (HINT). *Am J Cardiol*. 1987;60(2):18A-25A.
267. 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;32(5):1305-11.
268. 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;260(15):2259-63.
269. Yusuf S, Held P, Furberg C. Update of effects of calcium antagonists in myocardial infarction or angina in light of the second Danish Verapamil Infarction Trial (DAVIT-II) and other recent studies. *Am J Cardiol*. 1991;67(15):1295-7.
270. 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;355(9217):1751-6.
271. Furberg CD, Psaty BM, Meyer JV. Nifedipine. Dose-related increase in mortality in patients with coronary heart disease. *Circulation*. 1995;92(5):1326-31.
272. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, Basta L, Brown EJ Jr, Cuddy TE, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. *N Engl J Med*. 1992;327(10):669-77.
273. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. *Lancet*. 1993;342(8875):821-8.
274. Kober L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, Bagger H, Eliassen P, Lyngborg K, et al. A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group. *N Engl J Med*. 1995;333(25):1670-6.
275. Ambrosioni E, Borghi C, Magnani B. The effect of the angiotensin converting-enzyme inhibitor zofenopril on mortality and morbidity after anterior myocardial infarction. The Survival of Myocardial Infarction Long-Term Evaluation (SMILE) Study Investigators. *N Engl J Med*. 1995;332(2):80-5.
276. Oral captopril versus placebo among 13,634 patients with suspected acute myocardial infarction: interim report from the Chinese Cardiac Study (CCS-1). *Lancet*. 1995;345(8951):686-7.
277. Indications for ACE inhibitors in the early treatment of acute myocardial infarction: systematic overview of individual data from 100,000 patients in randomized trials. ACE Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *Circulation*. 1998;97(22):2202-12.
278. Arnold JM, Yusuf S, Young J, Mathew J, Johnstone D, Avezum A, et al. Prevention of Heart Failure in Patients in the Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study. *Circulation*. 2003;107(9):1284-90.



## Diretrizes

279. Fox KM; EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. 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;362(9386):782-8.
280. Danchin N, Cucherat M, Thuillez C, Durand E, Kadri Z, Steg PG. Angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with coronary artery disease and absence of heart failure or left ventricular systolic dysfunction: an overview of long-term randomized controlled trials. *Arch Intern Med*. 2006;166(7):787-96.
281. Al-Mallah MH, Tleyjeh IM, bdel-Latif AA, Weaver WD. Angiotensin converting enzyme inhibitors in coronary artery disease and preserved left ventricular systolic function: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(8):1576-83.
282. Roberts CS, Maclean D, Maroko P, Kloner RA. Early and late remodeling of the left ventricle after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1984;54(3):407-10.
283. Giannuzzi P, Temporelli PL, Bosimini E, Gentile F, Lucci D, Maggioni AP, et al. Heterogeneity of left ventricular remodeling after acute myocardial infarction: results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico-3 Echo Substudy. *Am Heart J*. 2001;141(1):131-8.
284. Pflugfelder PW, Baird MG, Tonkon MJ, DiBianco R, Pitt B. Clinical consequences of angiotensin-converting enzyme inhibitor withdrawal in chronic heart failure: a double-blind, placebo-controlled study of quinapril. The Quinapril Heart Failure Trial Investigators. *J Am Coll Cardiol*. 1993;22(6):1557-63.
285. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. The SOLVD Investigators. *N Engl J Med*. 1991;325(5):293-302.
286. Dickstein K, Kjekshus J. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan. *Lancet*. 2002;360(9335):752-60.
287. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, Rouleau JL, Kober L, Maggioni AP, et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med*. 2003;349(20):1893-906. Erratum in: *N Engl J Med*. 2004;350(2):203.
288. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet*. 2001;358(9287):1033-41.
289. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, De Faire U, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet*. 2002;359(9311):995-1003.
290. Teo K, Yusuf S, Sleight P, Anderson C, Mookadam F, Ramos B, et al. Rationale, design, and baseline characteristics of 2 large, simple, randomized trials evaluating telmisartan, ramipril, and their combination in high-risk patients: the Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial/Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE Intolerant Subjects with Cardiovascular Disease (ONTARGET/TRANSCEND) trials. *Am Heart J*. 2004;148(1):52-61.
291. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med*. 2008;358(15):1547-59.
292. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, et al; Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study Investigators. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2003;348(14):1309-21. Erratum in: *N Engl J Med*. 2003;348(22):2271.
293. Pitt B, White H, Nicolau J, Martinez F, Gheorghide M, Aschermann M, et al; EPHEsus Investigators. Eplerenone reduces mortality 30 days after randomization following acute myocardial infarction in patients with left ventricular systolic dysfunction and heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(3):425-31.
294. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*. 1999;341(10):709-17.
295. Correia LC, Magalhães LP, Braga JC, Rocha MS, Lima JC, Passos LC, et al. Decrease of plasma triglycerides during the acute phase of unstable angina or non-ST elevation myocardial infarction is a marker of recurrent ischemia. *Atherosclerosis*. 2004;177(1):71-6.
296. Sposito AC, Santos SN, de Faria EC, Abdalla DS, da Silva LP, Soares AA, et al. Timing and dose of statin therapy define its impact on inflammatory and endothelial responses during myocardial infarction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2011;31(5):1240-6.
297. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, Ganz P, Oliver MF, Waters D, et al; Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) Study Investigators. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2001;285(13):1711-8.
298. Stenestrand U, Wallentin L. Early statin treatment following acute myocardial infarction and 1-year survival. *JAMA*. 2001;285(4):430-6.
299. Lee KH, Jeong MH, Kim HM, Ahn Y, Kim JH, Chae SC, et al; KAMIR (Korea Acute Myocardial Infarction Registry) Investigators. Benefit of early statin therapy in patients with acute myocardial infarction who have extremely low low-density lipoprotein cholesterol. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(16):1664-71.
300. Sposito AC, Carvalho LS, Cintra RM, Araújo AL, Ono AH, Andrade JM, et al; Brasília Heart Study Group. Rebound inflammatory response during the acute phase of myocardial infarction after simvastatin withdrawal. *Atherosclerosis*. 2009;207(1):191-4.
301. Spencer FA, Fonarow GC, Frederick PD, Wright RS, Every N, Goldberg RJ, et al; National Registry of Myocardial Infarction. Early withdrawal of statin therapy in patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction: national registry of myocardial infarction. *Arch Int Med*. 2004;164(19):2162-8.
302. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, et al; 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.
303. Sposito AC, Caramelli B, Fonseca FA, Bertolami MC, Afíune NA, Souza AD, et al. [IV Brazilian Guideline for Dyslipidemia and Atherosclerosis prevention: Department of Atherosclerosis of Brazilian Society of Cardiology]. *Arq Bras Cardiol*. 2007;88(Suppl 1):2-19.
304. Traverse JH, Henry TD, Pepine CJ, Nillerson JT, Zhao DX, Ellis SG, et al. Effect of the use and timing of bone marrow mononuclear cell delivery on left ventricular function after acute myocardial infarction / The TIME Randomized Trial. *JAMA*. 2012;308(22):2380-9.
305. Pannitteri G, Petrucci E, Testa U. Coordinate release of angiogenic growth factors after acute myocardial infarction: evidence of a two-wave production. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2006;7(12):872-9.
306. Clifford DM, Fisher SA, Brunskill SJ, Doree C, Mathur A, Watt S, Martin-Rendon E. Stem cell treatment for acute myocardial infarction. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Feb 15;2:CD006536.
307. San Roman JA, Sánchez PL, Villa A, Sanz-Ruiz R, Fernandez-Santos ME, Gimeno F, et al. Comparison of Different Bone Marrow-Derived Stem Cell Approaches in Reperfused STEMI: A Multicenter, Prospective, Randomized, Open-Labelled TECAM Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(22):2372-82.
308. White HD. Thrombolytic therapy in the elderly. *Lancet*. 2000;356(9247):2028-30.

309. Rawles JM. Quantification of the benefit of earlier thrombolytic therapy: five-year results of the Grampian Region Early Anistreplase Trial (GREAT). *J Am Coll Cardiol.* 1997;30(5):1181-6.
310. In-hospital mortality and clinical course of 20,891 patients with suspected acute myocardial infarction randomised between alteplase and streptokinase with or without heparin. The International Study Group. *Lancet.* 1990;336(8707):71-5.
311. A comparison of reteplase with alteplase for acute myocardial infarction. The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries (GUSTOIII) Investigators. *N Engl J Med.* 1997;337(16):1118-23.
312. Van De Werf F, Adgey J, Ardissino D, Armstrong PW, Aylward P, Barbash G, et al; Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic (ASSENT-2) Investigators. Single-bolus tenecteplase compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction: the ASSENT-2 double-blind randomised trial. Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Investigators. *Lancet.* 1999;354(9180):716-22.
313. Goodman SC, Menon V, Cannon CP, Steg G, Ohman EM, Harrington RA; American College of Chest Physicians. Acute ST-segment elevation myocardial infarction: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8<sup>th</sup> Edition). *Chest.* 2008;133(6 Suppl):708S-75S. Erratum in: *Chest.* 2008;134(4):892.
314. Squire IB, Lawley W, Fletcher S, Holme E, Hillis WS, Hewitt C, et al. Humoral and cellular immune responses up to 7.5 years after administration of streptokinase for acute myocardial infarction. *Eur Heart J.* 1999;20(17):1245-52.
315. Topol EJ; GUSTO V Investigators. Reperfusion therapy for acute myocardial infarction with fibrinolytic therapy or combination reduced fibrinolytic therapy and platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition: the GUSTO V randomised trial. *Lancet.* 2001;357(9272):1905-14.
316. Sinnaeve PR, Alexander JH, Bogaerts K, Belmans A, Wallentin L, Armstrong P, et al. Efficacy of tenecteplase in combination with enoxaparin, abciximab, or unfractionated heparin: one-year follow-up results of the Assessment of the Safety of a New Thrombolytic-3 (ASSENT-3) randomized trial in acute myocardial infarction. *Am Heart J.* 2004;147(6):993-8.
317. Wallentin L, Goldstein P, Armstrong PW, Granger CB, Adgey AA, Arntz HR, et al. Efficacy and safety of tenecteplase in combination with the low-molecular-weight heparin enoxaparin or unfractionated heparin in the prehospital setting: the Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Regimen (ASSENT)-3 PLUS randomized trial in acute myocardial infarction. *Circulation.* 2003;108(2):135-42.
318. White H; Hirulog and Early Reperfusion or Occlusion (HERO)-2 Trial Investigators. Thrombin-specific anticoagulation with bivalirudin versus heparin in patients receiving fibrinolytic therapy for acute myocardial infarction: the HERO-2 randomised trial. *Lancet.* 2001;358(9296):1855-63.
319. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Hacke W, Oldgren J, et al; European Heart Rhythm Association. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace.* 2013;15(5):625-51.
320. Huynh T, Perron S, O'Loughlin J, Joseph L, Labrecque M, Tu J, et al. Comparison of primary percutaneous coronary intervention and fibrinolytic therapy in ST-segment-elevation myocardial infarction: bayesian hierarchical meta-analyses of randomized controlled trials and observational studies. *Circulation.* 2009;119(24):3101-9.
321. Hochman JS, Lamas GA, Buller CE, Dzavik V, Reynolds HR, Abramsky SJ, et al; Occluded Artery Trial Investigators. Coronary intervention for persistent occlusion after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2006;355(23):2395-407.
322. Henry TD. From concept to reality: a decade of progress in regional ST-elevation myocardial infarction systems. *Circulation.* 2012;126(2):166-8.
323. Solla DJ, Paiva Filho I de M, Delisle JE, Braga AA, Moura JB, Moraes XD Jr, et al. Integrated regional networks for ST-segment-elevation myocardial infarction care in developing countries: the experience of Salvador, Bahia, Brazil. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2013;6(1):9-17.
324. Caluza AC, Barbosa AH, Gonçalves I, Oliveira CA, Matos LN, Zeefried C, et al. Rede de infarto com supradesnível de ST: sistematização de 205 casos diminui eventos clínicos na rede pública. *Arq Bras Cardiol.* 2012;99(5):1040-8.
325. Marcolino MS, Brant LC, Araújo JC, Nascimento BR, Castro LC, Martins P, et al. Implementação da linha de cuidado do infarto agudo do miocárdio no município de Belo Horizonte. *Arq Bras Cardiol.* 2013;100(4):307-14. Erratum in: *Arq Bras Cardiol.* 2013;100(4):313.
326. Piegas LS, Haddad N. Intervenção coronariana percutânea no Brasil: resultados do Sistema Único de Saúde. *Arq Bras Cardiol.* 2011;96(4):317-24.
327. Sinnaeve PR, Armstrong PW, Gershlick AH, Goldstein P, Wilcox R, Lambert Y, et al. ST-segment-elevation myocardial infarction patients randomized to a pharmacoinvasive strategy or primary percutaneous coronary intervention: Strategic Reperfusion Early After Myocardial Infarction (STREAM) 1-year mortality follow-up. *Circulation.* 2014;130(14):1139-45.
328. Wijeyundera HC, Vijayaraghavan R, Nallamothu BK, Foody JM, Krumholz HM, Phillips CO, et al. Rescue angioplasty or repeat fibrinolysis after failed fibrinolytic therapy for ST-segment myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49(4):422-30.
329. Borgia F, Goodman SC, Halvorsen S, Cantor WJ, Piscione F, Le May MR, et al. Early routine percutaneous coronary intervention after fibrinolysis vs. standard therapy in ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis. *Eur Heart J.* 2010;31(17):2156-69.
330. Bagai A, Tan M, DiMario C, Halvorsen S, Cantor WJ, Le May M, et al. Routine invasive management early after fibrinolysis: relations between baseline risk and treatment effects in a pooled patient-level analysis of 7 randomized controlled trials. *Am Heart J.* 2014;168(5):757-65.
331. Vlaar PJ, Mahmoud KD, Holmes DR Jr, van Valkenhoef G, Hillege HL, van der Horst IC, et al. Culprit vessel only versus multivessel and staged percutaneous coronary intervention for multivessel disease in patients presenting with ST-segment elevation myocardial infarction: a pairwise and network meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58(7):692-703.
332. Wald DS, Morris JK, Wald NJ, Chase AJ, Edwards RJ, Hughes LO, et al; PRAMI Investigators. Randomized trial of preventive angioplasty in myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2013;369(12):1115-23.
333. Tonino PA, De Bruyne B, Pijls NH, Siebert U, Ikeno F, van't Veer M, et al; FAME Study Investigators. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med.* 2009;360(3):213-24.
334. Nordmann AJ, Hengstler P, Harr T, Young J, Bucher HC. Clinical outcomes of primary stenting vs. balloon angioplasty in patients with myocardial infarction: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med.* 2004;116(4):253-62.
335. Stone GW, Grines CL, Cox DA, Garcia E, Tcheng JE, Griffin JJ, et al; Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications (CADILLAC) Investigators. Comparison of angioplasty with stenting, with or without abciximab, in acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2002;346(13):957-66.
336. De Luca G, Suryapranata H, Stone GW, Antoniucci D, Biondi-Zoccai G, Kastrati A, et al. Coronary stenting versus balloon angioplasty for acute myocardial infarction: a meta-regression analysis of randomized trials. *Int J Cardiol.* 2008;126(1):37-44.
337. De Luca G, Dirksen MT, Spaulding C, Kelbaek H, Schlij M, Thuesen L, et al; Drug-Eluting Stent in Primary Angioplasty (DESERT) Cooperation. Drug-eluting vs bare-metal stents in primary angioplasty. A pooled patient-level meta-analysis of randomized trials. *Arch Intern Med.* 2012;172(8):611-21.

## Diretrizes

338. Palmerini T, Biondi-Zoccai G, Della Riva D, Mariani A, Sabaté M, Valgimigli M, et al. Clinical outcomes with drug-eluting and bare-metal stents in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. Evidence from a comprehensive network meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(6):496-504.
339. Stefanini GG, Byrne RA, Serruys PW, de Waha A, Meier B, Massberg S, et al. Biodegradable polymer drug-eluting stents reduce the risk of stent thrombosis at 4 years in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a pooled analysis of individual patient data from the ISAR-TEST 3, ISAR-TEST 4, and LEADERS randomized trials. *Eur Heart J.* 2012;33(10):1214-22.
340. Sabate M, Raber L, Heg D, Brugaletta S, Kelbaek H, Cequier A, et al. Comparison of Newer-Generation Drug-Eluting With Bare-Metal Stents in Patients With Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: A Pooled Analysis of the EXAMINATION (clinical Evaluation of the Xience-V stent in Acute Myocardial Infarction) and COMFORTABLE-AMI (Comparison of Biolimus Eluted From an Erodible Stent Coating With Bare Metal Stents in Acute ST-Elevation Myocardial Infarction) Trials. *JACC Cardiovasc Interv.* 2014;7(1):55-63.
341. Karrowni W, Vyas A, Giacomino B, Schweizer M, Blevins A, Girotra S, et al. Radial versus femoral access for primary percutaneous interventions in ST-segment elevation myocardial infarction patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JACC Cardiovasc Interv.* 2013;6(8):814-23.
342. Romagnoli E, Biondi-Zoccai G, Sciahbasi A, Politi L, Rigattieri S, Pendenza G, et al. Radial versus femoral randomized investigation in ST-segment elevation acute coronary syndrome: the RIFLE-STEACS (Radial Versus Femoral Randomized Investigation in ST-Elevation Acute Coronary Syndrome) study. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60(24):2481-9.
343. Mehta SR, Jolly SS, Cairns J, Niemelä K, Rao SV, Cheema AN, et al; RIVAL Investigators. Effects of radial versus femoral artery access in patients with acute coronary syndromes with or without ST-segment elevation. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60(24):2490-9.
344. Rao SV, Tremmel JA, Gilchrist IC, Shah PB, Gulati R, Shroff AD, et al; Society for Cardiovascular Angiography and Intervention's Transradial Working Group. Best practices for transradial angiography and intervention: a consensus statement from the society for cardiovascular angiography and intervention's transradial working group. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2014;83(2):228-36.
345. Vlaar PJ, Svilaas T, van der Horst IC, Diercks GF, Fokkema ML, de Smet BJ, et al. Cardiac death and reinfarction after 1 year in the Thrombus Aspiration during Percutaneous coronary intervention in Acute myocardial infarction Study (TAPAS): a 1-year follow-up study. *Lancet.* 2008;371(9628):1915-20.
346. Kumbhani DJ, Bavry AA, Desai MY, Bangalore S, Bhatt DL. Role of aspiration and mechanical thrombectomy in patients with acute myocardial infarction undergoing primary angioplasty: an updated meta-analysis of randomized trials. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(16):1409-18.
347. Frobert O, Lagerqvist B, Olivecrona GK, Omerovic E, Gudnason T, Maeng M, et al. Thrombus aspiration during ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2013;369(17):1587-97. Erratum in: *N Engl J Med.* 2014;371(8):786.
348. Lagerqvist B, Frobert O, Olivecrona GK, Gudnason T, Maeng M, Alstrom P, et al. Outcomes 1 year after thrombus aspiration for myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2014;371(12):1111-20.
349. Jolly SS, Cairns J, Yusuf S, Meeks B, Shestakovska O, Thabane L, et al. Design and rationale of the TOTAL trial: a randomized trial of routine aspiration Thrombectomy with percutaneous coronary intervention (PCI) versus PCI Alone in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary PCI. *Am Heart J.* 2014;167(3):315-21.
350. Jolly SS, Cairns JA, Yusuf S, Meeks B, Pogue J, Rokoss MJ, et al; TOTAL Investigators. Randomized trial of primary PCI with or without routine manual thrombectomy. *N Engl J Med.* 2015;372(15):1389-98.
351. Patel MR, Smalling RW, Thiele H, Barnhart HX, Zhou Y, Chandra P, et al. Intra-aortic balloon counterpulsation and infarct size in patients with acute anterior myocardial infarction without shock: the CRISP AMI randomized trial. *JAMA.* 2011;306(12):1329-37.
352. Pinto DS, Frederick PD, Chakrabarti AK, Kirtane, Ullman E, Dejam A, et al. Benefit of transferring ST-segment-elevation myocardial infarction patients compared with the administration of onsite fibrinolytic declines as delays increase. *Circulation.* 2011;124(23):2512-21.
353. Thune JJ, Hoefsten DE, Lindholm MG, Mortensen LS, Andersen HR, Nielsen TT, et al; Danish Multicenter Randomized Study on Fibrinolytic Therapy Versus Acute Coronary Angioplasty in Acute Myocardial Infarction (DANAMI)-2 Investigators. Simple risk stratification at admission to identify patients with reduced mortality from primary angioplasty. *Circulation.* 2005;112(13):2017-21.
354. Singh M, Holmes DR Jr, Dehmer GJ, Lennon RJ, Wharton TP, Kutcher MA, et al. Percutaneous coronary intervention at centers with and without on-site surgery: a meta-analysis. *JAMA.* 2011;306(22):2487-94.
355. Shahian DM, Meyer GS, Yeh RW, Fifer MA, Torchiana DF. Percutaneous coronary interventions without on-site cardiac surgical backup. *N Engl J Med.* 2012;366(19):1814-23.
356. Aversano T, Lemmon CC, Liu L; Atlantic CPORT Investigators. Outcomes of PCI at hospitals with or without on-site cardiac surgery. *N Engl J Med.* 2012;366(19):1792-802.
357. Singh M, Ting HH, Gersh BJ, Berger PB, Lennon RJ, Holmes DR Jr, et al. Percutaneous coronary intervention for ST-segment and non-ST-segment elevation myocardial infarction at hospitals with and without on-site cardiac surgical capability. *Mayo Clin Proc.* 2004;79(6):738-44.
358. Naidu SS. Novel percutaneous cardiac assist devices: the science of and indications for hemodynamic support. *Circulation.* 2011;123(5):533-43.
359. Jones BM, Kapadia SR, Smedira NG, Robich M, Tuzcu EM, Menon V, et al. Ventricular septal rupture complicating acute myocardial infarction: a contemporary review. *Eur Heart J.* 2014;35(31):2060-8.
360. Calvert PA, Cockburn J, Wynne D, Ludman P, Rana BS, Northridge D, et al. Percutaneous closure of postinfarction ventricular septal defect in-hospital outcomes and long-term follow-up of UK experience. *Circulation.* 2014;129(23):2395-402.
361. Ellis SG, Van de Werf F, Ribeiro da Silva E, Topol EJ. Present status of rescue coronary angioplasty: current polarization of opinion and randomized trials. *J Am Coll Cardiol.* 1992;19(3):681-6.
362. Ellis SG, da Silva ER, Heyndrickx G, Talley JD, Cernigliaro C, Steg G, et al. Randomized comparison of rescue angioplasty with conservative management of patients with early failure of thrombolysis for acute anterior myocardial infarction. *Circulation.* 1994;90(5):2280-4.
363. French JK, Ramanathan K, Stewart JT, Gao W, Theroux P, White HD. A score predicts failure of reperfusion after fibrinolytic therapy for acute myocardial infarction. *Am Heart J.* 2003;145(3):508-14.
364. Fitchett DH, Theroux P, Brophy JM, Cantor WJ, Cox JL, Gupta M, et al. Assessment and management of acute coronary syndromes (ACS): a Canadian perspective on current guideline-recommended treatment-part 2: ST-segment elevation myocardial infarction. *Can J Cardiol.* 2011;27(Suppl A):S402-12.
365. Steg PG, Bonnefoy E, Chabaud S, Lapostolle F, Dubien PY, Cristofini P, et al; Comparison of Angioplasty and Prehospital Thrombolysis In acute Myocardial Infarction (CAPTIM) Investigators. Impact of time to treatment on mortality after prehospital fibrinolytic primary angioplasty: data from the CAPTIM randomized clinical trial. *Circulation.* 2003;108(23):2851-6.
366. Vermeer F, Oude Ophuis AJ, vd Berg EJ, Brunninkhuis LG, Werter CJ, Boehmer AG, et al. Prospective randomised comparison between thrombolysis, rescue PTCA, and primary PTCA in patients with extensive myocardial infarction admitted to a hospital without PTCA facilities: a safety and feasibility study. *Heart.* 1999;82(4):426-31.
367. Sutton AG, Campbell PG, Graham R, Price DJ, Gray JC, Grech ED, et al. A randomized trial of rescue angioplasty versus a conservative approach for failed fibrinolysis in ST-segment elevation myocardial infarction: the Middlesbrough Early Revascularization to Limit Infarction (MERLIN) trial. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44(2):287-96.

368. Gershlick AH, Stephens-Lloyd A, Hughes S, Abrams KR, Stevens SE, Uren NG, et al; REACT Trial Investigators. Rescue angioplasty after failed thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2005;353(26):2758-68.
369. Schomig A, Ndrepepa G, Mehilli J, Dirschinger J, Nekolla SG, Schmitt C, et al; STOPAMI-4 study investigators. A randomized trial of coronary stenting versus balloon angioplasty as a rescue intervention after failed thrombolysis in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44(10):2073-9.
370. Ko DT, Donovan LR, Huynh T, Rinfret S, So DY, Love MP, et al; Canadian Cardiovascular Outcomes Research Team (CCORT). A survey of primary percutaneous coronary intervention for patients with ST segment elevation myocardial infarction in Canadian hospitals. *Can J Cardiol*. 2008;24(11):839-43.
371. Ko DT, Atzema CL, Donovan LR, Graham MM, Huynh T, So DY, et al. Rescue percutaneous coronary interventions for failed fibrinolytic therapy in ST-segment elevation myocardial infarction: a population-based study. *Am Heart J*. 2011;161(4):764-70.
372. Antman EM, Hand M, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Halasyamani LK, et al. 2007 Focused Update of the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration With the Canadian Cardiovascular Society endorsed by the American Academy of Family Physicians: 2007 Writing Group to Review New Evidence and Update the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction, Writing on Behalf of the 2004 Writing Committee. *Circulation*. 2008;117(2):296-329. Erratum in: *Circulation*. 2008;117(6):e162.
373. King SB 3<sup>rd</sup>, Smith SC Jr, Hirshfeld JW Jr, Jacobs AK, Morrison DA, Williams DO, et al. 2007 Focused Update of the 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: 2007 Writing Group to Review New Evidence and Update the ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention, Writing on Behalf of the 2005 Writing Committee. *Circulation*. 2008;117(2):261-95. Erratum in: *Circulation*. 2008;117(6):e161.
374. Assessment of the Safety and Efficacy of a New Treatment Strategy with Percutaneous Coronary Intervention (ASSENT-4 PCI) investigators. Primary versus tenecteplase-facilitated percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction (ASSENT-4 PCI): randomised trial. *Lancet*. 2006;367(9510):569-78.
375. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Comparison of primary and facilitated percutaneous coronary interventions for ST-elevation myocardial infarction: quantitative review of randomised trials. *Lancet*. 2006;367(9510):579-88. Erratum in: *Lancet*. 2006;367(9523):1656.
376. De Luca G, Ucci G, Cassetti E, Marino P. Benefits from small molecule administration as compared with abciximab among patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary angioplasty: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(18):1668-73.
377. Gurm HS, Tamhane U, Meier P, Grossman PM, Chetcuti S, Bates ER. A comparison of abciximab and small-molecule glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention: a meta-analysis of contemporary randomized controlled trials. *Circ Cardiovasc Interv*. 2009;2(3):230-6.
378. DeLuca G, Bellandi F, Huber K, Noc M, Petronio AS, Arntz HR, et al. Early glycoprotein IIb-IIIa inhibitors in primary angioplasty-abciximab long-term results (EGYPT-ALT) cooperation: individual patient's data meta-analysis. *J Thromb Haemost*. 2011;9(12):2361-70.
379. Shimada YJ, Nakra NC, Fox JT, Kanei Y. Meta-analysis of prospective randomized controlled trials comparing intracoronary versus intravenous abciximab in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2012;109(5):624-8.
380. Bellandi F, Maioli M, Gallopin M, Toso A, Dabizzi RP. Increase of myocardial salvage and left ventricular function recovery with intracoronary abciximab downstream of the coronary occlusion in patients with acute myocardial infarction treated with primary coronary intervention. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2004;62(2):186-92.
381. Romagnoli E, Burzotta F, Trani C, Mazzari MA, Biondi-Zoccai GG, De Vita M, et al. Angiographic evaluation of the effect of intracoronary abciximab administration in patients undergoing urgent PCI. *Int J Cardiol*. 2005;105(3):250-5.
382. Iversen A, Galatius S, Jensen JS. The optimal route of administration of the glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonist abciximab during percutaneous coronary intervention; intravenous versus intracoronary. *Curr Cardiol Rev*. 2008;4(4):293-9.
383. Bertrand OF, Rodes-Cabau J, Larose E, Rinfret S, Gaudreault V, Proulx G, et al; EARLY Discharge after Transradial Stenting of Coronary Arteries in Acute Myocardial Infarction (EASY-MI) Study Investigators. Intracoronary compared to intravenous Abciximab and high-dose bolus compared to standard dose in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing transradial primary percutaneous coronary intervention: a two-by-two factorial placebo-controlled randomized study. *Am J Cardiol*. 2010;105(11):1520-7.
384. Wohrle J, Grebe OC, Nusser T, Al-Khayer E, Schaible S, Kochs M, et al. Reduction of major adverse cardiac events with intracoronary compared with intravenous bolus application of abciximab in patients with acute myocardial infarction or unstable angina undergoing coronary angioplasty. *Circulation*. 2003;107(14):1840-3.
385. White HD. Systems of care: need for hub-and-spoke systems for both primary and systematic percutaneous coronary intervention after fibrinolysis. *Circulation*. 2008;118(3):219-22.
386. D'Souza SP, Mamas MA, Fraser DG, Fath-Ordoubadi F. Routine early coronary angioplasty versus ischaemia-guided angioplasty after thrombolysis in acute ST-elevation myocardial infarction: a meta-analysis. *Eur Heart J*. 2011;32(8):972-82.
387. Lee DC, Oz MC, Weinberg AD, Ting W. Appropriate timing of surgical intervention after transmural acute myocardial infarction. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2003;125(1):115-9.
388. Dauerman HL, Goldberg RJ, White K, Gore JM, Sadiq I, Gurfinkel E, et al; Global Registry of Acute Coronary Events. GRACE Investigators. Revascularization, stenting, and outcomes of patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *Am J Cardiol*. 2002;90(8):838-42.
389. Hochman JS, Boland J, Sleeper LA, Porway M, Brinker J, Col J, et al. Current spectrum of cardiogenic shock and effect of early revascularization on mortality. Results of an International Registry. SHOCK Registry Investigators. *Circulation*. 1995;91(3):873-81.
390. Menon V, Fincke R. Cardiogenic shock: a summary of the randomized SHOCK trial. *Congest Heart Fail*. 2003;9(1):35-9.
391. Barakate MS, Bannon PG, Hughes CF, Horton MD, Callaway A, Hurst T. Emergency surgery after unsuccessful coronary angioplasty: a review of 15 years' experience. *Ann Thorac Surg*. 2003;75(5):1400-5.
392. Borkon AM, Failing TL, Piehler JM, Killen DA, Hoskins ML, Reed WA. Risk analysis of operative intervention for failed coronary angioplasty. *Ann Thorac Surg*. 1992;54(5):884-90.
393. Darwazah AK, Islam I, Hanbali B, Shama RA, Aloul J. Emergency coronary artery bypass surgery after failed percutaneous coronary intervention. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2009;50(6):795-800.
394. Betriu A, Califf RM, Bosch X, Guerci A, Stebbins AL, Barbagelata NA, et al. Recurrent ischemia after thrombolysis: importance of associated clinical findings. GUSTO-I Investigators. Global Utilization of Streptokinase and t-PA [tissue-plasminogen activator] for Occluded Coronary Arteries. *J Am Coll Cardiol*. 1998;31(1):94-102.
395. Fremez SE, Goldman BS, Weisel RD, Ivanov J, Christakis GT, Salerno TA, et al. Recent preoperative myocardial infarction increases the risk of surgery for unstable angina. *J Card Surg*. 1991;6(1):2-12.

396. Birnbaum Y, Fishbein MC, Blanche C, Siegel RJ. Ventricular septal rupture after acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2002;347(18):1426-32.
397. Chevalier P, Burri H, Fährat F, Cucherat M, Jegaden O, Obadia JF, et al. Perioperative outcome and long-term survival of surgery for acute post infarction mitral regurgitation. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2004;26(2):330-5.
398. Mehta RH, Grab JD, O'Brien SM, Glower DD, Haan CK, Gammie JS, et al; Society of Thoracic Surgeons National Cardiac Database Investigators. Clinical characteristics and in-hospital outcomes of patients with cardiogenic shock undergoing coronary artery bypass surgery: insights from the Society of Thoracic Surgeons National Cardiac Database. *Circulation.* 2008;117(7):876-85.
399. Sergeant P, Meuns B, Wouters P, Demeyere R, Lauwers P. Long term outcome after coronary by pass in cardiogenic shock or cardiopulmonary resuscitation. *J Thorac Cardiovas Surg.* 2003;126(5):1279-86.
400. Von Segesser LK, Lehmann K, Turina M. Deleterious effects of shock in internal mamary anastomoses. *Ann Thorac Surg.* 1989;47(4):575-9.
401. Barron HV, Every NR, Parsons LS, Angeja B, Goldberg RJ, Gore JM, et al; Investigators in the National Registry of Myocardial Infarction 2. The use of intra-aortic balloon counter pulsation in patients with cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: data from the National Registry of Myocardial Infarction 2. *Am Heart J.* 2001;141(6):933-9.
402. Sanborn TA, Sleeper LA, Bates ER, Jacobs AK, Boland J, French JK, et al. Impact of thrombolysis, intraaortic balloon pump counterpulsation, and their combination in cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: a report from the SHOCK Trial Registry. Should we emergently revascularize Occluded Coronaries for cardiogenic shock? *J Am Coll Cardiol.* 2000;36(3 Suppl A):1123-9.
403. Stone GW, Marsalese D, Brodie BR, Griffin JJ, Donohue B, Costantini C, et al. A prospective, randomized evaluation of prophylactic intraaortic balloon counterpulsation in high risk patients with acute myocardial infarction treated with primary angioplasty. Second Primary Angioplasty in Myocardial Infarction (PAMI-II) Trial Investigators. *J Am Coll Cardiol.* 1997;29(7):1459-67.
404. Cardarelli MG, Young AJ, Griffith B. Use of extracorporeal membrane oxygenation for adults in cardiac arrest (E-CPR): a meta-analysis of observational studies. *ASAIO J.* 2009;55(6):581-6.
405. Seyfarth M, Sibbing D, Bauer I, Frohlich G, Bott-Flugel L, Byrne R, et al. A randomized clinical trial to evaluate the safety and efficacy of a percutaneous left ventricular assist device versus intra-aortic balloon pumping for treatment of cardiogenic shock caused by myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(19):1584-8.
406. Thiagarajan RR, Brogan TV, Scheurer MA, Laussen PC, Rycus PT, Bratton SL. Extracorporeal membrane oxygenation to support cardiopulmonary resuscitation in adults. *Ann Thorac Surg.* 2009;87(3):778-85.
407. Tayara W, Starling RC, Yamani MH, Wazni O, Jubran F, Smedira N. Improved survival after acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock with circulatory support and transplantation: comparing aggressive intervention with conservative treatment. *J Heart Lung Transplant.* 2006;25(5):504-9.
408. Burkhoff D, Cohen H, Brunckhorst C, O'Neill WW; Tandem Heart Investigators Group. A randomized multicenter clinical to evaluate the safety and efficacy of the Tandem Heart percutaneous ventricular assist device versus conventional therapy with intraaortic balloon pumping for treatment of cardiogenic shock. *Am Heart J.* 2006;152(3):469.e1-8.
409. Thiele H, Lauer B, Hambrecht R, Boudriot E, Cohen HA, Schuler G. Reversal of cardiogenic shock by percutaneous left atrial-to-femoral arterial bypass assistance. *Circulation.* 2001;104(24):2917-22.
410. Thiele H, Sick P, Boudriot E, Diederich KW, Hambrecht R, Niebauer J, et al. Randomized comparison of intra-aortic balloon support with a percutaneous left ventricular assist device in patients with revascularized acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *Eur Heart J.* 2005;26(13):1276-83.
411. Hillis LD, Smith PK, Anderson JL, Bittl JA, Bridges CR, Byrne JG, et al; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; American Association for Thoracic Surgery; Society of Cardiovascular Anesthesiologists; Society of Thoracic Surgeons. 2011 ACCF/AHA guideline for coronary artery bypass graft surgery: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Developed in collaboration with the American Association for Thoracic Surgery, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58(24):e123-210.
412. White HD, Assmann SF, Sanborn TA, Jacobs AK, Webb JG, Sleeper LA, et al. Comparison of percutaneous coronary intervention and coronary artery bypass grafting after acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: results from the Should We Emergently Revascularize Occluded Coronaries for Cardiogenic Shock (SHOCK) trial. *Circulation.* 2005;112(13):1992-2001.
413. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE Jr, Chung MK, de Lemos JA, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(4):485-510. Erratum in: *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(11):1039.
414. Menon V, Webb JG, Hillis LD, Sleeper LA, Abboud R, Dzavik V, et al. Outcome and profile of ventricular septal rupture with cardiogenic shock after myocardial infarction: a report from the SHOCK Trial Registry: Should we emergently revascularize Occluded Coronaries in cardiogenic shock? *J Am Coll Cardiol.* 2000;36(3 Suppl A):1110-6.
415. Slater J, Brown RJ, Antonelli TA, Menon V, Boland J, Col J, et al. Cardiogenic shock due to cardiac free-wall rupture or tamponade after acute myocardial infarction: a report from the SHOCK Trial Registry: Should we emergently revascularize occluded coronaries for cardiogenic shock? *J Am Coll Cardiol.* 2000;36(3 Suppl A):1117-22.
416. Thompson CR, Buller CE, Sleeper LA, Antonelli TA, Webb JG, Jaber WA, et al. Cardiogenic shock due to acute severe mitral regurgitation complicating acute myocardial infarction: a report from the SHOCK Trial Registry: Should we use emergently revascularize Occluded Coronaries in cardiogenic shock? *J Am Coll Cardiol.* 2000;36(3 Suppl A):1104-9.
417. Sintek CF, Pfeffer TA, Khonsari S. Surgical revascularization after acute myocardial infarction. Does timing make a difference? *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1994;107(5):1317-21.
418. Weiss ES, Chang DD, Joyce DL, Nwakanma LU, Yuh DD. Optimal timing of coronary artery bypass after acute myocardial infarction: a review of California discharge data. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2008;135(3):503-11.
419. Holmes DR Jr, Califf RM, Topol EJ. Lessons we have learned from the GUSTO trial. Global utilization of streptokinase and tissue plasminogen activator for occluded arteries. *J Am Coll Cardiol.* 1995;25(7 Suppl):10S-7S.
420. Gersh BJ, Chesebro JH, Braunwald E, Lambrew C, Passamani E, Solomon RE, et al. Coronary artery bypass graft surgery after thrombolytic therapy in the Thrombolysis in Myocardial Infarction Trial, Phase II (TIMI II). *J Am Coll Cardiol.* 1995;25(2):395-402.
421. Jacob M, Smedira N, Blackstone E, Williams S, Cho L. Effect of timing of chronic preoperative aspirin discontinuation on morbidity and mortality in coronary artery bypass surgery. *Circulation.* 2011;123(6):577-83.
422. Kim JH, Newby LK, Clare RM, Shaw LK, Lodge AJ, Smith PK, et al. Clopidogrel use and bleeding after coronary artery bypass graft surgery. *Am Heart J.* 2008;156(5):886-92.
423. Held C, Asenblad N, Bassand JP, Becker RC, Cannon CP, Claeys MJ, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes undergoing coronary artery bypass surgery: results from the PLATO (Platelet Inhibition and Patient Outcomes) trial. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57(6):672-84.
424. Nijjer SS, Watson G, Athanasiou T, Malik IS. Safety of clopidogrel being continued until the time of coronary artery bypass grafting in patients with acute coronary syndrome: a meta-analysis of 34 studies. *Eur Heart J.* 2011;32(23):2970-88.

425. Dyke CM, Bhatia D, Lorenz TJ, Marso SP, Tardiff BE, Hogeboom C, et al. Immediate coronary artery bypass surgery after platelet inhibition with eptifibatide: results from PUR-SUIT: Platelet Glycoprotein IIb/IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrelin Therapy. *Ann Thorac Surg.* 2000;70(3):866-71.
426. Fernandez-Avilés F, Alonso JJ, Castro-Beiras A, Vázquez N, Blanco J, Alonso-Briales J, et al; GRACIA (Grupo de Análisis de la Cardiopatía Isquémica Aguda) Group. Routine invasive strategy within 24 hours of thrombolysis versus ischaemia-guided conservative approach for acute myocardial infarction with ST-segment elevation (GRACIA-1): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2004;364(9439):1045-53.
427. Reynolds HR, Hochman JS. Cardiogenic shock: current concepts and improving outcomes. *Circulation.* 2008;117(5):686-97.
428. Hoefler D, Ruttman E, Poelzl G, Kilo J, Hoermann C, Margreiter R, et al. Outcome evaluation of the bridge-to-bridge concept in patients with cardiogenic shock. *Ann Thorac Surg.* 2006;82(1):28-33.
429. Sjauw KD, Engstrom AE, Vis MM, van der Schaaf RJ, Baan JJ, Koch KT, et al. A systematic review and meta-analysis of intra aortic balloon pump therapy in ST-elevation myocardial infarction: should we change the guidelines? *Eur Heart J.* 2009;30(4):459-68.
430. Kirklin JK, Naftel DC, Kormos RL, Stevenson LW, Pagani FD, Miller MA, et al. Fifth INTERMACS annual report: risk factor analysis from more than 6,000 mechanical circulatory support patients. *J Heart Lung Transplant.* 2013;32(2):141-56.
431. Anderson M, Smedira N, Samuels L, Madani M, Naka Y, Acker M, et al. Use of the AB5000 ventricular assist device in cardiogenic shock after acute myocardial infarction. *Ann Thorac Surg.* 2010;90(3):706-12.
432. Hernandez AF, Grab JD, Gammie JS, O'Brien SM, Hammill BG, Rogers JG, et al. A decade of short-term outcomes in post-cardiac surgery ventricular assist device implantation: data from the Society of Thoracic Surgeons' National Cardiac Database. *Circulation.* 2007;116(6):606-12.
433. Krabatsch T, Schweiger M, Stepanenko A, Kukucka M, Vierecke J, Lehmkühl HB, et al. Mechanical circulatory support—results, developments and trends. *J Cardiovasc Transl Res.* 2011;4(3):332-9.
434. Ramanathan K, Cosmi J, Harkness SM, French JK, Farkouh ME, Sleeper LA, et al. Reversal of systemic hypoperfusion following intra aortic balloon pumping is associated with improved 30-day survival independent of early revascularization in cardiogenic shock complicating an acute myocardial infarction. *Circulation.* 2003;108(Suppl 1):I-672-3.
435. de Souza CF, de Souza Brito F, De Lima VC, De Camargo Carvalho AC. Percutaneous mechanical assistance for the failing heart. *J Interv Cardiol.* 2010;23(2):195-202.
436. Bagai J, Webb D, Kasasbeh E, Crenshaw M, Salloum J, Chen J, et al. Efficacy and safety of percutaneous life support during high-risk percutaneous coronary intervention, refractory cardiogenic shock and in-laboratory cardiopulmonary arrest. *J Invasive Cardiol.* 2011;23(4):141-7.
437. Engstrom AE, Cocchiari R, Driessen AH, Sjauw KD, Vis MM, Baan J, et al. The Impella 2.5 and 5.0 devices for ST-elevation myocardial infarction patients presenting with severe and profound cardiogenic shock: the Academic Medical Center intensive care unit experience. *Crit Care Med.* 2011;39(9):2072-9.
438. Koeckert MS, Jorde UP, Naka Y, Moses JW, Takayama H. Impella LP 2.5 for left ventricular unloading during venoarterial extracorporeal membrane oxygenation support. *J Card Surg.* 2011;26(6):666-8.
439. Meyns B, Dens J, Sergeant P, Herijgers P, Daenen W, Flameng W. Initial experiences with the Impella device in patients with cardiogenic shock - Impella support for cardiogenic shock. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2003;51(6):312-7.
440. Siegenthaler MP, Brehm K, Strecker T, Hanke T, Nötzold A, Olschewski M, et al. The Impella Recover microaxial left ventricular assist device reduces mortality for postcardiotomy failure: a three-center experience. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2004;127(3):812-22.
441. Imamura M, Dossey AM, Prodhon P, Schmitz M, Frazier E, Dyamenahalli U, et al. Bridge to cardiac transplant in children: Berlin Heart versus extracorporeal membrane oxygenation. *Ann Thorac Surg.* 2009;87(6):1894-901.
442. Copeland JG, Smith RG, Bose RK, Tsau PH, Nolan PE, Slepian MJ. Risk factor analysis for bridge to transplantation with the cardiowest total artificial heart. *Ann Thorac Surg.* 2008;85(5):1639-45.
443. Beckmann A, Benk C, Beyersdorf F, Haimerl G, Merkle F, Mestres C, et al; ECLS Working Group. Position article for the use of extracorporeal life support in adult patients. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2011;40(3):676-80.
444. Feldman D, Pamboukian SV, Teuteberg JJ, Birks E, Lietz K, Moore SA, et al; International Society for Heart and Lung Transplantation. The 2013 International Society for Heart and Lung Transplantation Guidelines for Mechanical Circulatory Support: Executive Summary. *J Heart Lung Transplant.* 2013;32(2):157-87.
445. Al Ruzzeh S, Nakamura K, Athanasiou T, Modine T, George S, Yacoub M, et al. Does off-pump coronary artery bypass (OPCAB) surgery improve the outcome in high-risk patients?: a comparative study of 1398 high-risk patients. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2003;23(1):50-5.
446. Rastan AJ, Eckenstein JI, Hentschel B, Funkat AK, Gummert JF, Doll N, et al. Emergency coronary artery bypass graft surgery for acute coronary syndrome: beating heart versus conventional cardioplegic cardiac arrest strategies. *Circulation.* 2006;114(1 Suppl):I477-85.
447. Leong JY, Baker RA, Shah PJ, Cherian VK, Knight JL. Clopidogrel and bleeding after coronary artery bypass graft surgery. *Ann Thorac Surg.* 2005;80(3):928-33.
448. Shim JK, Choi YS, Oh YJ, Bang SO, Yoo KJ, Kwak YL. Effects of preoperative aspirin and clopidogrel therapy on perioperative blood loss and blood transfusion requirements in patients undergoing off-pump coronary artery bypass graft surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2007;134(1):59-64.
449. Woo YJ, Grand T, Valettas N. Off-pump coronary artery bypass grafting attenuates postoperative bleeding associated with preoperative clopidogrel administration. *Heart Surg Forum.* 2003;6(5):282-5.
450. Maltas S, Perrault LP, Do QB. Effect of clopidogrel on bleeding and transfusions after off-pump coronary artery bypass graft surgery: impact of discontinuation prior to surgery. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2008;34(1):127-31.
451. Steg G, James SK, Atar D, Badano LP, Blömstrom-Lundqvist C, Borger MA, et al; Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J.* 2012;33(20):2569-619.
452. Manoukian SV, Feit F, Mehran R, Voeltz MD, Ebrahimi R, Hamon M, et al. Impact of major bleeding on 30-day mortality and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes: an analysis from the ACUITY Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49(12):1362-8.
453. Alexander KP, Chen AY, Roe MT, Newby LK, Gibson CM, Alen-LaPointe NM, et al; CRUSADE Investigators. Excess dosing of antiplatelet and antithrombin agents in the treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *JAMA.* 2005;294(24):3108-16.
454. Bosch X, Theroux P, Waters DD, Pelletier GB, Roy D. Early postinfarction ischemia: clinical, angiographic, and prognostic significance. *Circulation.* 1987;75(5):988-95.
455. Schuster EH, Bulkley BH. Early post-infarction angina. Ischemia at a distance and ischemia in the infarct zone. *N Engl J Med.* 1981;305(19):1101-5.
456. Braunwald E. Unstable angina: a classification. *Circulation.* 1989;80(2):410-4.
457. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE Jr, Chung MK, de Lemos JA, et al; American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2013;127(4):e362-425. Erratum in: *Circulation.* 2013;128(25):e481.

458. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, Califf RM, Cheitlin MD, Hochman JS, et al; American College of Cardiology; American Heart Association. Committee on the Management of Patients With Unstable Angina. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction—summary article: 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*. 2002;40(7):1366-74.
459. O’Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE Jr, Chung MK, de Lemos JA, et al; CF/AHA Task Force. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2013;127(4):529-55.
460. Waters D, Jamil G. Complications after myocardial infarction. In: Yusuf S, Carins JA, Camm AJ, Fallen EF. (editors). *Evidence based cardiology*. London: BMJ Books; 1999. p. 505.
461. Yusuf S, Zucker D, Peduzzi P, Fisher LD, Takaro T, Kennedy JW, et al. Effect of coronary artery bypass graft surgery on survival: overview of 10-year results from randomised trials by the Coronary Artery Bypass Graft Surgery Trialists Collaboration. *Lancet*. 1994;344(8922):563-70. Erratum in: *Lancet* 1994;344(8934):1446.
462. Zehender M, Kasper W, Kauder E, Schonhaller M, Geibel A, Olschewski M, et al. Right ventricular infarction as an independent predictor of prognosis after acute inferior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1993;328(14):981-8.
463. Berger PB, Ryan TJ. Inferior myocardial infarction: high-risk subgroups. *Circulation*. 1990;81(2):401-11.
464. Mehta SR, Eikelboom JW, Natarajan MK, Diaz R, Yi C, Gibbons RJ, et al. Impact of right ventricular involvement on mortality and morbidity in patients with inferior myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37(1):37-43.
465. Weinshel AJ, Isner JM, Salem D, Konstam MS. The coronary anatomy of right ventricular infarction: relationship between the site of right coronary artery occlusion and origin of the right ventricular free wall branches [abstract]. *Circulation*. 1983;68(Suppl. 3):351.
466. Lee FA. Hemodynamics of the right ventricle in normal and disease states. *Cardiol Clin*. 1992;10(1):59-67.
467. Cross CE. Right ventricular pressure and coronary flow. *Am J Physiol*. 1962;202:12-6.
468. Haupt HM, Hutchins GM, Moore GW. Right ventricular infarction: role of the moderator band artery in determining infarct size. *Circulation*. 1983;67(6):1268-72.
469. Setaro JF, Cabin HS. Right ventricular infarction. *Cardiol Clin*. 1992;10(1):69-90.
470. Goldstein JA, Vlahakes GJ, Verrier ED, Schiller NB, Tyberg JV, Ports TA, et al. The role of right ventricular systolic dysfunction and elevated intrapericardial pressure in the genesis of low output in experimental right ventricular infarction. *Circulation*. 1982;65(3):513-22.
471. Goldstein JA, Tweddell JS, Barzilai B, Yagi Y, Jaffe AS, Cox JL. Importance of left ventricular function and systolic ventricular interaction to right ventricular performance during acute right heart ischemia. *J Am Coll Cardiol*. 1992;19(3):704-11.
472. Ferguson JJ, Diver DJ, Boldt M, Pasternak RC. Significance of nitroglycerin induced hypotension with inferior wall acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1989;64(5):311-4.
473. Goldstein JA, Barzilai B, Rosamond TL, Eisenberg PR, Jaffe AS. Determinants of hemodynamic compromise with severe right ventricular infarction. *Circulation*. 1990;82(2):359-68.
474. Dell’Italia LJ, Starling MR, O’Rourke RA. Physical examination for exclusion of hemodynamically important right ventricular infarction. *Ann Intern Med*. 1983;99(5):608-11.
475. Dell’Italia LJ, Starling MR, Crawford MH, Boros BL, Chaudhuri TK, O’Rourke RA. Right ventricular infarction: identification by hemodynamic measurements before and after volume loading and correlation with noninvasive techniques. *J Am Coll Cardiol*. 1984;4(5):931-9.
476. Cohn JN, Guiha NH, Broder MI, Limas CJ. Right ventricular infarction: clinical and hemodynamic features. *Am J Cardiol*. 1974;33(2):209-14.
477. Robalino BD, Whitlow PL, Underwood DA, Salcedo EE. Electrocardiographic manifestations of right ventricular infarction. *Am Heart J*. 1989;118(1):138-44.
478. Braat SH, Brugada P, de Zwaan C, Coenegracht JM, Wellens HJ. Value of electrocardiogram in diagnosing right ventricular involvement in patients with an acute inferior wall myocardial infarction. *Br Heart J*. 1983;49(4):368-72.
479. 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;95(6):1686-744.
480. Sharkey SW, Shelley W, Carlyle PF, Rysavy J, Cohn JN. M-mode and two dimensional echocardiographic analysis of the septum in experimental right ventricular infarction: correlation with hemodynamic alterations. *Am Heart J*. 1985;110(6):1210-8.
481. Lopez-Sendon J, Lopez de Sa E, Roldan I, Fernandez de Soria R, Ramos F, Martin JL. Inversion of the normal interatrial septum convexity in acute myocardial infarction: incidence, clinical relevance and prognostic significance. *J Am Coll Cardiol*. 1990;15(4):801-5.
482. Manno BV, Bemis CE, Carver J, Mintz GS. Right ventricular infarction complicated by right to left shunt. *J Am Coll Cardiol*. 1983;1(2 Pt 1):554-7.
483. Kinch JW, Ryan TJ. Right ventricular infarction. *N Engl J Med* 1994;330(17):1211-7.
484. Goldstein JA, Vlahakes GJ, Verrier ED, Schiller NB, Botvinick E, Tyberg JV, et al. Volume loading improves low cardiac output in experimental right ventricular infarction. *J Am Coll Cardiol*. 1983;2(2):270-8.
485. Dell’Italia LJ, Starling MR, Blumhardt R, Lasher JC, O’Rourke RA. Comparative effects of volume loading, dobutamine, and nitroprusside in patients with predominant right ventricular infarction. *Circulation*. 1985;72(6):1327-35.
486. Braat SH, de Zwaan C, Brugada P, Coenegracht JM, Wellens HJ. Right ventricular involvement with acute inferior wall myocardial infarction identifies high risk of developing atrioventricular nodal conduction disturbances. *Am Heart J*. 1984;107(6):1183-7.
487. Love JC, Haffajee CI, Gore JM, Alpert JS. Reversibility of hypotension and shock by atrial or atrioventricular sequential pacing in patients with right ventricular infarction. *Am Heart J*. 1984;108(1):5-13.
488. Sugiura T, Iwasaka T, Takahashi N, Nakamura S, Taniguchi H, Nagahama Y, et al. Atrial fibrillation in inferior wall Q-wave acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1991;67(13):1135-6.
489. Fantidis P, Castejon R, Fernandez Ruiz A, Madero-Jarabo R, Cordovilla G, Sanz Galeote E. Does a critical hemodynamic situation develop from right ventriculotomy and free wall infarct or from small changes in dysfunctional right ventricle afterload? *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 1992;33(2):229-34.
490. Braat SH, Ramentol M, Halders S, Wellens HJ. Reperfusion with streptokinase of an occluded right coronary artery: effects on early and late right and left ventricular ejection fraction. *Am Heart J*. 1987;113(2 Pt. 1):257-60.
491. Schuler G, Hofmann M, Schwarz F, Mehmel H, Manthey J, Tillmanns H, et al. Effect of successful thrombolytic therapy on right ventricular function in acute inferior wall myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1984;54(8):951-7.
492. Moreyra AE, Suh C, Porway MN, Kostis JB. Rapid hemodynamic improvement in right ventricular infarction after coronary angioplasty. *Chest*. 1988;94(1):197-9.

493. Aydinlarp A, Wishniak A, Van den Akker-Berman L, Or T, Roguin N. Pericarditis and pericardial effusion in acute ST-elevation myocardial infarction in the thrombolytic era. *Isr Med Assoc J.* 2002;4(3):181-3.
494. Oliva PB, Hammill SC, Talano JV. Effect of definition on incidence of postinfarction pericarditis. It is time to redefine postinfarction pericarditis? *Circulation.* 1994;90(3):1537-41.
495. Timmers L, Sluijter JP, Verlaan CW, Steendijk P, Cramer MJ, Emons M, et al. Cyclooxygenase-2 inhibition increases mortality, enhances left ventricular remodeling, and impairs systolic function after myocardial infarction in the pig. *Circulation.* 2007;115(3):326-32.
496. Jugdutt BI. Cyclooxygenase inhibition and adverse remodeling during healing after myocardial infarction. *Circulation.* 2007;115(3):288-91.
497. Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, Libby P. Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. 8<sup>th</sup> ed. Philadelphia:WB Saunders; 2008.
498. Maisch B, Ristic AD. Practical aspects of the management of pericardial disease. *Heart.* 2003;89(9):1096-103.
499. Dickstein K, Vardas PE, Auricchio A, Daubert JC, Linde C, McMurray J, et al; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). 2010 Focused Update of ESC Guidelines on device therapy in heart failure: an update of the 2008 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure and the 2007 ESC guidelines for cardiac and resynchronization therapy. Developed with the special contribution of the Heart Failure Association and the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J.* 2010;31(21):2677-87.
500. Killip T 3<sup>rd</sup>, Kimball JT. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. A two year experience with 250 patients. *Am J Cardiol.* 1967;20(4):457-64.
501. Morrow DA, Antman EM, Charlesworth A, Cairns R, Murphy SA, de Lemos JA, et al. TIMI risk score for ST-elevation myocardial infarction: a convenient, bedside, clinical score for risk assessment at presentation: an intravenous nPA for treatment of infarcting myocardium early II trial substudy. *Circulation.* 2000;102(17):2031-7.
502. Babaev A, Frederick PD, Pasta DJ, Every N, Sichrovsky T, Hochman JS; NRM1 Investigators. Trends in management and outcomes of patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *JAMA.* 2005;294(4):448-54.
503. French JK, Feldman HA, Assmann SF, Sanborn T, Palmeri ST, Miller D, et al; SHOCK Investigators. Influence of thrombolytic therapy, with or without intra-aortic balloon counterpulsation, on 12-month survival in the SHOCK trial. *Am Heart J.* 2003;146(5):804-10.
504. Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG, Dzavik V, Buller CE, Aylward P, et al; SHOCK Investigators. Early revascularization and long-term survival in cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. *JAMA.* 2006;295(21):2511-5.
505. Nicod P, Gilpin E, Dittrich H, Chappuis F, Ahnve S, Engler R, et al. Influence on prognosis and morbidity of left ventricular ejection fraction with and without signs of left ventricular failure after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 1988;61(15):1165-71.
506. Goldberg RJ, Spencer FA, Gore JM, Lessard D, Yarzebski J. Thirty-year trends (1975 to 2005) in the magnitude of, management of, and hospital death rates associated with cardiogenic shock in patients with acute myocardial infarction: a population-based perspective. *Circulation.* 2009;119(9):1211-9.
507. Cannon CP, Hand MH, Bahr R, Boden WE, Christenson R, Gibler WB, et al; National Heart Attack Alert Program (NHAAP) Coordinating Committee Critical Pathways Writing Group. Critical pathways for management of patients with acute coronary syndromes: an assessment by the National Heart Attack Alert Program. *Am Heart J.* 2002;143(5):777-89.
508. Gomes JA, Winters SL, Ip J, Tepper D, Kjellgren O. Identification of patients with high risk of arrhythmic mortality: role of ambulatory monitoring, signal-averaged ECG, and heart rate variability. *Cardiol Clin.* 1993;11(1):55-63.
509. Malmberg K. Prospective randomised study of intensive insulin treatment on long term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. DIGAMI (Diabetes Mellitus, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction) Study Group. *BMJ.* 1997;314(7093):1512-5.
510. Malmberg K, Ryden L, Wedel H, Birkeland K, Bootsma A, Dickstein K, et al; DIGAMI 2 Investigators. Intense metabolic control by means of insulin in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction (DIGAMI 2): effects on mortality and morbidity. *Eur Heart J.* 2005;26(7):650-61.
511. Cheung NW. Glucose control during acute myocardial infarction. *Intern Med J.* 2008;38(5):345-8.
512. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, et al; ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358(24):2560-72.
513. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, et al; ESC Committee for Practice Guidelines. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2012;33(14):1787-847.
514. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Drazner MH, et al; American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation.* 2013;128(16):e240-327.
515. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacsi P, et al; Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study Group. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med.* 2001;344(22):1651-8.
516. van Diepen S, Reynolds HR, Stebbins A, Lopes RD, Dzavik V, Ruzylo W, et al. Incidence and outcomes associated with early heart failure pharmacotherapy in patients with ongoing cardiogenic shock. *Crit Care Med.* 2014;42(2):281-8.
517. Duvernoy CS, Bates ER. Management of cardiogenic shock attributable to acute myocardial infarction in the reperfusion era. *J Intensive Care Med.* 2005;20(4):188-98.
518. Windecker S, Kohl P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, Falk V, et al. ESC/EACTS Guidelines in Myocardial Revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J.* 2014;35(37):2541-619.
519. Thiele H, Zeymer U, Neumann FJ, Ferenc M, Olbrich HG, Hausleiter J, et al; IABP-SHOCK II Trial Investigators. Intraaortic balloon support for myocardial infarction with cardiogenic shock. *N Engl J Med.* 2012;367(14):1287-96.
520. Jolly S, Newton C, Horlick E, Seidelin PH, Ross HJ, Husain M, et al. Effect of vasopressin on hemodynamics in patients with refractory cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2005;96(12):1617-20.
521. Russ MA, Prondzinsky R, Christoph A, Schlitt A, Buerke U, Soffker G, et al. Hemodynamic improvement following levosimendan treatment in patients with acute myocardial infarction and cardiogenic shock. *Crit Care Med.* 2007;35(12):2732-9.
522. Alexander JH, Reynolds HR, Stebbins AL, Dzavik V, Harrington RA, Van de Werf F, et al; TRIUMPH Investigators. Effect of tilarginine acetate in patients with acute myocardial infarction and cardiogenic shock: the TRIUMPH randomized controlled trial. *JAMA.* 2007;297(15):1657-66.
523. Dzavik V, Cotter G, Reynolds HR, Alexander JH, Ramanathan K, Stebbins AL, et al. Effect of nitric oxide synthase inhibition on haemodynamics and outcome of patients with persistent cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: a phase II dose-ranging study. *Eur Heart J.* 2007;28(9):1109-16.



## Diretrizes

524. Ohman EM, Nanas J, Stomel RJ, Leeser MA, Nielsen DW, O'Dea D, et al; TACTICS Trial. Thrombolysis and counterpulsation to improve survival in myocardial infarction complicated by hypotension and suspected cardiogenic shock or heart failure: results of the TACTICS Trial. *J Thromb Thrombolysis*. 2005;19(1):33-9.
525. Thiele H, Smalling RW, Schuler GC. Percutaneous left ventricular assist devices in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *Eur Heart J*. 2007;28(17):2057-63.
526. 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 STelevation. OASIS (Organisation to Assess Strategies for Ischaemic Syndromes) Registry Investigators. *Lancet*. 1998;352(9127):507-14.
527. Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico (GISSI). *Lancet*. 1986;1(8478):397-402.
528. Van de Werf F, Arnold AE. Intravenous tissue plasminogen activator and size of infarct, left ventricular function, and survival in acute myocardial infarction. *BMJ*. 1988;297(6660):1374-9.
529. Kleiman NS, Terrin M, Mueller H, Chaitman B, Roberts R, Knatterud GL, et al. Mechanisms of early death despite thrombolytic therapy: experience from the Thrombolysis in Myocardial Infarction Phase II (TIMI II) study. *J Am Coll Cardiol*. 1992;19(6):1129-35.
530. Ohman EM, Topol EJ, Califf RM, Bates ER, Ellis SG, Kereiakes DJ, et al. Analysis of the cause of early mortality after administration of thrombolytic therapy. The thrombolysis Angioplasty in Myocardial Infarction Study Group. *Coron Artery Dis*. 1993;4(11):957-64.
531. Brodie BR, Stuckey TD, Hansen CJ, Muncy DB, Weintraub RA, Kelly TA, et al. Timing and mechanism of death determined clinically after primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1997;79(12):1586-91.
532. Kinn JW, O'Neill WW, Benzuly KH, Jones DE, Grines CL. Primary angioplasty reduces risk of myocardial rupture compared to thrombolysis for acute myocardial infarction. *Cathet Cardiovasc Diagn*. 1997;42(2):151-7.
533. Davis N, Sistino JJ. Review of ventricular rupture: key concepts and diagnostic tools for success. *Perfusion*. 2002;17(1):63-7.
534. Reeder GS. Identification and treatment of complications of myocardial infarction. *Mayo Clinic Proc*. 1995;70(9):880-4.
535. Pastermak RC, Braunwald E, Sobel BE. Acute myocardial infarction. In: Braunwald EB. (editor). *Heart disease*. 4<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Saunders; 1992. p. 201-74.
536. Levine RA, Schwammenthal E. Ischemic mitral regurgitation on the threshold of a solution: from paradoxes to unifying concept. *Circulation*. 2005;112(5):745-58.
537. Erbel R, Schweizer P, Bardos P, Meyer J. Two-dimensional echocardiographic diagnosis of papillary muscle rupture. *Chest*. 1981;79(5):595-8.
538. Kishon Y, Oh JK, Schaff HV, Mullany CJ, Tajik AJ, Gersh BJ. Mitral valve operation in postinfarction rupture of a papillary muscle: immediate results and long-term follow-up of 22 patients. *Mayo Clinic Proc*. 1992;67(11):1023-30.
539. Gerbode FL, Hetzer R, Krebber HJ. Surgical management of papillary muscle rupture due to myocardial infarction. *World J Surg*. 1978;2(6):791-6.
540. Tepe NA, Edmunds LH Jr. Operation for acute postinfarction mitral insufficiency and cardiogenic shock. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1985;89(4):525-30.
541. Goor DA, Mohr R, Lavee J, Serraf A, Smolinsky A. Preservation of the posterior leaflet during mechanical valve replacement for ischemic mitral regurgitation and complete myocardial revascularization. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1988;96(2):253-60.
542. David TE, Ho WC. The effect of preservation of chordae tendineae on mitral valve replacement for postinfarction mitral regurgitation. *Circulation*. 1986;74(3 Pt. 2):1116-20.
543. Angell WW, Oury JH, Shah P. A comparison of replacement and reconstruction in patients with mitral regurgitation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1987;93(5):665-74.
544. David TE, Uden DE, Strauss HD. The importance of the mitral apparatus in left ventricular function after correction of mitral regurgitation. *Circulation*. 1983;68(3 Pt. 2):1176-82.
545. Chitwood WR. Mitral valve repair: ischaemic. In: Kaiser LR, Kron IL, Spray TL. (editors). *Mastery of cardiothoracic surgery*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1988. p. 308-21.
546. Bulkeley BH, Roberts WC. Dilatation of the mitral anulus: a rare cause of mitral regurgitation. *Am J Med*. 1975;59(4):457-63.
547. Crenshaw BS, Granger CB, Birnbaum Y, Pieper KS, Morris DC, Kleiman NS, et al. Risk factors, angiographic patterns, and outcomes in patients with ventricular septal defect complicating acute myocardial infarction. GUSTO-I (Global Utilization of Streptokinase and TPA for Occluded Coronary Arteries) Trial Investigators. *Circulation*. 2000;101(1):27-32.
548. Kirklin JW, Barratt-Boyes BG. *Cardiac surgery*. 2<sup>nd</sup> ed. New York: Churchill Livingstone; 1993.
549. Jones MT, Schofield PM, Dark JF, Moussalli H, Deiraniya AK, Lawson RA, et al. Surgical repair of acquired ventricular septal defect. Determinants of early and late outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1987;93(5):680-6.
550. Davies RH, Dawkins KD, Skillington PD, Lewington V, Monro JL, Lamb RK, et al. Late functional results after surgical closure of acquired ventricular septal defect. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1993;106(4):592-8.
551. Lemmery R, Smith HC, Giuliani ER, Gersh BJ. Prognosis in rupture of the ventricular septum after acute myocardial infarction and role of early surgical intervention. *Am J Cardiol*. 1992;70(2):147-51.
552. Nishimura RA, Schaff HV, Gersh BJ, Holmes DR Jr, Tajik AJ. Early repair of mechanical complications after acute myocardial infarction. *JAMA*. 1986;256(1):47-50.
553. Litton TC, Sutton JP, Smith CW, Allen WB, Yarbrough JW, Leppard EM. Surgical treatment of ventricular septal rupture complicating myocardial infarction. *Am J Surg*. 1988;155(4):587-9.
554. Muehrcke DD, Dagget WM Jr, Buckley MJ, Akins CW, Hilgenberg AD, Austen WG. Postinfarct ventricular septal defect repair: effect of coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg*. 1992;54(5):876-82.
555. Cox FF, Plokker HW, Morshuis WJ, Kelder JC, Vermeulen FE. Importance of coronary revascularization for late survival after postinfarction ventricular septal rupture. A reason to perform coronary angiography prior to surgery. *Eur Heart J*. 1996;17(12):1841-5.
556. Benthon JP, Barker KS. Transcatheter closure of ventricular septal defect: a non surgical approach to the care of the patient with acute ventricular septal rupture. *Heart Lung*. 1992;21(4):356-64.
557. Piwnica A. Update in surgical treatment of acute post infarction VSDs and MIs. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1995;9(3):117-9.
558. Gaudiani VA, Miller DG, Stinson EB, Oyer PE, Reitz BA, Moreno-Cabral RJ, et al. Postinfarction ventricular septal defect: an argument for early operation. *Surgery*. 1981;89(1):48-55.
559. Piwnica A, Menasche P, Beaufils P, Julliard JM. Long-term results of emergency surgery for postinfarction ventricular septal defect. *Ann Thorac Surg*. 1987;44(3):274-6.
560. Szkutnik M, Bialkowski J, Kusa J, Banaszak P, Baranowski J, Gasior M, et al. Postinfarction ventricular septal defect closure with Amplatzer occluders. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2003;23(3):323-7.
561. Becker RC, Gore JM, Lambrew C, Weaver WD, Rubison RM, French WJ, et al. A composite view of cardiac rupture in the United States National Registry of Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*. 1996;27(6):1321-6.

562. Honan MB, Harrell FE Jr, Reimer KA, Califf RM, Mark DB, Pryor DB, et al. Cardiac rupture, mortality and the timing of thrombolytic therapy: a meta analysis. *J Am Coll Cardiol.* 1990;16(2):359-67.
563. Sobkowicz B, Lenartowska L, Nowak M, Hirnle T, Borys D, Kosicki M, et al. Trends in the incidence of the free wall cardiac rupture in acute myocardial infarction: observational study. Experience of a single center. *Rocz Akad Med Białymst.* 2005;50:161-5.
564. Figueras J, Curós A, Cortadellas J, Soler-Soler J. Reliability of electro mechanical dissociation in the diagnosis of left ventricular free wall rupture in acute myocardial infarction. *Am Heart J.* 1996;131(5):861-4.
565. McMullan MH, Maples MD, Kilgore TL Jr, Hindman SH. Surgical experience with left ventricular free wall rupture. *Ann Thorac Surg.* 2001;71(6):1894-8.
566. Figueras J, Cortadellas J, Soler-Soler J. Left ventricular free wall rupture: clinical presentation and management. *Heart.* 2000;83(5):499-504.
567. Yoshino H, Yotsukura M, Yano K, Taniuchi M, Kachi E, Shimizu H, et al. Cardiac rupture and admission electrocardiography in acute anterior myocardial infarction: implication of ST elevation in a VL. *J Electrocardiol.* 2000;33(1):49-54.
568. Oliva PB, Hammill SC, Edwards WD. Cardiac rupture, a clinically predictable complication of acute myocardial infarction: report of 70 cases with clinico pathologic correlations. *J Am Coll Cardiol.* 1993;22(3):720-6.
569. Redfern A, Smart J. Images in clinical medicine: cardiac rupture. *N Engl J Med.* 2003;348(7):609.
570. Lengyel M, Pal M. Long-term survival of post-infarction free wall rupture without operation. *Eur Heart J.* 1996;17(11):1769-70.
571. Antman EM, Morrow DA. S-T elevation myocardial infarction: management. In: Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, Libby P, Braunwald E. (editors). *Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine.* 9<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Saunders Elsevier Inc; 2012. p. 1111-77.
572. 2010 Advanced cardiac life support (ACLS). ACLS -algorithms Accessed on 2012 May 16]. Available from: <http://www.ACLS-Algorithms.com>.
573. Moretti MA, Ferreira JF, Giraldez RR. Arritmias nas síndromes coronárias agudas. In: Serrano CV, Timmerman A, Stefanini E. (editores). *Tratado de cardiologia SOCESP.* 2<sup>a</sup> ed. São Paulo: Atheneu; 2008. p. 930-4.
574. Rathore SS, Berger AK, Weinfurt KP, Schulman KA, Oetgen WJ, Gersh BJ, et al. Acute myocardial infarction complicated by atrial fibrillation in the elderly: prevalence and outcomes. *Circulation.* 2000;101(9):969-74.
575. Lopes RD, Elliott LE, White HD, Hochman JS, Van de Werf F, Ardissino D, et al. Antithrombotic therapy and outcomes of patients with atrial fibrillation following primary percutaneous coronary intervention: results from the APEX-AMI trial. *Eur Heart J.* 2009;30(16):2019-28.
576. Schmitt J, Duray G, Gersh BJ, Hohnloser SH. Atrial fibrillation in acute myocardial infarction: a systematic review of the incidence, clinical features and prognostic implications. *Eur Heart J.* 2009;30(9):1038-45.
577. Behar S, Zahavi Z, Goldbourt U, Reicher-Reiss H. Long-term prognosis of patients with paroxysmal atrial fibrillation complicating acute myocardial infarction. *SPRINT Study Group. Eur Heart J.* 1992;13(1):45-50.
578. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, et al; European Heart Rhythm Association; European Association for Cardio-Thoracic Surgery. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2010;31(19):2369-429. Erratum in: *Eur Heart J.* 2011;32(9):1172.
579. Zimmerman LI, Fenelon G, Martinelli Filho M, Grupi C, Até J, Lorga Filho A, et al; Sociedade Brasileira de Cardiologia. Diretrizes brasileiras de fibrilação atrial. *Arq Bras Cardiol.* 2009;92(6 supl 1):1-39.
580. Campbell RW, Murray A, Julian DG. Ventricular arrhythmias in first 12 hours of acute myocardial infarction: natural history study. *Br Heart J.* 1981;46(4):351-7.
581. Bloch Thomsen PE, Jons C, Raatikainen MJ, Moerch Joergensen R, Hartikainen J, Virtanen V, et al; Cardiac Arrhythmias and Risk Stratification After Acute Myocardial Infarction (CARISMA) Study Group. Long-term recording of cardiac arrhythmias with an implantable cardiac monitor in patients with reduced ejection fraction after acute myocardial infarction: the Cardiac Arrhythmias and Risk Stratification After Acute Myocardial Infarction (CARISMA) study. *Circulation.* 2010;122(13):1258-64.
582. Behar S, Goldbourt U, Reicher-Reiss H, Kaplinsky E. Prognosis of acute myocardial infarction complicated by primary ventricular fibrillation. Principal Investigators of the SPRINT Study. *Am J Cardiol.* 1990;66(17):1208-11.
583. Cheema AN, Sheu K, Parker M, Kadish AH, Goldberger JJ. Nonsustained ventricular tachycardia in the setting of acute myocardial infarction: tachycardia characteristics and their prognostic implications. *Circulation.* 1998;98(19):2030-6.
584. Katriotis DG, Camm AJ. Nonsustained ventricular tachycardia: where do we stand? *Eur Heart J.* 2004;25(13):1093-9.
585. Martinelli Filho M, Zimmerman LI, Vasconcelos JT, Rassi A Jr; Sociedade Brasileira de Cardiologia. Diretrizes brasileiras de dispositivos cardíacos eletrônicos implantáveis (DCEI). *Arq Bras Cardiol.* 2007;89(6):e210-37.
586. Maggioni AP, Zuanetti G, Franzosi MG, Rovelli F, Santoro E, Staszewsky L, et al. Prevalence and prognostic significance of ventricular arrhythmias after acute myocardial infarction in the fibrinolytic era: GISSI-2 results. *Circulation.* 1993;87(2):312-22.
587. Kastridis D, Zreba W, Camm AJ. Nonsustained ventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60(20):1993-2004.
588. Viscoli CM, Horwitz RJ, Singer BH. Beta-blockers after myocardial infarction: influence of first-year clinical course on long-term effectiveness. *Ann Intern Med.* 1993;118(2):99-105.
589. Julian DG, Camm AJ, Frangin J, Janse MJ, Munoz A, Schwartz PJ, et al. Randomised trial of effect of amiodarone on mortality in patients with left ventricular dysfunction after recent myocardial infarction: EMIAT. *European Myocardial Infarct Amiodarone Trial Investigators. Lancet.* 1997;349(9053):667-74. Erratum in: *Lancet* 1997;349(9059):1180, *Lancet* 1997;349(9067):1776.
590. Mont L, Cinca J, Blanch P, Blanco J, Figueras J, Brotons C, et al. Predisposing factors and prognostic value of sustained monomorphic ventricular tachycardia in the early phase of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 1996;28(7):1670-6.
591. 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;98(23):2567-73.
592. Brugada J, Aguinaga L, Mont L, Batriu A, Mulet J, Sanz G. Coronary artery revascularization in patients with sustained ventricular arrhythmias in the chronic infarction: effects on the electrophysiologic substrate and outcome. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37(2):529-33.
593. Buxton AE, Lee KL, Fisher JD, Josephson ME, Prystowsky EN, Hafley G. A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. Multicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigators. *N Engl J Med.* 1999;341(25):1882-90. Erratum in: *N Engl J Med.* 2000;342(17):1300.
594. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Klein H, et al. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators. *N Engl J Med.* 1996;335(26):1933-40.
595. Klein HU, Reek S. The MUSTT study: evaluating testing and treatment. *J Interv Card Electrophysiol.* 2000;4(Suppl 1):45-50.
596. A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. The Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators. *N Engl J Med.* 1997;337(22):1576-83.

## Diretrizes

597. Kuck KH, Cappato R, Siebels J, Ruppel R. Randomized comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from cardiac arrest: the Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH). *Circulation*. 2000;102(7):748-54.
598. Connolly SJ, Gent M, Roberts RS, Dorian P, Roy D, Sheldon RS, et al. Canadian implantable defibrillator study (CIDS): a randomized trial of the implantable cardioverter defibrillator against amiodarone. *Circulation*. 2000;101(11):1297-302.
599. Lee DS, Green LD, Liu PP, Dorian P, Newman DM, Grant FC, et al. Effectiveness of implantable defibrillators for preventing arrhythmic events and death: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(9):1573-82.
600. Furman S, Hayes DL, Holmes DR Jr. A practice of cardiac pacing 3<sup>rd</sup> ed. Mount Kisco: Futura Publishing Company; 1993.
601. Pesaro AE, Serrano Jr CV, Nicolau JC. Infarto agudo do miocárdio – síndrome coronariana aguda com supradesnível do segmento ST. *Rev Assoc Med Bras*. 2005;50(2):214-20.
602. Mancini ME, Soar J, Bhanji F, Billi JE, Dennett J, Finn J, et al; Education, Implementation, and Teams Chapter Collaborators. Part 12: Education, implementation, and teams: 2010 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations. *Circulation*. 2010;122(16 Suppl 2):S539-81.
603. Wellens HJ, Conover B. Wide QRS tachycardia. In: Wellens HJ, Conover B. (editors). *The ECG in emergency decision making*. Philadelphia: WB Saunders Company; 2006. p.129-57B.
604. Agarwal DA, Hess EP, Atkinson EJ, White RD. Ventricular fibrillation in Rochester, Minnesota: experience over 18 years. *Resuscitation*. 2009;80(11):1253-8.
605. Gonzalez MM, Timerman S, Gianotto-Oliveira R, Polastri TF, Canesin MF, Lage SG, et al; Sociedade Brasileira de Cardiologia. I Diretriz de ressuscitação cardiopulmonar e cuidados cardiovasculares de emergência da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol*. 2013;101(2 Supl.3):1-221.
606. Canesin M, Timerman S, Nazima W; Sociedade Brasileira de Cardiologia. Treinamento de emergência cardiovasculares: básico e avançado (TECA). [Acesso em 2014 Maio 10]. Disponível em: <http://educacao.cardiol.br/teca/>
607. Pereira Barretto AC, Drumond Neto C, Mady C, Albuquerque DC, Brindeiro Filho DJ, Braile DM. Revisão das II Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia para o Diagnóstico e Tratamento da Insuficiência Cardíaca. *Arq Bras Cardiol*. 2002;79(supl 4):1-30.
608. Travers AH, Rea TD, Bobrow BJ, Edelson DP, Berg RA, Sayre MR, et al. Part 4: CPR overview: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*. 2010;122(18 Suppl 3):S676-84.
609. Abella BS, Sandbo N, Vassilatos P, Alvarado JP, O'Hearn N, Wigder HN, et al. Chest compression rates during cardiopulmonary resuscitation are suboptimal: a prospective study during in-hospital cardiac arrest. *Circulation*. 2005;111(4):428-34.
610. Berg MD, Idris AH, Berg RA. Severe ventilatory compromise due to gastric distention during pediatric cardiopulmonary resuscitation. *Resuscitation*. 1998;36(1):71-3.
611. Valenzuela TD, Roe DJ, Cretin S, Spaite DW, Larsen MP. Estimating effectiveness of cardiac arrest interventions: a logistic regression survival model. *Circulation*. 1997;96(10):3308-13.
612. Alexander R, Hodgson P, Lomax D, Bullen C. A comparison of the laryngeal mask airway and Guedel airway, bag and face mask for manual ventilation following formal training. *Anaesthesia*. 1993;48(3):231-4.
613. Kupas DF, Kauffman KF, Wang HE. Effect of airway-securing method on prehospital endotracheal tube dislodgment. *Prehosp Emerg Care*. 2010;14(1):26-30.
614. O'Neill JF, Deakin CD. Do we hyperventilate cardiac arrest patients? *Resuscitation*. 2007;73(1):82-5.
615. Pokorna M, Necas E, Kratochvil J, Skripsky R, Andrlík M, Franek O. A sudden increase in partial pressure end-tidal carbon dioxide (P(ET) CO(2)) at the moment of return of spontaneous circulation. *J Emerg Med*. 2009;38(5):614-21.
616. Dalzell GW, Adgey AA. Determinants of successful transthoracic defibrillation and outcome in ventricular fibrillation. *Br Heart J*. 1991;65(6):311-6.
617. Neumar RW, Otto CW, Link MS, Kronick SL, Shuster M, Callaway CW, et al. Part 8: adult advanced cardiovascular life support: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*. 2010;122(18 Suppl 3):S729-67. Erratum in: *Circulation*. 2011;123(6):e236, *Circulation*. 2013;128(25):e480.
618. Eftestol T, Sunde K, Steen PA. Effects of interrupting precordial compressions on the calculated probability of defibrillation success during out-of-hospital cardiac arrest. *Circulation*. 2002;105(19):2270-3.
619. Cobb LA, Fahrenbruch CE, Walsh TR, Copass MK, Olsufka M, Breskin M, et al. Influence of cardiopulmonary resuscitation prior to defibrillation in patients with out-of-hospital ventricular fibrillation. *JAMA*. 1999;281(13):1182-8.
620. Ornato JP, Peberdy MA, Reid RD, Feaser VR, Dhindsa HS. Impact of resuscitation system errors on survival from in-hospital cardiac arrest. *Resuscitation*. 2012;83(1):63-9.
621. Gonzalez ER, Ornato JP. The dose of epinephrine during cardiopulmonary resuscitation in humans: what should it be? *DICP*. 1991;25(7-8):773-7.
622. Böttiger BW, Arntz HR, Chamberlain DA, Bluhmki E, Belmans A, Danays T, et al.; TROICA Trial Investigators. European Resuscitation Council Study Group. Thrombolysis during resuscitation for out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med*. 2008;359(25):2651-62.
623. Maca J, Kula R, Jahoda J, Chylek V, Gumulec J. Thrombolysis and cardiac arrest. *Bratisl Lek Listy*. 2010;111(11):619-24.
624. Meaney PA, Nadkarni VM, Kern KB, Indik JH, Halperin HR, Berg RA. Rhythms and outcomes of adult in-hospital cardiac arrest. *Crit Care Med*. 2010;38(1):101-8.
625. Nordseth T, Olasveengen TM, Kvaløy JT, Wik L, Steen PA, Skogvoll E. Dynamic effects of adrenaline (epinephrine) in out-of-hospital cardiac arrest with initial pulseless electrical activity (PEA). *Resuscitation*. 2012;83(8):946-52.
626. Wallmuller C, Meron G, Kurkciyan I, Schober A, Stratil P, Sterz F. Causes of in-hospital cardiac arrest and influence on outcome. *Resuscitation*. 2012;83(10):1206-11.
627. Horsted TI, Rasmussen LS, Lippert FK, Nielsen SL. Outcome of out-of-hospital cardiac arrest—why do physicians withhold resuscitation attempts? *Resuscitation*. 2004;63(3):287-93.
628. Emerman CL, Pinchak AC, Hancock D, Hagen JF. The effect of bolus injection on circulation times during cardiac arrest. *Am J Emerg Med*. 1990;8(3):190-3.
629. Bleic S, De Backer D, Deleuze M, Vachieri JL, Vincent JL. Correction of metabolic acidosis in experimental CPR: a comparative study of sodium bicarbonate, bicarb, and dextrose. *Ann Emerg Med*. 1991;20(3):235-8.
630. Spöhr F, Arntz HR, Bluhmki E, Bode C, Carlin P, Chamberlain DA, et al. International multicentre trial protocol to assess the efficacy and safety of tenecteplase during cardiopulmonary resuscitation in patients with out-of-hospital cardiac arrest: the Thrombolysis in Cardiac Arrest (TROICA) Study. *Eur J Clin Invest*. 2005;35(5):315-23.
631. Keuper W, Dieker HJ, Brouwer MA, Verheugt FW. Reperfusion therapy in out-of-hospital cardiac arrest: current insights. *Resuscitation*. 2007;73(2):189-201.
632. White JD, Brown CG. Immediate transthoracic pacing for cardiac asystole in an emergency department setting. *Am J Emerg Med*. 1985;3(2):125-8.

633. Madias C, Maron BJ, Alsheikh-Ali AA, Rajab M, Estes NA 3<sup>rd</sup>, Link MS. Precordial thump for cardiac arrest is effective for asystole but not for ventricular fibrillation. *Heart Rhythm*. 2009;6(10):1495-500.
634. Haman L, Parizek P, Vojacek J. Precordial thump efficacy in termination of induced ventricular arrhythmias. *Resuscitation*. 2009;80(1):14-6.
635. Neumar RW, Nolan JP, Adrie C, Aibiki M, Berg RA, Böttiger BW, et al. Post-cardiac arrest syndrome: epidemiology, pathophysiology, treatment, and prognostication. A consensus statement from the International Liaison Committee on Resuscitation (American Heart Association, Australian and New Zealand Council on Resuscitation, European Resuscitation Council, Heart and Stroke Foundation of Canada, InterAmerican Heart Foundation, Resuscitation Council of Asia, and the Resuscitation Council of Southern Africa); the American Heart Association Emergency Cardiovascular Care Committee; the Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; the Council on Cardiopulmonary, Perioperative, and Critical Care; the Council on Clinical Cardiology; and the Stroke Council. *Circulation*. 2008;118(23):2452-83.
636. Peberdy MA, Callaway CW, Neumar RW, Geocadin RC, Zimmerman JL, Donnino M, et al. Part 9: post-cardiac arrest care: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*. 2010;122(18 Suppl 3):S768-86.
637. Hovdenes J, Laake JH, Aaberge L, Haugaa H, Bugge JF. Therapeutic hypothermia after out-of-hospital cardiac arrest: experiences with patients treated with percutaneous coronary intervention and cardiogenic shock. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2007;51(2):137-42.
638. Belliard G, Catez E, Charron C, Caille V, Aegerter P, Dubourg O, et al. Efficacy of therapeutic hypothermia after out-of-hospital cardiac arrest due to ventricular fibrillation. *Resuscitation*. 2007;75(2):252-9.
639. Sunde K, Pytte M, Jacobsen D, Mangschau A, Jensen LP, Smedsrud C, et al. Implementation of a standardised treatment protocol for post resuscitation care after out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation*. 2007;73(1):29-39.
640. Chew DP, Huynh LT, Liew D, Astley C, Soman A, Brieger D. Potential survival gains in the treatment of myocardial infarction. *Heart*. 2009;95(22):1844-50.
641. Daly LE, Mulcahy R, Graham IM, Hickey N. Long term effect on mortality of stopping smoking after unstable angina and myocardial infarction. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1983;287(6388):324-6.
642. Ford ES, Ajani UA, Croft JB, Critchley JA, Labarthe DR, Kottke TE, et al. Explaining the decrease in U.S. deaths from coronary disease, 1980–2000. *N Engl J Med*. 2007;356(23):2388-98.
643. Wilson K, Gibson N, Willan A, Cook D. Effect of smoking cessation on mortality after myocardial infarction: meta-analysis of cohort studies. *Arch Intern Med*. 2000;160(7):939-44.
644. U.S. Department of Health and Human Services. Agency for Healthcare Research and Quality: smoking cessation, clinical practice guideline, n<sup>o</sup> 18; 1996. (ACCP Publication n<sup>o</sup> 96 – 0692).
645. Jorenby DE, Hays JT, Rigotti NA, Azoulay S, Watsky EJ, Williams KE, et al; Varenicline Phase 3 Study Group. Efficacy of varenicline, an alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs placebo or sustained-release bupropion for smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2006;296(1):56-63. *JAMA*. 2006;296(11):1355.
646. Gonzales D, Rennard SI, Nides M, Oncken C, Azoulay S, Billing CB, et al; Varenicline Phase 3 Study Group. Varenicline, an alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2006;296(1):47-55.
647. Ranney L, Melvin C, Lux L, McClain E, Lohr KN. Systematic review: smoking cessation intervention strategies for adults and adults in special populations. *Ann Intern Med*. 2006;145(11):845-56.
648. Fang J, Alderman MH. Dissociation of hospitalization and mortality trends for myocardial infarction in the United States from 1988 to 1997. *Am J Med*. 2002;113(3):208-14.
649. de Velasco JA, Llargues E, Fito R, Sala J, del Rio A, De Los Arcos E, et al. [Risk factor prevalence and drug treatment in coronary patients at hospital discharge. Results of a national multicenter registry (3C Program)]. *Rev Esp Cardiol*. 2001;54(2):159-68.
650. Pitt B, Byington RP, Furberg CD, Hunninghake DB, Mancini GB, Miller ME, et al. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. PREVENT Investigators. *Circulation*. 2000;102(13):1503-10.
651. Poole-Wilson PA, Lubsen J, Kirwan BA, van Dalen FJ, Wagener G, Danchin N, et al; Coronary Disease Trial Investigating Outcome with Nifedipine Gastrointestinal Therapeutic System Investigators. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with stable angina requiring treatment (ACTION trial): randomised controlled trial. *Lancet*. 2004;364(9437):849-57.
652. Braunwald E, Domanski MJ, Fowler SE, Geller NL, Gersh BJ, Hsia J, et al; PEACE Trial Investigators. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2004;351(20):2058-68.
653. Gami AS, Witt BJ, Howard DE, Erwin PJ, Gami LA, Somers VK, et al. Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(4):403-14.
654. Sociedade Brasileira de Diabetes. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes. 2013-2014. São Paulo: AC Farmacêutica; 2014.
655. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2014. *Diabetes Care*. 2014;37(Suppl 1):S14-80.
656. Mehran R, Dangas GD, Kobayashi Y, Lansky AJ, Mintz GS, Aymong ED, et al. Short- and long-term results after multivessel stenting in diabetic patients. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(8):1348-54.
657. Roe MT, Messenger JC, Weintraub WS, Cannon CP, Fonarow GC, Dai D, et al. Treatments, trends, and outcomes of acute myocardial infarction and percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(4):254-63.
658. De Luca G, Gibson CM, Bellandi F, Noc M, Dudek D, Zeymer U, et al. Diabetes mellitus is associated with distal embolization, impaired myocardial perfusion, and higher mortality in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary angioplasty and glycoprotein IIb/IIIa inhibitors. *Atherosclerosis*. 2009;207(1):181-5.
659. Granger CB, Califf RM, Young S, Candela R, Samaha J, Worley S, et al. Outcome of patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction treated with thrombolytic agents. The Thrombolysis and Angioplasty in Myocardial Infarction (TAMI) Study Group. *J Am Coll Cardiol*. 1993;21(4):920-5.
660. Natali A, Vichi S, Landi P, Severi S, L'Abbate A, Ferrannini E. Coronary atherosclerosis in Type II diabetes: angiographic findings and clinical outcome. *Diabetologia*. 2000;43(5):632-41.
661. Svensson AM, McGuire DK, Abrahamsson P, Dellborg M. Association between hyper- and hypoglycaemia and 2 year all-cause mortality risk in diabetic patients with acute coronary events. *Eur Heart J*. 2005;26(13):1255-61.
662. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376(9753):1670-81.
663. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Fye CL, Anderson JW, Elam MB, et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *N Engl J Med*. 1999;341(6):410-8.
664. Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) study. Secondary prevention by raising HDL cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease. *Circulation*. 2000;102(1):21-7.
665. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2002;360(9326):7-22.

666. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al; 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 Jul 1;63(25 Pt B):2889-934. Erratum in: *J Am Coll Cardiol*. 2014 Jul 1;63(25 Pt B):3024-5.
667. Frick MH, Elo O, Haapa K, Heinonen OP, Heinsalmi P, Helo P, et al. Helsinki Heart Study: primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *N Engl J Med*. 1987;317(20):1237-45.
668. Robins SJ, Collins D, Wittes JT, Papademetriou V, Deedwania PC, Schaefer EJ, et al. Relation of gemfibrozil treatment and lipid levels with major coronary events: VA-HIT: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2001;285(12):1585-91.
669. Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, Taskinen MR, et al; FIELD study investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366(9500):1849-61. Erratum in: *Lancet*. 2006;368(9545):1420.
670. Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR 3rd, Leiter LA, Linz P, et al; ACCORD Study Group. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010;362(17):1563-74. Erratum in: *N Engl J Med*. 2010;362(18):1748.
671. Haynes R, Jiang L, Hopewell JC, Li J, Chen F, Parish S, et al; HPS2-THRIVE Collaborative Group. HPS2-THRIVE randomized placebo-controlled trial in 25 673 high-risk patients of ER niacin/laropiprant: trial design, pre-specified muscle and liver outcomes, and reasons for stopping study treatment. *Eur Heart J*. 2013;34(17):1279-91.
672. Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, Chaitman BR, Desvignes-Nickens P, Koprowicz K, et al; AIM-HIGH Investigators. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med*. 2011;365(24):2255-67. Erratum in: *N Engl J Med*. 2012;367(2):189.
673. Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M, Grundy SM, Kastelein JJ, Komajda M, et al; ILLUMINATE Investigators. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. *N Engl J Med*. 2007;357(12):2109-22.
674. Schwartz GG, Olsson AG, Abt M, Ballantyne CM, Barter PJ, Brumm J, et al; dal-OUTCOMES Investigators. Effects of dalcetrapib in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2012;367(22):2089-99.
675. Eckel RH, Krauss RM. American Heart Association call to action: obesity as a major risk factor for coronary heart disease. *AHA Nutrition Committee*. *Circulation*. 1998;97(21):2099-100.
676. Purnell JQ, Knopp RH, Brunzell JD. Dietary fat and obesity. *Am J Clin Nutr*. 1999;70(1):108-10.
677. Rashid MN, Fuentes F, Touchon RC, Wehner PS. Obesity and the risk for cardiovascular disease. *Prev Cardiol*. 2003;6(1):42-7.
678. Guimarães AC. Sobrepeso e obesidade: fatores de risco cardiovascular: aspectos clínicos e epidemiológicos. *Hipertensão*. 2001;4(3):94-7.
679. Guimarães AC. Sobrepeso e obesidade: fatores de risco cardiovascular: aspectos clínicos e epidemiológicos. *Hipertensão*. 2001;3:94-7.
680. Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, Castelli WP. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation*. 1983;67(5):968-77.
681. Manson JE, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Rosner B, Monson RR, et al. A prospective study of obesity and risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med*. 1990;322(13):882-9.
682. Rimm EB, Stampfer MJ, Giovannucci E, Ascherio A, Spiegelman D, Colditz GA, et al. Body size and fat distribution as predictors of coronary heart disease among middle-aged and older US men. *Am J Epidemiol*. 1995;141(12):1117-27.
683. Dorn JM, Schisterman EF, Winkelstein W Jr, Trevisan M. Body mass index and mortality in a general population sample of men and women. The Buffalo Health Study. *Am J Epidemiol*. 1997;146(11):919-31.
684. Keil JE, Sutherland SE, Knapp RC, Lackland DT, Gazes PC, Tyroler HA. Mortality rates and risk factors for coronary disease in black as compared with white men and women. *N Engl J Med*. 1993;329(2):73-8.
685. Schulte H, Cullen P, Assmann G. Obesity, mortality and cardiovascular disease in the Munster Heart Study (PROCAM). *Atherosclerosis*. 1999;144(1):199-209.
686. Klein S, Allison DB, Heymsfield SB, Kelley DE, Leibel RL, Nonas C, et al. Waist circumference and cardiometabolic risk: a consensus statement from shaping America's health: Association for Weight Management and Obesity Prevention; NAASO, the Obesity Society; the American Society for Nutrition; and the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2007;30(6):1647-52.
687. Willett WC, Dietz WH, Colditz GA. Guidelines for healthy weight. *N Engl J Med*. 1999;341(6):427-34.
688. Grundy SM. Obesity, metabolic syndrome, and coronary atherosclerosis. *Circulation*. 2002;105(23):2696-8.
689. World Health Organization (WHO). Preventing and managing the global epidemic of obesity: Report of the World Health Organization. Consultation of obesity. Geneva; 1997.
690. Grundy SM, Cleeman JJ, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al; American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*. 2005;112(17):2735-52. Erratum in: *Circulation*. 2005;112(17):e298. *Circulation*. 2005;112(17):e297.
691. Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults--The Evidence Report. National Institutes of Health. *Obes Res*. 1998;6 Suppl 2:515-2095. Erratum in: *Obes Res*. 1998;6(6):464.
692. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 2002;106(25):3143-421.
693. Lemieux I, Pascot A, Couillard C, Lamarche B, Tchernof A, Almeras N, et al. Hypertriglyceridemic waist: a marker of the atherogenic metabolic triad (hyperinsulinemia; hyperapolipoprotein B; small, dense LDL) in men? *Circulation*. 2000;102(2):179-84.
694. Giannini SD, Santos RD, Fonseca FH, Noriguchi EH; Sociedade Brasileira de Cardiologia. III Diretrizes brasileiras sobre dislipidemias e diretriz de prevenção da aterosclerose. *Arq Bras Cardiol*. 2001;77(Suppl 3):1-48.
695. Snow V, Barry P, Fitterman N, Qaseem A, Weiss K; Clinical Efficacy Assessment Subcommittee of the American College of Physicians. Pharmacologic and surgical management of obesity in primary care: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2005;142(7):525-31.
696. Blair SN, Kohl HW 3rd, Barlow CE, Paffenbarger RS Jr, Gibbons LW, Macera CA. Changes in physical fitness and all-cause mortality. A prospective study of healthy and unhealthy men. *JAMA*. 1995;273(14):1093-8.
697. Fletcher G. *Cardiac vascular response to exercise*. Mount Kisco: Futura Publishing Company Inc; 1994.
698. Bouchard C, Tremblay A, Leblanc C, Lortie G, Savard R, Thériault G. A method to access energy expenditure in children and adults. *Am J Clin Nutr*. 1983;37(3):461-7.
699. Bratteby LE, Sandhagen B, Fan H, Samuelson G. A 7 day activity diary for assessment of daily energy expenditure validated by the doubly labelled water method in adolescents. *Eur J Clin Nutr*. 1997;51(9):585-91.

700. Cale L, Almond L. Children's activity levels: a review of studies conducted on British children. *Phys Educ Rev.* 1992;15(2):111-8.
701. Campos W, Stabelini Neto A, Bozza R, Ulbrich AZ, Bertin RL, Mascarenhas LP, et al. [Physical activity, lipid consumption and risk factors for atherosclerosis in adolescents]. *Arq Bras Cardiol.* 2010;94(5):601-6.
702. Gravina CF, Rosa RF, Franken RA, Freitas EV, Liberman A; Sociedade Brasileira de Cardiologia. II Diretrizes brasileiras em cardiogeriatría. *Arq Bras Cardiol.* 2010;95(3 supl 2):1-112.
703. Lloyd-Jones DM, Hong Y, Labarthe D, Mozaffarian D, Appel LJ, Van Horn L, et al; American Heart Association Strategic Planning Task Force and Statistics Committee. Defining and setting national goals of cardiovascular health promotion and disease reduction. AHA strategic impact goal through 2020 and beyond. *Circulation.* 2010;121(4):586-613.
704. Hambrecht R, Niebauer J, Marburger C, Grunze M, Kalberer B, Hauer K, et al. Various intensities of leisure time physical activity in patients with coronary artery disease: effects on cardiorespiratory fitness and progression of coronary atherosclerotic lesions. *J Am Coll Cardiol.* 1993;22(2):468-77.
705. Brown WJ, Pavey T, Bauman AE. Comparing population attributable risks for heart disease across the adult life span in women. *Br J Sports Med.* 2014 May 8. [Epub ahead of print].
706. Tran ZV, Weltman A. Differential effects of exercise on serum lipid and lipoprotein levels seen with changes in body weight. A meta-analysis. *JAMA.* 1985;254(7):919-24.
707. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al; INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet.* 2004;364(9438):937-52.
708. Myung SK, Ju W, Cho B, Oh SW, Park SM, Koo BK, et al; Korean Meta-Analysis (KORMA) Study Group. Efficacy of vitamin and antioxidant supplements in prevention of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open Access.* 2013;346:f10.
709. Martí-Carvajal AJ, Solà I, Lathyris D, Karakitsiou DE, Simancas-Racines D. Homocysteine-lowering interventions for preventing cardiovascular events. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Jan 31;1:CD006612.
710. Kaptoge S, Di Angelantonio E, Lowe G, Pepys MB, Thompson SG, Collins R, et al; Emerging Risk Factors Collaboration. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. *Lancet.* 2010;375(9709):132-40.
711. Smith SC Jr, Allen J, Blair SN, Bonow RO, Brass LM, Fonarow GC, et al; AHA/ACC, National Heart, Lung, and Blood Institute. AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47(10):2130-9.
712. Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto R, et al; Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet.* 2009;373(9678):1849-60.
713. Mehta SR, Bassand JP, Chrolavicius S, Diaz R, Eikelboom JW, Fox KA, et al; CURRENT-OASIS 7 Investigators. Dose comparisons of clopidogrel and aspirin in acute coronary syndromes. CURRENT-OASIS 7 Investigators. *N Engl J Med.* 2010;363(10):930-42. Erratum in: *N Engl J Med.* 2010;363(16):1585.
714. Silberman S, Neukirch-Stoop C, Steg PG. Rapid desensitization procedure for patients with aspirin hypersensitivity undergoing coronary stenting. *Am J Cardiol.* 2005;95(4):509-10.
715. Page NA, Schroeder WS. Rapid desensitization protocols for patients with cardiovascular disease and aspirin hypersensitivity in an era of dual antiplatelet therapy. *Ann Pharmacother.* 2007;41(1):61-7.
716. Rossini R, Angiolillo DJ, Musumeci G, Scuri P, Invernizzi P, Bass TA, et al. Aspirin desensitization in patients undergoing percutaneous coronary interventions with stent implantation. *Am J Cardiol.* 2008;101(6):786-9.
717. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet.* 1996;348(9038):1329-39.
718. Van Es RF, Jonker JJ, Verheugt FW, Deckers JW, Grobbee DE; Antithrombotics in the Secondary Prevention of Events in Coronary Thrombosis-2 (ASPECT-2) Research Group. Aspirin and coumadin after acute coronary syndromes (the ASPECT-2 study): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2002;360(9327):109-13.
719. Hurlen M, Abdelnoor M, Smith P, Erikssen J, Arnesen H. Warfarin, aspirin, or both after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2002;347(13):969-74.
720. The beta-blocker heart attack trial. beta-Blocker Heart Attack Study Group. *JAMA.* 1981;246(18):2073-4.
721. Timolol-induced reduction in mortality and reinfarction in patients surviving acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1981;304(14):801-7.
722. Hjalmarson A, Elmfeldt D, Herlitz J, Holmberg S, Malek I, Nyberg G, et al. Effect on mortality of metoprolol in acute myocardial infarction. A double-blind randomised trial. *Lancet.* 1981;2(8251):823-7.
723. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet.* 1999;353(9146):9-13.
724. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med.* 2000;342(3):145-53. Erratum in: *N Engl J Med.* 2000;342(10):748.
725. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *Lancet.* 2000;355(9200):253-9. Erratum in: *Lancet.* 2000;356(9232):860.
726. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet.* 2005;366(9493):1267-78.
727. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, Ganz P, Oliver MF, Waters D, et al. Atorvastatin for acute coronary syndromes. *JAMA.* 2001;286(5):533-5.
728. Effect of verapamil on mortality and major events after acute myocardial infarction (the Danish Verapamil Infarction Trial II--DAVIT II). *Am J Cardiol.* 1990;66(10):779-85.
729. The effect of diltiazem on mortality and reinfarction after myocardial infarction. The Multicenter Diltiazem Postinfarction Trial Research Group. *N Engl J Med.* 1988;319(7):385-92.
730. Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, Krane RJ, McKinlay JB. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Urol.* 1994;151(1):54-61.
731. Rampin O, Giuliano F. Central control of the cardiovascular and erection systems: possible mechanisms and interactions. *Am J Cardiol.* 2000;86(2A):19F-22F.
732. Meston CM. Sympathetic nervous system activity and female sexual arousal. *Am J Cardiol.* 2000;86(2A):30F-4F.
733. Bartlett JR. Physiologic response during coitus. *J Appl Physiol.* 1956;9:472.
734. Carmichael MS, Warburton VL, Dixen J, Davidson JM. Relationships among cardiovascular, muscular, and oxytocin responses during human sexual activity. *Arch Sex Behav.* 1994;23(1):59-79.
735. Exton NC, Truong TC, Exton MS, Wingenfeld SA, Leygraf N, Saller B, et al. Neuroendocrine response to film-induced sexual arousal in men and women. *Psychoneuroendocrinology.* 2000;25(2):187-99.
736. Hellerstein HK, Friedman EH. Sexual activity and the postcoronary patient. *Arch Intern Med.* 1970;125(6):987-99.
737. Nemeček ED, Mansfield L, Kennedy JW. Heart rate and blood pressure responses during sexual activity in normal males. *Am Heart J.* 1976;92(3):274-7.

738. Bohlen JG, Held JP, Sanderson MO, Patterson RP. Heart rate, rate-pressure product, and oxygen uptake during four sexual activities. *Arch Intern Med.* 1984;144(9):1745-8.
739. Muller JE, Mittleman A, Maclure M, Sherwood JB, Tofler GH. Triggering myocardial infarction by sexual activity. Low absolute risk and prevention by regular physical exertion. Determinants of Myocardial Infarction Onset Study Investigators. *JAMA.* 1996;275(18):1405-9.
740. Moller J, Ahlbom A, Hulting J, Diderichsen F, De FU, Reuterwall C, et al. Sexual activity as a trigger of myocardial infarction. A case-crossover analysis in the Stockholm Heart Epidemiology Programme (SHEEP). *Heart.* 2001;86(4):387-90.
741. Dahabreh IJ, Paulus JK. Association of episodic physical and sexual activity with triggering of acute cardiac events: systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2011;305(12):1225-33.
742. Levine GL, Steinke EE, Bakaeen FG, Bozkurt B, Cheitlin MD, Conti JB, et al. Sexual activity and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2012;125(8):1058-72.
743. Taylor HA Jr. Sexual activity and the cardiovascular patient: guidelines. *Am J Cardiol.* 1999;84(5B):6N-10N.
744. Papadopoulos C, Beaumont C, Shelley SI, Larrimore P. Myocardial infarction and sexual activity of the female patient. *Arch Intern Med.* 1983;143(8):1528-30.
745. Vacanti LJ, Caramelli B. [Age and psychologic disorders: variables associated to post-infarction sexual dysfunction]. *Arq Bras Cardiol.* 2005;85(2):110-4.
746. Lunelli RP, Rabello ER, Stein R, Goldmeier S, Moraes MA. Sexual activity after myocardial infarction: taboo or lack of knowledge? *Arq Bras Cardiol.* 2008;90(3):156-9.
747. Steinke EE, Jaarsma T, Barnason SA, Byrne M, Doherty S, Dougherty CM, et al. Sexual counseling for individuals with cardiovascular disease and their partners: a consensus document from the American Heart Association and the ESC Council on Cardiovascular Nursing and Allied Professions (CCNAP). *Circulation.* 2013;128(8):2075-96.
748. Drory Y, Kravetz S, Weingarten M. Comparison of sexual activity of women and men after a first acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2000;85(11):1283-7.
749. DeBusk R, Drory Y, Goldstein I, Jackson G, Kaul S, Kimmell SE, et al. Management of sexual dysfunction in patients with cardiovascular disease: recommendations of the Princeton Consensus Panel. *Am J Cardiol.* 2000;86(2A):62F-8F.
750. Kostis JB, Jackson G, Rosen R, Barrett-Connor E, Billups K, Burnett AL, et al. Sexual dysfunction and cardiac risk (the Second Princeton Consensus Conference). *Am J Cardiol.* 2005;96(2):313-21.
751. Goldstein I, Lue TF, Padma-Nathan H, Rosen RC, Steers WD, Wicker PA. Oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction. Sildenafil Study Group. *N Engl J Med.* 1998;338(20):1397-404.
752. Herrmann HC, Chang G, Klugherz BD, Mahoney PD. Hemodynamic effects of sildenafil in men with severe coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2000;342(22):1622-6.
753. Webb DJ, Freestone S, Allen MJ, Muirhead GJ. Sildenafil citrate and blood-pressure-lowering drugs: results of drug interaction studies with an organic nitrate and a calcium antagonist. *Am J Cardiol.* 1999;83(5A):21C-8C.
754. Halcox JP, Nour KR, Zalos G, Mincemoyer RA, Waclawiw M, Rivera CE, et al. The effect of sildenafil on human vascular function, platelet activation, and myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40(7):1232-40.
755. Kloner RA. Cardiovascular effects of the 3 phosphodiesterase-5 inhibitors approved for the treatment of erectile dysfunction. *Circulation.* 2004;110(19):3149-55.
756. Cheitlin MD, Hutter AM Jr, Brindis RC, Ganz P, Kaul S, Russell RO Jr, et al. ACC/AHA expert consensus document. Use of sildenafil (Viagra) in patients with cardiovascular disease. American College of Cardiology/American Heart Association. *J Am Coll Cardiol.* 1999;33(1):273-82.
757. Morales A, Gingell C, Collins M, Wicker PA, Osterloh IH. Clinical safety of oral sildenafil citrate (VIAGRA) in the treatment of erectile dysfunction. *Int J Impot Res.* 1998;10(2):69-74.
758. DeBusk RF, Pepine CJ, Glasser DB, Shpilsky A, DeRiesthal H, Sweeney M. Efficacy and safety of sildenafil in men with erectile dysfunction and stable coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 2004;93(2):147-53.
759. Franklin BA, Kahn JK. Delayed progression or regression of coronary atherosclerosis with intensive risk factor modification: effects of diet, drugs, and exercise. *Sports Med.* 1996;22(5):306-20.
760. Meneghelo R, Fuchs A, Hossri C, Mastrocolla L, Büchler R. Prevenção secundária da doença arterial coronária pela atividade física. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo.* 2005;15(2):130.
761. Arena R, Williams M, Forman DE, Calralin LP, Coke L, Myers J, et al; American Heart Association Exercise, Cardiac Rehabilitation and Prevention Committee of the Council on Clinical Cardiology, Council on Epidemiology and Prevention, and Council on Nutrition, Physical Activity, and Prevention. Increasing referral and participation rates to outpatient cardiac rehabilitation: the valuable role of health care professionals in the inpatient and home health settings, a science advisory from the American Heart Association. *Circulation.* 2012;125(10):1321-9.
762. Casella-Filho A, Chagas AC, Maranhão RC, Trombetta IC, Cesena FH, Silva VM, et al. Effect of exercise training on plasma levels and functional properties of high-density lipoprotein cholesterol in the metabolic syndrome. *Am J Cardiol.* 2011;107(8):1168-72.
763. Chorayeb N, Dioguardi GS. Tratado de cardiologia do exercício e do esporte. São Paulo: Atheneu; 2006.
764. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Primeiro consenso nacional de reabilitação cardiovascular (fase crônica). *Arq Bras Cardiol.* 1997;69(4):267-91.
765. Leon AS, Franklin BA, Costa F, Balady GJ, Berra KA, Stewart KJ, et al. Cardiac rehabilitation and secondary prevention of coronary heart disease: an American Heart Association scientific statement from the Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention) and the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism (Subcommittee on Physical Activity), in collaboration with the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation. *Circulation.* 2005;111(3):369-76.
766. Benetti M, de Araujo MC, dos Santos RZ. Cardiorespiratory fitness and quality of life at different exercise intensities after myocardial infarction. *Arq Bras Cardiol.* 2010;95(3):399-404.
767. Berry JR, da Cunha AB. Assessment of the effects of cardiac rehabilitation in patients post myocardial infarction. *Rev Bras Cardiol.* 2010;23(2):101-10.
768. DeBusk RF, Haskell W. Symptom-limited vs heart-rate-limited exercise testing soon after myocardial infarction. *Circulation.* 1980;61(4):738-43.
769. Campeau L, Enjalbert M, Lesperance J, Bourassa MG, Kwitrovich P Jr, Wacholder S, et al. The relation of risk factors to the development of atherosclerosis in saphenous-vein bypass grafts and the progression of disease in the native circulation. A study 10 years after aortocoronary bypass surgery. *N Engl J Med.* 1984;311(21):1329-32.
770. Hamalainen H, Luurila OJ, Kallio V, Knuts LR, Aistila M, Hakkila J. Long-term reduction in sudden deaths after a multifactorial intervention programme in patients with myocardial infarction: 10-year results of a controlled investigation. *Eur Heart J.* 1989;10(1):55-62.
771. Stahle A, Mattsson E, Ryden L, Uden A, Nordlander R. Improved physical fitness and quality of life following training of elderly patients after acute coronary events. A 1 year follow-up randomized controlled study. *Eur Heart J.* 1999;20(20):1475-84.
772. Trovati M, Carta Q, Cavalot F, Vitali S, Banaudi C, Lucchina PG, et al. Influence of physical training on blood glucose control, glucose tolerance, insulin secretion, and insulin action in non-insulin-dependent diabetic patients. *Diabetes Care.* 1984;7(5):416-20.

773. Balady GJ, Williams MA, Ades PA, Bittner V, Comoss P, Foody JM, et al. Core components of cardiac rehabilitation/secondary prevention programs: 2007 update: a scientific statement from the American Heart Association Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention Committee, the Council on Clinical Cardiology; the Councils on Cardiovascular Nursing, Epidemiology and Prevention, and Nutrition, Physical Activity, and Metabolism; and the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation. *Circulation*. 2007;115(20):2675-82.
774. Borg G, Hassmen P, Lagerstrom M. Perceived exertion related to heart rate and blood lactate during arm and leg exercise. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*. 1987;56(6):679-85.
775. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Drazner MH, et al; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(16):e147-239.
776. Lavie CJ, Berra K, Arena R. Formal cardiac rehabilitation and exercise training programs in heart failure: evidence for substantial clinical benefits. *Cardiopulm Rehabil Prev*. 2013;33(4):209-11.
777. Balady GJ, Schick EC Jr, Weiner DA, Ryan TJ. Comparison of determinants of myocardial oxygen consumption during arm and leg exercise in normal persons. *Am J Cardiol*. 1986;57(15):1385-7.
778. Yazbek Jr P, Mastrocolla LE, Negrão CE. O exercício — preparação fisiológica, avaliação médica, aspectos especiais e preventivos: retorno à atividade física pós tratamento cardiológico. Rio de Janeiro: Atheneu; 2000.
779. Ghorayeb N, Costa RV, Castro I, Daher DJ, Oliveira Filho JA, Oliveira MA, et al. Diretriz em cardiologia do esporte e do exercício da Sociedade Brasileira de Cardiologia e da Sociedade Brasileira de Medicina do Esporte. *Arq Bras Cardiol*. 2013;100(1Supl.2):1-41.



